# RUBIN

# PRINCIPIOS DE PATOLOGÍA

7.ª EDICIÓN

EMANUEL RUBIN
HOWARD M. REISNER

booksmedicos.org

thePoint
Incluye contenido adicional en línea

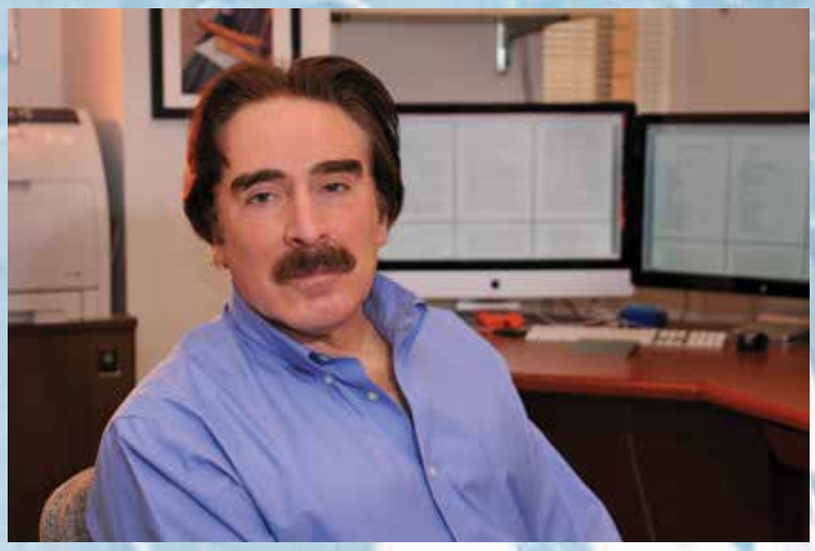
Wolters Kluwer

# Rubin y Strayer Patología

## FUNDAMENTOS CLINICOPATOLÓGICOS EN MEDICINA

7.ª EDICIÓN

Rubin7e9788416654505-FM.indd 1 11/10/16 17:36



**Editor: David S. Strayer, M.D., Ph.D.**

**Editor fundador y consultor: Emanuel Rubin, M.D.**

# Rubin y Strayer Patología

## FUNDAMENTOS CLINICOPATOLÓGICOS EN MEDICINA

7.ª EDICIÓN


EDITOR

**David S. Strayer, M.D., Ph.D.**

Professor of Pathology
Department of Pathology and Cell Biology
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

EDITOR FUNDADOR Y CONSULTOR

**Emanuel Rubin, M.D.**

Gonzalo Aponte Distinguished Professor of Pathology
Chairman Emeritus of the Department of Pathology and Cell Biology
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

EDITORES ASOCIADOS

**Jeffrey E. Saffitz, M.D., Ph.D.**

Mallinckrodt Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chairman, Department of Pathology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

**Alan L. Schiller, M.D.**

Professor and Chairman
Department of Pathology
John A. Burns School of Medicine
University of Hawaii
Honolulu, Hawaii


booksmedicos.org


Wolters Kluwer

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Wolters Kluwer

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Av. Carrilet, 3, 9.ª planta – Edificio D
Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: consultas@wolterskluwer.com

*Traducción de esta 7.ª edición*
**Dra. Diana Jiménez González**
Especialista en Ginecología y Obstetricia, Subespecialista en Medicina Materno-Fetal,
Hospital Médica Sur Lomas

**Mauricio Federico Becker D'Acosta**

*Traducción de la 6.ª edición*
**Héctor Raúl Planas González**
**José Gabriel Pérez Rendón**
**Gabriela Enríquez Cotera**

*Revisión científica*
**Dra. Oralia Barboza Quintana**
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León

**Dra. Ana Graciela Puebla Mora**
Médico anatomopatólogo, Posgrado en Patología Oncológica, Profesor docente tiempo completo
Departamento de Microbiología y Patología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

**Dr. Javier Aragón Robles**
Jefe del Departamento de tercer año, Coordinador de la asignatura Anatomía Patológica I y II
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

**Dr. Jesús Alberto Cortez Hernández**
Médico anatomopatólogo, egresado del Centro Médico Nacional la Raza, IMSSS, UNAM. Maestría en Docencia en Ciencias de la Salud,
Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS), Jefe del Departamento de Patología del Hospital de la Mujer de Culiacán Sinaloa,
de la Secretaria de Salud (SSA), Responsable académico de la asignatura de Embriología en la Universidad Autónoma de Sinaloa

**Dra. Laura Chávez Macías**
Profesor titular de Neuropatología en la UNAM, Profesor titular de Patología de la Facultad de Medicina de la UNAM,
Médico especialista en Patología en el Hospital General de México, Jefe de Neuropatología

*Dirección editorial:* Carlos Mendoza
*Editora de desarrollo:* Núria Llavina
*Gerente de mercadotecnia:* Juan Carlos García
*Composición:* Alfonso Romero López/Elizabeth Vargas López
*Diseño de portada:* por Sonia Bocharán
*Impresión:* C&C Offset-China/Printed in China

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

**Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)**
Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.
Copyright de la edición en español © 2017 Wolters Kluwer

ISBN edición en español: 978-84-16654-50-5

Depósito legal: M-28892-2016

Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Rubin's Pathology. Clinicopathologic Foundations of Medicine*, 7th edition,
de Emanuel Rubin y David S. Strayer, publicada por Wolters Kluwer

Copyright © 2015 Wolters Kluwer

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ISBN edición original: 978-1-4511-8390-0

# DEDICATORIA

*Dedicamos este libro a nuestras esposas y familias, cuya tolerancia, amor y apoyo nos sustentaron durante esta iniciativa; a nuestros colaboradores, de quienes hemos aprendido tanto; a los autores de los capítulos, sin ellos no hubiera sido posible hacer esta nueva edición, y a los estudiantes de todo el mundo, de cuya curiosidad y energía depende el futuro de la ciencia médica.*

*Esta 7.ª edición también está especialmente dedicada a la memoria del Dr. Raphael Rubin, M.D., que fue editor asociado de la 4.ª edición y coeditor en las ediciones 5.ª y 6.ª. No existen palabras para expresar nuestra felicidad por formar parte de nuestras vidas o nuestros sentimientos de pérdida por su muerte prematura. Le estamos muy agradecidos por su valentía y gracia ante una enfermedad terrible y por su bondad intrínseca, que impregnaba todo lo que hacía.*

Rubin7e9788416654505-FM.indd 5 11/10/16 17:37

# COLABORADORES


**Ronnie Abraham, MD**
Department of Pathology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

**Michael F. Allard, MD**
Professor of Pathology and Laboratory Medicine
University of British Columbia
Cardiovascular Pathologist
Department of Pathology and Laboratory Medicine
The iCAPTURE Centre
St. Paul's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canada

**Mary Beth Beasley, MD**
Associate Professor of Pathology
Mount Sinai Medical Center
New York, New York

**Thomas W. Bouldin, MD**
Professor of Pathology and Laboratory Medicine
Chair for Faculty and Trainee Development
University of North Carolina at Chapel Hill
Director of Neuropathology
McLendon Clinical Laboratories
University of North Carolina Hospitals
Chapel Hill, North Carolina

**Linda A. Cannizzaro, PhD**
Professor of Pathology
Albert Einstein College of Medicine
Director of Cytogenetics
Montefiore Medical Center
Bronx, New York

**Diane L. Carlson, MD**
Assistant Attending
Department of Pathology
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

**Emily Y. Chu, MD, PhD**
Department of Dermatology
Hospital of the University of Pennsylvania
Perelman Center for Advanced Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

**Philip L. Cohen, MD**
Professor of Medicine
Temple University School of Medicine
Chief, Section of Rheumatology
Temple University Hospital
Philadelphia, Pennsylvania

**Ivan Damjanov, MD, PhD**
Professor of Pathology
The University of Kansas School of Medicine
Pathologist
Department of Pathology
University of Kansas Medical Center
Kansas City, Kansas

**Jeffrey M. Davidson, PhD**
Professor of Pathology
Vanderbilt University School of Medicine
Senior Research Career Scientist
Medical Research Service
Veterans Affairs Tennessee Valley Healthcare System
Nashville, Tennessee

**Elizabeth G. Demicco, MD, PhD**
Assistant Professor of Pathology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
Pathologist
Mount Sinai Hospital
New York, New York

**Alina Dulau Florea, MD**
Assistant Professor of Pathology
Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

**David E. Elder, MD, ChB, FRCPA**
Professor of Pathology and Laboratory Medicine
University of Pennsylvania School of Medicine
Director of Anatomic Pathology
Hospital of the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

**Gregory N. Fuller, MD, PhD**
Professor of Pathology
Chief of Neuropathology
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas

**Roberto A. Garcia, MD**
Assistant Professor of Pathology
Mount Sinai School of Medicine
Chief of Orthopaedic and Soft Tissue Pathology
Mount Sinai Hospital
New York, New York

**J. Clay Goodman, MD**
Professor of Pathology and Neurology
Walter Henrick Moursund Chair in Neuropathology
Associate Dean of Undergraduate Medical Education
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

**Avrum I. Gotlieb, MD, CM, FRCP**
Professor of Laboratory Medicine and Pathology
University of Toronto
Staff Pathologist
Laboratory Medicine Program
University Health Network
Toronto, Ontario, Canada

**Leana A. Guerin, MD**
Assistant Professor of Pathology
University of Iowa Hospitals and Clinics
Iowa City, Iowa




Rubin7e9788416654505-FM.indd 6 11/10/16 17:37

**Philip N. Hawkins, PhD, FRCP, FRCPath, FMedSci**
Professor of Medicine
Centre for Amyloidosis and Acute Phase Proteins
University College London Medical School
Head, National Amyloidosis Centre
Royal Free Hospital
London, England, United Kingdom

**Kendra Iskander, MD**
Department of Surgery
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

**J. Charles Jennette, MD**
Brinkhous Distinguished Professor and Chair of Pathology and Laboratory Medicine
University of North Carolina, School of Medicine
Chief of Service
Department of Pathology and Laboratory Medicine
University of North Carolina Hospitals
Chapel Hill, North Carolina

**Sergio A. Jimenez, MD**
Professor and Co-Director
Jefferson Institute of Molecular Medicine
Director of Connective Tissue Diseases
Director of Scleroderma Center
Department of Dermatology and Cutaneous Biology
Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

**Lawrence C. Kenyon, MD, PhD**
Associate Professor of Pathology, Anatomy and Cell Biology
Thomas Jefferson University
Pathologist and Neuropathologist
Department of Pathology, Anatomy and Cell Biology
Thomas Jefferson University Hospital
Philadelphia, Pennsylvania

**Michael J. Klein, MD**
Professor of Pathology and Laboratory Medicine
Weill Medical College of Cornell University
Pathologist-in-Chief and Director of Pathology and Laboratory Medicine
Hospital for Special Surgery
New York, New York

**David S. Klimstra, MD**
Chief of Surgical Pathology
Department of Pathology
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

**Gordon K. Klintworth, MD, PhD**
Professor of Pathology
Joseph A.C. Wadsworth Research Professor of Ophthalmology
Duke University
Durham, North Carolina

**Shauying Li, MD**
Assistant Professor
Department of Pathology, Microbiology and Immunology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

**Amber Chang Liu, MSc**
Harvard Medical School
Resident Physician
Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

**David Benner Lombard, MD, PhD**
Assistant Professor of Pathology
Department of Pathology and Institute of Gerontology
Staff Pathologist
Department of Pathology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

**Peter A. McCue, MD**
Professor of Pathology
Thomas Jefferson University
Director of Anatomic Pathology
Thomas Jefferson University Hospital
Philadelphia, Pennsylvania

**Bruce McManus, MD, PhD, FRSC**
Professor of Pathology and Laboratory Medicine
University of British Columbia
Director, Providence Heart and Lung Institute
St. Paul's Hospital
Vancouver, British Columbia, Canada

**Maria J. Merino, MD**
Chief of Translational Pathology
Department of Pathology
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

**Marc S. Micozzi, MD, PhD**
Private Practice, Forensic Medicine
Policy Institute for Integrative Medicine
Bethesda, Maryland

**Frank Mitros, MD**
Frederic W. Stamler Professor
Department of Pathology
University of Iowa
Iowa City, Iowa

**Anna Marie Mulligan, MB, MSc, FRCPath**
Assistant Professor of Laboratory Medicine and Pathobiology
University of Toronto
Anatomic Pathologist
Department of Laboratory Medicine
St. Michael's Hospital
Toronto, Ontario, Canada

**Hedwig S. Murphy, MD, PhD**
Associate Professor of Pathology
University of Michigan
Staff Pathologist
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Veterans Affairs Ann Arbor Health System
Ann Arbor, Michigan

**George L. Mutter, MD**
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Pathologist
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

**Frances P. O'Malley, MB, FRCPC**
Professor of Laboratory Medicine and Pathobiology
University of Toronto
Staff Pathologist
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Mount Sinai Hospital
Toronto, Ontario, Canada

**Jaime Prat, MD, PhD, FRCPath**
Professor of Pathology
Director of Pathology
Autonomous University of Barcelona
Director of Pathology
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona, Spain

**Daniel G. Remick, MD**
Chair and Professor, Department of Pathology and Laboratory Medicine
Boston University School of Medicine
Chief of Pathology, Department of Pathology and Laboratory Medicine
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

**Emanuel Rubin, MD**
Gonzalo Aponte Distinguished Professor of Pathology
Chairman Emeritus of the Department of Pathology and Cell Biology
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

**Jeffrey E. Saffitz, MD, PhD**
Mallinckrodt Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chairman, Department of Pathology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

**Alan L. Schiller, MD**
Professor and Chairman
Department of Pathology
John A. Burns School of Medicine
University of Hawaii
Honolulu, Hawaii

**David A. Schwartz, MD, MSHyg, FCAP**
Pathologist
Atlanta, Georgia

**Gregory C. Sephel, PhD**
Associate Professor of Pathology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

**Elias S. Siraj, MD**
Associate Professor of Medicine
Section of Endocrinology
Temple University School of Medicine
Program Director, Endocrinology Fellowship
Temple University Hospital
Philadelphia, Pennsylvania

**Edward B. Stelow, MD**
Associate Professor of Pathology
University of Virginia
Charlottesville, Virginia

**Arief A. Suriawinata, MD**
Associate Professor of Pathology
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire
Section Chief of Anatomic Pathology
Dartmouth-Hitchcock Medical Center
Lebanon, New Hampshire

**Swan N. Thung, MD**
Professor of Pathology
Mount Sinai School of Medicine
Director, Division of Liver Pathology
Mount Sinai Medical Center
New York, New York

**William D. Travis, MD**
Professor of Pathology
Weill Medical College of Cornell University
Attending Thoracic Pathologist
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

**Riccardo Valdez, MD**
Assistant Professor of Pathology
Section Head, Hematopathology
Department of Laboratory Medicine and Pathology
Mayo Clinic
Scottsdale, Arizona

**Jeffrey S. Warren, MD**
Aldred S. Warthin Endowed Professor of Pathology
Director, Division of Clinical Pathology
University of Michigan Medical School
University of Michigan Hospitals
Ann Arbor, Michigan

**Kevin Jon Williams, MD**
Professor of Medicine
Chief, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

**Robert Yanagawa, MD, PhD**
Division of Cardiac Surgery
University of Toronto, Faculty of Medicine
Toronto, Ontario, Canada

**Mary M. Zutter, MD**
Professor of Pathology and Cancer Biology
Vanderbilt University
Director of Hematopathology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

# PREFACIO

Los estudiantes y profesores tienen funciones y necesidades complementarias en el proceso educativo. Este libro está destinado a facilitar el aprendizaje de la patología como un fundamento de la medicina clínica, a los estudiantes modernos de medicina y a ayudar a los profesores en su enseñanza.

Han sucedido muchas cosas que han cambiado lo que se enseña y cómo se enseña a los estudiantes de medicina. Esta se está transformando rápidamente, en parte por el ritmo del avance científico, y en parte por el mundo que nos rodea. Estas fuerzas reconfiguran el objeto de la materia y la forma en que se presenta. También nos obligan a considerar cuidadosamente lo que esperamos que deben dominar los estudiantes de medicina.

Por lo tanto, el propósito de este libro es enseñar patología y la patogenia de la enfermedad a los estudiantes de medicina. No está dirigido a los residentes o a los becarios de patología, ni a los científicos de laboratorio. ***Nuestra meta es que los futuros profesionales de medicina como cardiólogos, pediatras, geriatras, y así sucesivamente, estén preparados para sus especialidades, no para la nuestra.*** Hacemos esto al ayudarles a comprender cómo ocurren las enfermedades y la forma en que aparecen. Esperamos proporcionar una base sobre la que los futuros médicos de todas las especialidades puedan construir una sensación de emoción para los avances médicos que aún están por venir.

Quizás el reto más difícil al que nos enfrentamos al preparar este libro de texto, aunque al mismo tiempo el más importante, es determinar lo que no debería ser resaltado, es decir, lo que debe ser reservado para libros más especializados en bioquímica, biología molecular, las subespecialidades de patología y otras. A pesar de que tratamos de evitar las superficialidades como las hipótesis no demostradas, los debates abstractos, las minucias médicas y los detalles sobre los experimentos científicos que llenan otros libros de texto, la cantidad de información sigue siendo abrumadora. Por lo tanto, hemos aplicado un filtro a lo largo del libro, una pregunta que formulamos tanto para escribir nuestros propios capítulos (capítulos 1, 5 y 8) y para editar el trabajo de nuestros excelentes colaboradores: ¿Qué es lo que los estudiantes de medicina *necesitan* saber para ser buenos doctores, para prepararlos para una vida de aprendizaje profesional y para entender cómo los avances de las ciencias médicas afectarán a sus pacientes?

Hacemos hincapié en la interrelación de muchas disciplinas médicas. Los textos tradicionales de patología tienen una sección de principios básicos, seguido de una sección que, a su vez, cubre cada uno de los muchos órganos. Esto ya no es suficiente. Muchos procesos y enfermedades afectan a múltiples sistemas orgánicos y se comprenden y enseñan mejor como tal. No es suficiente, por ejemplo, describir solamente el envejecimiento como una serie de efectos separados en las células de un cultivo, en el cerebro o en el sistema cardiovascular. Según la experiencia personal, podemos dar fe que el envejecimiento, además de la sabiduría algo dudosa que algunas personas piensan que lo acompaña, afecta a casi todo lo que una persona hace y puede hacer. Su impacto en un sistema orgánico está indisolublemente ligado a sus efectos sobre el resto. Este, y procesos similares que afectan a múltiples sistemas orgánicos, se abordan mejor en el contexto de una persona completa, no de órganos individuales.

En consecuencia, hemos añadido una nueva sección sobre las condiciones sistémicas: procesos que afectan al ser humano completo, no sólo a sus riñones, pulmones o articulaciones. Estos incluyen nuevos capítulos sobre el envejecimiento (capítulo 10), enfermedades autoinmunitarias (capítulo 11), sepsis (capítulo 12) y embarazo (capítulo 14), además de amiloidosis (capítulo 15) y obesidad, diabetes y síndrome metabólico (capítulo 13), que aparecieron en las ediciones pasadas. Estos están entre algunos de los procesos más importantes que los doctores tendrán que comprender al tratar a sus pacientes. Estas presentaciones integradas deben facilitar mucho cómo se enseñan estos temas y, con suerte, cómo asimilarlos. Los capítulos específicos sobre los órganos aún cubren las manifestaciones respectivas de estos procesos.

Por lo tanto, para este libro es fundamental comprender los procesos sistémicos y nuestro enfoque para presentar la patología. La patología no sólo es una recopilación de hechos aislados y engorrosos, o vías incomprensibles y enigmáticas que deben ser memorizadas y olvidadas rápidamente. Es el drama de la fragilidad y mortalidad humana, que presentamos en forma de conceptos para comprender y principios para aplicar.

También incluimos un nuevo capítulo, que a nuestro juicio añade emoción al estudio de la patología: patología en investigación forense. Además, esto ilustra la relevancia y la complejidad de la patología, ya que se conecta con la atención del paciente y se relaciona con el mundo fuera de la medicina.

En general, la educación está cambiando. Los libros de textos impresos tradicionales se están sustituyendo por los textos que pueden verse en dispositivos portátiles como tablets. Estos dispositivos versátiles ofrecen muchas más oportunidades para el aprendizaje interactivo, como las autoevaluaciones, las ilustraciones animadas, la microscopía virtual, la creación de redes y muchas más. Muchos de estos auxiliares son parte del paquete de instrucciones que hay al principio de este libro. Debido a que los estudiantes se han vuelto cada vez más sofisticados y exigentes, nuestras presentaciones abarcan toda la gama de ayudas para la enseñanza y se basan en el principio de que la patología y la patogenia son inseparables y fundamentales para toda la medicina clínica.

Estos complementos de enseñanza subrayan el hecho de que ***el verdadero desafío consiste en identificar qué deben entender los estudiantes y luego decidir la mejor manera de facilitar su comprensión,*** y no de aplicar el número máximo de accesorios electrónicos (o de otro tipo) o usar estas herramientas para añadir más datos a las cantidades de información que ya agobian a los estudiantes. Considerando lo que un buen doctor debe comprender, y los límites del tiempo y energía de los estudiantes, no hemos tratado de ser exhaustivos y hemos preferido ser útiles.

En consecuencia, esta nueva edición es muy diferente de sus predecesoras. La reorganización de este libro de texto, como se ha descrito anteriormente, es un intento de ayudar a los estudiantes a aprender los problemas complejos de la medicina moderna de una manera más unificada. Muchos capítulos se han vuelto a escribir o se han revisado de forma exhaustiva. Este objetivo está ejemplificado con la participación de autores nuevos que se han unido a los maravillosos autores de los capítulos 6, 10, 11, 12, 14, 19, 20, 26, 28 y 34, cuyas contribuciones continuas siguen siendo muy valiosas. El trabajo diligente y desinteresado de todos estos autores es la columna vertebral de este libro.

Hacemos hincapié en lo que se entiende pero también se describen los límites de nuestro conocimiento actual. Con suerte, las mentes curiosas encontrarán en este libro de texto un trampolín para una exploración más profunda, y los estudiantes y colegas compartirán la emoción del descubrimiento que hemos tenido la suerte de experimentar en nuestra educación y carreras.



Rubin7e9788416654505-FM.indd 9 11/10/16 17:37

¿Cuál es el papel de un libro de texto en una época en que la mayoría de los cursos de la escuela de medicina preparan sus propios programas de estudio, cuando la información en línea y otros recursos están disponibles en abundancia para los estudiantes y cuando muchos profesores pueden sentir que su tiempo y energía se invierten de manera más rentable en otras actividades? Este volumen fue diseñado para reunir expertos de todo el mundo, para que presentaran a los estudiantes un conocimiento profundo pero digerible sobre cómo se producen las enfermedades y para proporcionar al profesorado un programa educativo que facilitara la instrucción. *Rubin y Strayer. Patología: Fundamentos clinicopatológicos en medicina* se caracteriza por su homogeneidad estilística y su legibilidad, su sorprendente presentación visual, su enfoque en la relevancia clínica de todo el material presentado, la dedicación de sus autores para mantener actualizado el material y el deseo de todo el equipo de producción de proporcionar material de texto y auxiliar educativos que ayudan a los estudiantes a aprender y a los maestros a enseñar. Pensamos que la determinación para alcanzar estas metas es una contribución importante para la educación médica que solamente puede ser proporcionada en este formato.

Este es el 25 aniversario de la primera edición de este libro, y la ocasión se presta para relatar una de las anécdotas más divertidas de nuestras ediciones anteriores. Por lo tanto, recordamos que el autor de un capítulo para la primera edición había preparado elaboradas figuras hechas a mano que estaban listas para ser enviadas al ilustrador con el fin de que las reprodujera. Una noche se quedó dormido en el sofá, con sus preciosas ilustraciones esparcidas en el suelo a su alrededor. Daba la casualidad que en ese momento estaba entrenando a un nuevo cachorro para ir al baño en hojas de periódico. Inconsciente del significado de estas ilustraciones, el cachorro las utilizó tal como se le había enseñado. Cuando el autor despertó, limpió el resultado del entrenamiento de su perro de las hojas de papel y nos las envió. ¡Imagínense nuestra perplejidad cuando recibimos una funda de papeles decorados con manchas marrones de origen desconocido! Nos enteramos de la razón más tarde.

Por último, recordamos con humildad y profundo afecto a Raphael Rubin, el coeditor anterior de *Patología de Rubin.* Su muerte en septiembre de 2011, a los 55 años, fue una pérdida profesional y personal incalculable para nosotros. Hemos tratado de recordar a Raph en nuestra dedicatoria de esta 7.ª edición. Él está con nosotros en nuestros corazones, y confiamos en que esta nueva edición lo habría hecho sentir orgulloso.

*David S. Strayer, M.D., Ph.D.*
*Emanuel Rubin, M.D.*
*Philadelphia, 2014*

# AGRADECIMIENTOS

Mucha gente dedicada, demasiado numerosos para nombrarlos a todos, nos proporcionó la lucidez que ha hecho posible esta 7.ª edición de *Rubin y Strayer. Patología: Fundamentos clinicopatológicos en medicina.* Los editores queremos agradecer especialmente al personal de administración y de la editorial Lippincott Williams & Wilkins, en particular a Sirkka Howes y Stacey Sebring, las cuales nos animaron y nos dieron su apoyo durante todas las fases de esta obra. No sólo nos han conmovido enormemente en el plano personal, sino que también han sido claves para la publicación satisfactoria de este texto y sus anexos.

También queremos dar las gracias a los colaboradores por su contribución en la escritura de las ediciones anteriores y a quienes nos enviaron sugerencias e ideas para la edición actual.

Stuart A. Aaronson
Mohammad Alomari
Adam Bagg
Karoly Balogh
Sue Bartow
Douglas P. Bennett
Marluce Bibbo
Hugh Bonner
Patrick J. Buckley
Stephen W. Chensue
Daniel H. Connor
Jeffrey Cossman
John E. Craighead
Mary Cunnane
Giulia DeFalco
Hormuz Ehya
Joseph C. Fantone
John L. Farber
Kevin Furlong
Antonio Giordano
Barry J. Goldstein
Stanley R. Hamiliton
Terrence J. Harrist
Arthur P. Hays
Steven K. Herrine
Serge Jabbour
Robert B. Jennings
Kent J. Johnson
Anthony A. Killeen
Robert Kisilevsky
William D. Kocher
Robert J. Kurman
Ernest A. Lack
Antonio Martinez-Hernandez
Steven McKenzie
Wolfgang J. Mergner
Victor J. Navarro
Adebeye O. Osunkoya
Juan Palazzo
Stephen Peiper
Robert O. Peterson
Roger J. Pomerantz
Martha Quezado
Timothy R. Quinn
Stanley J. Robboy
Brian Schapiro
Roland Schwarting
Stephen M. Schwartz
Benjamin H. Spargo
Charles Steenbergen, Jr.
Craig A. Storm
Steven L. Teitelbaum
Ann D. Thor
John Q. Trojanowski
Benjamin F. Trump
Beverly Y. Wang
Jianzhou Wang
Bruce M. Wenig



Rubin7e9788416654505-FM.indd 11 11/10/16 17:37

booksmedicos.org

# ÍNDICE DE CAPÍTULOS

*Colaboradores vi*
*Prefacio ix*
*Agradecimientos xi*

## MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD

CAPÍTULO 1
**Adaptación, lesión y muerte celular 3**
*David S. Strayer, Emanuel Rubin*

CAPÍTULO 2
**Inflamación 55**
*Hedwig S. Murphy*

CAPÍTULO 3
**Reparación, regeneración y fibrosis 95**
*Gregory C. Sephel, Jeffrey M. Davidson*

CAPÍTULO 4
**Inmunopatología 131**
*Jeffrey S. Warren, David S. Strayer*

CAPÍTULO 5
**Neoplasia 169**
*David S. Strayer, Emanuel Rubin*

CAPÍTULO 6
**Trastornos del desarrollo y de origen genético 243**
*Linda A. Cannizzaro*

CAPÍTULO 7
**Trastornos hemodinámicos 299**
*Bruce M. McManus, Michael F. Allard, Robert Yanagawa*

CAPÍTULO 8
**Patología ambiental y nutricional 327**
*David S. Strayer, Emanuel Rubin*

CAPÍTULO 9
**Enfermedades infecciosas y parasitarias 367**
*David A. Schwartz*

## PATOGENIA DE LOS TRASTORNOS SISTÉMICOS

CAPÍTULO 10
**Envejecimiento 477**
*David Lombard*

CAPÍTULO 11
**Enfermedades sistémicas autoinmunitarias 487**
*Philip L. Cohen, Jeffrey Warren, Sergio A. Jimenez*

CAPÍTULO 12
**Sepsis 505**
*Kendra Iskander, David S. Strayer, Daniel Remick*

CAPÍTULO 13
**Obesidad y diabetes mellitus 515**
*Kevin Jon Williams, Elias S. Siraj*

CAPÍTULO 14
**La patología del embarazo 535**
*David A. Schwartz*

CAPÍTULO 15
**Las amiloidosis 563**
*Philip Hawkins*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-FM.indd 12 11/10/16 17:37

booksmedicos.org

## ENFERMEDADES DE LOS SISTEMAS DE ÓRGANOS INDIVIDUALES

CAPÍTULO 16
**Vasos sanguíneos 577**
*Avrum I. Gotlieb, Amber Liu*

CAPÍTULO 17
**El corazón 621**
*Jeffrey E. Saffitz*

CAPÍTULO 18
**Aparato respiratorio 679**
*Mary Beth Beasley, William D. Travis*

CAPÍTULO 19
**El aparato digestivo 751**
*Leana Guerin, Frank Mitros*

CAPÍTULO 20
**El hígado y el sistema de vías biliares 825**
*Arief A. Suriawinata, Swan N. Thung*

CAPÍTULO 21
**El páncreas 887**
*David S. Klimstra, Edward B. Stelow*

CAPÍTULO 22
**El Riñón 903**
*J. Charles Jennette*

CAPÍTULO 23
**Vías urinarias inferiores y sistema reproductor masculino 959**
*Ivan Damjanov, Peter A. McCue*

CAPÍTULO 24
**Sistema reproductor femenino y peritoneo 995**
*George L. Mutter, Jaime Prat*

CAPÍTULO 25
**La mama 1053**
*Anna Marie Mulligan, Frances P. O'Malley*

CAPÍTULO 26
**Hematopatología 1079**
*Riccardo Valdez, Mary Zutter, Shauying Li, Alina Dulau Florea*

CAPÍTULO 27
**El sistema endocrino 1173**
*Maria J. Merino*

CAPÍTULO 28
**La piel 1219**
*Ronnie M. Abraham, Emily Y. Chu, David E. Elder*

CAPÍTULO 29
**Cabeza y cuello 1275**
*Diane L. Carlson*

CAPÍTULO 30
**Huesos, articulaciones y tejido blando 1305**
*Roberto A. Garcia, Elizabeth G. Demicco, Michael J. Klein, Alan L. Schiller*

CAPÍTULO 31
**Músculo esquelético y sistema nervioso periférico 1381**
*Lawrence C. Kenyon, Thomas W. Bouldin*

CAPÍTULO 32
**El sistema nervioso central 1413**
*Gregory N. Fuller, J. Clay Goodman*

CAPÍTULO 33
**El ojo 1503**
*Gordon K. Klintworth*

CAPÍTULO 34
**Patología forense 1525**
*Marc S. Micozzi*

**Agradecimientos figuras 1533**
**Índice alfabético de materias 1535**

booksmedicos.org

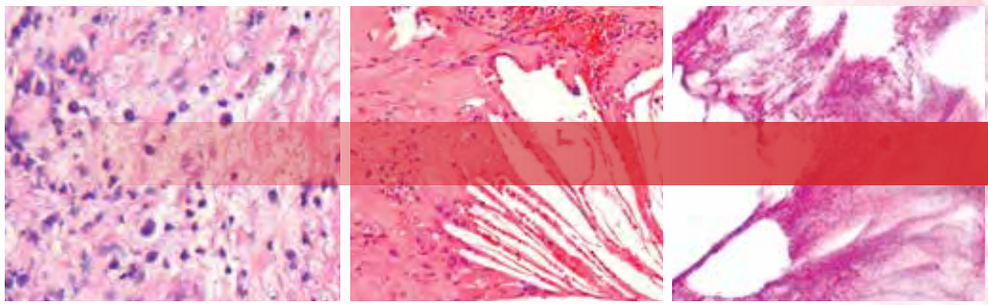
Rubin7e9788416654505-FM.indd 13 11/10/16 17:37

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-FM.indd 14 11/10/16 17:37

booksmedicos.org



SECCIÓN I

# Mecanismos de la enfermedad

booksmedicos.org

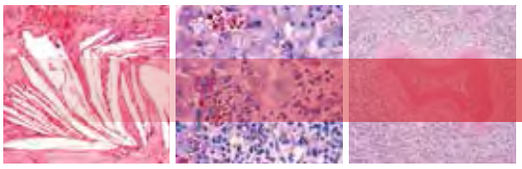
Rubin7e9788416654505-CH001.indd 1 10/19/16 9:15 PM

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 2 10/19/16 9:15 PM

booksmedicos.org



1

# Adaptación, lesión y muerte celular

David S. Strayer ■ Emanuel Rubin

**MECANISMOS Y MORFOLOGÍA DE LA LESIÓN CELULAR**
Tumefacción hidrópica
Lesiones celulares isquémicas
Estrés oxidativo
Defensas antioxidantes celulares
El papel de p53 en las lesiones oxidativas
Almacenamiento intracelular
Calcificación
Hialino
Hiperplasia
Metaplasia
Displasia

**Reacciones al estrés persistente y a la lesión celular**
Atrofia e hipertrofia
Homeostasis normal
Atrofia e hipertrofia como opuestos
Señalización en atrofia e hipertrofia
Pérdida de masa muscular
Renovación de las células posmitóticas

**Sistema de ubiquitina y ubiquitina-proteasoma**
Ubiquitina y ubiquitinación
Proteasomas y homeostasis celular
SUP y patógenos
SUP y enfermedad
Autofagia
Chaperonas moleculares y chaperonopatías
Mutaciones que alteran el funcionamiento celular sin ocasionar su muerte

**MUERTE CELULAR**

**Morfología de la muerte celular**
Patología de la muerte celular necrótica
Patología de la muerte celular apoptótica
Muerte celular activa

**Necrosis**
Lesión por isquemia y reperfusión

**Muerte celular programada**
Apoptosis

**Mecanismos de la apoptosis**
Vías de señalización de la apoptosis
Vía extrínseca de la apoptosis
Vía intrínseca de la apoptosis
Emisión del $Ca^{2+}$ del retículo endoplasmático y la apoptosis
Papel de las proteínas mitocondriales en la apoptosis
Apoptosis en la enfermedad

**Otras formas de muerte celular programada**
Autofagia y muerte celular
Necroptosis
Anoikis
Granzimas y apoptosis
Piroptosis
NETosis
Entosis

La **patología** es el ***estudio de las alteraciones estructurales y funcionales que se manifiestan en forma de enfermedades de órganos y aparatos.*** Las teorías clásicas atribuían las enfermedades a desequilibrios o efectos nocivos de los «humores» en determinados órganos. En el s. XIX, Rudolf Virchow, a menudo reconocido como el padre de la patología moderna, propuso que la base de toda enfermedad está en la lesión a las células, unidad viviente más pequeña del cuerpo. Hasta la fecha, todo lo concerniente a la patología subyace en este concepto.

Para comprender la lesión celular es útil considerar la manera en que las células subsisten en un ambiente hostil[1]. Para mantenerse viable, la célula debe generar energía. Este proceso requiere el establecimiento de una barrera estructural y funcional entre su entorno interior y el exterior. La **membrana plasmática** sirve para este propósito de varias formas:

- Mantiene una composición iónica interna constante frente a los muy extensos gradientes químicos entre los compartimentos interno y externo.
- Deja pasar selectivamente algunas moléculas al mismo tiempo que excluye o expulsa otras.
- Proporciona una envoltura estructural para alojar los componentes encargados de la información, síntesis y catabolismo de la célula. Crea un ambiente en el que albergar las moléculas de la transducción de señales que establecen la comunicación entre los medios externo e interno.

Al mismo tiempo, las células deben ser capaces de adaptarse a las condiciones ambientales adversas, como los cambios de temperatura, concentración de soluto, aporte de oxígeno, presencia de agentes nocivos, etc. La evolución de los organismos multicelulares reduce la carga de peligrosidad de cada célula al establecer un ambiente extracelular controlado en el que la temperatura, la oxigenación, el contenido iónico y el aporte de nutrientes se mantienen relativamente constantes. Esto también

[1]Los datos sólo se pueden establecer mediante la observación (es decir, sin imponer un marco teórico externo que sugiera que ciertas funciones o habilidades hayan evolucionado para lograr una meta específica). Sin embargo, la teleología —el estudio del diseño o el propósito en la naturaleza— puede ser una herramienta útil para encuadrar interrogantes, aunque no sea aceptada como una parte legítima de una investigación científica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 3 10/19/16 9:15 PM

booksmedicos.org



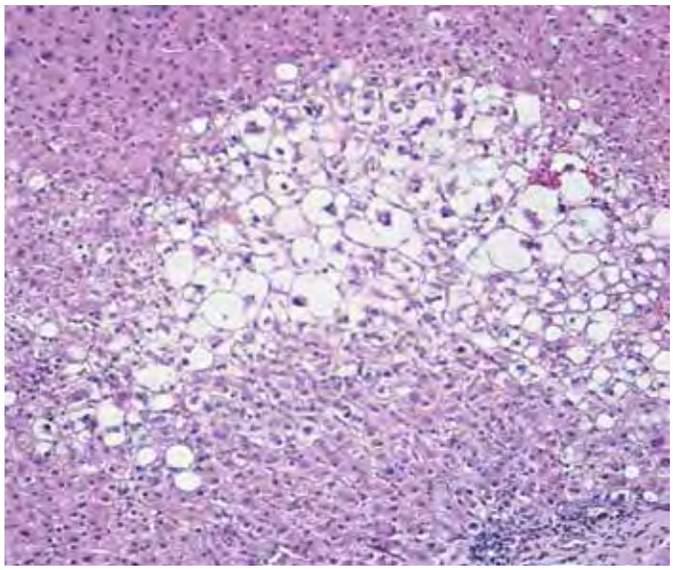


**FIGURA 1-1. Tumefacción hidrópica.** Biopsia hepática con aguja de corte de un paciente con una lesión tóxica hepática que provocó una tumefacción hidrópica grave en la zona centrolobulillar. Los hepatocitos afectados presentan el núcleo en el centro y un citoplasma distendido (inflado) por exceso de líquido.

permitió el lujo de que las células se diferenciaran en una enorme variedad de funciones distintas, como el almacenamiento de energía (hepatocitos con glucógeno y adipocitos con lípidos), la comunicación (neuronas), la actividad contráctil (músculo cardíaco), la síntesis de proteínas o de péptidos para la exportación (células pancreáticas y endocrinas), la absorción (intestino) y la defensa frente a invasores extraños (sistema inmunitario).

A pesar de estas adaptaciones, los cambios en los entornos interno y externo de los organismos provocan alteraciones en sus células constituyentes. ***Los patrones de respuesta a tales situaciones de estrés constituyen la base celular de la enfermedad.*** Si una lesión supera la capacidad de adaptación de la célula, esta morirá. Una célula expuesta a una lesión subletal persistente dispone de un repertorio limitado de respuestas, cuya expresión interpretaremos como prueba de lesión celular. ***De este modo, la patología consiste en el estudio de la lesión celular y de la expresión de la capacidad que una célula tiene para adaptarse a esa lesión.*** La ciencia de la enfermedad (patología) es, por lo tanto, una aplicación de los principios biológicos normales.

# Mecanismos y morfología de la lesión celular

Todas las células tienen mecanismos eficientes para afrontar los cambios de las condiciones ambientales. Por esto, con los canales iónicos abiertos o cerrados, se desintoxicarán de las sustancias químicas dañinas, se movilizarán las reservas metabólicas tales como la grasa o el glucógeno y los procesos catabólicos conducirán a la segregación de las partículas intracelulares. La lesión celular aguda se manifiesta cuando los cambios ambientales superan la capacidad de la célula para mantener la homeostasis normal. Si desaparece a tiempo la situación de estrés o si la célula puede resistir el envite, la lesión celular será reversible y se recuperará completamente la integridad funcional y estructural. Por ejemplo, cuando se interrumpe el riego sanguíneo del corazón durante menos de 30 min, se ha comprobado que todas las alteraciones estructurales y funcionales son reversibles. La célula también se puede ver expuesta a situaciones de estrés subletales persistentes, como la irritación mecánica de la piel o la exposición de la mucosa bronquial al humo del tabaco, en cuyo caso consigue adaptarse a la lesión reversible de muchas formas, cada una con su contrapartida morfológica. Por otra parte, si la situación de estrés se agrava, se producirá una lesión irreversible que conducirá a la muerte celular. El momento preciso en el cual la lesión reversible se convierte en irreversible, es decir, el «punto sin retorno», no se puede identificar actualmente.

## La tumefacción hidrópica consiste en un aumento reversible del volumen celular

La tumefacción hidrópica se caracteriza por un citoplasma grande y pálido y un núcleo de localización normal (fig. 1-1). El mayor volumen está causado por un incremento del contenido de agua y se debe a una lesión celular reversible aguda. Puede tener orígenes tan diversos como sustancias químicas y toxinas biológicas, infecciones víricas o bacterianas, isquemia, exceso de calor o de frío.

En la microscopía electrónica, el número de orgánulos no cambia, aunque aparecen dispersos en un volumen mayor. El exceso de líquido se acumula sobre todo en las cisternas del retículo endoplasmático, que aparecen muy dilatadas, presuntamente debido a los cambios iónicos en este compartimento (fig. 1-2).

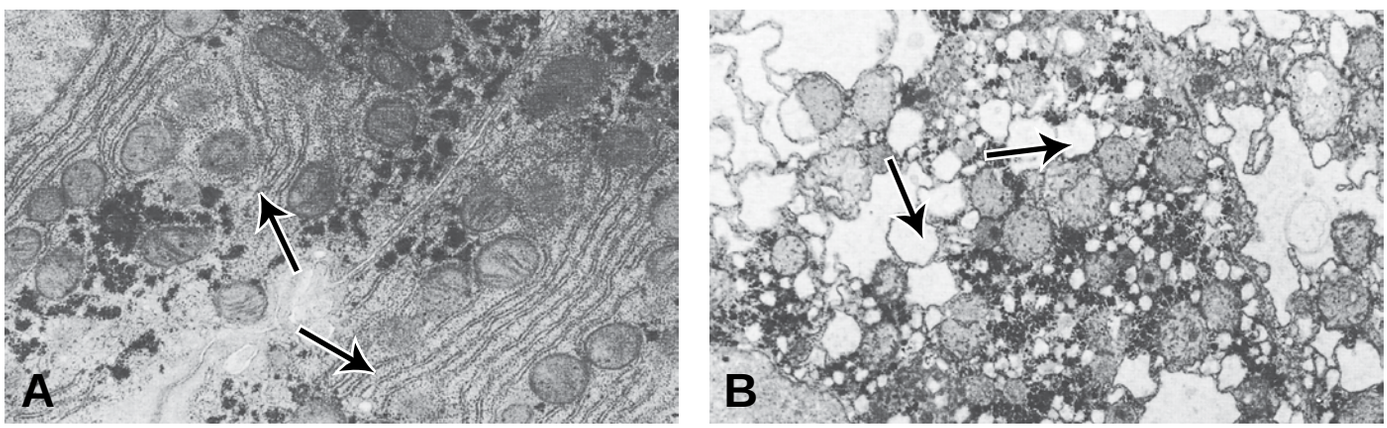



**FIGURA 1-2. Ultraestructura de la tumefacción hidrópica. A.** Dos hepatocitos normales yuxtapuestos con el retículo endoplasmático rugoso *(flechas)* dispuesto en cisternas paralelas perfectamente organizadas. **B.** Hepatocito tumefacto en el que las cisternas del retículo endoplasmático se han dilatado por el exceso de líquido *(flechas).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 4 10/19/16 9:15 PM

booksmedicos.org





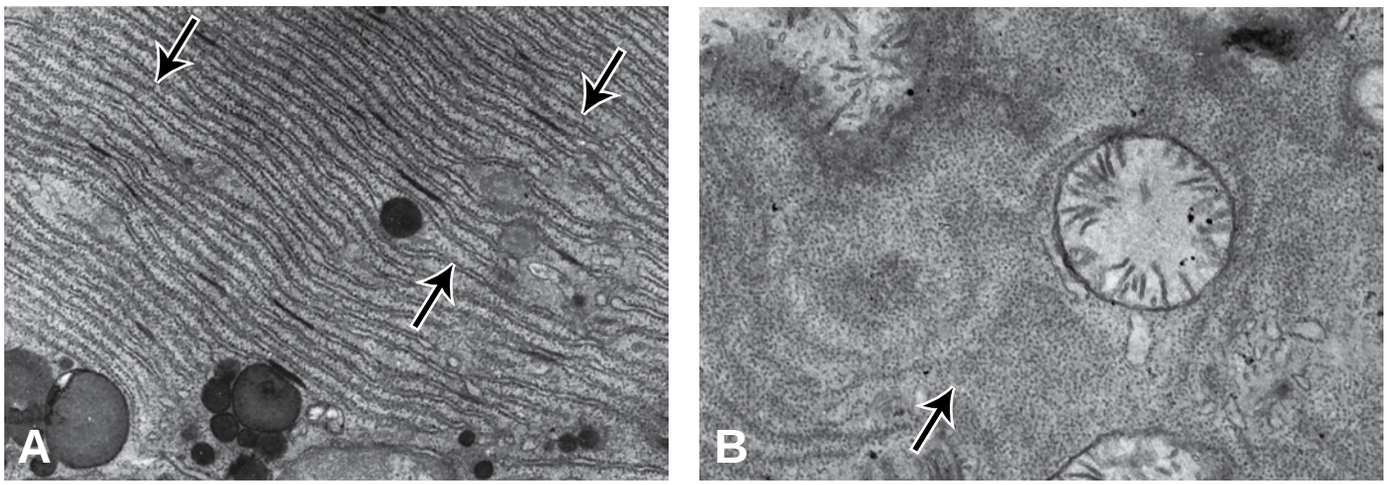



**FIGURA 1-3. Disgregación de polirribosomas fijados a la membrana en la lesión hepática aguda reversible. A.** Hepatocito normal, en el que la superficie del retículo endoplasmático *(flechas)* está plagada de ribosomas. **B.** Un hepatocito alterado, en el que se observa que los ribosomas ya no están fijados a las membranas del retículo endoplasmático y se acumulan libres en el citoplasma *(flecha).*

La tumefacción hidrópica se debe a la alteración de la regulación del volumen celular, un proceso que controla la concentración de los iones en el citoplasma. En esta regulación, en particular para el sodio, intervienen tres componentes: *1)* la membrana plasmática; *2)* la bomba de sodio de la membrana plasmática, y *3)* el aporte de ATP. La membrana plasmática supone una barrera a la entrada de sodio ($Na^+$) en la célula a favor del gradiente de concentración e impide la salida de potasio ($K^+$) desde la célula por los mismos motivos. La barrera frente al sodio es imperfecta y la permeabilidad relativa a ese ion le permite entrar pasivamente en la célula. Para compensar esta intrusión, la bomba de sodio de la membrana plasmática dependiente de energía ($Na^+/K^+$-ATPasa), que obtiene la energía del ATP, lo expulsa de la célula. Los agentes perjudiciales pueden interferir con este proceso regulado por la membrana: *1)* al aumentar la permeabilidad de la membrana plasmática al sodio, por lo que la bomba de sodio ve superada su capacidad de expulsión del ion; *2)* por alteración directa de la bomba, o *3)* por interferencia con la síntesis de ATP, con lo que la bomba se queda sin combustible. En cualquier caso, la acumulación intracelular de sodio hace aumentar la cantidad de agua para mantener las condiciones isosmóticas, con la consiguiente tumefacción de la célula.

### Cambios subcelulares de las células con lesiones reversibles

- **Retículo endoplasmático (RE):** en la tumefacción hidrópica, las cisternas del retículo endoplasmático se distienden por el líquido acumulado (fig. 1-2). Los polisomas fijados a la membrana pueden disgregarse y desprenderse de la superficie del retículo endoplasmático rugoso (fig. 1-3).
- **Mitocondrias:** en algunas formas de lesión aguda, sobre todo en la isquemia (falta de un riego sanguíneo adecuado, v. más adelante), las mitocondrias se hinchan (fig. 1-4). Este aumento del tamaño es debido a la disipación del gradiente de energía mitocondrial (potencial de membrana) y a que se

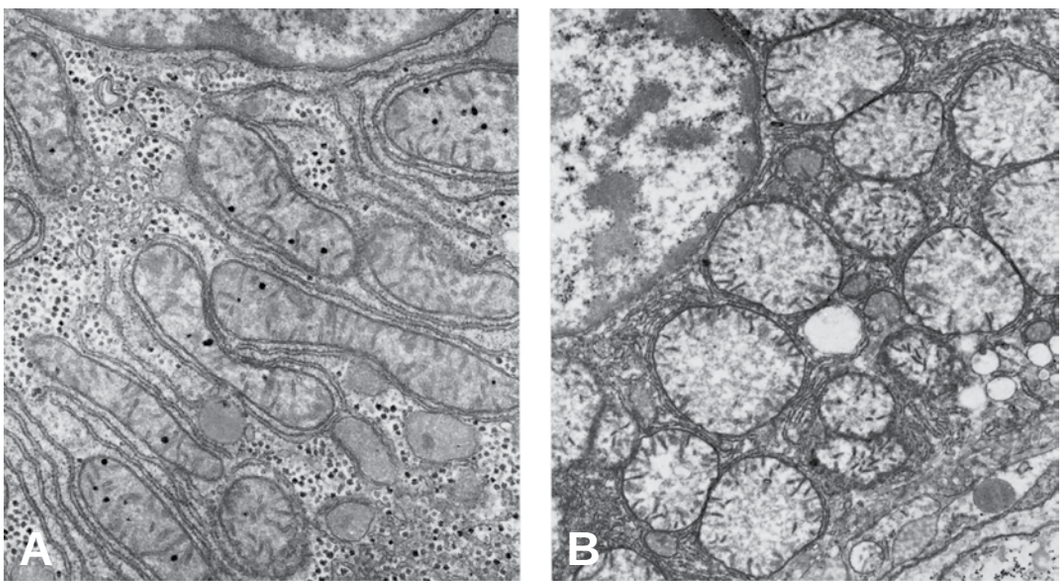



**FIGURA 1-4. Tumefacción mitocondrial en la lesión celular isquémica aguda. A.** Las mitocondrias de un hepatocito normal son alargadas y contienen crestas bien visibles que cruzan la matriz mitocondrial. **B.** Las mitocondrias de una célula isquémica están hinchadas, son redondas y muestran una matriz menos densa. Las crestas no son tan notorias como en las mitocondrias normales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 5 10/19/16 9:15 PM

booksmedicos.org



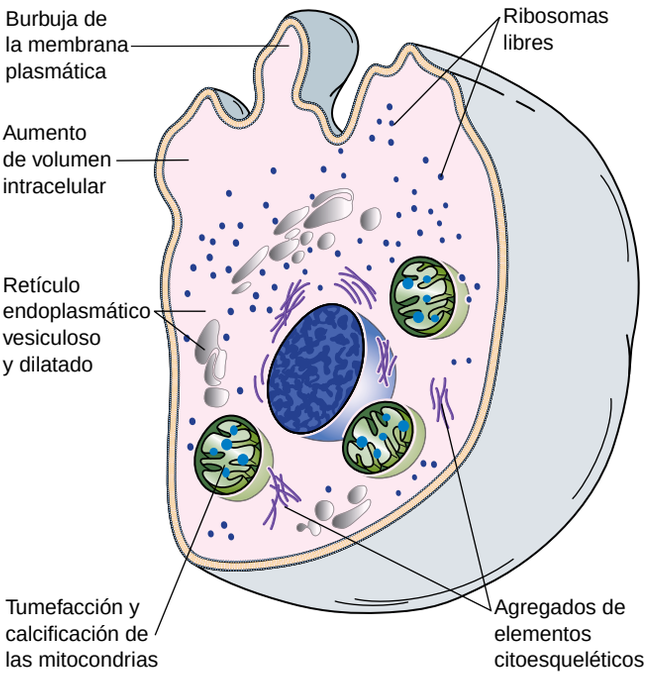



**FIGURA 1-5. Rasgos ultraestructurales de la lesión celular reversible.**

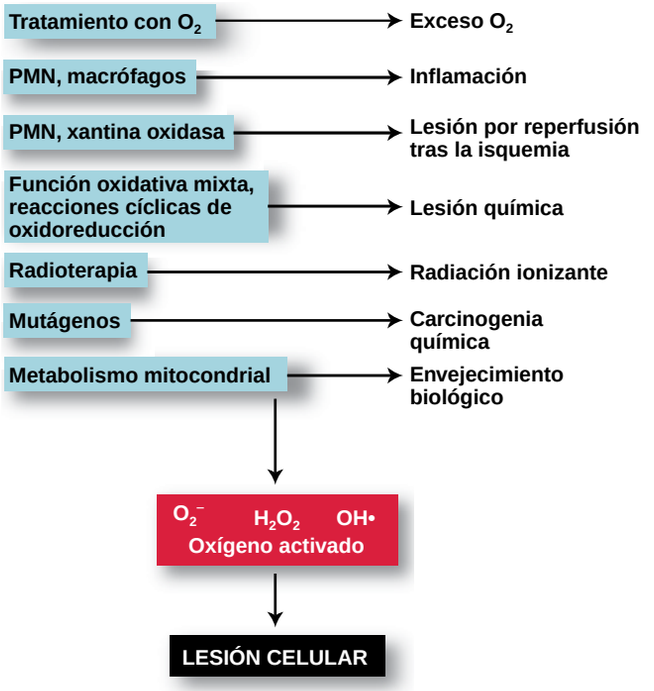



**FIGURA 1-6. Participación de las especies activadas del oxígeno en la lesión celular.** $H_2O_2$, peróxido de hidrógeno; $O_2$, oxígeno; $O_2^-$, superóxido; OH•, radical hidroxilo; PMN, neutrófilos polimorfonucleados.

ha perdido el control del volumen. En su interior pueden aparecer cuerpos densos amorfos ricos en fosfolípidos, pero estos efectos desaparecerán completamente cuando la célula se recupere.

- **Membrana plasmática:** de vez en cuando se observa que la membrana plasmática desprende burbujas, es decir, evaginaciones focales de citoplasma. Las burbujas se desprenden de la membrana hacia el medio extracelular sin que la célula pierda viabilidad.
- **Núcleo:** la lesión reversible del núcleo se manifiesta principalmente por la segregación de los componentes fibrilares y granulares del nucléolo. Alternativamente, puede disminuir el componente granular, dejando sólo un centro fibrilar.

Estas alteraciones de los orgánulos celulares (fig. 1-5) se manifiestan como trastornos funcionales (p. ej., reducción de la síntesis de proteínas y menor producción de energía). ***Después de que desaparezca la situación de estrés agudo que ha conducido a la lesión celular reversible, la célula recupera su estado normal, por definición.***

## La lesión celular isquémica suele deberse a la interrupción del riego sanguíneo

Cuando a los tejidos se les priva de oxígeno, el metabolismo aerobio no consigue sintetizar ATP, que pasa a generarse con poca eficacia por el metabolismo anaerobio. La isquemia pone en marcha una serie de desequilibrios químicos y de pH que van acompañados de una mayor generación de radicales libres nocivos. La lesión producida por una isquemia de corta duración tiende a ser reversible si se restaura el riego sanguíneo. Sin embargo, las células en episodios prolongados de isquemia sufrirán lesiones irreversibles y morirán. Los mecanismos de lesión celular se exponen más adelante.

## El estrés oxidativo desencadena lesiones celulares y respuestas adaptativas

Para la vida de los humanos, el oxígeno es una bendición y una maldición. Sin él no existiría la vida, pero su metabolismo produce especies de oxígeno parcialmente reducido que reaccionan con prácticamente cualquier molécula que se encuentren.

### Especies reactivas del oxígeno

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son las causas probables de las lesiones celulares y tisulares en muchos entornos (fig. 1-6). El oxígeno ($O_2$) tiene un papel importante como aceptor de electrones terminales en la mitocondria. Se reduce $O_2$ a $H_2O$, y la energía resultante es aprovechada como un potencial electroquímico a través de la membrana mitocondrial interna.

La reducción completa del $O_2$ en $H_2O$ implica la transferencia de cuatro electrones. Tres especies parcialmente reducidas, que representan las transferencias de diferentes cantidades de electrones, se encuentran entre $O_2$ y $H_2O$ (fig. 1-7). Estos son el $O_2^-$, superóxido (un electrón); $H_2O_2$, el peróxido de hidrógeno (dos electrones), y OH•, el radical hidroxilo (tres electrones). En condiciones fisiológicas, estas ROS provienen de varias fuentes, incluyendo las fugas en el transporte mitocondrial de electrones y oxigenasas de función mixta (P450). Además, las ROS son importantes intermediarios de señalizaciones celulares. Las principales formas de ROS se enumeran en la tabla 1-1. De forma importante, los niveles excesivos de ROS causan y agravan muchos trastornos (fig. 1-6).

### Superóxido

El anión superóxido ($O_2^-$) se genera principalmente por fugas en el transporte de electrones mitocondrial o como parte de la respuesta inflamatoria. En el primer caso, la ubicuidad de la coenzima Q (CoQ) y otras imperfecciones de la cadena transportadora de electrones permiten que se transfieran los electrones al $O_2$ para generar el $O_2$. En el caso de las células inflamatorias fagocíticas, la activación de una oxidasa de la membrana plasmática produce $O_2^-$, que luego se convierte en $H_2O_2$ y finalmente en otras ROS (fig. 1-8). Estas ROS se suelen con-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 6 10/19/16 9:15 PM

booksmedicos.org





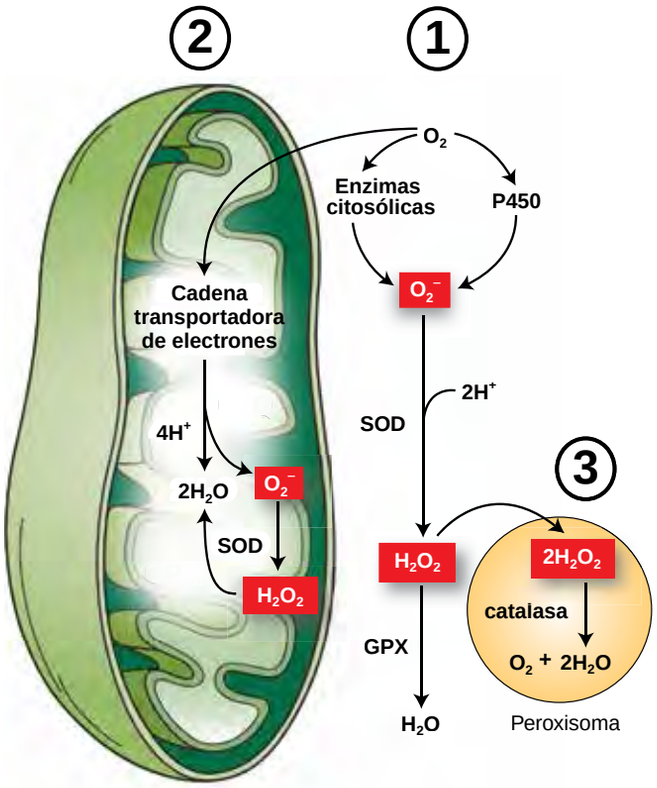



**FIGURA 1-7. Los mecanismos mediante los cuales los radicales reactivos de oxígeno son generados a partir del oxígeno molecular y posteriormente neutralizados por las enzimas celulares.** El oxígeno circulante llevado a la célula puede seguir una de tres rutas: **1.** El $O_2$ molecular se convierte a $O_2^-$, en el citosol. El $O_2^-$ se reduce a $H_2O_2$ mediante la superóxido dismutasa citosólica (Cu/Zn SOD) y, finalmente, a agua. **2.** El $O_2^-$ entra a la mitocondria, donde la ineficacia del transporte de electrones da lugar a la conversión de $O_2$ a $O_2^-$. Este superóxido pasa a ser menos reactivo por otra reducción a $H_2O_2$ por la vía mitocondrial SOD (MnSOD). Entonces, este $H_2O_2$ se convierte a $H_2O$ por el GPX. **3.** El $H_2O_2$ citosólico entran en los peroxisomas, donde se convierte en $H_2O$ mediante la catalasa. CoQ, coenzima Q; GPX, glutatión peroxidasa; $H^+$, ion de hidrógeno; $H_2O$, agua; $H_2O_2$, peróxido de hidrógeno; $O_2$, oxígeno; $O_2^-$, superóxido; SOD, superóxido dismutasa.

siderar los principales efectores de las defensas oxidativas celulares que destruyen los patógenos, los fragmentos de células necróticas, o cualquier otro material fagocitado (v. cap. 2). Las ROS actúan como intermediarios de la señalización y desencadenar la liberación de enzimas proteolíticas y otras. Estas enzimas son probablemente los efectores más críticos para que los neutrófilos destruyan bacterias y otros materiales extraños.

### Peróxido de hidrógeno

Los aniones de $O_2^-$ son catabolizados por la superóxido dismutasa (SOD) para producir $H_2O_2$. El peróxido de hidrógeno también es sintetizado directamente por una serie de oxidasas en los peroxisomas citoplasmáticos (fig. 1-7). Por sí mismo, el $H_2O_2$ no es particularmente nocivo, y se convierte en buena parte en $H_2O$ gracias a la catalasa. No obstante, cuando se produce en exceso, se convierte en OH•, que es muy reactivo. En los neutrófilos, la mieloperoxidasa transforma el $H_2O_2$ en el potente radical hipoclorito ($OCl^-$), que es mortal para los microorganismos y para las células.

La mayoría de las células tienen mecanismos eficaces para eliminar el $H_2O_2$. Dos enzimas diferentes reducen el $H_2O_2$ a agua: *1)* la catalasa en los peroxisomas y *2)* la glutatión-peroxidasa (GPX) tanto del citosol como de la mitocondria (fig. 1-7). La GPX utiliza el glutatión reducido (GSH) como cofactor para producir glutatión oxidado (GSSG). Ya que la membrana es permeable, el $H_2O_2$ generado en la mitocondria afecta al equilibrio oxidativo, no sólo en la mitocondria, sino también en otros compartimentos celulares.

**TABLA 1-1**
**ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO**

| Molécula | Atributos |
|---|---|
| Peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) | Forma radicales libres mediante la reacción de Fenton catalizada por $Fe^{2+}$<br>Se difunde ampliamente por la célula |
| Anión superóxido ($O_2^-$) | Se genera por las fugas de la cadena transportadora de electrones y algunas reacciones citosólicas<br>Produce otras especies reactivas de oxígeno<br>Se difunde poco y con dificultad |
| Radical hidroxilo (OH•) | Se genera a partir de $H_2O_2$ mediante la reacción de Fenton catalizada por $Fe^{2+}$<br>Se trata del radical intracelular que ataca a la mayoría de las macromoléculas |
| Peroxinitrito (ONOO•) | Se forma al reaccionar el óxido nítrico (NO) con el $O_2^-$<br>Daña las macromoléculas |
| Radicales peróxido lipídicos (RCOO•) | Radicales orgánicos que se generan durante la peroxidación de los lípidos |
| Ácido hipocloroso (HOCl) | Lo sintetizan los macrófagos y los neutrófilos durante el estallido respiratorio que acompaña a la fagocitosis<br>Se disocia para producir el radical hipoclorito ($OCl^-$) |

$Fe^{2+}$, hierro ferroso.

### Radical hidroxilo

Los radicales hidroxilo (OH•) se generan mediante: *1)* la radiólisis del agua; *2)* la reacción del $H_2O_2$ con hierro ferroso ($Fe^{2+}$) o cobre cuproso ($Cu^{1+}$) (la reacción de Fenton), y *3)* la reacción del $O_2^-$ con $H_2O_2$ (la reacción de Haber-Weiss) (fig. 1-9). *El radical hidroxilo es la más reactiva de las ROS* y puede dañar a las macromoléculas de varias formas.

El hierro es a menudo un participante activo en el daño oxidativo de las células (v. más adelante) gracias a la reacción de Fenton. El $H_2O_2$ estimula la captación de hierro en numerosos tipos de células y, por lo tanto, hace aumentar la producción de radicales hidroxilo.

- **Peroxidación de los lípidos:** el radical hidroxilo elimina un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana, un proceso que forma un radical libre lipídico (fig. 1-10), el cual reacciona con el oxígeno molecular y forma un radical peróxido lipídico. Este radical peróxido puede, a su vez, hacer de iniciador para eliminar otro átomo de hidrógeno de un segundo ácido graso insaturado. Se obtienen un peróxido lipídico y un nuevo radical lipídico y se inicia una cadena de reacciones. Los peróxidos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 7 10/19/16 9:15 PM

booksmedicos.org



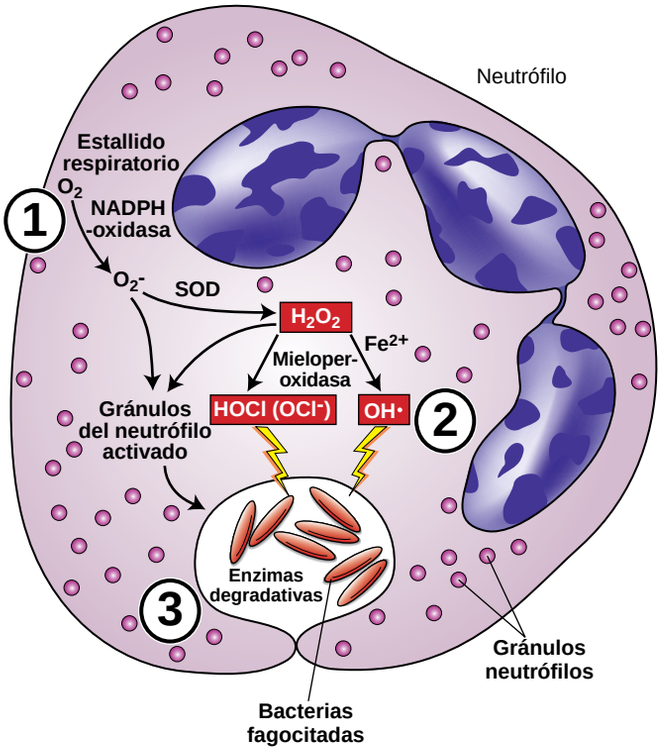



**FIGURA 1-8. Generación de especies reactivas de oxígeno en los neutrófilos, como resultado de la fagocitosis de las bacterias. 1.** El estallido respiratorio en neutrófilos comienza con la reducción de $O_2$ a $O_2^-$ por la NADPH oxidasa. A su vez, el $O_2^-$ se convierte en $H_2O_2$ por la SOD. **2.** Las especies reactivas de oxígeno (ROS) (HOCl, OH•) se producen a partir de $H_2O_2$ por mieloperoxidasas. Al mismo tiempo, el $O_2^-$ y el $H_2O_2$ activan gránulos de los neutrófilos para liberar enzimas de degradación. **3.** Las bacterias son engullidas por los neutrófilos, donde son destruidas por las ROS y por enzimas de degradación. $Fe^{2+}$, hierro ferroso; $H_2O_2$, peróxido de hidrógeno; HOCl, ácido hipocloroso; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida; $OCl^-$, radical hipoclorito; OH•, radical hidroxilo; SOD, superóxido dismutasa.

lipídicos son inestables y se degradan en moléculas más pequeñas. La destrucción de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos conlleva la pérdida de la integridad de la membrana.

- **Interacciones con las proteínas:** los radicales hidroxilo también pueden atacar las proteínas. Los aminoácidos que contienen azufre (la cisteína y la metionina), así como la arginina, la histidina y la prolina, son especialmente vulnerables al ataque por el OH•. Como consecuencia de la lesión oxidativa, las proteínas se fragmentan, se entrecruzan, se agregan y terminan por degradarse (v. más abajo).
- **Azúcares:** el OH• puede atacar a una variedad de azúcares y otros carbohidratos para generar intermediarios reactivos que modifican las proteínas para formar compuestos perjudiciales, llamados *productos finales de la glicación avanzada* (AGE).
- **Alteración del ADN:** el radical hidroxilo produce diversas alteraciones estructurales en el ADN, que incluyen roturas de las hebras, modificación de las bases y entrecruzamientos entre las hebras. En general, la integridad del genoma puede ser reconstituida por diferentes vías de reparación del ADN. Sin embargo, si la lesión oxidativa del ADN estuviera muy extendida, puede dar lugar a mutaciones permanentes del ADN o a la muerte celular.

La figura 1-11 sintetiza los mecanismos de las lesiones celulares provocadas por las ROS.

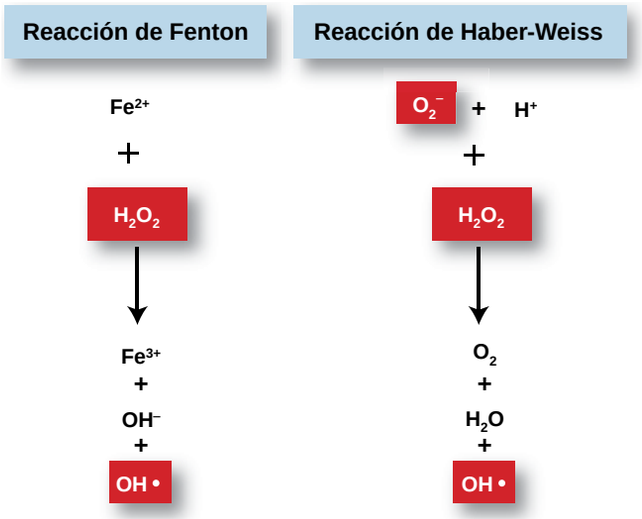



**FIGURA 1-9. Reacciones de Fenton y de Haber-Weiss para generar el radical hidroxilo, que es muy reactivo.** Las especies reactivas se muestran en rojo. $Fe^{2+}$, hierro ferroso; $Fe^{3+}$, hierro férrico; $H^+$, ion de hidrógeno; $H_2O_2$, peróxido de hidrógeno; $OH^-$, hidróxido; OH•, radical hidroxilo.

## Óxido nítrico y peroxinitrito

El óxido nítrico (NO) es una molécula de nitrógeno reactivo que se encuentra en muchas células y tiene una vida media medida en segundos. Es el producto de la óxido nítrico sintasa (NOS), una enzima ubicua que tiene dos variedades: NOS inducible (iNOS) y NOS constitutiva, que se encuentran en varios tejidos. El NO tiene diferentes propiedades de señalización y puede dañar o proteger a las células, dependiendo de las circunstancias. Como radical libre, el NO reacciona con muchos objetivos moleculares y activa o inhibe numerosas funciones celulares.

Cuando interactúan el NO y el oxígeno, dan como resultado la producción de otros radicales libres. Estos radicales secundarios pueden nitrogenar las aminas o modificar otros grupos disponibles, como los sulfuros de algunos aminoácidos. Además,

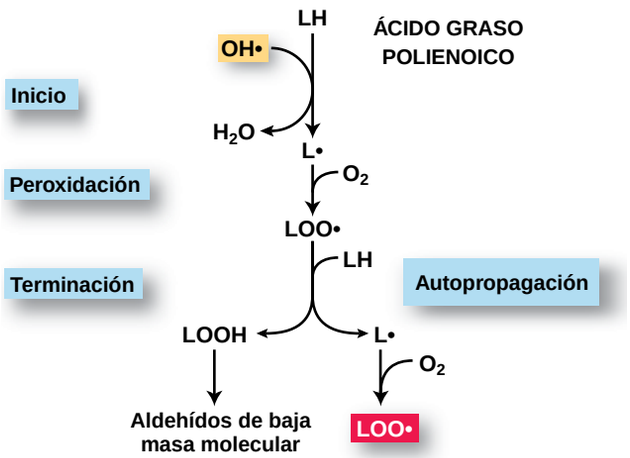



**FIGURA 1-10. La peroxidación de lípidos iniciada por el radical hidroxilo (OH•).** Los ácidos grasos insaturados se convierten en radicales de lipídicos por OH•, que a su vez reacciona con el oxígeno molecular para formar peróxidos lípidos. $H_2O$, agua; $O_2$, oxígeno; L•, radical lipídico; LOO •, radical peróxido lipídico; LOOH, peróxido lipídico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 8 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





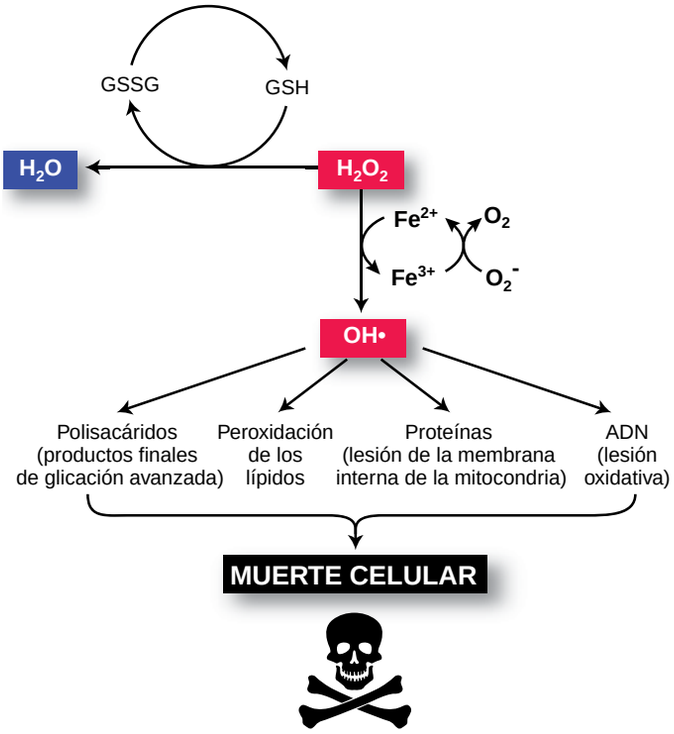



**FIGURA 1-11. Mecanismos de lesión celular provocada por las especies de oxígeno activado.** $Fe^{2+}$, hierro ferroso; $Fe^{3+}$, hierro férrico; GSH, glutatión; GSSG, glutatión oxidado; $H_2O_2$, peróxido de hidrógeno; $O_2$, oxígeno; $O_2^-$, anión superóxido; OH•, radical hidroxilo.

el NO puede reaccionar con el superóxido para formar otro radical libre denominado *peroxinitrito.* ($ONOO^-$):

$$NO\bullet + O_2^- \rightarrow ONOO^-.$$

El peroxinitrito ataca muchas moléculas celulares importantes, que incluyen lípidos, proteínas y ADN. Sus acciones pueden ser beneficiosas o perjudiciales, dependiendo del contexto.

### Distintas variedades de ROS

Hay datos recientes que sugieren que otras ROS, en particular el oxígeno singulete particular (O•) y el radical carbonilo ($CO_3^-$•), pueden desempeñar papeles importantes en el estrés oxidativo.

## La eficacia de las defensas celulares contra los radicales libres del oxígeno determinaría el resultado de la lesión oxidativa

Las células poseen potentes defensas antioxidantes, que incluyen las enzimas desintoxicantes y los depuradores de radicales libres exógenos (p. ej., vitaminas). Las principales enzimas que convierten las ROS en moléculas menos reactivas son la SOD, la catalasa y la GPX.

### Enzimas desintoxicantes

- La **SOD** es la primera línea de defensa frente al $O_2^-$, convirtiéndolo en $H_2O_2$ y $O_2$ ($2O^-_2 + 2H^+ O_2 + H_2O_2$).
- La **catalasa,** localizada principalmente en los peroxisomas, es una de las dos enzimas que completan la disolución del $O_2^-$ convirtiendo $H_2O_2$ en $H_2O$ y, por lo tanto, impiden su posible conversión en OH• ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$).
- La **GPX** cataliza la reducción del $H_2O_2$ de los peróxidos lipídicos en la mitocondria y en el citosol ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$).

### Depuradores de las ROS

- La **vitamina E (α-tocoferol)** es un receptor de electrones final y, por lo tanto, bloquea las reacciones en cadena de los radicales libres. Dado que es liposoluble, protege las membranas de la peroxidación de los lípidos.
- La **vitamina C (ascorbato)** es hidrosoluble y reacciona directamente con $O_2$, OH• y algunos productos de la peroxidación de los lípidos. También sirve para regenerar la forma reducida de la vitamina E.
- Los **retinoides,** precursores de la vitamina A, son liposolubles y funcionan como antioxidantes que rompen la cadena.
- El **NO•** puede depurar las ROS, principalmente mediante la quelación de hierro y la combinación con otros radicales libres.

### Oxidantes extracelulares y antioxidantes

Muchos procesos intracelulares generan ROS que se difunden o son transportadas fuera de las células, donde pueden actuar como precursores de otros oxidantes. Tales moléculas incluyen $H_2O_2$, hidroperóxidos de lípidos, especies halogenadas como el ácido hipocloroso (HOCl) derivado de la mieloperoxidasa, así como otros compuestos relacionados. Las moléculas extracelulares que actúan como antioxidantes incluyen la albúmina, el glutatión, el ascorbato (vitamina C), α-tocoferol (vitamina E) y una forma extracelular de SOD.

Aunque las consecuencias del estrés oxidativo en la matriz extracelular (MEC) no se conocen bien, las proteínas de la matriz tales como el colágeno, la elastina, la fibronectina y la laminina resultan dañadas. Los constituyentes no proteínicos de la MEC (los glucosaminoglucanos, el sulfato de condroitina, el hialuronano, etc.) también pueden ser alterados. El daño a estas moléculas MEC puede dar lugar a alteraciones funcionales en la piel, los huesos y cartílagos. Las membranas basales de todo el cuerpo también se ven afectados, particularmente en el riñón y los pulmones.

## La p53 puede potenciar o inhibir el daño oxidativo

La p53 es un actor versátil que desempeña diversos papeles en el drama de la supervivencia y la muerte celular (v. más adelante y cap. 5). Por un lado, la p53 ayuda a prevenir y reparar el daño del ADN, rescatando de ese modo a las células de las lesiones causadas por muchas fuentes endógenas y exógenas. Por otro lado, si el daño del ADN es irreparable, la p53 activa programas de muerte celular (v. abajo). Además de estas actividades, la p53 organiza la actividad metabólica celular en respuesta a los niveles de estrés oxidativo.

En condiciones normales, con bajo estrés oxidante y los niveles normales de actividad metabólica, esta proteína mantiene la expresión de muchos genes antioxidantes, promoviendo así la supervivencia celular. En presencia de estrés oxidativo grave, la p53 realiza un giro y activa un conjunto diferente de genes diana que alteran las defensas antioxidantes, permiten que el daño celular se acumule y provoca la muerte celular. Además de estos efectos sobre la transcripción de genes, la p53 dirige vías metabólicas que refuerzan su actividad transcripcional.

## El almacenamiento intracelular es la retención de materiales dentro de una célula

Cualquier sustancia que se acumule en la célula puede ser normal o anormal, endógena o exógena, peligrosa o inocua.

- Los **nutrientes,** como las grasas, el glucógeno, las vitaminas y los minerales, se almacenan para su uso posterior.
- Los **fosfolípidos degradados,** procedentes del recambio de las membranas endógenas, se almacenan en los lisosomas y pueden reciclarse.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 9 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



- Las **sustancias que no se pueden metabolizar** se acumulan en las células. Entre ellas se encuentran: *1)* sustratos endógenos que no se procesan más porque falta una enzima clave (tesaurismosis hereditarias); *2)* pigmentos endógenos insolubles (p. ej., lipofuscina y melanina); *3)* agregados de proteínas normales o anormales, y *4)* partículas exógenas, como sílice y carbón por inhalación o pigmentos de tatuaje por inyección.
- La **sobrecarga de componentes normales del organismo,** entre ellos hierro, cobre y colesterol, provoca lesiones en muchas células.
- Las **proteínas anómalas** pueden ser tóxicas cuando se quedan dentro de una célula (p. ej., los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson y la $\alpha_1$-antitripsina mutada; v. más adelante).

### Grasas

Las bacterias y otros microorganismos unicelulares ingieren continuamente nutrientes. Por el contrario, los mamíferos no necesitan estar comiendo constantemente, sino que se alimentan de manera periódica y pueden sobrevivir a un ayuno prolongado gracias a que almacenan los nutrientes para su utilización posterior dentro de células especializadas (grasa en los adipocitos y glucógeno en el hígado, en el corazón y en el músculo).

La lipidosis es más evidente en el hígado (v. cap. 20). En pocas palabras, los hepatocitos contienen siempre algo de grasa porque los ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo se captan en el hígado, donde se oxidan o se convierten en triglicéridos. La mayoría de los triglicéridos recién sintetizados se secretan desde el hígado en forma de lipoproteínas. Cuando el aporte de ácidos grasos libres al hígado aumenta, como en la diabetes, o cuando se altera el metabolismo intrahepático de los lípidos, como en el alcoholismo, los triglicéridos se acaban acumulando en los hepatocitos. La acumulación de grasas en el hígado se identifica morfológicamente como gotitas lipídicas en el citoplasma. Otros órganos, como el corazón, los riñones y el músculo esquelético, también almacenan grasa. ***El almacenamiento de grasa es siempre reversible y no existen pruebas de que el exceso de grasas en el citoplasma interfiera por sí mismo con el funcionamiento celular.***

### Glucógeno

El glucógeno es un polímero de glucosa de cadena larga que se forma y almacena principalmente en el hígado y, en menor medida, en los músculos, y que se despolimeriza de nuevo en los monómeros de glucosa para que esta sea liberada cuando se la necesite. El glucógeno se degrada por etapas mediante una serie de enzimas, cada una de las cuales puede acabar faltando como consecuencia de una metabolopatía congénita. Independientemente de cuál sea la deficiencia enzimática, el resultado será una glucogenosis (v. cap. 6). Estos trastornos hereditarios afectan al hígado, al corazón y al músculo esquelético y oscilan entre enfermedades leves y asintomáticas y enfermedades inexorablemente progresivas y mortales (v. caps. 11, 20 y 31).

La cantidad de glucógeno almacenado en las células está normalmente regulada por la concentración de glucosa en la sangre y los estados hiperglucémicos están asociados a un aumento de las reservas de glucógeno. Por lo tanto, en la diabetes no controlada, los hepatocitos y las células epiteliales de los túbulos proximales del riñón aumentan de tamaño a causa del exceso de glucógeno.

### Tesaurismosis hereditarias en el lisosoma

Al igual que sucede con el catabolismo del glucógeno, la degradación de determinados lípidos complejos y de los mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos) tienen lugar mediante una secuencia de etapas enzimáticas. Como estas enzimas se localizan en los lisosomas, su ausencia se traduce en el almacenamiento lisosómico de lípidos parcialmente degradados, tales como cerebrósidos (p. ej., enfermedad de Gaucher) y gangliósidos (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs), o de productos del catabolismo de los mucopolisacáridos (p. ej., síndromes de Hurler y Hunter). Todos estos trastornos son progresivos, pero oscilan entre la organomegalia asintomática y la afectación cerebral rápidamente mortal. Véase el capítulo 6 para las bases metabólicas de estos trastornos y los capítulos 30 y 32 para la organografía patológica específica.

### Colesterol

El cuerpo humano tiene una relación de amor-odio con el colesterol. Por una parte, es un componente fundamental de la membrana plasmática. Por otra parte, cuando se acumula en exceso, está íntimamente ligado a la ateroesclerosis y las enfermedades cardiovasculares, la causa principal de muerte en Occidente (v. cap. 16).

En resumen, la lesión inicial de la ateroesclerosis (estrías lipídicas) refleja la acumulación de colesterol y de sus ésteres en los macrófagos dentro de la íntima arterial. A medida que la enfermedad progresa, las células del músculo liso también almacenan colesterol, y las lesiones avanzadas de ateroesclerosis se caracterizan por los depósitos en el exterior de la célula (fig. 1-12 A).

En varios trastornos caracterizados por la elevación de la concentración de colesterol en la sangre (p. ej., hipercolesterolemia familiar o cirrosis biliar primaria), este se almacena en los macrófagos. Cuando estas células se agrupan y se hacen visibles a simple vista en el tejido subcutáneo, los agrupamientos se denominan **xantomas** (fig. 1-12 B).

### Lipofuscina

***La lipofuscina es una mezcla de lípidos y proteínas que contiene un pigmento pardo-dorado y que se ha denominado pigmento de «uso y desgaste».*** **Tiende a acumularse por el aumento de de lípidos insaturados peroxidados y de proteínas oxidadas reticuladas. No es digerible** y ha sido comparada con la producción de linóleo por oxidación del aceite de linaza. Este proceso hace que los lípidos insaturados en el aceite progresivamente se solidifiquen, se vuelvan marrones y menos solubles. La lipofuscina se acumula principalmente en las células posmitóticas (p. ej., neuronas, miocitos cardíacos) o en las células que se replican poco (p. ej., hepatocitos) (fig. 1-12 C) y aumenta con la edad. De hecho, la medición de lipofuscina en las neuronas ópticas se ha utilizado por los pescadores para estimar la edad de las langostas y otros crustáceos. A menudo es más evidente en las afecciones asociadas a la atrofia de un órgano.

Aunque se creía que era benigna, cada vez hay más datos que indican que la lipofuscina puede ser tanto el resultado como la causa de un aumento del estrés oxidativo de las células. Puede alterar el funcionamiento del proteasoma y la degradación lisosómica de los orgánulos senescentes o que funcionan mal. Por consiguiente, se pueden acumular las mitocondrias que funcional mal o que son ineficientes, que generarán más ROS y que perpetuarán el ciclo.

### Melanina

***La melanina es un pigmento pardo-negro insoluble que aparece principalmente en las células epidérmicas de la piel, pero también en el ojo y en otros órganos*** (fig. 1-12 D). Se localiza en los orgánulos intracelulares conocidos como melanosomas y procede de la polimerización de determinados productos de oxidación de la tirosina. La cantidad de melanina determina las diferencias del color de la piel entre las diferentes razas, así como el color de los ojos. Ejerce una función protectora debido

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 10 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





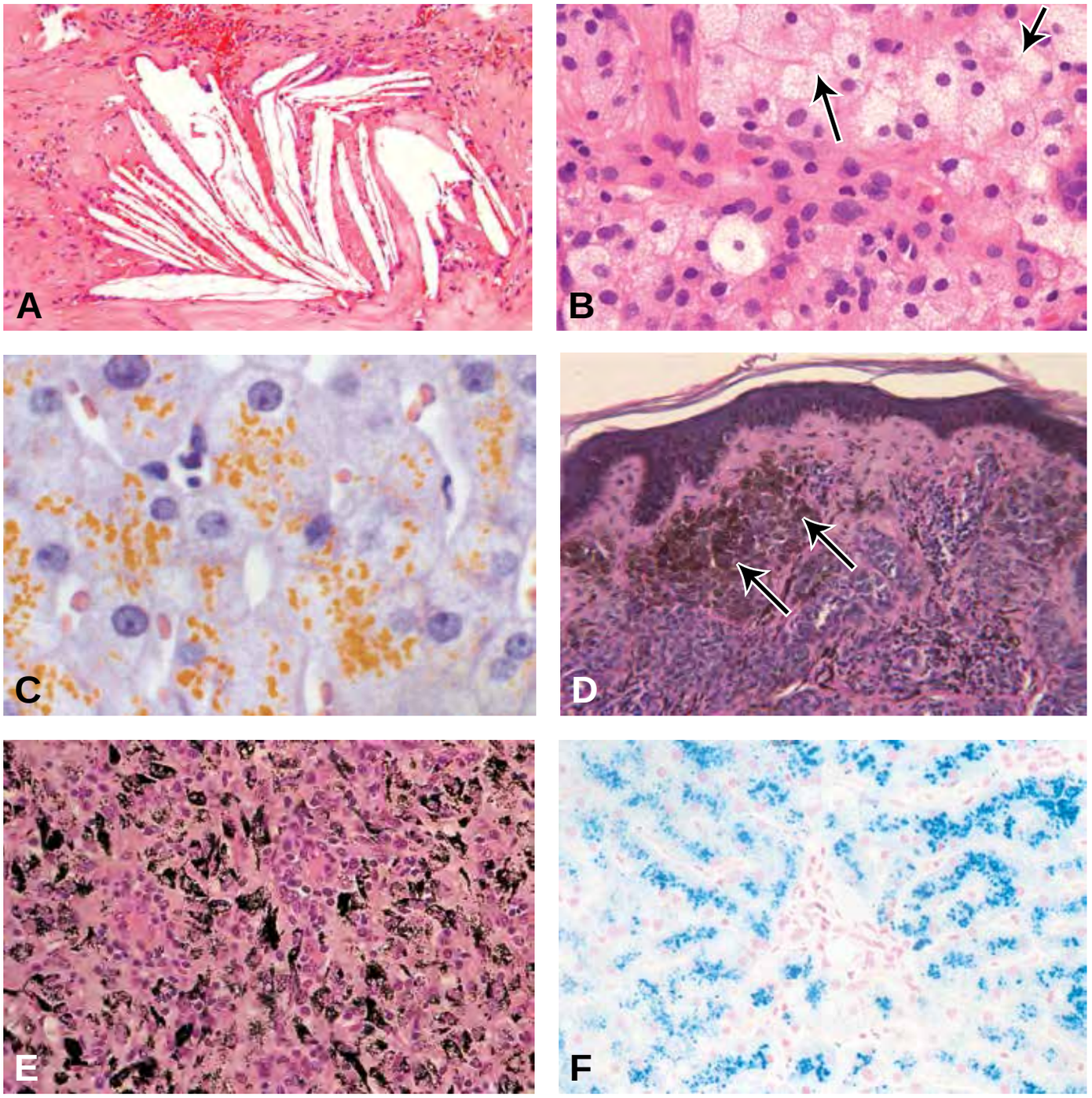



**FIGURA 1-12. Almacenamiento intracelular anómalo. A.** Acumulación anómala de colesterol que se caracteriza por hendiduras transparentes, que se muestran en una placa ateroesclerótica. **B.** Acumulación de lípidos en los macrófagos *(flechas)* de un xantoma cutáneo. **C.** Lipofuscina en el hígado de un hombre de 80 años que se muestra en forma de gránulos citoplasmáticos dorados en los lisosomas. **D.** Almacenamiento de melanina *(flechas)* en un nevo intradérmico. **E.** Almacenamiento de pigmento de carbón. Uno de los nódulos linfáticos mediastínicos que drenan los pulmones contiene numerosos macrófagos con un pigmento negro antracótico (carbón) que se inhaló y se depositó originalmente en los pulmones. **F.** Almacenamiento de hierro en la hemocromatosis hereditaria. La tinción con azul de Prusia del hígado revela grandes depósitos de hierro en los lisosomas de los hepatocitos.

a su capacidad para absorber la luz ultravioleta. En las personas blancas, la exposición a la luz solar aumenta la formación de melanina (bronceado). La incapacidad hereditaria para sintetizarla es el origen de un trastorno conocido como **albinismo.** La presencia de melanina también resulta un marcador de cáncer en los melanocitos (melanoma). Este pigmento se estudiará detalladamente en el capítulo 28.

### Pigmentos exógenos

***La antracosis se refiere al almacenamiento de partículas de carbón en los pulmones y en los nódulos linfáticos regionales*** (fig. 1-12 E). La práctica totalidad de los habitantes de las ciudades inhala partículas de carbón orgánico generadas por la combustión de los combustibles fósiles. Estas partículas se acu-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 11 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



mulan en los macrófagos alveolares y también se transportan hacia los nódulos linfáticos hilares y mediastínicos, donde el material indigerible se almacena indefinidamente dentro de los macrófagos. Aunque el aspecto a simple vista de los pulmones de las personas con antracosis puede ser alarmante, la enfermedad es inocua.

Los **tatuajes** (del samoano «tatou») se obtienen introduciendo pigmentos vegetales y metálicos insolubles en la piel, donde los macrófagos dérmicos los absorben, y permanecen durante toda la vida.

### Hierro y otros metales

#### Hierro

Un 25% del contenido total de hierro del organismo se encuentra en un reservorio intracelular formado por las proteínas de almacenamiento de hierro **ferritina** y **hemosiderina.** Aunque la ferritina esté en casi todas las células, son particularmente ricos en ella el hígado y la médula ósea. La hemosiderina es una forma parcialmente desnaturalizada de ferritina que se agrega con facilidad y se reconoce al microscopio como gránulos pardo-amarillentos en el citoplasma. Lo normal es que la hemosiderina se encuentre principalmente en el bazo, en la médula ósea y en las células de Kupffer del hígado.

El hierro total del organismo puede aumentar por el incremento de su absorción intestinal, como sucede en algunas anemias, o por la administración de eritrocitos con hierro en una transfusión. En cualquier caso, el exceso de hierro se almacena dentro de las células como ferritina y como hemosiderina. El aumento del contenido total de hierro en el organismo conduce a la acumulación progresiva de la hemosiderina, que se denomina **hemosiderosis,** en la que el hierro está presente por todo el organismo, como la piel, el páncreas, el corazón, los riñones y las glándulas endocrinas. Sin embargo, por definición, la acumulación intracelular del hierro en la hemosiderosis no suele dañar las células.

Si, por el contrario, el aumento de hierro corporal total es extremo, daña los órganos vitales (corazón, hígado, testículos y páncreas). La sobrecarga de hierro puede deberse a una anomalía genética de su absorción denominada **hemocromatosis hereditaria (HH)** (fig. 1-12 F). Las lesiones tisulares en la HH reflejan principalmente estrés oxidativo generado por hierro, como se describe anteriormente. En la HH, las mutaciones ocurren en uno de los varios genes responsables del transporte del hierro y de la regulación de la absorción del hierro.

El almacenamiento excesivo de hierro en algunos órganos se asocia también a un incremento del riesgo de cáncer. La siderosis pulmonar que se observa entre algunos pulidores de metales va acompañada de una mayor incidencia del cáncer de pulmón. La hemocromatosis aumenta el riesgo de sufrir cáncer de hígado.

#### Otros metales

La acumulación excesiva de plomo, sobre todo en los niños, produce retraso mental y anemia (v. cap. 8). El almacenamiento de otros metales también resulta peligroso. En la enfermedad de Wilson (v. cap. 20), un trastorno hereditario del metabolismo del cobre, la acumulación de un exceso de cobre en el hígado y el cerebro conduce a una enfermedad crónica grave de esos órganos.

## La calcificación puede reflejar un desarrollo normal o un proceso anómalo

La sedimentación de sales minerales de calcio es, por supuesto, un proceso normal durante la formación del hueso a partir del cartílago. El calcio termina entrando en las células muertas o moribundas porque son incapaces de mantener un gradiente del calcio pronunciado (v. más abajo). Esta calcificación celular no se suele apreciar salvo que aparezcan inclusiones dentro de las mitocondrias.

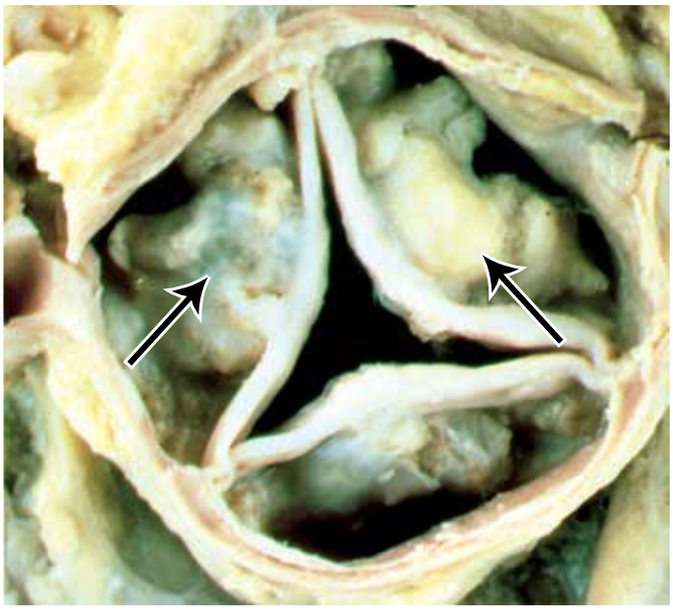


**FIGURA 1-13. Estenosis aórtica por calcificación.** Visto desde arriba, resultan evidentes los grandes depósitos de sales de calcio *(flechas)* en las valvas y en los bordes libres de la válvula aórtica engrosada.

***La calcificación «distrófica» se refiere a la sedimentación macroscópica de sales de calcio en los tejidos lesionados.*** Este tipo de calcificación no aparece simplemente como consecuencia de una acumulación de calcio procedente de los cuerpos de las células muertas, sino que también representa un depósito extracelular de calcio procedente del torrente sanguíneo o del líquido intersticial. La calcificación distrófica requiere aparentemente la existencia de tejido necrótico, suele resultar visible a simple vista y oscila de granos gruesos que parecen arena a material duro como una roca. En muchas localizaciones, como en los casos de necrosis caseosa tuberculosa del pulmón o de los nódulos linfáticos, la calcificación no tiene consecuencias funcionales. Sin embargo, la calcificación distrófica se puede producir también en lugares cruciales, tales como las válvulas mitral o aórtica (fig. 1-13), donde bloquea la circulación sanguínea porque sus valvas se vuelven rígidas y dejan orificios más estrechos (estenosis aórtica y mitral). La calcificación distrófica en las arterias coronarias ateroescleróticas contribuye a la estenosis de dichos vasos. Aunque las moléculas que intervienen en el depósito del calcio fisiológico en el hueso (p. ej., osteopontina, osteonectina y osteocalcina) parece que están asociadas a la calcificación distrófica, siguen sin conocerse los mecanismos responsables de este proceso.

La calcificación distrófica también es importante para las radiografías diagnósticas. Por ejemplo, la mamografía se basa principalmente en la detección de calcificaciones en el cáncer de mama; la presencia de calcificación en el cerebro del lactante sugiere una toxoplasmosis congénita, que es una infección del sistema nervioso central.

***La calcificación «metastásica» aparece por la distorsión del metabolismo del calcio, a diferencia de la calcificación distrófica, que tiene su origen en la lesión celular.*** La calcificación metastásica está asociada a un aumento de la concentración de calcio en el suero **(hipercalciemia).** Por lo general, casi cualquier trastorno que aumente la calciemia puede acabar con calcificación en lugares inapropiados, como los tabiques alveolares del pulmón, los túbulos renales y los vasos sanguíneos. La calcificación metastásica se observa en distintos trastornos, que incluyen

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 12 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





la insuficiencia renal crónica, la intoxicación por vitamina D y el hiperparatiroidismo.

La formación de cálculos de carbonato de calcio en lugares tales como la vesícula biliar, la pelvis renal, la vejiga y el conducto pancreático constituye otra forma de calcificación patológica. En determinadas circunstancias, las sales minerales se precipitan de la solución y cristalizan alrededor de focos de material orgánico. Quienes hayan padecido el dolor de un cólico biliar o nefrítico confirmarán que este tipo de calcificación tiene unas consecuencias desagradables.

## Hialino hace referencia a cualquier material con aspecto rojizo homogéneo al teñirse con eosina

El término **hialino** fue utilizado en las descripciones clásicas de lesiones diferentes sin conexión entre sí, como arterioesclerosis hialina, hialino alcohólico en el hígado, membranas hialinas del pulmón y gotitas hialinas en varias células. Las diferentes lesiones llamadas *hialinas* no tienen realmente nada en común. El hialino alcohólico está compuesto por filamentos citoesqueléticos; el hialino encontrado en las arteriolas del riñón procede de la membrana basal, y las membranas hialinas están formadas por proteínas plasmáticas depositadas en los alvéolos. El término es anacrónico y de valor cuestionable, aunque todavía se sigue utilizando como descriptor morfológico.

## La hiperplasia es un aumento del número de células en un órgano o tejido

Los estímulos que inducen a la hiperplasia y los mecanismos mediante los cuales estos actúan varían en gran manera de un tejido y tipo de célula al otro. Un agente que provoca respuestas hiperplásicas en un tejido puede o no hacerlo en otro, y, de hacerlo, puede ser mediante mecanismos totalmente distintos. En respuesta a dichos estímulos, las células se dividen para generar un órgano o tejido que contenga más que su complemento usual de esas células (hipercelular). Las células que se dividen pueden derivar de células que ya iniciaron el ciclo o que provienen de progenitoras en reposo. Este proceso puede ocurrir como una respuesta a un entorno endocrino alterado, una demanda funcional aumentada o a causa de una lesión crónica. La hipertrofia (un aumento en el tamaño de una célula y/o órgano; v. más adelante) puede producirse de manera simultánea a la hiperplasia.

### Estimulación hormonal

***Los cambios en las concentraciones hormonales pueden provocar proliferación de las células responsivas.*** Estos cambios pueden reflejar influencias en el desarrollo, farmacológicas o patológicas. Por ejemplo, el aumento normal de los estrógenos en la pubertad o en la fase temprana del ciclo menstrual produce un número mayor de células endometriales y estromales uterinas. La administración de estrógenos a mujeres posmenopáusicas tiene el mismo efecto. El crecimiento del pecho masculino, conocido como *ginecomastia,* puede producirse en los hombres que tengan un exceso de estrógenos (es decir, que lleven a cabo terapia de estrógenos a causa de cáncer de próstata, o cuando el hígado es incapaz de metabolizar los estrógenos endógenos y produce acumulación, como sucede en caso de fallos hepáticos). La producción ectópica de hormonas puede ser el primer síntoma de la presencia de un tumor (es decir, que cuando los tumores renales secretan eritropoyetina, se produce hiperplasia de los eritrocitos en la médula ósea).

### Aumento de la demanda funcional

*El aumento de las necesidades fisiológicas puede producir hiperplasia.* Por ejemplo, a grandes alturas la baja presión del oxígeno atmosférico causa hiperplasia compensatoria de los precursores eritroides en la médula ósea y un aumento de los eritrocitos de la sangre (policitemia secundaria) (fig. 1-14). De esta manera, el aumento del número de células compensa la reducción de oxígeno que lleva cada eritrocito. El número de eritrocitos vuelve rápidamente a la normalidad al regresar al nivel del mar. Del mismo modo, la pérdida crónica de sangre, como en el sangrado menstrual excesivo, también causa hiperplasia de elementos eritrocitarios.

La capacidad de respuesta inmunitaria a muchos antígenos puede conducir a la hiperplasia linfoide (p. ej., las amígdalas y nódulos linfáticos inflamados que se producen con la faringitis estreptocócica). La hipocalcemia que se produce en la insuficiencia renal crónica provoca un aumento de la demanda de la hormona paratiroidea con el fin de aumentar el calcio en la sangre. El resultado es la hiperplasia de las glándulas paratiroideas.

### Lesiones crónicas

***Una lesión persistente puede convertirse en una hiperplasia.*** Una inflamación que permanece mucho tiempo, o una lesión física o química crónica a menudo se acompaña de una respuesta hiperplásica. Por ejemplo, la presión provocada por los zapatos que no se ajustan bien produce hiperplasia en la piel del pie, que se conoce como *callosidades* o *callos.* El engrosamiento resultante de la piel la protege de la presión constante. La inflamación crónica de la vejiga (cistitis crónica) a menudo provoca hiperplasia en el epitelio de la vejiga, la cual se puede percibir como placas blancas en la superficie de la vejiga.

La hiperplasia inapropiada puede ser en sí dañina, como ejemplo se pueden mencionar las consecuencias desagradables de la psoriasis, que se caracteriza por una hiperplasia evidente de la piel (fig. 1-14 D). La estimulación excesiva de los estrógenos, ya sea por fuentes exógenas o por medicación, puede dar lugar a una hiperplasia del endometrio.

La variedad de mecanismos celulares y moleculares que son responsables de la actividad mitótica aumentada que caracteriza las respuestas hiperplásicas se relaciona claramente con el control alterado de la proliferación celular (v. caps. 3 y 5).

## La metaplasia es la conversión de un tipo diferenciado de célula en otro

***La metaplasia es por lo general una respuesta adaptativa a las lesiones persistentes.*** Es decir, que un tejido asumirá un fenotipo que lo proteja de la mejor manera posible del daño. A menudo, el epitelio glandular es reemplazado por epitelio escamoso. Las células de revestimiento cilíndrico o cuboidal que están comprometidas con la producción de moco pueden no tener la resistencia adecuada a los efectos de la irritación crónica o a algún producto químico pernicioso. Por ejemplo, la exposición prolongada del epitelio bronquial al humo del tabaco provoca metaplasia escamosa. Una respuesta similar se asocia a la infección crónica del endocérvix (fig. 1-15). Hasta el momento se desconoce si la metaplasia resulta de la diferenciación alterada de las células en maduración o si responde a un cambio a un linaje distinto en el compromiso de las células madre del tejido.

El proceso no se restringe a la diferenciación escamosa. Cuando el reflujo de contenidos gástricos muy ácidos hacia la porción inferior del esófago se vuelve crónico, el epitelio escamoso del esófago puede ser reemplazado por mucosa glandular **(esófago de Barrett).** Este efecto puede considerarse como una adaptación con el objetivo de proteger el esófago de lesiones provocadas por el ácido gástrico y la pepsina, a los que la mucosa glandular es más resistente.

La metaplasia también puede consistir en el reemplazo de un epitelio glandular por otro. En la gastritis crónica, la inflamación crónica provoca el reemplazo de las glándulas estomacales atrofiadas por células parecidas a las del intestino delgado. El valor adaptativo de una metaplasia intestinal de este tipo no está

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 13 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



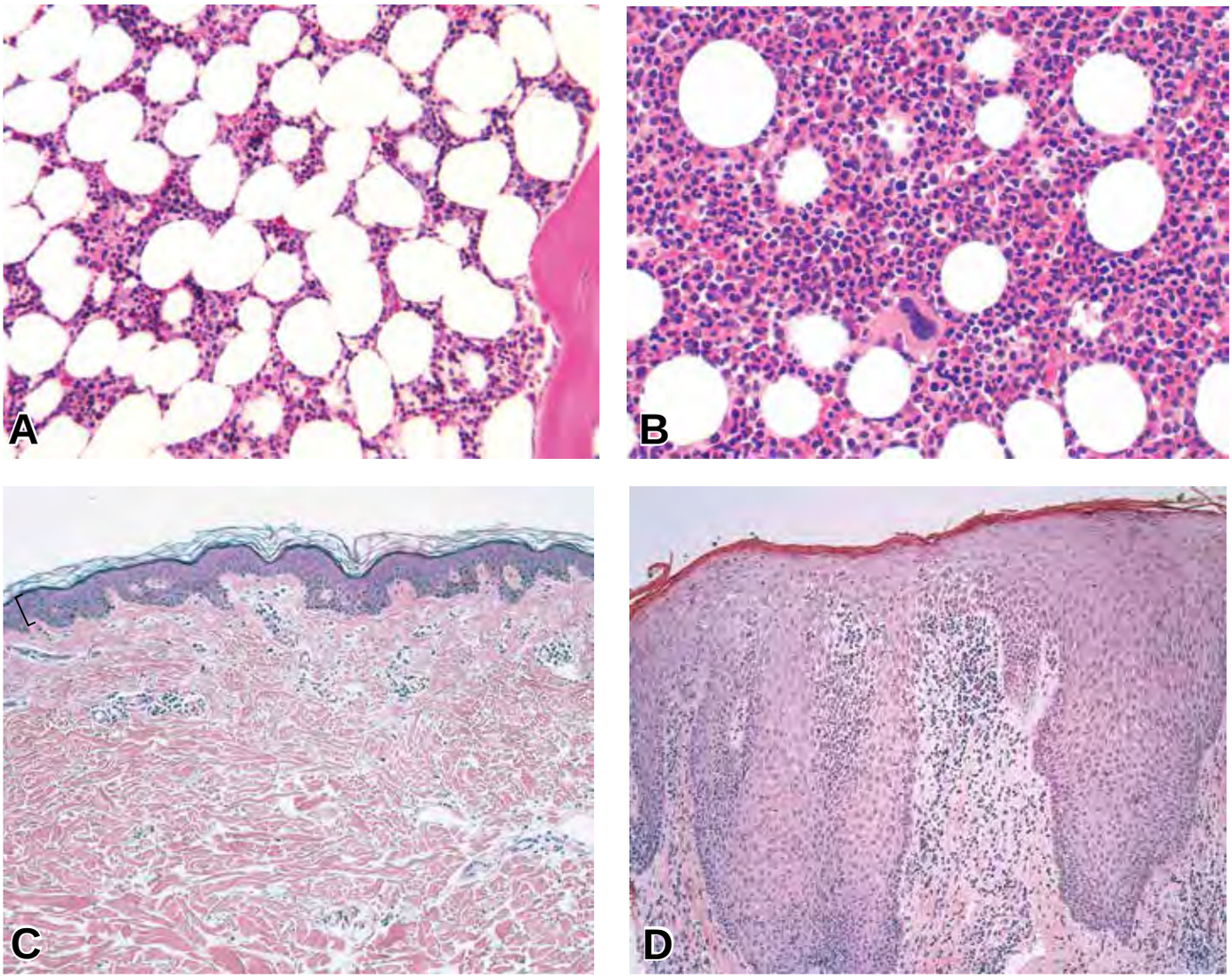



**FIGURA 1-14. Hiperplasia. A. Médula ósea normal de adulto.** La médula ósea normocelular muestra la proporción normal de grasa en las células hematopoyéticas. **B. Hiperplasia** de la médula ósea. Ha aumentado la cantidad de células y ha disminuido la grasa relativamente. **C. Epidermis normal.** El grosor epidérmico es modesto *(corchete)* comparado con la dermis (v. más adelante). **D. Hiperplasia epidérmica** en la psoriasis a los mismos aumentos que en C. El engrosamiento de la epidermis se debe al aumento del número de células escamosas.

claro. La metaplasia del epitelio transicional en epitelio glandular ocurre cuando la vejiga presenta inflamación crónica (cistitis glandularis).

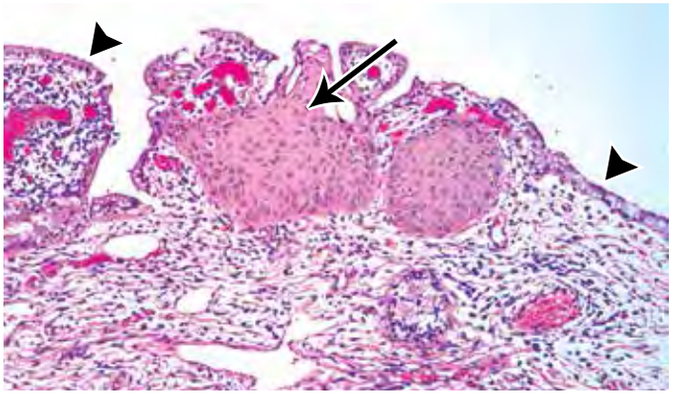


**FIGURA 1-15. Metaplasia escamosa.** Corte del endocérvix que muestra el epitelio cilíndrico normal a ambos lados *(puntas de flecha)* y un foco de metaplasia escamosa en el centro *(flecha).*

Aunque la metaplasia se puede considerar adaptativa, no es necesariamente inocua. Por ejemplo, la metaplasia escamosa puede proteger un bronquio del humo del tabaco, pero también perjudica la producción de moco y el aclaramiento ciliar. Los distintos tipos de cáncer pueden desarrollarse en el epitelio metaplásico; a menudo surgen en estas áreas tumores malignos en el pulmón, el cuello uterino, el estómago y la vejiga. Sin embargo, si la lesión crónica desaparece, los estímulos para que proliferen las células son escasos, y el epitelio no desarrolla cáncer.

*Por lo general, la metaplasia puede revertirse en su totalidad*. Si se retira el estímulo nocivo (p. ej., cuando se deja de fumar), el epitelio metaplásico finalmente vuelve a la normalidad.

## La displasia es un trastorno del crecimiento y de la maduración de las células

Las células que componen un epitelio suelen presentar tamaños, formas y núcleos similares. Además, se disponen de un modo regular; por ejemplo, un epitelio escamoso progresa desde células basales redondeadas a células superficiales planas. En la displasia, este aspecto monótono se ve alterado por: *1)* variaciones del tamaño y de la forma de las células; *2)* aumento de tamaño,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 14 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





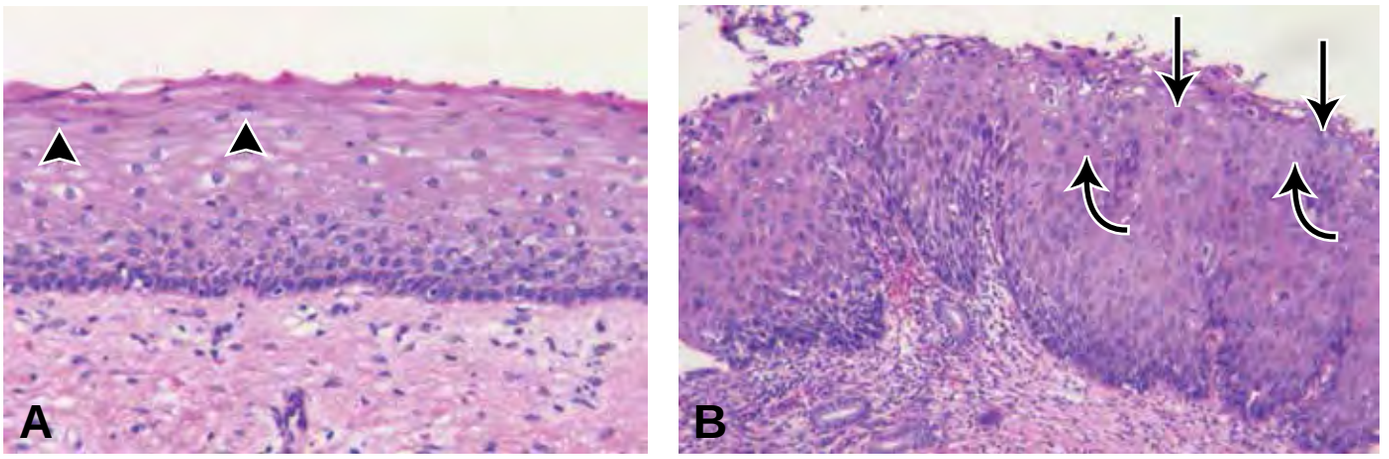



**FIGURA 1-16. Displasia. A. Epitelio cervical no displásico.** Un cuello uterino normal no muestra actividad mitótica por encima de las capas más basales, sino más bien una maduración epitelial, con un aplanamiento de las células y un decrecimiento progresivo de los núcleos *(puntas de flecha).* **B.** En la misma ampliación, el epitelio displásico del cuello uterino carece de polaridad normal, las células individuales muestran núcleos hipercromáticos y una proporción núcleo-citoplasma mayor de lo normal. Compárese, por ejemplo, el tamaño y la hipercromicidad de los núcleos de las células displásicas *(flechas rectas)* con las características de sus homólogas normales a una altura comparable en el cuello uterino normal. La disposición celular en el epitelio displásico se muestra desordenada, carente en gran medida de la maduración histológica apropiada, desde las capas basales hasta la superficie. Las figuras mitóticas ubicadas muy por encima de las capas basales *(flechas curvas)* son habituales.

irregularidad e hipercromatismo del núcleo, y *3)* distribución desordenada de las células en el epitelio (fig. 1-16). La displasia se produce más a menudo en el epitelio escamoso hiperplásico, como se observa en la queratosis actínica epidérmica (debida a la luz solar), y en áreas de metaplasia escamosa, como en el bronquio o en el cuello uterino, aunque no es exclusiva del epitelio escamoso. Por ejemplo, se producen cambios displásicos en las células cilíndricas de la mucosa del colon de la colitis ulcerosa, en el epitelio metaplásico del esófago de Barrett (v. cap. 19), en la glándula prostática de la neoplasia intraepitelial prostática y en el urotelio de la vejiga (v. cap. 23).

Al igual que la metaplasia, la displasia es una respuesta a estímulos nocivos persistentes y normalmente remitirá, por ejemplo, al dejar de fumar o al desaparecer el virus del papiloma humano del cuello uterino. No obstante, la displasia comparte muchas características citológicas con el cáncer, por lo que la línea de separación entre ambos acaba siendo, de hecho, muy fina. Puede resultar difícil distinguir entre la displasia grave y un cáncer precoz del cuello uterino. ***La displasia es una lesión preneoplásica, en el sentido de que constituye una de las etapas necesarias durante la evolución celular hacia el cáncer.*** De hecho, la displasia está incluida entre las clasificaciones morfológicas de las etapas de la neoplasia intraepitelial en numerosos órganos (p. ej., cuello uterino, próstata, vejiga). La displasia grave se considera una indicación para un tratamiento preventivo agresivo con el que *(1)* curar la causa subyacente, *(2)* eliminar el agente nocivo o *(3)* retirar quirúrgicamente el tejido agresor.

Al igual que en el desarrollo del cáncer (v. cap. 5), la displasia surge a raíz de mutaciones secuenciales en una población de células en proliferación. La fidelidad de la replicación del ADN no es total y es inevitable que a veces se produzcan mutaciones. Cuando una determinada mutación confiere una ventaja de crecimiento o de supervivencia, tenderá a predominar la progenie de la célula afectada. A su vez, su proliferación continua da pie a nuevas mutaciones. La acumulación de tales mutaciones distancia progresivamente la célula de las restricciones reguladoras normales. ***La displasia es la expresión morfológica de una distorsión de la regulación del crecimiento.*** Sin embargo, a diferencia de las células cancerosas, las células displásicas no son completamente autónomas y, con un procedimiento intervencionista, la apariencia del tejido todavía podría volver a la normalidad.

## REACCIONES AL ESTRÉS PERSISTENTE Y A LA LESIÓN CELULAR

A menudo la respuesta al estrés persistente sólo puede ser la muerte o la adaptación de la célula. Por lo tanto, a *nivel celular* es más adecuado hablar de adaptación crónica que de lesión crónica. Las respuestas adaptativas principales son la atrofia, la hipertrofia, la hiperplasia, la metaplasia, la displasia y las acumulaciones intracelulares. Además, las respuestas adaptativas podrían llevar asociada la aparición de algunas formas de neoplasias.

### La atrofia y la hipertrofia son las dos caras de una misma moneda

#### La atrofia

*La atrofia es una disminución del tamaño o una pérdida de función de las células o de los órganos,* que se puede producir en circunstancias tanto patológicas como fisiológicas. Así, por ejemplo, la atrofia puede deberse a la falta de uso del músculo esquelético o a la pérdida de las señales hormonales que siguen a la menopausia. También puede ser una respuesta adaptativa para que la célula se adapte a los cambios del entorno, al mismo tiempo que mantiene la viabilidad. No obstante, la atrofia más frecuente se debe a fenómenos perjudiciales, como los de algunas enfermedades crónicas y el envejecimiento biológico (v. más adelante).

*Hay que distinguir la atrofia de un órgano de la atrofia celular.* La reducción del tamaño de un órgano puede tener su origen en una atrofia celular reversible o en la pérdida irreversible de células. Por ejemplo, si una extremidad inmovilizada vuelve a realizar actividad física, las células del músculo atrofiado podrían recuperar su tamaño y funcionamiento habituales. En cambio, la atrofia cerebral de la enfermedad de Alzheimer[2] se debe a la

[2] Aunque las enfermedades que llevan los nombres de Alzheimer, Parkinson, Cushing, etc. se nombran con frecuencia como posesivos (p. ej., enfermedad de Alzheimer o de Parkinson), la convención médica indica que estas se identificarán *sin dicho posesivo* (Classification and nomenclature of morphological defects, Lancet 1975;1:513). En este texto se sigue dicha convención.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 15 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org

**FIGURA 1-17. Atrofia cerebral.** Fotografía del cerebro con una atrofia notable del lóbulo frontal. Las circunvoluciones son más delgadas y los surcos muestran un ensanchamiento prominente.

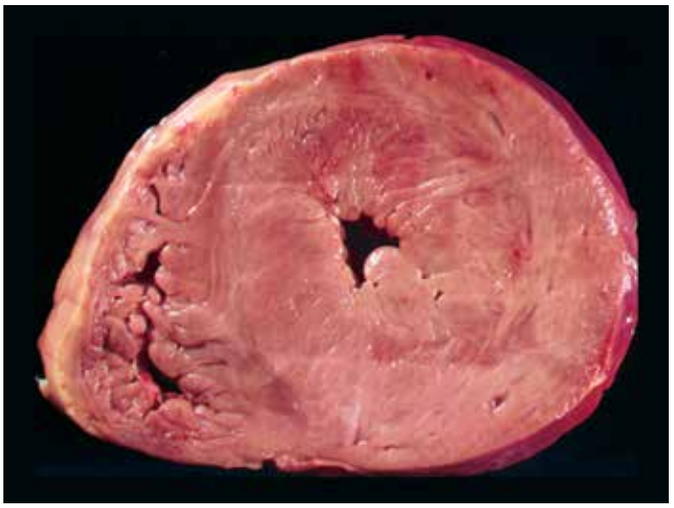


**FIGURA 1-18. Hipertrofia del miocardio.** Corte transversal del corazón de un paciente con hipertensión de larga duración, que muestra una importante hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

muerte de muchas células: no se puede restaurar el tamaño del órgano (fig. 1-17). La atrofia se produce en diferentes circunstancias, como se describe en la tabla 1-2.

### La hipertrofia

*La hipertrofia consiste en un aumento del tamaño celular o de un órgano, así como de su capacidad funcional.* Cuando aumentan las señales tróficas o la demanda funcional, los cambios adaptativos que satisfacen estas necesidades hacen aumentar el tamaño de las células (hipertrofia) y, en algunos casos, aumentar la cantidad de células (hiperplasia; v. antes). En algunos órganos (p. ej., corazón, músculo esquelético), estas respuestas adaptativas se consiguen principalmente aumentando el tamaño de las células y el consiguiente aumento de la masa del órgano (fig. 1-18). En otros órganos (p. ej., riñón) pueden aumentar tanto el número de células como su tamaño.

**TABLA 1-2**
**AFECCIONES ASOCIADAS A LA ATROFIA**

| Enfermedad o afección | Ejemplos de afecciones con atrofia |
|---|---|
| **Envejecimiento** | La mayoría de los órganos no están en continuo recambio; la situación más frecuente para que se produzca una atrofia |
| **Enfermedad crónica** | El prototipo para que se produzca la atrofia en una enfermedad crónica es el cáncer; también aparece en la insuficiencia cardíaca congestiva, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la cirrosis hepática y en el SIDA |
| **Isquemia** | Hipoxia, disminución de la disponibilidad de los nutrientes, estenosis de la arteria renal |
| **Desnutrición** | Atrofia generalizada |
| **Disminución de la demanda funcional** | Inmovilización de una extremidad, como en el caso de las fracturas |
| **Interrupción de las señales tróficas** | Atrofia por desnervación tras una lesión del nervio; efecto de la menopausia sobre el endometrio y otros órganos |
| **Aumento de la presión** | Úlceras de decúbito, congestión pasiva del hígado |

### La homeostasis normal determina la masa celular individual

El tamaño de la célula refleja un equilibrio entre fuerzas anabólicas y catabólicas. Aunque muchos tipos distintos de células pueden desarrollar atrofia e hipertrofia, el tejido que se ha estudiado más ampliamente es el músculo esquelético y se utiliza como referente paradigmático de estos mecanismos. En este órgano, los miocitos pueden adaptarse a una mayor demanda funcional mediante el aumento de la síntesis de proteínas musculares y una disminución de su degradación. Por el contrario, la atrofia muscular (disminución de tamaño y funciones) puede tener muchas causas y conducir a una reducción de la síntesis y al aumento de la degradación de las proteínas contráctiles. Dentro de una célula, las vías de señalización que controlan la hipertrofia y atrofia están estrechamente interconectadas.

### Las condiciones que provocan la atrofia suelen ser opuestas a las que estimulan la hipertrofia

#### Condiciones que provocan la atrofia

##### Reducción de la demanda funcional

Una forma habitual de atrofia es la que aparece después de reducir la demanda funcional. Por ejemplo, tras la inmovilización de una extremidad con una férula de escayola como parte del tratamiento de una fractura ósea, o después de permanecer mucho tiempo en cama, se atrofian las células musculares de la extremidad y se pierde potencia muscular.

##### Aporte insuficiente de oxígeno

***La falta de riego sanguíneo de los tejidos se denomina*** **isquemia,** y está causada por la ausencia de oxígeno. Si la isquemia no es suficiente para acabar con las células, las que estuvieran afectadas podrían ser viables, pero su funcionamiento se vería afectado. En tales circunstancias, es habitual que se produzca una atrofia celular. Se puede observar con frecuencia alrededor de los bordes mal perfundidos de la necrosis isquémica (infarto) del corazón, del cerebro y de los riñones tras la oclusión vascular de estos órganos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 16 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





### Insuficiencia de nutrientes

La inanición y la desnutrición conducen al desgaste del músculo esquelético y del tejido adiposo, lo que se manifiesta al microscopio como atrofia celular. Es llamativo que la reducción de la masa sea particularmente notable en las células (p. ej., en los miocitos y los adipocitos) que no resultan vitales para la supervivencia del organismo.

### Interrupción de las señales tróficas

Las funciones de muchas células dependen de las señales transmitidas por mediadores químicos (p. ej., por transmisión hormonal y el neuromuscular) que informan de lo que se pide a las células. Si se elimina la fuente de la señal (p. ej., por extirpación de una glándula endocrina o por desnervación), las células que dependen de tal estímulo se atrofiarán. Si se extirpa quirúrgicamente la adenohipófisis o se pierde por una isquemia (p. ej., síndrome de Sheehan, v. cap. 14), la pérdida de la tirotropina (TSH), de la hormona adrenocorticotropa (ACTH, también denominada corticotropina) y de la folitropina (FSH) provoca la atrofia del tiroides, de la corteza suprarrenal y de los ovarios, respectivamente.

La atrofia debida a alteraciones de los niveles de hormonas no se limita a afecciones patológicas; el endometrio se atrofia cuando la concentración de estrógenos disminuye después de la menopausia (fig. 1-19). Incluso las células cancerosas podrían atrofiarse hasta cierto punto si no reciben señales hormonales. El cáncer de próstata dependiente de andrógenos y el cáncer de mama que expresan receptores de estrógeno remiten parcialmente tras administrar antagonistas de la hormona. Si el daño neurológico (p. ej., por lesión traumática de la médula espinal) conduce a la desnervación del músculo, los músculos afectados se atrofian.

### Lesión celular persistente

La lesión celular persistente suele deberse a las infecciones víricas o bacterianas prolongadas o trastornos inmunitarios y granulomatosos. Así, la atrofia de la mucosa gástrica se produce durante la gastritis crónica y la atrofia de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado acompaña a la inflamación crónica de la enfermedad celíaca (v. cap. 19).

### Aumento de la presión

La atrofia puede deberse incluso a una lesión física, como la presión prolongada en puntos inadecuados. El reposo prolongado en cama puede conllevar una presión continua de la piel, que la atrofia y genera las consiguientes úlceras o escaras de decúbito. La insuficiencia cardíaca hace aumentar la presión en los sinusoides del hígado porque el corazón no es capaz de bombear con eficacia el retorno venoso del órgano. En consecuencia, se atrofian las células del centro del lobulillo del hígado, que están expuestas a la mayor presión.

### Envejecimiento

Además de la pérdida prominente del músculo esquelético y del tejido adiposo, uno de los distintivos del envejecimiento (v. cap. 10) es la disminución del tamaño y del número de células que no se dividen, como las del cerebro y las del corazón. El tamaño de todos los órganos parenquimatosos disminuye con la edad. El tamaño encefálico disminuye invariablemente y, en las personas muy ancianas, el tamaño del corazón puede reducirse tanto que ha recibido el nombre de **atrofia senil.**

### Enfermedad crónica

A menudo, las personas afectadas con enfermedades crónicas debilitantes (v. más adelante), como el cáncer, la insuficiencia cardíaca congestiva o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), muestran una atrofia generalizada de muchos tejidos. La pérdida de tejido supera lo esperable debido a una simple disminución de la ingesta calórica y es el reflejo de las alteraciones de las citocinas y de otros mediadores.

## Condiciones que provocan hipertrofia

Las situaciones que se asocian con el aumento en el tamaño de las células y de los órganos son en muchos casos, aunque no en todos, inversas a las que provocan la atrofia. De aquí que el aumento en la demanda funcional o el aumento de las señales tróficas (v. más adelante) causen aumentos adaptativos en el tamaño de las células o del órgano. Por desgracia, aunque la falta de nutrientes provoque atrofia tanto del músculo como del tejido adiposo, el exceso de estos sólo provoca un aumento en este último.

### Aumento de la demanda funcional

El músculo esquelético humano está formado por una combinación de fibras de contracción lenta (tipo I) y de contracción rápida (tipo II). Cada una responde a diferentes tipos de demanda funcional. Un corredor de maratón sometido a entrenamiento de resistencia con cargas ligeras aumentará la fuerza de las fibras de tipo I. Esto no suele estar asociado al aumento de la masa muscular (v. más adelante). Para que haya un funcionamiento

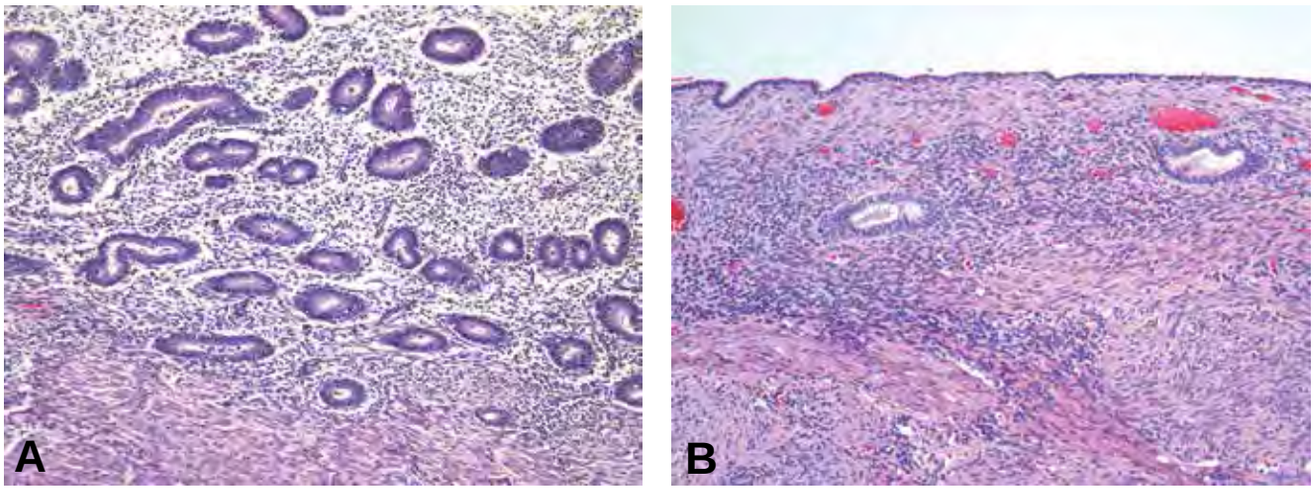



**FIGURA 1-19. Atrofia del endometrio. A.** Corte del útero normal de una mujer en edad fértil que revela un endometrio grueso formado por glándulas proliferativas en un estroma abundante. **B.** El endometrio de una mujer de 75 años (mostrado con el mismo aumento) es delgado y contiene sólo unas pocas glándulas atrofiadas y quísticas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 17 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



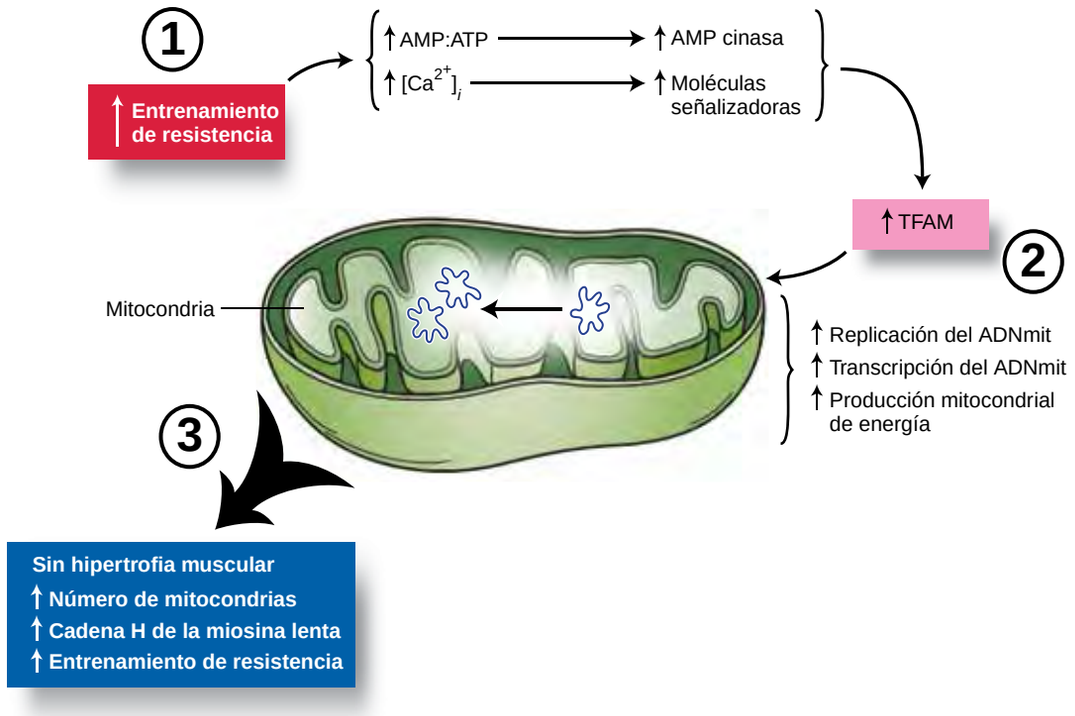



**FIGURA 1-20. Mecanismos de la hipertrofia muscular.** Entrenamiento de resistencia. **1.** El fortalecimiento muscular para la resistencia conlleva el ejercicio repetido o prolongado con cargas pequeñas y conduce a un aumento de la proporción de monofosfato de adenosina por trifosfato de adenosina (AMP:ATP), lo que desemboca en un aumento de la actividad AMP cinasa. Tal entrenamiento también incrementa la concentración citosólica de calcio ($[Ca^{2+}]_i$), que hace aumentar una serie de intermediarios de la señalización celular. **2.** La consecuente activación del peroxisoma incrementa la cantidad de TFAM (el factor de transcripción que activa la producción de energía mitocondrial). A su vez, el aumento de TFAM activa la replicación y la transcripción del ADN mitocondrial (ADNmit). **3.** La consecuencia es un aumento del contenido muscular de cadenas H de la miosa lenta y mejora la resistencia sin que haya hipertrofia de las células musculares.

correcto, las fibras tipo I dependen principalmente del metabolismo aerobio, mediado por las mitocondrias. Por lo tanto, el entrenamiento de resistencia aumenta la actividad aeróbica de las fibras tipo I y, así, el consumo de oxígeno (fig. 1-20). El entrenamiento de resistencia aumenta el consumo de ATP y la liberación de $Ca^{2+}$ desde el retículo sarcoplasmático, conduciendo a la activación del monofosfato de adenosina cinasa (AMP) y la consiguiente fosforilación de la AMP. La consecuente activación del factor A de transcripción mitocondrial (TFAM) aumenta la replicación y transcripción del ADN mitocondrial (fig. 1-20).

Por el contrario, el levantamiento de pesas con cargas de peso grandes conduce a la hipertrofia de las fibras de tipo II y aumenta la masa muscular. Estas fibras favorecen la glucólisis anaeróbica. Los mecanismos que median la hipertrofia de las fibras tipo II son más complejos que los de las fibras de tipo I y mantienen una relación directa sobre el equilibrio entre la hipertrofia y atrofia (fig. 1-21).

### Aumento de las señales tróficas

Las células y los órganos que responden a los mediadores solubles, como la tiroides (TSH) o de la mama (estrógenos y progestágenos), experimentan la hipertrofia cuando los niveles de hormonas tróficas aumentan.

### Pubertad

Al igual que el envejecimiento está asociado con la atrofia muscular, la aparición de la pubertad, especialmente en los niños, conduce a una mayor masa muscular. El aumento de los andrógenos y la hormona del crecimiento (GH) eleva los niveles de mediadores derivados (v. abajo) y, en consecuencia, aumenta la masa del músculo y otros tejidos.

## Mecanismos de la hipertrofia celular

Si bien el estímulo para crecer en tamaño consiste en aumentar la carga de trabajo o los mediadores endocrinos o neuroendocrinos, hay una serie de procesos que normalmente contribuyen a generar hipertrofia celular.

Cuando se estimula a las células para que aumenten su masa, una de las primeras respuestas es el aumento de la degradación de determinadas proteínas celulares (v. proteasomas más adelante). Específicamente, se degradan las proteínas que no contribuyen a las necesidades específicas de la hipertrofia, al mismo tiempo que tiende a aumentar la producción de las que favorecen la hipertrofia.

### Mecanismos de señalización de la hipertrofia

Aunque varíen las señales que desencadenan las respuestas hipertróficas, según el tipo celular y las circunstancias, el ejemplo de hipertrofia del músculo esquelético ilustra algunos principios generales fundamentales que se aplican a muchos tipos de células:

- **Estimulación de factores de crecimiento:** cada tejido responde a diferentes señales. En muchos casos, determinados factores de crecimiento hacen de iniciadores clave de la hipertrofia (p. ej., el factor de crecimiento insulinoide I [IGF-I] en el músculo; v. más adelante).
- **Estimulación neuroendocrina:** en algunos tejidos, la señalización adrenérgica puede ser importante para iniciar o facilitar la hipertrofia.
- **Canales iónicos:** los flujos de iones pueden activar la adaptación a una mayor demanda. La actividad del canal del calcio, en particular, podría estimular numerosas enzimas pos-

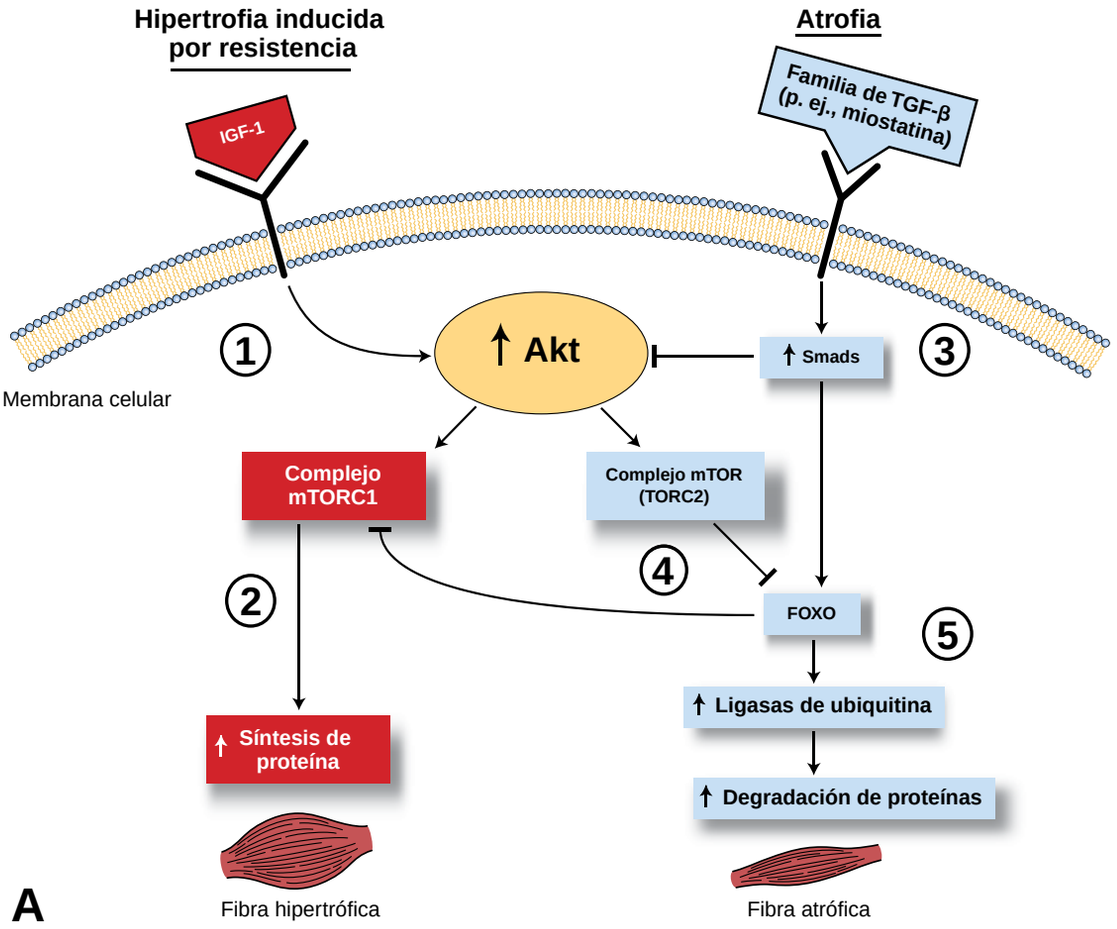
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 18 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org







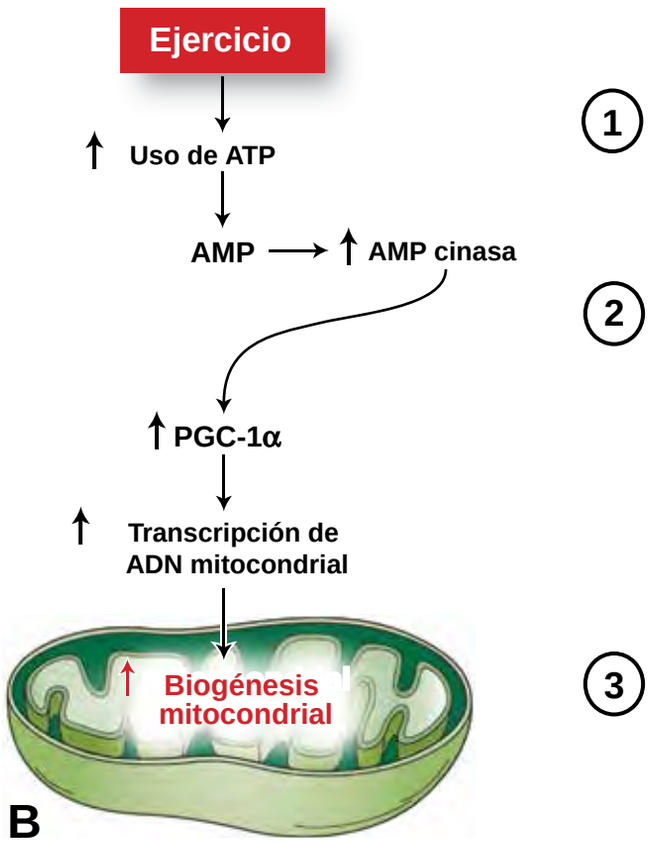




**FIGURA 1-21. Interrelación entre la atrofia muscular y la hipertrofia. A. Centralidad de la Akt tanto en la atrofia como la hipertrofia. 1.** En la hipertrofia inducida por resistencia, la unión del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) a su receptor estimula la actividad de Akt, que conduce a la **2,** la activación de los complejos mTOR y los consiguientes aumentos en la síntesis de proteínas. **3.** Por el contrario, en la atrofia, la transformación del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), al unirse a su receptor, desencadena la actividad Smad, que a su vez inhibe la Akt. **4.** Los Smad también estimulan un factor de transcripción (FOXO). El FOXO también es inhibido por el complejo mTOR activado por Akt, TORC2. El bloqueo de FOXO alivia la inhibición del complejo mTORC, TORC1, lo que conduce a una mayor producción de proteínas durante la hipertrofia. **5.** Al mismo tiempo, FOXO aumenta la degradación de proteínas, característica de la atrofia. **B. Mecanismo independiente de Akt de la hipertrofia muscular y la prevención de la atrofia. 1.** El ejercicio requiere de trifosfato de adenosina (ATP), que luego se convierte en monofosfato de adenosina (AMP), y a su vez estimula la AMP cinasa. **2.** La AMP cinasa activa la PGC-1α (un factor de transcripción coactivador que regula al alza la producción de energía), lo que lleva a un aumento de la transcripción de ADN mitocondrial. **3.** El resultado final es que aumenta el número de mitocondrias.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 19 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



teriores (p. ej., calcineurina) produciendo hipertrofia, una vez más, en el corazón.

- **Otros mediadores químicos:** según el tejido, factores como el óxido nítrico (NO•), la angiotensina II y la bradicinina mantendrían las respuestas hipertróficas celulares.
- **Aporte de oxígeno:** claramente, al aumentar la demanda funcional de las células, se requiere un mayor aporte de energía. La angiogenia se estimula cuando se percibe un déficit de oxígeno en los tejidos y podría ser un componente indispensable de la hipertrofia adaptativa.
- **Antagonistas de la hipertrofia:** al igual que algunos mecanismos fomentan la hipertrofia celular, otros la inhiben. Los factores natriuréticos auriculares, una concentración elevada de NO• y muchos otros factores frenan o impiden la adaptación celular mediante hipertrofia.

### Vías efectoras en la hipertrofia

Cualquiera que sea el mecanismo que inicie la señalización que estimulará la hipertrofia, pocas son las vías que transmiten los efectos de tal señalización:

- **Aumento de la degradación de proteínas:** varias vías proteolíticas contribuyen a la hipertrofia, incluyendo el sistema de la ubiquitina-proteasoma (SUP), la activación de las proteasas intracelulares y la autofagia (v. más adelante).
- **Aumento de la traducción de proteínas:** poco después de que se reciba una señal prohipertrófica, aumenta la producción de determinadas proteínas. Esto se produce muy rápidamente y sin cambios en la cantidad de ARN, a través del aumento de la eficacia traductora. En las primeras fases de la hipertrofia, a menudo se estimula la actividad de los iniciadores de la traducción y de los factores de elongación para que aumente rápidamente la cantidad de proteínas necesarias para satisfacer el incremento de la demanda funcional.
- **Aumento de la expresión génica:** la concentración de las proteínas clave también aumenta por la activación de la transcripción de sus correspondientes genes. Muchas de las vías de señalización activadas por las citocinas, los neurotransmisores, etc., activan a su vez un abanico de factores de transcripción. Así, por ejemplo, la fosfatasa calcineurina desfosforila el factor de transcripción NFAT (*nuclear factor of activated T cells,* factor nuclear de linfocitos T activados), con lo que se facilita su traslado al núcleo. Como resultado, aumenta la transcripción de los genes diana. La hipertrofia también puede conllevar un aumento de los genes que codifican los factores de transcripción que estimulan el crecimiento, como *Fos* y *Myc*.
- **Supervivencia:** durante la hipertrofia se produce la inhibición de la muerte celular. La estimulación de varios receptores activa varias enzimas (Akt, PI3K y otras; v. más adelante) que favorecen la supervivencia celular, en buena parte al inhibir la muerte celular programada (v. más adelante).
- **Matriz extracelular:** en algunas situaciones, la hipertrofia puede implicar cambios en la relación de una célula con su entorno, como la reorganización de la matriz extracelular.
- **Atracción de células satélite:** la hipertrofia del músculo esquelético atrae a las células satélite perimusculares para que se fusionen con los sincitios de los miocitos y proporcionen más núcleos, ya que se necesitan para mantener la incesante síntesis de proteínas que requiere el músculo en crecimiento.

## La atrofia y la hipertrofia impactan en vías de señalización similares

### Los mecanismos moleculares presentes en la atrofia

El tamaño de las células y los órganos refleja un equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos e implica cambios tanto en la producción como en la destrucción de los constituyentes celulares. En su sentido más básico, la atrofia es una reestructuración reversible de las actividades celulares que facilita su propia supervivencia y adaptación a condiciones de uso disminuido.

La atrofia se ha estudiado mayormente en los tejidos adiposos y en el músculo esquelético, ya que responden rápidamente a los cambios en la demanda de almacenamiento de energía y fuerza contráctil, respectivamente. En los músculos esqueléticos, cuando un músculo se inmoviliza, la necesidad de contracción disminuye («descarga») y los miocitos activan mecanismos adaptativos:

- **Señalización:** la proteína quinasa Akt es central en la atrofia. *1)* La falta de uso muscular aumenta la miostatina extracelular, una proteína de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF-β). *2)* La unión de la miostatina activa su receptor, que inhibe la Akt. *3)* Un factor de transcripción, FOXO, que normalmente se frena por Akt, se libera a causa de dicha supresión. *4)* La activación de FOXO aumenta la producción de ligasas de ubiquitina (E3), que median la degradación de proteínas musculares por proteasomas (fig. 1-21 A, lado derecho). En este contexto, la inactivación de mutaciones del gen de la miostatina en el ganado se caracteriza por un aumento masivo de la masa muscular (doble musculatura), lo cual subraya la interacción de la atrofia con la hipertrofia.
- **Síntesis de proteínas:** poco después de que un músculo se libera de su obligación de contracción (descarga), la síntesis de ciertas proteínas disminuye; al mismo tiempo, la producción de otras proteínas que median esta adaptación puede aumentar.
- **Degradación de proteínas**: las vías de degradación específicas relacionadas con la ubiquitina (v. más adelante) se activan como parte de las respuestas atróficas. La degradación proteasómica de la actomiosina del músculo aumenta notablemente por la escisión previa de actomiosina, causada por la caspasa 3 o la calpaína, que también participan en la apoptosis (v. más adelante). Estas enzimas causan la disminución de ciertas proteínas contráctiles y en los factores de transcripción específicos que impulsan la expresión de genes de la proteína contráctil. Si se mantiene el estado atrófico, las células alcanzan un nuevo equilibrio en el que la masa permanece reducida y las tasas de síntesis y degradación de proteínas se realinean.
- **Uso de la energía:** una disminución selectiva en el uso de los ácidos grasos libres (al contrario de la glucosa), como fuente de energía para los músculos, ocurre durante la respuesta a la descarga.

***La atrofia es, por lo tanto, una respuesta activa adaptativa, más que un bloqueo pasivo de los procesos celulares.*** Asimismo, es reversible; si el entorno que existía antes de que se desarrollara la atrofia se restaura, los miocitos recuperan su tamaño y función previos.

### Mecanismos moleculares en la hipertrofia

En el punto de apoyo entre la atrofia y la hipertrofia se encuentra la proteína cinasa Akt. Con el entrenamiento de resistencia la síntesis de IGF-I extracelular se incrementa. Cuando IGF-I se une a su receptor de la membrana celular en fibras musculares tipo II, inicia una cascada de señalización que conduce a la activación de Akt. Este evento estimula mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos), que regula la síntesis de las proteínas (fig. 1-21, lado izquierdo, también v. más adelante).

Además de los mecanismos relacionados con la hipertrofia/atrofia, un sistema independiente de Akt involucra a PGC-1α. Esta molécula es un regulador de los factores de transcripción y un integrador maestro de señales exógenas que provocan la biogénesis mitocondrial. El ejercicio aumenta la expresión de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 20 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





PGC-1α, que a su vez induce factores que potencia la producción de ADN mitocondrial, lo que aumenta la biogénesis mitocondrial (fig. 1-21 B). En el delicado equilibrio entre la atrofia y la hipertrofia, esta respuesta anabólica también sirve como una medida compensadora para prevenir el desarrollo de la atrofia.

***De esta manera, la atrofia y la hipertrofia, aunque se presenten de manera fenotípica como polos opuestos, afectan a los mismos intermediarios moleculares.***

### La pérdida de masa muscular a menudo es el resultado de una enfermedad

La pérdida del 40% de la masa corporal suele resultar mortal. Sin embargo, incluso un descenso del 5% de la masa corporal magra puede alterar las funciones. Un cierto número de padecimientos se caracteriza por este tipo de pérdida, y las vías implicadas en este resultado difieren entre varios escenarios.

#### Pérdida de peso relacionada con el cáncer y la comunicación incorrecta entre el tejido adiposo y el músculo

Más del 80% de los pacientes que sufren cáncer gástrico o pancreático pierde peso, al igual que aquellos que tienen cáncer pulmonar y colorrectal. La pérdida de tejido adiposo y de músculo se observa en la caquexia (disminución involuntaria de peso), al igual que en los pacientes que sufren cánceres avanzados. La lipólisis inducida por el tumor y la utilización de la energía del tejido adiposo liberan citocinas que provocan la atrofia muscular. Si se previene experimentalmente la lipólisis, la masa muscular se conserva.

#### Otras enfermedades caracterizadas por la pérdida de peso

Otros padecimientos crónicos en los que se presenta pérdida de peso incluyen:

- **Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):** en la caquexia cardíaca, las fibras musculares de tipo I (ricas en mitocondrias) son las más afectadas. Esta susceptibilidad única de las fibras de tipo I en la ICC se debe a que una entrega de oxígeno deficiente provoca que se sacrifiquen las fibras musculares que consumen más oxígeno.
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).**
- **SIDA:** antes de que se introdujera una terapia antirretroviral efectiva, la pérdida de peso sin motivo aparente era la primera señal de la aparición del SIDA en 1 de cada 3 pacientes. Esta asociación podría reflejar el gran gasto de energía necesario para sobreponerse a continuas respuestas inflamatorias en fase aguda (v. cap. 2), incluyendo la producción permanente de mediadores inflamatorios y una producción hepática de IGF-I reducida.
- **Artritis reumatoide (AR):** la AR, la enfermedad autoinmune más comúnmente hallada en los adultos (v. cap. 11), está asociada con la producción aumentada de muchas citocinas catabólicas (p. ej., el factor de necrosis tumoral α [TNF-α], la interleucina 1β [IL-1β], IL-6, v. caps. 2 y 4).
- **Envejecimiento:** la pérdida de masa muscular en el envejecimiento, o **sarcopenia,** es universal y distinta de la caquexia relacionada con la enfermedad. A diferencia de la pérdida predominante de las fibras de tipo I de la ICC, la sarcopenia relacionada con el envejecimiento afecta a las fibras musculares de tipo II (contracción rápida). La patogenia de la sarcopenia es poco conocida, pero incluye *1)* reducción de la síntesis de proteínas, *2)* la pérdida de unidades motoras de la médula espinal y *3)* producción y respuesta alteradas frente a las hormonas anabólicas y las citocinas. Curiosamente, el tratamiento de pacientes de edad avanzada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (v. caps. 2 y 8), pero no otros tipos de agentes antihipertensivos, tiende a preservar la fuerza muscular, lo que sugiere que el sistema de la angiotensina puede jugar un papel en la sarcopenia.

### Renovación de las células posmitóticas

Históricamente se consideraba que las neuronas, los miocitos cardíacos y las células del músculo esquelético no podían realizar la mitosis, por lo que durante toda su vida permanecerían en su estado diferenciado original. Esta visión suele conllevar que las neuronas y los miocitos no se pueden reemplazar y, por lo tanto, que el cerebro, el corazón y el músculo esquelético no pueden responder a la pérdida de células ni añadir células cuando aumenta la demanda. Esta conclusión hoy en día se considera correcta sólo en parte.

#### El concepto de células posmitóticas y la diferenciación terminal

Las neuronas y los miocitos cardíacos no se pueden dividir por mitosis, pero las células progenitoras comprometidas en el cerebro y el corazón pueden proliferar y diferenciarse en respuesta a la pérdida celular y a la lesión o, en el caso del músculo estriado, al aumento de la demanda funcional. Por lo tanto, hay una tasa de pérdida y reemplazo natural, aunque bajo, de células que antes se consideraban irremplazables. Si la cinética de dicho reemplazo favorece la pérdida de células, resulta en la atrofia de órganos como el corazón, el músculo y el cerebro a edades muy avanzadas. Si la actividad de células progenitoras predomina (p. ej., en el músculo esquelético), puede resultar en hipertrofia.

## LA UBIQUITINA Y EL SISTEMA DE UBIQUITINA-PROTEASOMA

### La ubiquitina y la ubiquitinación inician la degradación de proteínas

La ubiquitina (Ub) es una proteína formada por 76 aminoácidos que se ha conservado evolutivamente y es fundamental para múltiples funciones celulares. Estas actividades se llevan a cabo mediante una conjugación Ub reversible con proteínas diana y se pueden dividir en vías proteolíticas y no proteolíticas (de tráfico). La molécula de Ub contiene siete residuos de lisina, y su selectividad funcional es proporcionada por diversos patrones de asociación a estos aminoácidos. La unión a algunas lisinas conduce al paso de la proteína marcada al proteasoma para su degradación. Sin embargo, otros patrones de asociación de la Ub dirigen a las proteínas hacia un gran número de otras funciones (fig. 1-22). El destino de las proteínas Ub conjugados entre las diferentes vías se determina por el número de residuos de Ub conjugados y el sitio donde ocurren los vínculos de conjugación de la molécula de Ub. Entre las diversas funciones de clasificación de proteínas dirigida por Ub se encuentran las siguientes:

- Endocitosis.
- Tráfico intracelular.
- Regulación y transcripción de histonas.
- Control de ciclos celulares.
- Autofagia (v. más adelante).
- Reparación de ADN dañado.
- Señalización de células.

Una mayor aclaración respecto a estos mecanismos relacionados con la Ub se encuentra fuera del alcance de esta discusión, que está enfocada a la vía de la Ub relacionada con la proteólisis, que consiste en dirigir las proteínas a los proteasomas degradativos (fig. 1-23).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 21 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



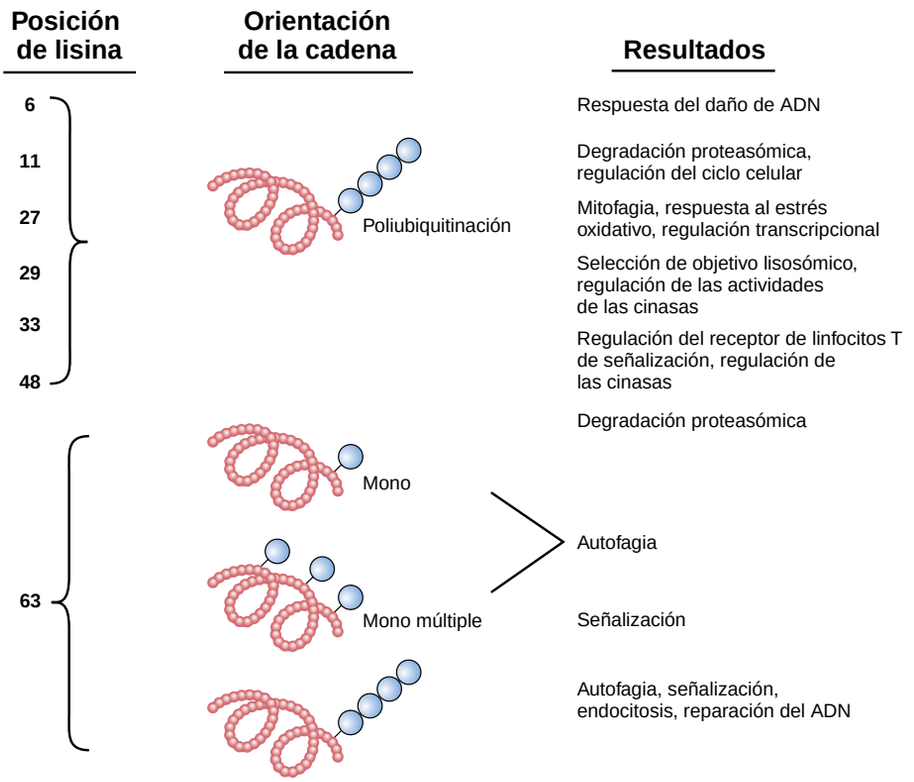



**FIGURA 1-22. La diversidad de la ubiquitinación y sus consecuencias.** Las diversas lisinas de la molécula Ub (ubiquitina) pueden utilizarse ya sea para formar cadenas de poliubiquitina o para la mono u oligoubiquitinación. La ubiquitinación de distintos residuos de lisina (aquí representados como K) confiere distintas funciones a la proteína diana.

### Mecanismos de conjugación de la Ub a las proteínas

La unión de la Ub a las proteínas se produce mediante una secuencia de reacciones enzimáticas. Una enzima Ub activante, la E1, se une a Ub y luego la transfiere a una de las docenas de enzimas de conjugación de Ub (E2). Estas actúan junto con una de las aproximadamente 800 diferentes enzimas que enlazan con la Ub (E3) para añadir la Ub a una lisina en la proteína disfuncional (fig. 1-23). Más residuos de Ub se agregan a la Ub original, conformando una cadena de poliubiquitina (mínimo 4 Ubs). La especificidad del proceso para la proteína diana reside en las combinaciones de las enzimas E2 y E3. Las ligasas Ub E3 controlan muchos procesos celulares que incluyen el ciclo celular, la transcripción, la vida y la muerte, así como la homeostasis celular normal (v. más adelante y cap. 5).

## Los proteasomas son clave en la homeostasis celular

La respuesta celular a las alteraciones de su medio se estudiaban exclusivamente mediante el análisis de los cambios de la expresión génica y de la producción de proteínas. El problema de la degradación de las proteínas se ignoró o bien se relegó a la actividad proteolítica inespecífica de los lisosomas. No obstante, hoy resulta evidente que la homeostasis celular requiere mecanismos que permitan que la célula destruya selectivamente determinadas proteínas. Aunque hay pruebas de que parece existir más de una vía de este tipo, el mecanismo más conocido mediante el cual las células seleccionan las proteínas que eliminarán es el aparato proteasómico.

### Proteasomas

Los proteasomas son orgánulos altamente conservados en el citoplasma, y posiblemente en el núcleo. Son complejos con forma de barril, cuya principal (pero no única) función es la de digerir a las proteínas poliubiquitinadas. Existen dos tipos de proteasomas: el 20S y el 26S. La unidad de degradación de ambos es el núcleo 20S, al cual se le anexan dos «tapas» 19S para formar el proteasoma 26S, como se muestra en la figura 1-23. Las tapas en la entrada al núcleo proteolítico regulan la entrada. El proteasoma 20S carece de estas tapas.

Las proteínas que se marcan para su destrucción se modifican como se describirá más adelante, y son reconocidas por la subunidad 19S. Entonces se degradan en el núcleo proteolítico. Este proceso produce péptidos de un tamaño de 3 a 25 aminoácidos, que se liberan a través de la subunidad 19S inferior. Estos péptidos son finalmente degradados por las proteasas citosólicas.

La importancia de los proteasomas resulta más evidente cuando se comprueba que llegan a suponer del 1-2 % de la masa total de la célula. ***Las mutaciones que interfieren en el funcionamiento normal del proteasoma resultarán mortales.*** Los proteasomas 20S son importantes para degradar las **proteínas oxidadas** (v. más adelante). En los proteasomas 26S se degradan las **proteínas ubiquitinadas.** Un tipo de proteasoma, el inmunoproteasoma, se forma cuando las células producen interferón γ (IFN-γ) y es importante para que las proteínas se procesen en péptidos que se unirán al complejo principal de histocompatibilidad de tipo I para la presentación al sistema inmunitario (v. cap. 4).

Los proteasomas se encargan de la eliminación de las proteínas que han sido plegadas incorrectamente, dañadas, llegado al final de su utilidad o necesitan ser destruidas por alguna otra razón. Son, pues, clave para la regulación el tránsito del ciclo celular, ya que degradan las proteínas favorables al crecimiento después de que estas logren sus objetivos. Los proteasomas, asimismo, mantienen el equilibrio entre la vida y la muerte en favor de la supervivencia celular, al eliminar específicamente a

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 22 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





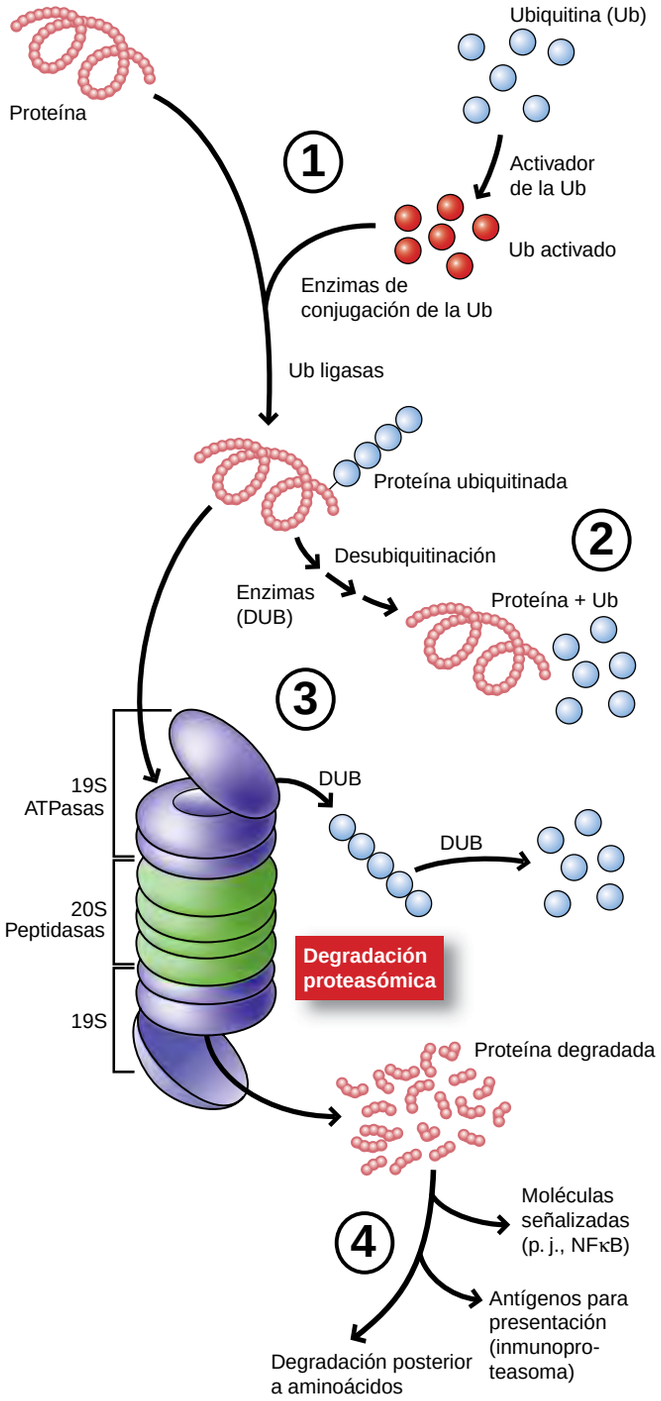



**FIGURA 1-23. Vías de la ubiquitina y el proteasoma.** La ubiquitina (Ub) marca las proteínas para su eliminación específica en los proteasomas. **1.** La Ub se activa mediante E1 (la enzima activadora de la ubiquitina), luego se transfiere a una E2 (enzima de conjugación de la ubiquitina). El complejo E2-Ub interacciona con una E3 (ubiquitina ligasa) para fijarse a una proteína en particular. El proceso se puede repetir varias veces para adjuntar una cadena de moléculas de Ub. A continuación, una opción: **2.** Estos complejos se pueden desubiquitinar mediante enzimas de desubiquitinación (DUB). **3.** Si se debe degradar, los proteasomas 26S reconocerán la proteína conjugada a la poli-Ub a través de la subunidad 19S y la degradarán en oligopéptidos, a la vez que los restos de Ub se devuelven al reservorio celular de monómeros de ubiquitina por DUB. **4.** Después de liberarse de proteasoma, las proteínas parcialmente degradadas pueden seguir destinos alternativos.

las moléculas proapoptóticas (como la p53, v. más adelante). A fin de cuentas, estas estructuras mantienen y protegen la viabilidad celular. Por lo tanto, un inhibidor del proteasoma (bortezomib) ahora se utiliza en la práctica clínica habitual para el tratamiento de pacientes con ciertas enfermedades malignas.

### Enzimas de desubiquitinación

Las enzimas de desubiquitinación (DUB) son proteasas que eliminan a Ub de las cadenas de poli-Ub y de sus proteínas asociadas. Una vez que la sentencia de una proteína se ha señalado para su degradación en un proteasoma o lisosoma (v. más adelante), el reciclaje de la Ub que determina su destino es ventajoso de manera económica. Sin embargo, la desubiquitinación también puede cambiar la sentencia de una proteína y favorecer su estabilidad. Las DUB son críticas para la función de los cambios regulados por Ub en que contrarrestan la ubiquitinación de dianas proteicas específicas. Se conocen hasta 100 DUB que revierten los efectos de la ubiquitinación en varios procesos celulares, que incluyen: *1)* la degradación proteica, *2)* la regulación del ciclo celular, *3)* la expresión génica, *4)* las vías de señalización y *5)* la reparación del ADN.

## Algunos patógenos pueden manipular el sistema de ubiquitina

Algunos patógenos pueden controlar las vías Ub/DUB en varios puntos. Algunas proteínas bacterianas, conocidas como *efectores*, se parecen a las ligasas E3 Ub y activan la ubiquitinación, permitiendo la total explotación de las células huésped y facilitando la invasión y la patogenicidad. Otras bacterias (p. ej., *Salmonella typhimurium* y *Chlamydia trachomatis*) y virus (p. ej., el virus del herpes simple) codifican proteínas que actúan como DUB, lo cual sugiere que la interferencia con la ubiquitinación puede aportarle una ventaja selectiva a estos patógenos.

Algunas modificaciones de las proteínas pueden protegerlas de la ubiquitinación. Por ejemplo, cuando la proteína p53, que es un supresor tumoral, se fosforila en respuesta al daño del ADN, se protege de la degradación mediada por la Ub.

Existen proteínas similares a la Ub, pero que son distintas en su estructura y funciones, y que favorecen funciones de alguna manera diferentes. Este tipo de proteínas (p. ej., SUMO y NEDD8) pueden participar en la formación de algunos complejos E3. Sus cadenas poliméricas pueden dirigir la localización de las proteínas, así como otras actividades proteicas.

## La ubiquitinación y la desubiquitinación son clave en muchas enfermedades

La ubiquitinación y la eliminación específica de proteínas no sólo son importantes para la homeostasis celular normal, sino también para la adaptación celular al estrés y a las lesiones. Las mutaciones en los constituyentes de la vía de la Ub son la causa principal de determinadas enfermedades, mientras que en muchos casos la alteración de la actividad del sistema ubiquitina-proteasoma es clave para la patogenia de algunas enfermedades (tabla 1-3). Por ejemplo, en varias enfermedades neurodegenerativas importantes aparece una ubiquitinación defectuosa. Las mutaciones en la parkina, una ubiquitina-ligasa, están implicadas en la patogenia de la enfermedad de Parkinson, en la cual se acumula la parkina sin degradar como cuerpos de Lewy (v. cap. 32).

La regulación de la ubiquitinación puede ser importante para el desarrollo tumoral. Por este motivo, las cepas del virus del papiloma humano que están asociadas al cáncer cervical humano (v. caps. 5 y 24) producen la proteína E6, que inactiva el supresor tumoral p53. La E6 lleva a cabo este objetivo al fijarse a una E3 (ubiquitina ligasa) y facilitar su asociación con p53. El

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 23 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



**TABLA 1-3**
**IMPLICACIÓN DEL SISTEMA UBIQUITINA-PROTEASOMA EN CIERTAS ENFERMEDADES**

| Enfermedad | Actividad del sistema ubiquitina-proteasoma | Efecto anatómico |
|---|---|---|
| **Enfermedades neurológicas (enfermedades asociadas a la pérdida de neuronas)** | | |
| Enfermedad de Parkinson | Disminuye | Cuerpos de Lewy |
| Enfermedad de Alzheimer | Disminuye | Placas amiloides, ovillos neurofibrilares |
| Esclerosis lateral amiotrófica | Disminuye | Agregados de superóxido-dismutasas en las motoneuronas |
| Enfermedad de Huntington | Disminuye | Inclusiones de poliglutamina |
| **Enfermedades autoinmunitarias** | | |
| Síndrome de Sjögren | Disminuye | Inflamación crónica |
| **Enfermedades metabólicas** | | |
| Diabetes mellitus de tipo II | Aumenta | Insensibilidad a la insulina |
| Formación de cataratas | Disminuye | Agregados de proteínas oxidadas |
| **Atrofia muscular** | | |
| Envejecimiento | Aumenta | Atrofia |
| Cáncer y otras enfermedades crónicas | Aumenta | Atrofia |
| **Cardiovascular** | | |
| Isquemia/reperfusión | Disminuye | Apoptosis de miocitos |
| Sobrecarga de presión | Disminuye | Apoptosis de miocitos |

aumento de la ubiquitinación de p53 acelera su degradación y la pérdida de su actividad está implicada en el origen del cáncer de cuello uterino. La alteración de la ubiquitinación puede ser la responsable de algunos cambios degenerativos celulares que se producen en el envejecimiento y en numerosas tesaurismosis.

La ubiquitinación también es importante para la expresión génica. El factor nuclear κB (NFκB) es un importante activador transcripcional que se activa de dos modos diferentes por el sistema ubiquitina-proteasoma. La forma activa del NFκB es un heterodímero (es decir, que está compuesto de dos subunidades proteicas diferentes). Las formas precursoras inactivas de las dos subunidades NFκB se ubiquitinan y se unen a sus formas activas en los proteasomas. *Se trata de un ejemplo de degradación incompleta de las proteínas por el sistema ubiquitina-proteasoma.* Igualmente, el inhibidor de NFκB, denominado IκB, se degrada por ubiquitinación. Esta etapa libera el NFκB activo, que media en la expresión de los genes que favorecen la supervivencia celular. La inhibición del proteasoma permite la persistencia del complejo IκB-NFκB y, por lo tanto, disminuye la activación transcripcional inducida por NFκB. En el caso de las células cancerosas, inhibir el funcionamiento del proteasoma perjudicaría la supervivencia de las células tumorales y, en consecuencia, es una diana para la manipulación farmacéutica.

La desubiquitinación puede deshacer o prevenir cualquier efecto de la ubiquitinación. Las DUB son cruciales para la expresión génica e influyen en una amplia variedad de mecanismos distintos. Se ha demostrado que activan proteínas supresoras de tumores y es posible que sean importantes en la tumorogénesis. De este modo, se cree que las DUB participan en diversas redes de interacción de proteínas. Su participación en las vías de las principales enfermedades puede suponer objetivos interesantes para la intervención farmacológica.

## La autofagia es una forma de canibalismo celular controlado crucial en el equilibrio entre la supervivencia celular, la muerte y la adaptación

La **autofagia** (del griego *auto,* 'propio', y *phagia,* 'comer') es un proceso catabólico altamente conservado, mediante el cual las dianas citoplasmáticas se reconocen y entregan a los lisosomas para su digestión. La degradación autofágica se divide generalmente en tres categorías, según la carga involucrada y la manera en que llega a los lisosomas. La **macroautofagia** es responsable de la entrega de grandes porciones de citoplasma. Tanto la macroautofagia como la **microautofagia** tienen como objetivo los orgánulos celulares dañados, las proteínas agregadas, así como otros materiales potencialmente perjudiciales. Además, algunas proteínas defectuosas requieren la interacción con chaperonas moleculares (v. más adelante) y entran en el sistema autofágico mediante la **autofagia mediada por chaperonas** (fig. 1-24).

Es importante apreciar que los sistemas autófagicos operan continuamente y son obligatorios para la homeostasis y la supervivencia celular. La autofagia masiva, la manifestación más primitiva del proceso, protege a las células ante la falta de nutrientes, como sucede en la inanición y en el suministro sanguíneo comprometido. Las otras formas de autofagia mantienen una homeostasis funcional entre las proteínas y los orgánulos en

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 24 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





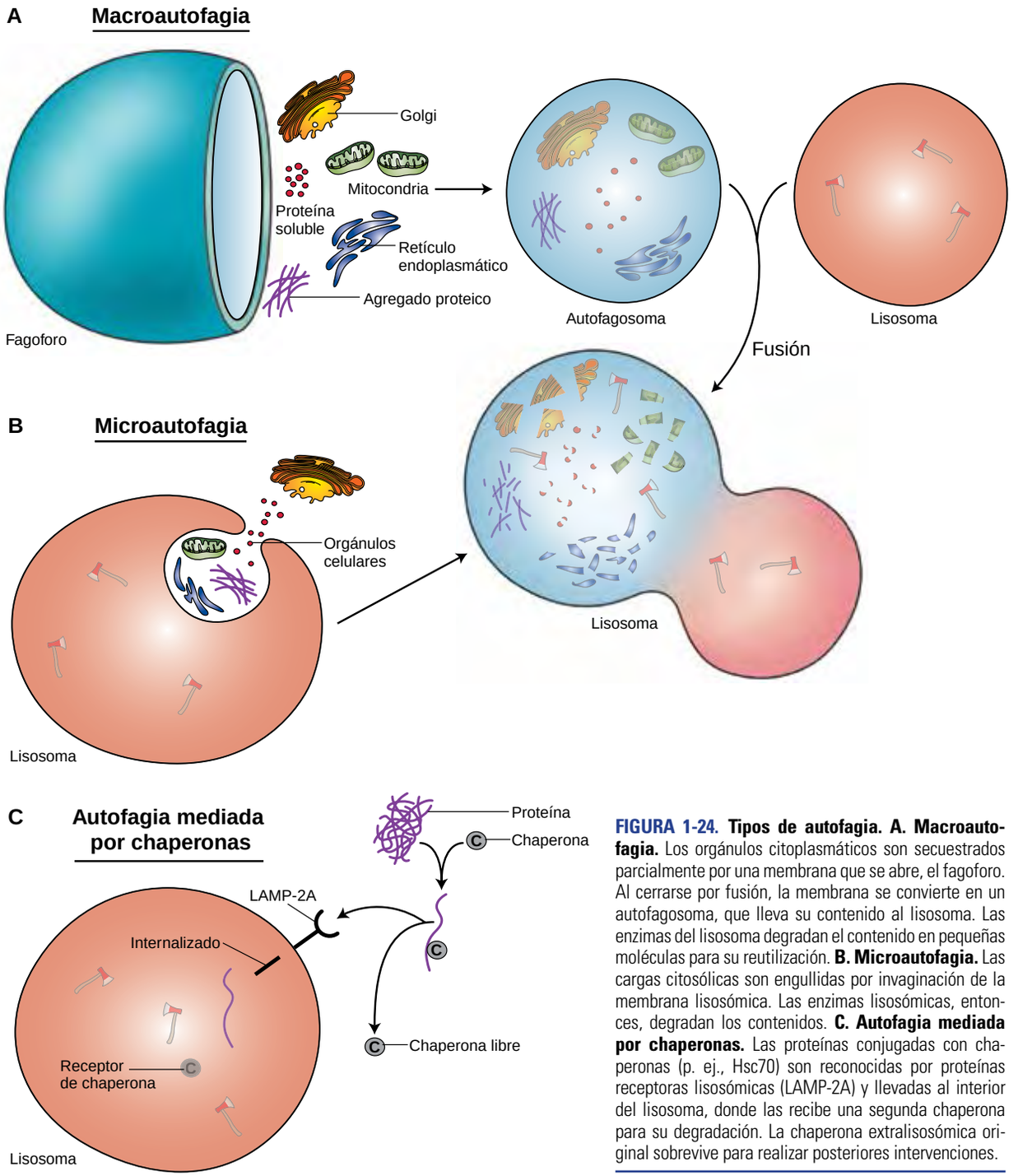



**FIGURA 1-24. Tipos de autofagia. A. Macroautofagia.** Los orgánulos citoplasmáticos son secuestrados parcialmente por una membrana que se abre, el fagoforo. Al cerrarse por fusión, la membrana se convierte en un autofagosoma, que lleva su contenido al lisosoma. Las enzimas del lisosoma degradan el contenido en pequeñas moléculas para su reutilización. **B. Microautofagia.** Las cargas citosólicas son engullidas por invaginación de la membrana lisosómica. Las enzimas lisosómicas, entonces, degradan los contenidos. **C. Autofagia mediada por chaperonas.** Las proteínas conjugadas con chaperonas (p. ej., Hsc70) son reconocidas por proteínas receptoras lisosómicas (LAMP-2A) y llevadas al interior del lisosoma, donde las recibe una segunda chaperona para su degradación. La chaperona extralisosómica original sobrevive para realizar posteriores intervenciones.

situaciones normales y en las épocas de estrés. Las vías autofágicas actúan como continuos mecanismos de control de calidad fisiológica y evitan, por ejemplo, que las mitocondrias ineficientes o dañadas produzcan un exceso de ROS. La autofagia, en sus varias formas, es, por lo tanto, esencial tanto para la fisiología celular basal como la adaptación frente a la adversidad, como lo ilustra esta lista abreviada de sus funciones y de las circunstancias en las que protege a la célula:

- Inanición.
- Isquemia.
- Reciclaje de nutrientes de los orgánulos celulares y las macro moléculas.
- Eliminación de proteínas mal plegadas y orgánulos dañados.
- Presentación de antígenos.
- Protección frente a la tumorogénesis.
- Protección frente a la neurodegeneración.

Las secciones siguientes ilustran los mecanismos de la autofagia, sus interrelaciones con otros sistemas, su papel en el mantenimiento de la salud y su implicación en la enfermedad. Puesto que un mantenimiento continuo de componentes intracelulares es necesario para la supervivencia de la célula, el deterioro de cualquier forma de autofagia puede conducir a una acumulación de proteínas anómalas y orgánulos defectuosos. El resultado puede ser una enfermedad o la muerte celular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 25 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



La autofagia es básicamente una serie de procesos imprescindibles para el funcionamiento celular normal y que, de hecho, hacen posible que una célula se mantenga viable en ambientes hostiles. Por lo tanto, se trata de una forma de «supervivencia celular programada». Sin embargo, en algunas circunstancias puede provocar el autocanibalismo como una forma de muerte celular (v. más adelante).

Las principales vías de la autofagia —macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas— conducen a la vía común de la destrucción de los componentes celulares en los lisosomas. Sin embargo, estos procesos difieren en *(1)* la regulación, *(2)* los tipos de carga involucrados, *(3)* el reconocimiento del sustrato que será degradado y *(4)* la entrega a los lisosomas. Las diferencias entre las distintas formas de autofagia son muy sutiles, sin que hasta la fecha se hayan definido del todo. Es posible que estas se solapen.

### Macroautofagia

La **macroautofagia** implica el secuestro masivo de contenidos del citoplasma, que incluyen proteínas solubles y agregadas, así como orgánulos celulares. De manera similar a lo que ocurre en la atrofia y la hipertrofia (v. más arriba), las enzimas **Akt** y **mTOR** son cruciales en el proceso de la autofagia. Los factores de crecimiento como la insulina y el IGF-I activan la Akt. A su vez, la Akt activa a la mTOR, la cual inhibe la autofagia (fig. 1-25).

Sin embargo, en situaciones como la inanición, los sensores celulares detectan una cantidad limitada de reservas de aminoácidos, y la producción de los factores de crecimiento endocrinos y paracrinos disminuye. Esto evita la inhibición mediada por la mTOR y estimula la autofagia. En el proceso, la Beclin-1 y la PI3K (fosfatidinositol-3-cinasa) forman un complejo, que se

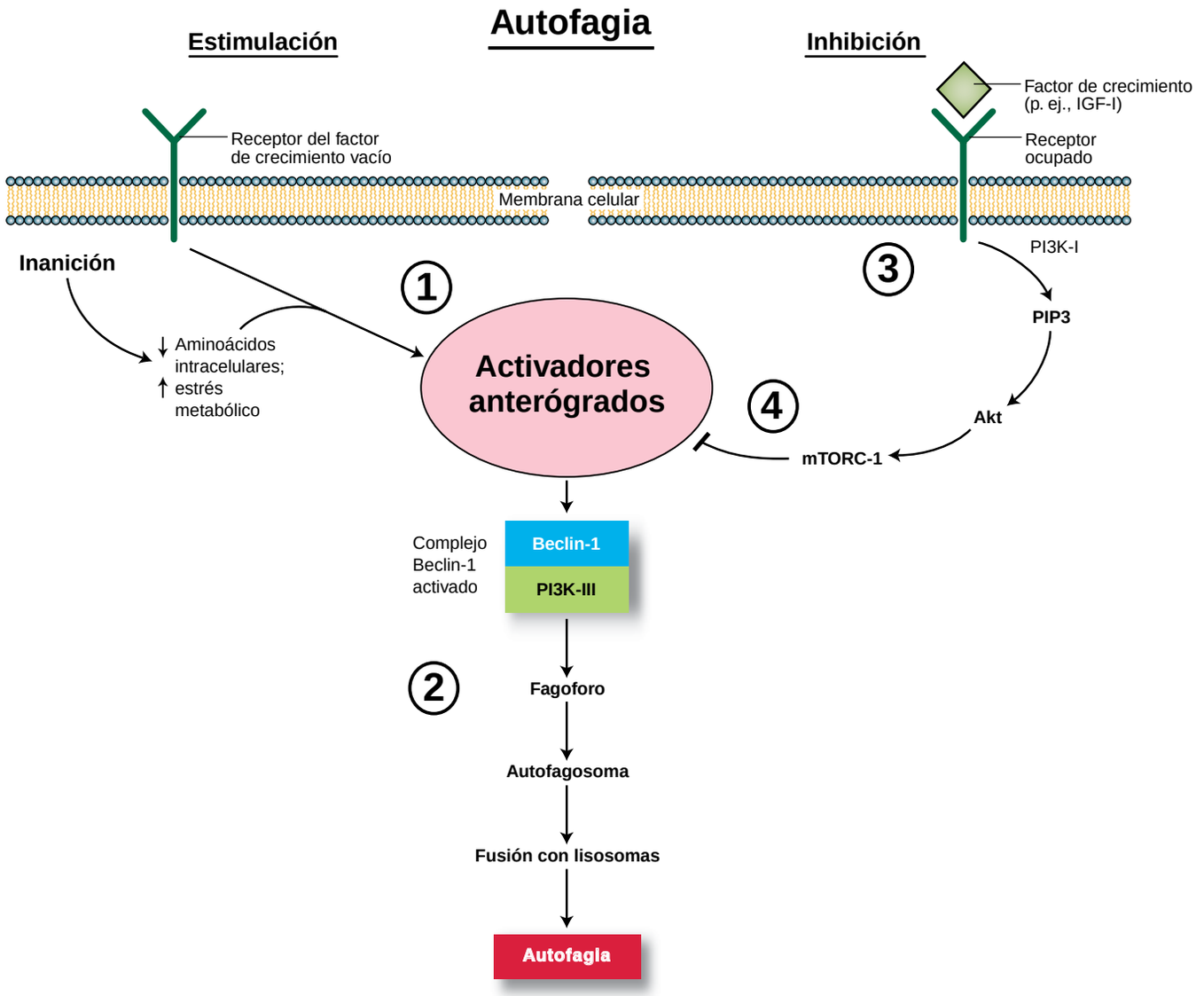



**FIGURA 1-25. Activación e inhibición de la autofagia. Estimulación** *(izquierda).* **1.** En el contexto de la inanición o de otros iniciadores de la autofagia, la falta de factores de crecimiento conduce al agotamiento de nutrientes y, por lo tanto, al estrés metabólico. Una asociación de moléculas anterógradas se dispara. **2.** Como resultado, se forma un complejo de activación de la autofagia que contiene Beclin-1 y fosfatidilinositol-3-cinasa de clase III (PI3K-III). Este complejo desencadena la autofagia, desde el fagoforo hasta la fusión del fagosoma con el lisosoma. **Inhibición** *(derecha).* **3.** La autofagia se inhibe cuando los nutrientes u otros estímulos provocan un aumento de factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento insulinoide I [IGF-I]), que se fijan a sus receptores de la membrana celular. Este proceso activa la PI3K de clase I (PI3K-I), que produce fosfatidilinositol-tris-fosfato (PIP3). **4.** La PIP3, entonces, moviliza la Akt hacia la membrana celular, donde se activa y a su vez estimula el complejo relacionado con mTOR, mTORC1. Este último bloquea directamente la cascada de la autofagia, incluyendo la Beclin-1, evitando así la autofagia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 26 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





activa e inicia la vía de la autofagia (fig. 1-25). A partir de entonces, el material citoplasmático, que contiene orgánulos citoplasmáticos y que incluye proteínas, lípidos y otros componentes, es secuestrado en parte por una membrana **(fagoforo).** Este se fusiona en sus extremos para encerrar una estructura, el **autofagosoma.** Las membranas del autofagosoma pueden derivar de varias fuentes citoplasmáticas, que incluyen a la membrana mitocondrial externa, el retículo endoplasmático, la membrana plasmática o el aparato de Golgi. El autofagosoma se fusiona con los lisosomas, cuyas enzimas reducen el contenido del autofagosoma a pequeñas moléculas para su reutilización por parte de la célula (fig. 1-25).

### Identificación de dianas en la macroautofagia

La autofagia relacionada con la inanición es poco selectiva respecto a los constituyentes solubles del citoplasma o los orgánulos, aunque, incluso en este caso, el reciclaje de los contenidos de la célula no es totalmente al azar. La macroautofagia también se ocupa de los orgánulos citoplasmáticos dañados y de las proteínas agregadas, para los cuales se necesita un reconocimiento específico.

En tales circunstancias, la identificación de objetivos depende de la naturaleza de la disfunción. Por ejemplo, una mitocondria dañada que produce un exceso de especies reactivas de oxígeno debido a un transporte de electrones disfuncional sufre una alteración del potencial de membrana, que provoca la unión de una proteína citosólica, Nix, a la membrana mitocondrial externa. Este complejo recluta a una proteína llamada **parkina** (por su posible implicación en la enfermedad de Parkinson). A su vez, la parkina se une a varios miembros de una serie de proteínas de reconocimiento, parecidas a la Ub (**UBL;** v. más adelante), que se denominan *proteínas relacionadas con la autofagia,* o **Atg.** Una proteína puente, la **p62,** reconoce estas UBL y une la mitocondria dañada al interior del fagoforo en desarrollo (fig. 1-26).

Los agregados de proteínas suelen ser concreciones de proteínas mal plegadas y son conducidas por una vía paralela, pero diferente. El plegamiento defectuoso puede ocurrir durante la traducción o a causa de daños adquiridos (como los oxidativos). La exposición resultante de restos hidrófobos que normalmente están ocultos en el interior de las proteínas conduce tanto a su reconocimiento por el sistema Ub como a la unión de cadenas de poli-Ub por ligasas E3 Ub. En algunos casos, también se conjugan Atg con estas masas de proteínas. Sin embargo, estos agregados son demasiado grandes para atravesar los proteasomas, por lo cual las Ub y las UBL son reconocidas por la misma proteína puente p62 e incorporadas a los autofagosomas (fig. 1-26).

La macroautofagia se consideró en un primer momento como una respuesta no específica al estrés, especialmente a la inanición. Ahora se reconoce que el control de calidad permanente ejercido por este proceso es de gran importancia en el mantenimiento de la integridad celular.

## Microautofagia

La microautofagia (fig. 1-24) es un proceso por el que las cargas citosólicas son engullidas mediante la invaginación en las membranas lisosómicas y, posteriormente, se transfieren al interior de los lisosomas para su degradación. Este proceso es en gran parte constitutivo y resulta importante para la renovación continua de membranas y orgánulos, así como para mantener el tamaño y la composición de los orgánulos.

## Autofagia mediada por chaperonas

La autofagia mediada por chaperonas (AMC) (fig. 1-24) se caracteriza por el hecho de que todos sus objetivos se reconocen selectivamente gracias a proteínas chaperonas. Los objetivos se translocan mediante el reconocimiento de los receptores a través de las membranas de los lisosomas, sin tener fagosomas como intermediarios. Al igual que un adulto chaperón en un baile de adolescentes es responsable de conservar la conducta decorosa y eliminar a los transgresores incorregibles, las chaperonas moleculares citosólicas vigilan que las proteínas emergentes se plieguen correctamente, y que las proteínas mal plegadas o dañadas se destruyan mediante la AMC. Hay un nivel menor de AMC constitutiva, pero esta vía se activa principalmente cuando la célula está estresada (p. ej., en ayunas, estrés oxidativo, exposiciones tóxicas, etc.).

## Interferencia entre vías de degradación

Algunas ramas de la vía de la autofagia son reguladas por medio de la activación secuencial enzimática de Ub y UBL. Esta última se parece a la cascada de activación de la UPS (v. más arriba). Por lo general, las proteínas de vida corta son digeridas por la UPS, específicamente, mientras que la autofagia tiende a eliminar de forma selectiva a las proteínas de vida más larga. Esta división del trabajo no es estricta: si un sistema se encuentra comprometido, el otro puede compensarlo, al menos en parte. La UPS no puede manejar los agregados proteicos ni las estructuras citoplasmáticas grandes, como los orgánulos o la materia extraña endocitosada (p. ej., bacterias). Estos sistemas, por lo tanto, se complementan. Además, hay interacciones moleculares entre los distintos tipos de autofagia, y la discapacidad de una de estas vías puede llevar a la activación compensatoria de la otra.

*Tanto la vía autofágica como la UPS operan de manera continua, y la inhibición de cualquiera de ellas tiene consecuencias dañinas.* Aunque la autofagia puede actuar como un mecanismo masivo de reciclaje para los nutrientes en épocas de inanición, ambos sistemas pueden ser notoriamente selectivos. Esta especificidad se refleja en la participación de muchas moléculas en el proceso de identificación selectiva de los materiales que serán degradados. Esta capacidad para dar cabida a diversos objetivos es una reminiscencia de los sistemas del cuerpo para reconocer los antígenos y para metabolizar los fármacos (P450). La vía de la Ub contiene más de 1 000 proteínas que confieren una precisión comparable en la selección de objetivos. La autofagia se basa en la diversidad del sistema de Ub y las proteínas Atg paralelas para mantener un alcance y exactitud igualmente amplios. Como se mencionó antes, la conjugación de Ub o de proteínas Atg con orgánulos y proteínas agregadas puede llevar a que la proteína de enlace p62 reconozca la estructura sentenciada, y que después se transporte al fagoforo, para completar los procesos autofágico y degradativo.

¿Por qué es importante la selectividad? Una proporción significativa de proteínas recientemente sintetizadas se traduce o se pliega de forma incorrecta. El daño oxidativo aumenta más la carga de proteínas defectuosas en la célula. Tales moléculas deben eliminarse, o la célula estará en riesgo de continuar acumulando proteínas que pueden formar agregados grandes e insolubles que conducen a interacciones anormales entre las proteínas o pueden exhibir otras propiedades tóxicas.

## Autofagia y enfermedad

La autofagia mantiene la homeostasis celular durante la inanición y elimina los componentes celulares obsoletos o dañados, cuya retención podría conducir a diversas consecuencias dañinas (cáncer, infección, etc.). Esta puede ser la razón por la que muchas culturas han practicado los ayunos periódicos.

Los nexos entre la autofagia y muchas enfermedades son tales, que hoy en día se invierte una gran cantidad de energía en desarrollar distintas maneras de manipular el proceso de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 27 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



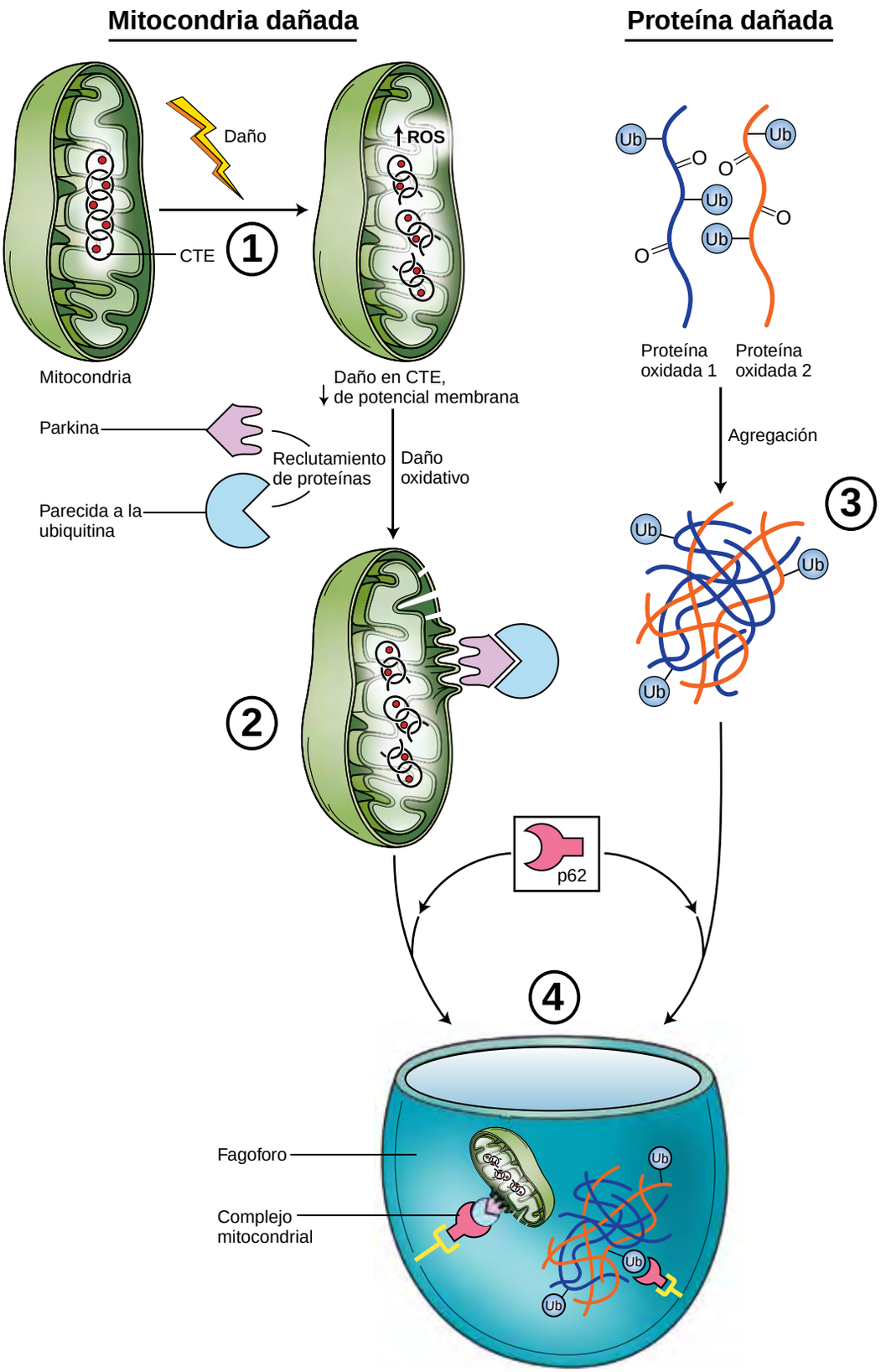



**FIGURA 1-26. Papel de la autofagia en el manejo de los orgánulos celulares y de los agregados proteicos. Orgánulos celulares dañados** *(izquierda).* **1.** El daño (aquí) a la mitocondria interrumpe el transporte de electrones y disipa el gradiente electroquímico a través de la membrana mitocondrial. Un aumento en las ROS resulta y produce daño oxidativo. Esto conduce al reclutamiento de proteínas citosólicas, de parkina y UBL. **2.** El complejo formado por la mitocondria, la parkina y la UBL se une a la p62. **3.** Las proteínas que han experimentado daño oxidativo se conjugan con Ub o UBL y forman agregados, que están entonces unidos a la p62. **4.** Los complejos ligados a la p62, que tienen mitocondrias dañadas o proteínas agregadas, son reconocidos por un receptor específico en el fagoforo, lo que conduce a la autofagia. CTE, cadena de transporte de electrones; ROS, especies reactivas de oxígeno; Ub, ubiquitina; UBL, proteína parecida a la ubiquitina.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 28 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





manera farmacológica. La autofagia y la autofagia defectuosa están presentes en:

- **Enfermedades neurodegenerativas:** muchas enfermedades neurodegenerativas hereditarias afectan a mutaciones en proteínas de las vías autofágicas, como por ejemplo muchas de las enfermedades provocadas por un mal almacenamiento lisosómico. En muchos casos, como en las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, es posible que haya un fallo de la autofagia en mantener el ritmo al que se acumulan los agregados proteicos. Esto puede deberse en parte a las diminuciones de la síntesis de Beclin-1 con la edad.
- **Envejecimiento:** la macroautofagia y la AMC disminuyen con la edad, en paralelo con la Beclin-1 y algunas proteínas de las membranas lisosómicas. Este tipo de disfunción en la autofagia puede ser responsable de los cambios relacionados con la edad en los sistemas de órganos como el sistema nervioso central (SNC), el corazón y otros.
- **Pancreatitis:** hay evidencia de que una autofagia disminuida puede ser responsable de la conversión inadecuada de tripsinógeno a tripsina, lo cual provoca que el páncreas se autodigiera.
- **Enfermedades infecciosas:** la autofagia generalmente representa un mecanismo importante en la defensa del huésped en contra de los patógenos. No es de extrañar que muchos organismos invasivos hayan desarrollado maneras de evadir o subvertir este proceso. Un microorganismo puede llegar a inhibir la vía autofágica, con lo que evita una muerte terrible. Otras bacterias pueden interferir en la fusión del fagosoma con el lisosoma. Esta es una estrategia que explotan, por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* y *Shigella flexneri* para sobrevivir y replicarse sin ser molestadas. El virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) codifica una proteína que inactiva a la Beclin-1, lo que protege al virus de la degradación autofágica. Por el contrario, algunos virus, en especial aquellos que afectan al ARN como el poliovirus y el virus de la hepatitis C, se ven más beneficiados cuanta mayor autofagia haya. Las vesículas autofágicas sirven de andamios de membrana para su replicación.
- **Enfermedad de Crohn:** hay una fuerte asociación entre la ocurrencia de mutaciones en dos genes y el riesgo de desarrollar la enfermedad de Crohn. La mutación en ambos genes, que son los que generalmente facilitan la eliminación de bacterias invasivas, impide la limpieza de las bacterias y provoca un aumento en la producción de moléculas que estimulan la inflamación.
- **Cáncer:** la participación de la autofagia en el desarrollo y la progresión del cáncer es compleja y representa un arma de doble filo. Varios de los genes de la autofagia (p. ej., Beclin-1 y algunos genes Atg) actúan como supresores de tumores (v. cap. 5) y se suprimen o mutan en muchos tumores humanos. La autofagia también puede proteger a las células cancerosas si se les priva de nutrientes o de oxígeno debido a los procedimientos terapéuticos o a causa de un suministro sanguíneo insuficiente.
- **Diversos:** las mutaciones genéticas que codifican las proteínas involucradas en la fusión del autofagosoma con el lisosoma se relacionan con enfermedades del músculo esquelético (miopatía por cuerpos de inclusión), la enfermedad de Paget de los huesos y la demencia frontotemporal. La autofagia se ha visto implicada en otras enfermedades (isquemia cardíaca y lesión por isquemia/reperfusión [v. más adelante], diabetes tipo II [v. cap. 13], accidentes cerebrovasculares, etc.), pero su papel no está bien definido.

## Las chaperonas moleculares establecen y mantienen las formaciones funcionales de las proteínas

Las proteínas que se están formando deben alcanzar configuraciones tridimensionales concretas al plegarse de manera apropiada al salir de los ribosomas. Si se las abandona a su suerte, las nuevas proteínas se encuentran en gran peligro de llegar a plegarse anormalmente y, posteriormente, agregarse, con la consiguiente posibilidad de saturar la célula con especies dañinas. Para prevenir este desastre, las células han desarrollado una red de moléculas supervisoras que utilizan procedimientos ingeniosos que se aseguran de que las proteínas se plieguen de manera adecuada, y se mantengan así. Las chaperonas moleculares son proteínas que se asocian con proteínas cliente, y las ayudan a asumir sus configuraciones tridimensionales funcionales. Algunas chaperonas también ayudan a mantener dicha formación a lo largo del tiempo, con lo que previenen la acumulación de proteínas anormales.

El proceso continuo de control de calidad por chaperonas se llama **proteostasis.** El aspecto de plegado-energía de las células es complejo y se necesitan chaperonas dependientes de la ATP para ayudar a las otras proteínas a navegarlo con éxito en un entorno intracelular muy concurrido. Existen cientos de proteínas chaperonas que se han organizado en distintas familias basándose en sus homologías estructurales. Muchas de estas moléculas están inducidas por el estrés y se denominan *proteínas de shock térmico* (Hsp, *heat shock proteins*). Actualmente se han agrupado en clanes a partir de sus miembros prototípicos. En un principio, se les designó de acuerdo con su peso molecular (p. ej., Hsp70, Hsp90), pero la terminología está en transición, ya que cada una favorece diferentes funciones, incluso el ser cofactores de otras proteínas de shock térmico.

A medida que salen de los ribosomas, las proteínas emergentes se encuentran con una o más chaperonas, que dirigen su plegado. Si la formación resultante es suficiente para la funcionalidad, la chaperona y la nueva proteína se disocian, y esta última se dirige a su ubicación adecuada (fig. 1-27). Sin embargo, algunas proteínas se comportan como niños malcriados y requieren educación adicional. En ese caso, las encapsulan canales cilíndricos llamados *chaperoninas,* que proporcionan un ambiente que fomenta sus estructuras terciarias finales.

El sistema de chaperonas se compone de una plataforma de proteostasis que influye en muchas funciones celulares, incluyendo la progresión del ciclo celular, la apoptosis (v. más adelante), el mantenimiento de los telómeros (v. cap. 5), el transporte intracelular, la inmunidad innata y la degradación específica de las proteínas. Este mecanismo colabora de forma estrecha con la UPS y con la maquinaria de la autofagia para establecer una red integrada de proteostasis (fig. 1-28). El sistema de circuitos de esta red proporciona atención a las proteínas desde su nacimiento hasta su muerte. *1)* Guía la conversión de cadenas de polipéptidos individuales en proteínas, *2)* mantiene las estructuras tridimensionales activas y *3)* en el momento oportuno, preside su destrucción.

### Chaperonopatías

Hoy en día se sabe que las anomalías en las chaperonas moleculares provocan una serie de trastornos denominados «chaperonopatías». Estas enfermedades están caracterizadas por defectos, excesos o errores en las proteínas chaperonas.

Las **chaperonopatías genéticas,** que se deben principalmente a mutaciones hereditarias en las células reproductoras que afectan a una serie de chaperonas moleculares, son responsables de algunos trastornos del desarrollo, neuropatías, cardiomiopatía dilatada y hepatopatía poliquística, y enfermedades renales. Una mutación en un cofactor de una chaperona provoca una forma de retinitis pigmentaria ligada al cromosoma X. La paraplejía espástica hereditaria se relaciona con una mutación de la Hsp60, una chaperona mitocondrial. Si ocurriera una mutación de la proteína Von Hippel-Lindau, sus chaperonas se enlazarían pobremente, haciendo que quedase mal plegada y, por lo tanto, inactiva su actividad supresora tumoral. Los pacientes afectados por esta enfermedad pueden desarrollar tumores en las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 29 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



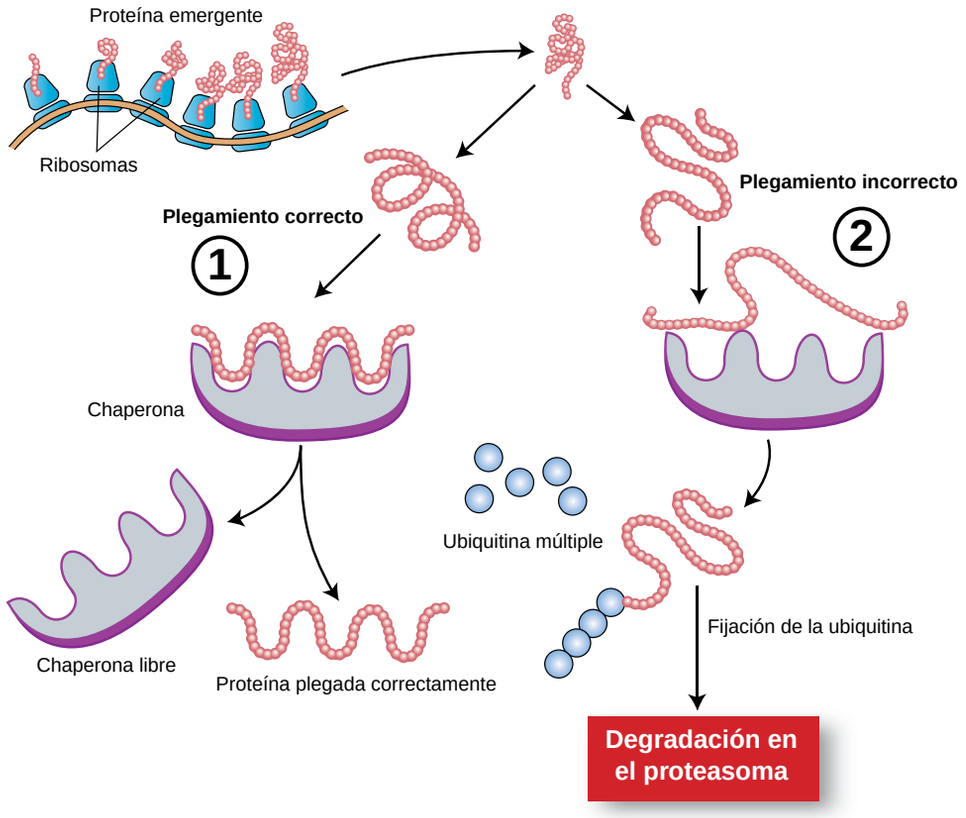



**FIGURA 1-27. Manipulación diferencial de las proteínas que se pliegan correcta *(flechas de la izquierda)* e incorrectamente *(flechas de la derecha).*** Las proteínas que se pliegan correctamente van acompañadas por chaperonas desde que salen del ribosoma que las sintetiza hasta alcanzar su destino celular definitivo. A las proteínas que se pliegan mal se les fija la ubiquitina, una asociación que las dirige a los proteasomas, donde acabarán degradándose.

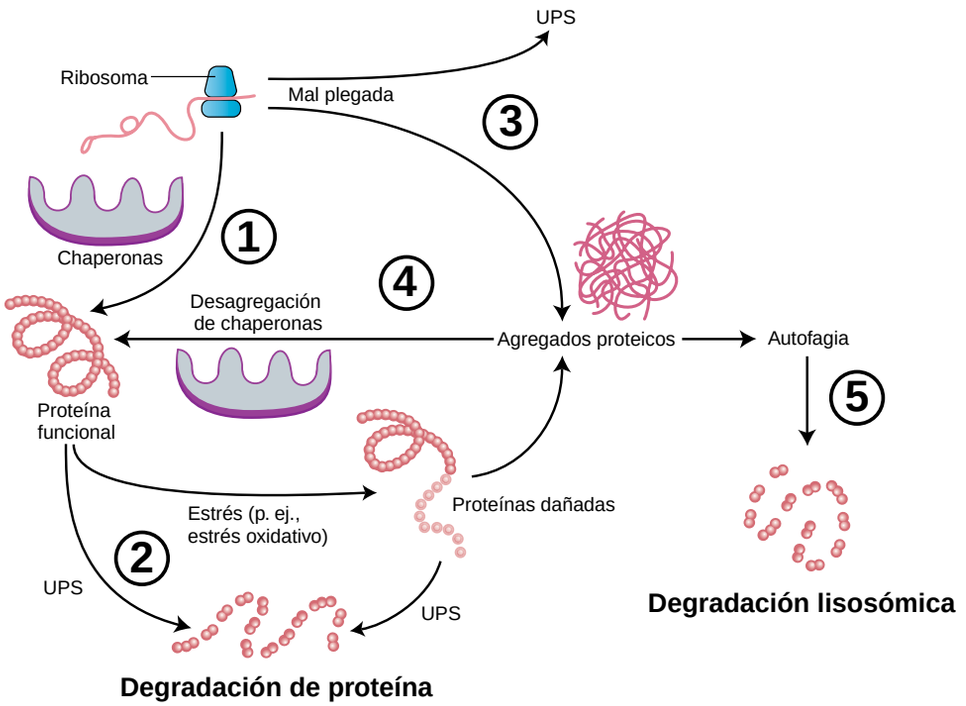



**FIGURA 1-28. El destino de las proteínas: los roles de las chaperonas, modificaciones relacionadas con el estrés y la autofagia. 1.** Los polipéptidos nacientes se pliegan en proteínas funcionales con la ayuda de las chaperonas. **2.** Una pequeña proporción de proteínas se origina mal plegada y puede ser degradada directamente por el sistema de ubiquitina proteasoma (UPS) o bien puede formar agregados. **3.** La proteína bien plegada puede tener uno de tres destinos. Puede que *(a)* continúe siendo una proteína funcional, *(b)* deje de ser necesaria para la célula y, entonces, sea degradada por el UPS, o *(c)* se dañe por una variedad de estrés. En este último caso, si las formaciones de proteínas son distorsionadas a causa de estrés oxidativo o de otro tipo, las estructuras terciarias de estas proteínas pueden quedar deformes. Entonces, pueden ser degradadas por el UPS o agregarse en el citosol. **4.** Las chaperonas también pueden mediar en la desagregación de las proteínas aglutinadas, con lo que se previene la acumulación de partículas tóxicas, lo cual permite que las proteínas recuperen su funcionalidad productiva. **5.** Los agregados de proteínas también pueden sufrir autofagia, con la consiguiente degradación en los lisosomas.

suprarrenales, los riñones y el cerebro. Además, se han encontrado algunos genes mutantes de chaperonas en determinados tipos de cáncer.

Las **chaperonopatías adquiridas** pueden surgir por varias razones. Por ejemplo, se pueden alterar las respuestas a las situaciones de estrés y sintetizar cantidades inadecuadas de chaperonas. Por el contrario, la cantidad de sustrato (proteínas mal plegadas o degradadas) puede superar la capacidad del sistema de chaperonas. Las moléculas de chaperonas también se pueden aislar en depósitos de proteínas o se pueden inactivar mediante toxinas exógenas (p. ej., una enzima de una cepa virulenta de *Escherichia coli* escinde la Hsp70). Las chaperonas también pueden contribuir a la carcinogenia al alterar las proteínas que regulan el ciclo y la muerte celular (v. más adelante). Las chaperonopatías adquiridas también intervienen en el envejecimiento biológico y en las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 30 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





## Las mutaciones pueden alterar el funcionamiento de las células sin provocar su muerte

Aunque las mutaciones en los genes que codifican una variedad de proteínas pueden ser responsables de un amplio abanico de síndromes clínicos, no necesariamente implican la muerte de las células afectadas. Cada vez es más frecuente que tales mutaciones proporcionen conexiones patógenas entre las enfermedades clínicas que no parecen tener ninguna relación.

### Canalopatías

Las canalopatías son trastornos de los canales iónicos de la membrana celular que pueden ser hereditarias o adquiridas. Los canales iónicos son proteínas transmembrana que forman poros que permiten que los iones, principalmente $Na^+$, $K^+$, calcio ($Ca^{2+}$) y cloruro ($Cl^-$), entren y salgan de la célula. Se trata de funciones decisivas para muchos procesos fisiológicos, como el control del latido cardíaco, la contracción y la relajación musculares, la regulación de la secreción de la insulina en las células β-pancreáticas y muchas otras funciones. Por ejemplo, la activación e inactivación de los canales de sodio y potasio determina el potencial de acción de las neuronas, y los canales de calcio son importantes para la contracción y la relajación de los músculos cardíaco y esquelético. Las mutaciones en muchos genes de canales de iones provocan numerosas enfermedades, entre ellas arritmias cardíacas (p. ej., síndromes de QT corto y largo) y síndromes neuromusculares (p. ej., miotonías, parálisis periódica familiar). Las mutaciones en los genes que codifican los canales ionótropos para sodio dependientes de voltaje se cree que ocasionan una serie de trastornos humanos hereditarios que afectan a la contracción del músculo esquelético, al ritmo cardíaco y a las funciones del sistema nervioso. También se ha demostrado que las canalopatías intervienen en determinados síndromes de epilepsia infantil.

De igual forma, los tejidos no excitables pueden verse afectados. La fibrosis quística, que está causada por una mutación en un canal de cloruro, es un canalopatía que afecta a las células secretoras de moco y sudor de varios órganos. En las células β-pancreáticas, los canales de potasio sensibles al ATP regulan la secreción de insulina y las mutaciones en estos genes de canales conducen a determinadas formas de diabetes. Algunos tipos de retinitis pigmentaria se atribuyen a las mutaciones en los canales iónicos. Merece mención que las mutaciones en unión comunicante, canales de comunicación directa entre las células, también están asociadas con una variedad de enfermedades hereditarias.

Las canalopatías pueden reflejar tanto la ganancia (epilepsia, miotonía) como la pérdida (debilidad) de funciones del canal iónico. Las diferentes mutaciones que afectan a un mismo canal iónico pueden acabar provocando distintas enfermedades. Por ejemplo, las mutaciones heredadas en un solo canal de sodio en el músculo esquelético pueden dar lugar a parálisis periódica hiperpotasémica o hipopotasémica. Por el contrario, las mutaciones en diferentes genes pueden conducir al mismo fenotipo; las mutaciones de los diferentes canales de sodio del músculo esquelético pueden ocasionar una parálisis periódica hiperpotasémica.

Las canalopatías adquiridas también se han identificado en otros trastornos diferentes, que incluyen la evolución de algunas neoplasias malignas (v. cap. 5) y enfermedades neurológicas autoinmunitarias. Los autoanticuerpos (v. cap. 4) pueden causar trastornos de los canales ionótropos dependientes de ligando (receptores) y los dependientes de voltaje. En este contexto, la miastenia grave y la neuropatía autoinmunitaria se han relacionado con autoanticuerpos frente a los receptores nicotínicos de la acetilcolina, que controlan los canales iónicos. Los autoanticuerpos dirigidos contra los canales de sodio, de potasio y de calcio dependientes de voltaje son responsables de diversos trastornos neuromusculares. Los canales iónicos están implicados en la progresión del ciclo celular y pueden jugar un papel en el desarrollo tumoral.

*Las canalopatías no son simplemente enfermedades esotéricas, sino que a menudo son cuestión de vida o muerte.* Más del 20% de las muerte súbitas inexplicables y el 10% de los casos del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL; v. cap. 6) se pueden atribuir a las arritmias cardíacas asociadas con mutaciones en el canal de sodio responsable del síndrome de QT largo. Cabe destacar, que la mayoría de los pacientes con mucolipidosis tipo IV, al igual que aquellos con enfermedad renal poliquística autosómica dominante, tienen mutaciones en los canales de calcio de la membrana celular.

### Proteínas anómalas

Numerosas enfermedades adquiridas y hereditarias se caracterizan por la acumulación intracelular de proteínas anómalas. La modificación de su estructura terciaria puede deberse a una mutación hereditaria que altera la secuencia primaria normal de aminoácidos o a un defecto adquirido del plegamiento de la proteína. A continuación se exponen algunos ejemplos:

- La **deficiencia de la $\alpha_1$-antitripsina** es un trastorno hereditario en el que las mutaciones del gen que codifica la $\alpha_1$-antitripsina sintetizan una proteína insoluble que se exporta con dificultad, por lo que se acumula en los hepatocitos (fig. 1-29) y provoca lesión celular y eventualmente cirrosis (v. cap. 19).
- Las **enfermedades por priones** son un grupo de trastornos neurodegenerativos (encefalopatías espongiformes) ocasionados por la acumulación de proteínas priónicas con un plegamiento anómalo. La anomalía estriba en que la estructura en hélice α normal se convierte en una lámina de hojas α. Las proteínas priónicas anormales pueden deberse a una mutación hereditaria o a la exposición a la forma aberrante de la proteína (v. cap. 32). La función de la proteína priónica normal es confusa, pero los datos sugieren que tiene varias actividades, incluyendo un papel en la mielinización, actividad antioxidante de tipo SOD, que interviene en las interacciones de las células dendríticas y los linfocitos T, capacidad de mejorar la proliferación de las células progenitoras neurales y una función importante en el desarrollo de la memoria a largo plazo.
- Los **cuerpos de Lewy** (sinucleína α) se observan en las neuronas de la sustancia negra de la enfermedad de Parkinson (v. cap. 32).
- Los **ovillos neurofibrilares** (proteína τ) son característicos de las neuronas corticales de la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 32).
- Los **cuerpos de Mallory** (filamentos intermedios) corresponden a inclusiones en los hepatocitos cuando se produce la lesión alcohólica del hígado (v. cap. 20).

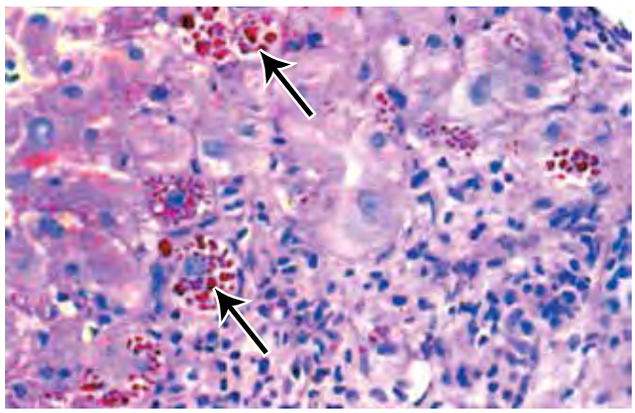


**FIGURA 1-29. Almacenamiento de $\alpha_1$-antitripsina en el hígado.** Tinción de ácido peryódico de Schiff posterior a tratamiento de diastasis para eliminar glucógeno que marca los agregados de proteínas de $\alpha_1$-antitripsina *(flechas).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 31 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



**PATOGENIA MOLECULAR:** como se discute más arriba, cuando los ribosomas traducen el ARN mensajero (ARNm) forman una cadena lineal de aminoácidos sin una estructura tridimensional definida. Resulta curioso que sea más favorable para la célula desde el punto de vista energético sintetizar muchos plegamientos y luego editar el repertorio de proteínas, en lugar de producir sólo una sola conformación funcional. Así, el mal plegamiento de las proteínas es una tendencia intrínseca de las proteínas que ocurre de manera continua. Sin embargo, hay una válvula de escape, porque la preferencia evolutiva respecto a la conservación de energía dicta que una proporción importante de las proteínas recién formadas sean rebeldes, inadecuadas para la sociedad de células civilizadas. En la síntesis de proteínas pueden ocurrir muchas cosas diferentes:

- La secuencia primaria es correcta y se pliega correctamente en la conformación funcional adecuada.
- La secuencia primaria puede ser correcta, pero la proteína no se pliega correctamente debido a las fluctuaciones energéticas aleatorias.
- Una proteína está mutada (o sea, con una secuencia de aminoácidos incorrecta) y no se pliega correctamente.
- Una proteína en la conformación correcta se puede desplegar o plegar incorrectamente debido a que el medio le resulta desfavorable (p. ej., cambio de pH, aumento de la fuerza iónica, oxidación, etc.). El sistema de control de calidad de las proteínas puede fallar debido a un mal funcionamiento de dicho control de la calidad o a su sobrecarga. En cualquier caso, las proteínas mal plegadas se acumulan en la célula como agregados amorfos o como fibrillas que pueden acabar dañando la célula por *1)* una disminución de la actividad necesaria **(pérdida de función)** o *2)* un aumento perjudicial de la actividad que altere el frágil equilibrio de fuerzas dentro de la célula **(ganancia de función).**
- **Pérdida de función:** determinadas mutaciones impiden que las proteínas esenciales se plieguen correctamente, por lo que no funcionarán de forma adecuada ni alcanzarán su localización correcta. Por ejemplo, algunas mutaciones causantes de la fibrosis quística provocan el plegamiento incorrecto de un canal iónico, que por eso se degrada. Como la proteína no consigue alcanzar su destino en la membrana celular, se produce un transporte de cloruro defectuoso que da lugar a la fibrosis quística. Otros ejemplos de pérdida de función incluyen las mutaciones del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) en determinados tipos de hipercolesterolemia y las mutaciones de la ATPasa transportadora de cobre en la enfermedad de Wilson.
- **Formación de agregados de proteínas tóxicas:** los defectos en la estructura de las proteínas pueden ser adquiridos o genéticos. Así pues, sobre todo en las células que no se dividen, el empeoramiento de las defensas antioxidantes celulares debidas a la edad conduce a la oxidación de las proteínas, lo que suele alterar su estructura terciaria y dejar expuestos a los aminoácidos hidrófobos internos que normalmente están ocultos. En situaciones de estrés oxidativo de leve a moderado, los proteasomas 20S reconocen estas proteínas a través de los restos hidrófobos expuestos y las degradan. Sin embargo, si el estrés oxidativo es intenso, estas proteínas forman agregados gracias a una combinación de interacciones hidrófobas y enlaces iónicos (fig. 1-30). Tales proteínas pueden formar agregados desordenados, que son insolubles y tienden a secuestrar iones de $Fe^{2+}$, que a su vez ayudan a generar más ROS (v. más arriba), tras lo cual aumenta el tamaño del agregado. Los agregados desordenados pueden ser degradados (p. ej., por autofagia; v. más arriba) o estar parcialmente ordenados en estructuras densas donde la formación normal de la proteína α-helicoidal se convierte en un grado variable de estructuras insolubles fibrilares en forma de una lámina de hojas β.

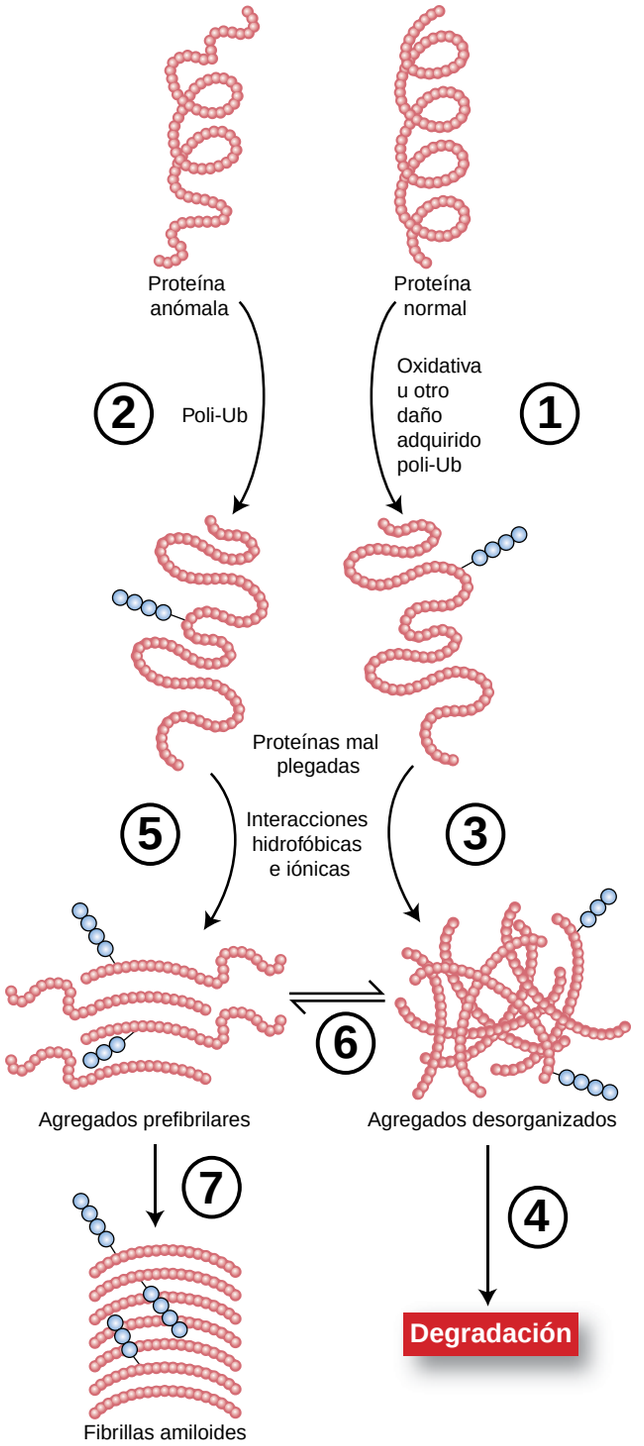



**FIGURA 1-30. Formación de agregados tóxicos de proteínas. 1.** Al exponerlas a las especies reactivas de oxígeno (ROS) y a otros factores de estrés, las proteínas normales pueden quedar dañadas. **2.** Como resultado de mutaciones genéticas o de errores de traducción puede haber proteínas no nativas. En cualquier caso, las proteínas anómalas resultantes pueden quedar mal plegadas y poliubiquitinadas, quedando abiertas dos vías. **3.** Algunas de las proteínas mal plegadas pueden convertirse en agregados desordenados, los cuales pueden degradarse **(4).** De forma alternativa **(5),** la estructura normal α-helicoidal puede transformarse en formas menos solubles, que consistan, en grado variable, en láminas plegadas β (agregados prefibrilares). Estos últimos pueden mantenerse hasta cierto punto **(6)** en equilibrio con los agregados desordenados o pueden desarrollarse de manera irreversible en forma de fibrillas insolubles parecidas al amiloide **(7).** Ub, ubiquitina.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 32 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





Estos últimos tienden a acumularse como aglomeraciones indigestos, que pueden parecerse a amiloide (v. **cap. 21**). Cualquier Ub unida a ellos se pierde, lo que puede terminar ocasionando un déficit celular de Ub y un empeoramiento de la degradación de proteínas en general. Como se generan más ROS tóxicas y se inhibe la degradación proteasómica, estos agregados pueden acabar provocando la muerte celular. La acumulación de la proteína β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer y de la sinucleína α en la enfermedad de Parkinson podrían generarse por este tipo de mecanismo.

- **Retención de las proteínas de secreción:** muchas proteínas que deberían secretarse desde la célula requieren que el plegamiento les proporcione la formación correcta para su transporte a través de los compartimentos celulares y puedan así liberarse desde la membrana celular. Las mutaciones de los genes que codifican tales proteínas (p. ej., $\alpha_1$-antitripsina) acaban provocando la lesión celular debido a la acumulación masiva de las proteínas mal plegadas dentro del hepatocito. Al no poderse secretar esta antiproteasa en el torrente circulatorio, también se pierde la regulación de la proteólisis del tejido conjuntivo de los pulmones y se pierde el parénquima pulmonar (enfisema).
- **Depósito extracelular de agregados de proteínas:** las proteínas mal plegadas tienden a mostrar una formación en lámina β en lugar de hélices al azar o hélices α. Estas proteínas anómalas forman a menudo agregados insolubles, que aparecen como depósitos extracelulares cuyo aspecto depende de cada enfermedad. Estas acumulaciones a menudo adquieren las formas de varios tipos de amiloide y producen lesiones celulares en las amiloidosis sistémicas (v. cap. 15) y en distintas enfermedades neurodegenerativas (v. cap. 32).

# Muerte celular

«Ser o no ser, esa es la cuestión.
¿Qué es más noble para el alma sufrir
los golpes y las flechas de la injusta fortuna
o tomar las armas contra un mar de adversidades
y oponiéndose a él, encontrar el fin? Morir, dormir…
nada más» *(Hamlet, III:i)*

A lo largo de la historia, la muerte se ha considerado como algo trágico, en especial cuando sucede en la juventud. De forma similar, los conceptos tradicionalistas contemplaban la muerte celular como el simple desenlace de los procesos de la enfermedad. Sin embargo, hoy queda claro que la muerte de una célula es a menudo necesaria para que siga viviendo el organismo al que pertenece. De hecho, resulta crucial tanto para el desarrollo como para la supervivencia de los organismos multicelulares. Igual que la misma Parca toma muchas formas, la muerte celular también lo hace. En algunos casos representa las consecuencias de lesiones no fisiológicas ni reguladas, pero en otros hay complejas vías moleculares a nivel intracelular que responden a detonadores internos y externos, que son los que determinan la muerte de la célula. Este tipo de muerte celular, que es programado, supervisa el tamaño y la diversidad de muchos compartimentos de tejido y elimina las células obsoletas, como sucede en el tracto gastrointestinal, en la piel y en el sistema hematopoyético. Estos mecanismos no sólo eliminan a las células más antiguas, senescentes, sino que en algunos casos también a otras más jóvenes, pero cuya eliminación se determina. Un ejemplo de esto son los clones de linfocitos autorreactivos.

Además de la muerte no planificada de una célula por factores externos, denominada *necrosis*, se han identificado programas diversos de suicidio: apoptosis, muerte celular autofágica, necroptosis, NETosis, y otras. Este asunto se torna aún más complicado, pues muchas de estas vías se interrelacionan en gran medida y las distinciones a rajatabla no siempre son posibles. Los resultados de dichos mecanismos solapados son paralelos, pero en ocasiones son opuestos. Por ejemplo, mientras que la autofagia puede impedir la malignidad, también puede proteger a las células malignas de los efectos de la quimioterapia. En sus muchas formas, la programación de la muerte celular resulta integral en múltiples procesos patológicos.

La multiplicidad y la conectividad de las distintas redes son confusas, y suponen un reto para el estudiante que intenta comprender la interrelación de estos procesos, cuyas consecuencias parecen tan distintas. El campo de estudio de la muerte celular evoluciona con rapidez y la siguiente discusión se limita necesariamente a los temas en los que se ha alcanzado consenso y que son importantes para apreciar el desarrollo de las enfermedades.

La muerte celular no es un mero ejercicio académico; la manipulación de la viabilidad de las células mediante la intervención bioquímica y farmacológica constituye hoy en día uno de los campos de investigación más importantes. Por ejemplo, si conocemos la base bioquímica de la muerte de los miocitos cardíacos por isquemia, que es la principal causa de muerte en el mundo occidental, podemos ser capaces de prolongar la supervivencia después de una oclusión coronaria hasta que se restablezca la irrigación.

Hubo un tiempo en que todas las formas de muerte celular se conocían como necrosis. Hoy en día hay un mayor conocimiento al respecto. Se han delineado tres vías que llevan a la muerte celular: la necrosis, la apoptosis y la autofagia. Asimismo, se han descrito otras formas de muerte celular más especializadas (v. más adelante). Estos procesos se veían anteriormente como caminos separados que no se cruzaban. La necrosis se definía como una forma de muerte accidental provocada por la incapacidad de la célula para adaptarse de manera efectiva a un ambiente hostil. Por lo tanto, se consideraba como un proceso pasivo en el que la célula estaba afectada por otros factores y no ella misma. Por el contrario, la apoptosis es una forma de suicidio celular en el que la célula participa de manera activa en su propia muerte. Es un mecanismo en el cual las células individuales activan sus propios sistemas de señalización para sacrificarse en pro de la preservación del organismo. La autofagia (v. más arriba) es también un proceso activo de señalización que se provoca cuando un entorno estresante requiere la autodigestión de una porción de los constituyentes macromoleculares de la célula. Como las principales vías de la muerte celular pueden solaparse, es importante entender la manera en que los procesos se manifiestan de manera morfológica.

## MORFOLOGÍA DE LA MUERTE CELULAR

### La necrosis se refleja en áreas geográficas de muerte celular

La necrosis ocurre cuando hay fuerzas externas hostiles que sobrepasan la capacidad de adaptación de la célula. Hay diversidad de agresiones que pueden ocasionar la muerte celular por necrosis, la cual afecta de manera típica a grupos de células geográficamente. La respuesta a este proceso suele ser una inflamación aguda, que a su vez puede provocar más daño celular (v. cap. 2). Los estímulos que desencadenan las vías que conducen a la necrosis son muy variables y producen distintos patrones citológicos e histológicos reconocibles.

#### Necrosis coagulativa

***Necrosis coagulativa es un concepto morfológico que hace referencia a ligeras alteraciones microscópicas que aparecen en las células muertas o moribundas*** (fig. 1-31). Poco después de la muerte de una célula, su contorno se sigue manteniendo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 33 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



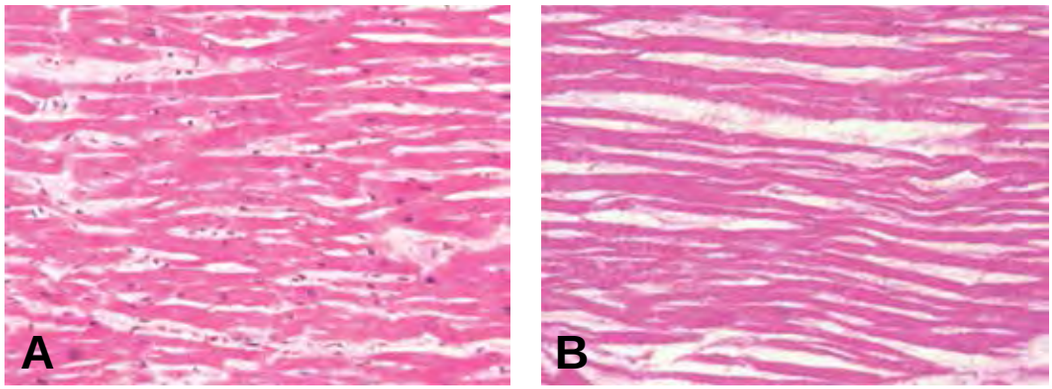



**FIGURA 1-31. Necrosis coagulativa. A. Corazón normal.** Todos los miocitos tienen núcleo, las estrías son claras. **B. Infarto de miocardio.** Corazón de un paciente con un infarto agudo de miocardio. Las células necróticas muy eosinófilas han perdido el núcleo.

Cuando se tiñe con la combinación habitual de hematoxilina y eosina, el citoplasma de una célula necrótica se ve más eosinófilo de lo habitual. En el núcleo, la cromatina inicialmente forma agregados y luego se redistribuye a lo largo de la membrana nuclear. Le siguen tres alteraciones morfológicas:

- **Picnosis:** el núcleo se hace más pequeño y adquiere una coloración basófila intensa a medida que la cromatina continúa formando agregados.
- **Cariorrexis:** el núcleo picnótico se rompe en muchos fragmentos más pequeños que se dispersan por el citoplasma.
- **Cariólisis:** el núcleo picnótico se extruye de la célula o puede manifestar una pérdida progresiva de tinción de la cromatina.

Los cambios ultraestructurales iniciales de la célula muerta o moribunda son reflejo de la magnitud de las alteraciones asociadas a la lesión celular reversible (v. figs. 1-3 y 1-4). Además de los cambios nucleares descritos más arriba, la muerte celular se caracteriza por la dilatación del retículo endoplasmático, la disgregación de los ribosomas, la tumefacción y calcificación de las mitocondrias, la aparición de agregados de elementos citoesqueléticos y el burbujeo en la membrana plasmática.

Después de un tiempo que suele ser variable según el tejido y las circunstancias, la actividad lítica de las enzimas intracelulares y extracelulares consigue desintegrar la célula. En particular, es lo que ocurre cuando las células necróticas han desencadenado una respuesta inflamatoria aguda.

La apariencia del tejido necrótico se ha descrito tradicionalmente como **necrosis coagulativa** debido a su parecido con la coagulación de proteínas que se produce por calor. Aunque este término se basa en conceptos obsoletos, sigue siendo útil como un descriptor morfológico.

## Necrosis por licuefacción

Cuando la velocidad de disolución de las células necróticas es muy superior a la capacidad de reparación, el aspecto morfológico resultante se denomina **necrosis por licuefacción.** Los leucocitos polimorfonucleares de una reacción inflamatoria aguda contienen unas hidrolasas potentes capaces de digerir las células muertas. Un conjunto localizado y bien definido de estas células en la inflamación aguda, por lo general en respuesta a la infección bacteriana, produce rápidamente la muerte celular y la disolución del tejido. El resultado habitual es un **absceso** (fig. 1-32), que consiste en una cavidad en un tejido sólido formada por necrosis por licuefacción. Finalmente, el absceso está delimitado por una cápsula fibrosa que rodea el contenido.

La necrosis coagulativa del cerebro debida a la oclusión de una arteria cerebral suele ir acompañada de la disolución rápida —necrosis por licuefacción— del tejido muerto por un mecanismo que no se puede atribuir a la acción de una respuesta inflamatoria aguda. No está claro por qué a la necrosis coagulativa en el cerebro, y no en otra parte, le sigue la desaparición de las células necróticas, pero podría ser responsable una mayor abundancia de enzimas lisosómicas o de diferentes hidrolasas específicas de las células del SNC. La necrosis por licuefacción de zonas grandes del SNC puede acabar formando a una verdadera cavidad o quiste que persistirá durante el resto de la vida de la persona.

## Esteatonecrosis

La esteatonecrosis afecta específicamente al tejido adiposo y lo más habitual es que se deba a una pancreatitis o a un traumatismo (fig. 1-33). El rasgo específico que caracteriza a este tipo de necrosis es la presencia de triglicéridos en el tejido adiposo. En la grasa peripancreática, por ejemplo, el proceso comienza cuando las enzimas digestivas, que suelen encontrarse sólo en el conducto pancreático y en el intestino delgado, se liberan en el espacio extracelular desde las células acinosas y desde los conductos pancreáticos lesionados. Al activarse fuera de la célula, estas enzimas digieren el propio páncreas, así como los tejidos circundantes, entre ellos los adipocitos:

1. Las fosfolipasas y las proteasas atacan la membrana plasmática de los adipocitos y se liberan los triglicéridos almacenados.
2. La lipasa pancreática hidroliza los triglicéridos y se generan ácidos grasos libres.
3. Los ácidos grasos libres se fijan al calcio y se precipitan como jabones cálcicos con forma de depósitos basófilos amorfos en la periferia de los islotes irregulares de los adipocitos necróticos.

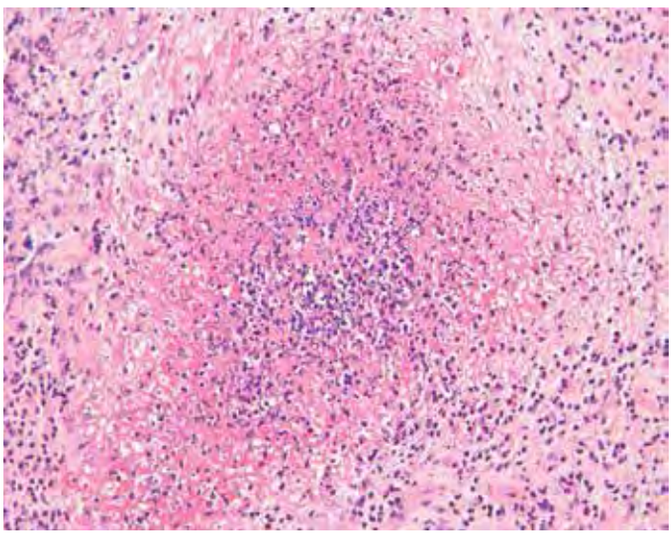


**FIGURA 1-32. Necrosis por licuefacción en un absceso de la piel.** La cavidad del absceso está llena de leucocitos polimorfonucleares.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 34 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





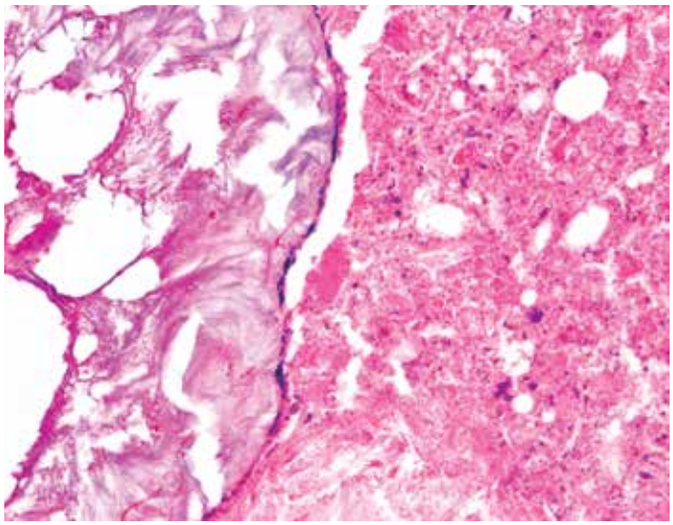


**FIGURA 1-33. Necrosis grasa.** El tejido adiposo peripancreático de un paciente con pancreatitis aguda muestra ácidos grasos precipitados como jabones de calcio, que se observan como depósitos amorfos y basófilos *(izquierda).* Estos aparecen en la periferia de la isla irregular de adipocitos necróticos *(derecha).*

A simple vista, la esteatonecrosis aparece como un área blanca yesosa e irregular incrustada en un tejido adiposo por lo demás normal. En el caso de una esteatonecrosis traumática, los triglicéridos y las lipasas se liberan desde los adipocitos dañados. En la mama, la esteatonecrosis aparece con frecuencia tras un traumatismo y puede parecerse a un tumor, sobre todo si se ha producido calcificación.

### Necrosis caseosa

***La necrosis caseosa es característica de la tuberculosis*** y se observa menos a menudo en otros entornos. Las lesiones de la tuberculosis son granulomas o tubérculos (fig. 1-34). En el centro de dichos granulomas, las células mononucleares acumuladas que intervienen en la reacción inflamatoria crónica contra la micobacteria patógena van muriendo. A diferencia de la necrosis coagulativa, las células necróticas en los granulomas pierden su contorno celular, y a diferencia de la necrosis por licuefacción, no desaparecen por lisis. En su lugar, las células muertas permanecen indefinidamente como desechos eosinófilos amorfos y groseramente granulares. A simple vista, estos desechos son de color blanco grisáceo, blandos y friables. Se parecen a los grumos del queso, de ahí el nombre **necrosis caseosa.** Este tipo de necrosis tan característico se relaciona generalmente con los efectos tóxicos de la pared celular de las micobacterias, rica en ceras complejas (peptidoglucolípidos) que ejercen efectos biológicos potentes. Estudios recientes sugieren que la formación de granulomas puede estar dirigida por la micobacteria, y puede, de hecho, facilitar la supervivencia del organismo, a pesar de la respuesta inmunitaria del huésped.

### Necrosis fibrinoide

***La necrosis fibrinoide supone una alteración de los vasos sanguíneos, en los que la sufusión y la acumulación de proteínas plasmáticas hacen que la pared adquiera una tinción intensa con eosina*** (fig. 1-35). La denominación no es muy acertada porque la eosinofilia de las proteínas plasmáticas que se acumulan enmascara las alteraciones subyacentes de los vasos sanguíneos, haciendo que sea prácticamente imposible determinar si se trata de una verdadera necrosis de la pared vascular.

## La apoptosis produce la muerte celular individual en células viables

### Morfología de la apoptosis

***La apoptosis es un patrón de muerte celular que se desencadena por diversos estímulos extracelulares e intracelulares y llevado a cabo por cascadas de señalización celular organizadas.*** Las células apoptóticas se reconocen por sus núcleos fragmentados y picnóticos, generalmente sobre un fondo de células viables. Es importante destacar que la apoptosis afecta a las células individuales o a pequeños grupos de células, mientras que lo característico de la necrosis es que afecta a zonas más grandes. Los rasgos ultraestructurales de las células apoptóticas incluyen: *1)* la condensación y fragmentación del núcleo; *2)* la segregación de los orgánulos citoplasmáticos en regiones independientes; *3)* burbujeo de la membrana plasmática, y *4)* fragmentos celulares rodeados por una membrana, que a menudo carecen de núcleo (fig. 1-36).

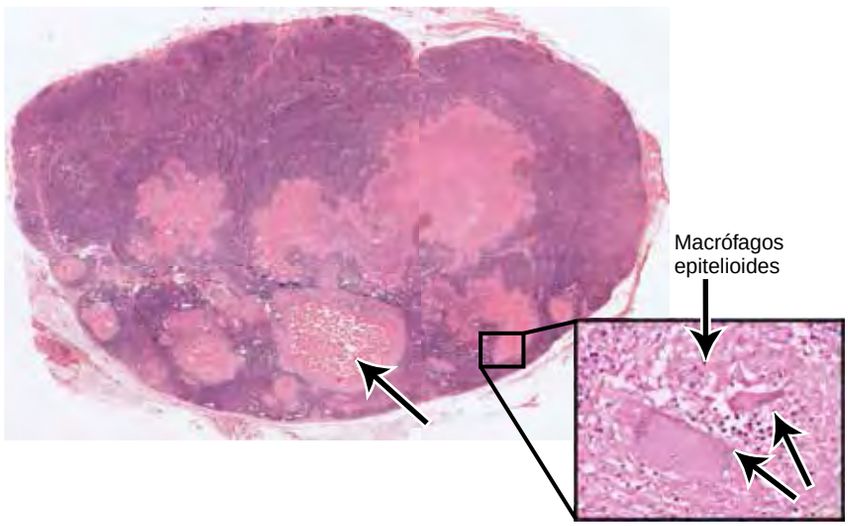



**FIGURA 1-34. Necrosis caseosa en un nódulo linfático tuberculoso.** Nódulos linfáticos hiliares de un paciente con tuberculosis activa. Zonas rosadas e irregulares de necrosis caseosa *(flecha)* son evidentes en un contexto de linfocitos. *Recuadro:* los granulomas en la periferia de las áreas necróticas muestran macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas (Langhans) *(flechas).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 35 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



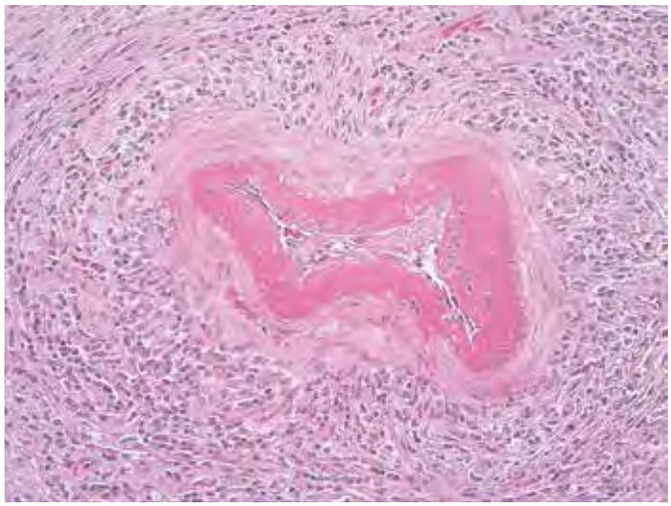


**FIGURA 1-35. Necrosis fibrinoide.** Una arteria muscular inflamada de un paciente con arteritis sistémica, en la que se observa una zona de necrosis muy eosinófila, homogénea y muy bien delimitada.

### Eliminación de las células apoptóticas

Una vez que el proceso autodestructivo de la apoptosis ha llevado a la célula a la fragmentación del ADN y la disolución del citoesqueleto, sólo queda la fase final, el ***cuerpo apoptótico***. Los macrófagos hísticos fagocitan los cuerpos apoptóticos.

La fosfatidilserina, un fosfolípido que suele estar en la cara interna de la membrana celular, pasa a la externa en las células en apoptosis. Los macrófagos reconocen la fosfatidilserina y activan la ingestión de los restos mortales de la célula apoptótica sin llegar a liberar los componentes intracelulares, de manera que se evita una reacción inflamatoria (fig. 1-37). Los fagocitos mononucleares ingieren los restos de las células apoptóticas, pero no es común la presencia de neutrófilos ni de linfocitos. Esta situación es diferente a la de las células que sufren muerte celular necrótica, pues esta tiende a provocar respuestas inflamatorias agudas (v. cap. 2).

### Las células pueden participar activamente en su propia muerte

Se está extendiendo la idea de que las distintas formas de muerte celular no son estrictamente independientes, sino que más bien comparten efectores moleculares y vías de señalización.

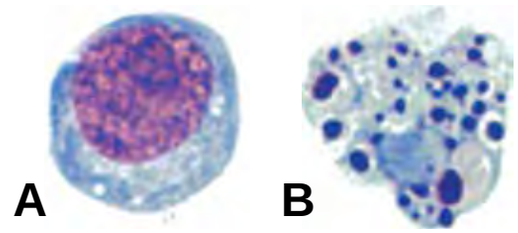



**FIGURA 1-36. Apoptosis.** Una célula viable **(A)** se diferencia de una célula apoptótica **(B)** en que el núcleo se ha condensado y fragmentado.

Los procesos celulares implicados en una pueden ser cómplices en las otras y una muerte celular determinada puede suponer la combinación de dos de estos mecanismos, o de todos ellos. Por motivos didácticos, los mecanismos de muerte celular por necrosis, apoptosis y autofagia se presentan por separado, pero es importante comprender que todos estos procesos intercambian información unos con otros, requieren señalizaciones y colaboran entre sí.

## NECROSIS

### La isquemia daña a las células tanto durante la falta de oxígeno y como cuando se restaura su suministro

### Lesión isquémica

Como se explicó con anterioridad, la isquemia es la interrupción del riego sanguíneo (p. ej., en un infarto de miocardio o en un accidente cerebrovascular). La pérdida de riego sanguíneo provoca una disminución del $O_2$ y de los nutrientes clave, como la glucosa, además de causar un aumento del $CO_2$ en las células. Entonces, se produce un número de procesos perjudiciales, como la acidosis, la generación de ROS, la pérdida de las reservas de glucógeno, la alteración de la homeostasis del $Ca^{2+}$ intracelular, que hace aumentar el $Ca^{2+}$, la lesión mitocondrial y las alteraciones del ADN.

### Muerte celular por isquemia

Tanto los infartos de miocardio como los accidentes cerebro vasculares son las principales causas de mortalidad en el mundo occidental. Ambos son provocados por la muerte celular por isquemia. Es por esto que los ejemplos más importantes de necrosis son los que se presentan en mecanismos de muerte y lesión celular por isquemia.

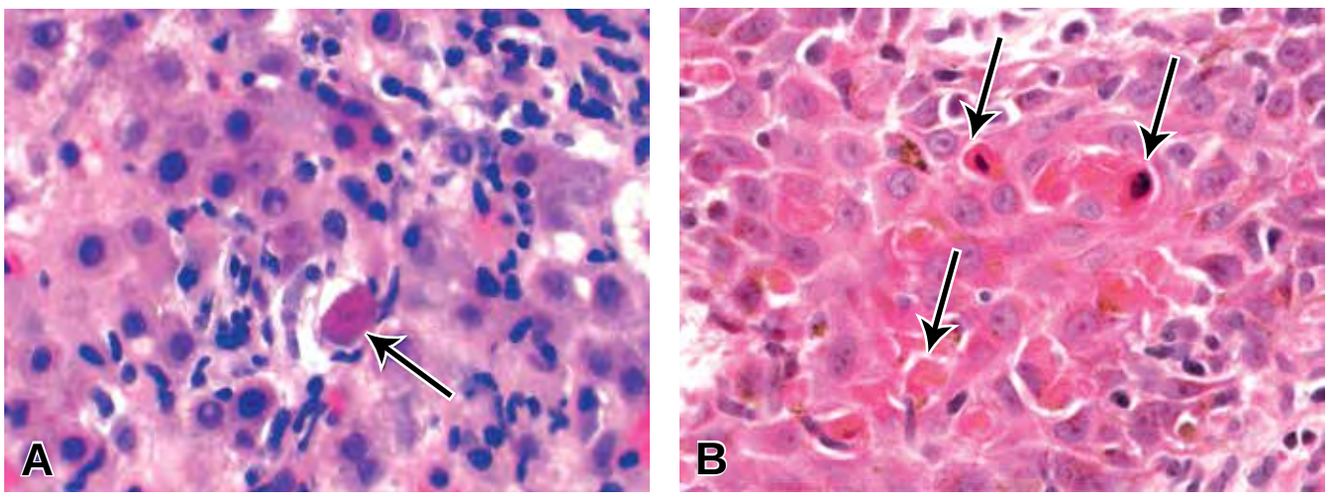



**FIGURA 1-37. Apoptosis hepática en la hepatitis vírica (A) y en la piel en el eritema multiforme (B).** Las células apoptóticas se señalan con *flechas*.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 36 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





Las células coexisten en un equilibrio sesgado con el entorno que las rodea. El líquido extracelular se separa el medio celular interno mediante la membrana plasmática. Lo normal es que la concentración extracelular de sodio y calcio sea varios órdenes de magnitud mayor de la que hay dentro de la célula, al contrario de lo que le ocurre con el potasio. La permeabilidad selectiva de los iones requiere: *1)* energía (ATP) considerable; *2)* la integridad estructural de la bicapa lipídica; *3)* la integridad de las proteínas de los canales de iones, y *4)* una asociación normal de la membrana con los constituyentes del citoesqueleto. Cualquiera que sea la agresión, la pérdida de la función permeable de la membrana de plasma anuncia la necrosis celular. El equilibrio iónico normal puede restablecerse sin que el tejido quede dañado cuando la isquemia queda incompleta, o si el episodio isquémico es breve. Sin embargo, si hay daño en alguno de estos elementos mencionados, se produce una distorsión del equilibrio iónico intracelular que según se cree representa el «punto sin retorno» para la célula lesionada. Por lo tanto, la lesión y la muerte celular isquémica comparten el mismo espectro fisiopatológico.

El papel del calcio en la patogenia de la muerte celular merece una mención especial. La concentración del $Ca^{2+}$ en los líquidos extracelulares es del orden de milimoles ($10^{-3}$ M), mientras que en el citosol es 1/10 000 veces menor, del orden de $10^{-7}$ M. Muchas funciones celulares esenciales están estrictamente reguladas por fluctuaciones minúsculas de la concentración citosólica de calcio libre ($[Ca^{2+}]_i$). Por lo tanto, la **entrada masiva de $Ca^{2+}$ a través de una membrana plasmática dañada** es clave en el daño celular isquémico y puede ser sinónimo de pérdida de viabilidad celular.

Los procesos mediante los cuales las células mueren por necrosis varían según la causa, órgano y tipo de célula. El ejemplo mejor estudiado y más importante desde el punto de vista clínico es la necrosis isquémica de los miocitos cardíacos. Los mecanismos responsables de la muerte de estos miocitos son en parte únicos, pero los procesos básicos que intervienen son comparables a los de otros órganos. Algunos de los acontecimientos pueden producirse simultáneamente; otros serían secuenciales (fig. 1-38).

1. La **interrupción del riego sanguíneo disminuye el suministro de $O_2$ y de glucosa.** Para la mayoría de las células, pero sobre todo para los miocitos cardíacos (que no almacenan mucha energía), esta agresión combinada acaba siendo insoportable.
2. La **glucólisis anaerobia conduce a una sobreproducción de lactato y a una disminución del pH intracelular.** La falta de $O_2$ durante la isquemia del miocardio bloquea la producción de ATP e inhibe la oxidación del piruvato en las mitocondrias: en lugar de entrar en el ciclo del ácido cítrico, se reduce a lactato en el citosol por un proceso denominado *glucólisis anaerobia.* La acumulación de lactato disminuye el pH intracelular y la consecuente acidificación del citosol inicia una espiral de acontecimientos que conduce a la célula hacia el desastre.
3. La **distorsión de la actividad de las bombas en la membrana plasmática altera el equilibrio iónico de la célula.** El $Na^+$ se acumula porque la falta de ATP afecta al intercambiador de iones $Na^+/K^+$, un efecto que conduce a la activación del intercambiador de iones $Na^+/H^+$. Esta bomba suele estar inactiva, pero cuando la acidosis intracelular se vuelve peligrosa expulsa los $H^+$ en intercambio con $Na^+$ para mantener el pH intracelular adecuado. El incremento resultante de sodio intracelular activa el intercambiador de los iones $Na^+/Ca^{2+}$, lo que incrementa la entrada de calcio. Lo habitual es que el exceso de $Ca^{2+}$ intracelular se extraiga con una bomba de calcio dependiente de ATP, pero cuando hay poco aporte de ATP, el $Ca^{2+}$ se acumula dentro de la célula.
4. La **activación de la fosfolipasa $A_2$ y de las proteasas destruye la membrana plasmática y el citoesqueleto.** Una $[Ca^{2+}]_i$ elevada en una célula isquémica activa a la fosfolipasa $A_2$ y conduce a la degradación de los fosfolípidos de la membrana y a la consiguiente liberación de ácidos grasos libres y de lisofosfolípidos. Estos últimos actúan como detergentes que disuelven la membrana celular. Los ácidos grasos y los lisofosfolípidos son también potentes mediadores de la inflamación (v. cap. 2), un efecto que puede además acabar con la integridad de una célula ya dañada.

   El calcio también activa una serie de proteasas que atacan al citoesqueleto y sus conexiones con la membrana celular. Cuando se destruye la interacción entre las proteínas citoesqueléticas y la membrana plasmática, esta forma burbujas y se altera el contorno de la célula. La combinación del desequilibrio electrolítico y el aumento de la permeabilidad de la membrana celular provocan la tumefacción de la célula, con frecuencia un preludio morfológico de su disolución.
5. La **falta de $O_2$ impide el transporte de electrones mitocondrial, lo que disminuye la síntesis de ATP y facilita la producción de las ROS.** En circunstancias normales, cerca del 1-3 % del oxígeno que entra en la cadena de transporte de electrones mitocondrial se convierte en una ROS. Durante la isquemia, la producción de ROS aumenta debido a la alteración en los mecanismos de desintoxicación y en el procesamiento de los productos intermediarios del oxígeno reactivo. Las ROS provocan la peroxidación de la cardiolipina, un fosfolípido de la membrana que es específico de la mitocondria y sensible al daño oxidativo debido a su elevado contenido de ácidos grasos insaturados. Este ataque inhibe el funcionamiento de la cadena transportadora de electrones y disminuye su capacidad de síntesis de ATP.
6. Las **lesiones mitocondriales estimulan la liberación del citocromo c al citosol.** En las células normales, el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM) se abre y se cierra esporádicamente. La lesión isquémica de las mitocondrias provoca la apertura continua del PTPM, con la consiguiente pérdida del citocromo c de la cadena transportadora de electrones. Este proceso disminuye aún más la síntesis de ATP y podría acabar desencadenando en algunas situaciones la muerte celular por apoptosis (v. más adelante).
7. La **célula se muere.** Cuando la célula ya no puede seguir manteniendo una unidad metabólica, esta muere. La línea que separa el daño celular reversible del irreversible (esto es, el «punto sin retorno») no está definida con precisión.

## Lesión por reperfusión

La reperfusión consiste en la restauración del riego sanguíneo tras una isquemia. Aunque la reperfusión resulta beneficiosa para salvar las células que han permanecido viables, el propio proceso tiene consecuencias perjudiciales, y de aquí que se denomine «lesión por reperfusión». Estas lesiones se presentan más a menudo cuando hay isquemia en un órgano, como es el caso del infarto de miocardio, pero también ocurre en otras circunstancias (p. ej., en el trasplante de órganos).

La lesión por reperfusión se debe a la interacción entre la isquemia transitoria, el daño hístico consiguiente y la exposición del tejido dañado al oxígeno que llega cuando se restablece el riego sanguíneo (reperfusión). La lesión por reperfusión mortal es significativa. En el corazón, puede llegar a representar hasta la mitad de los infartos de miocardio. Al principio, la lesión celular isquémica genera radicales libres (v. más arriba). Más tarde, la reperfusión aporta abundante $O_2$ molecular que, al combinarse con los radicales libres, forma las ROS. En la evolución de la lesión por reperfusión también intervienen otros muchos factores, como los mediadores de la inflamación, el factor activador de las plaquetas, la NOS y el NO•, las moléculas de adhesión celular, la desregulación de la homeostasis del $Ca^{2+}$ y muchos otros.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 37 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



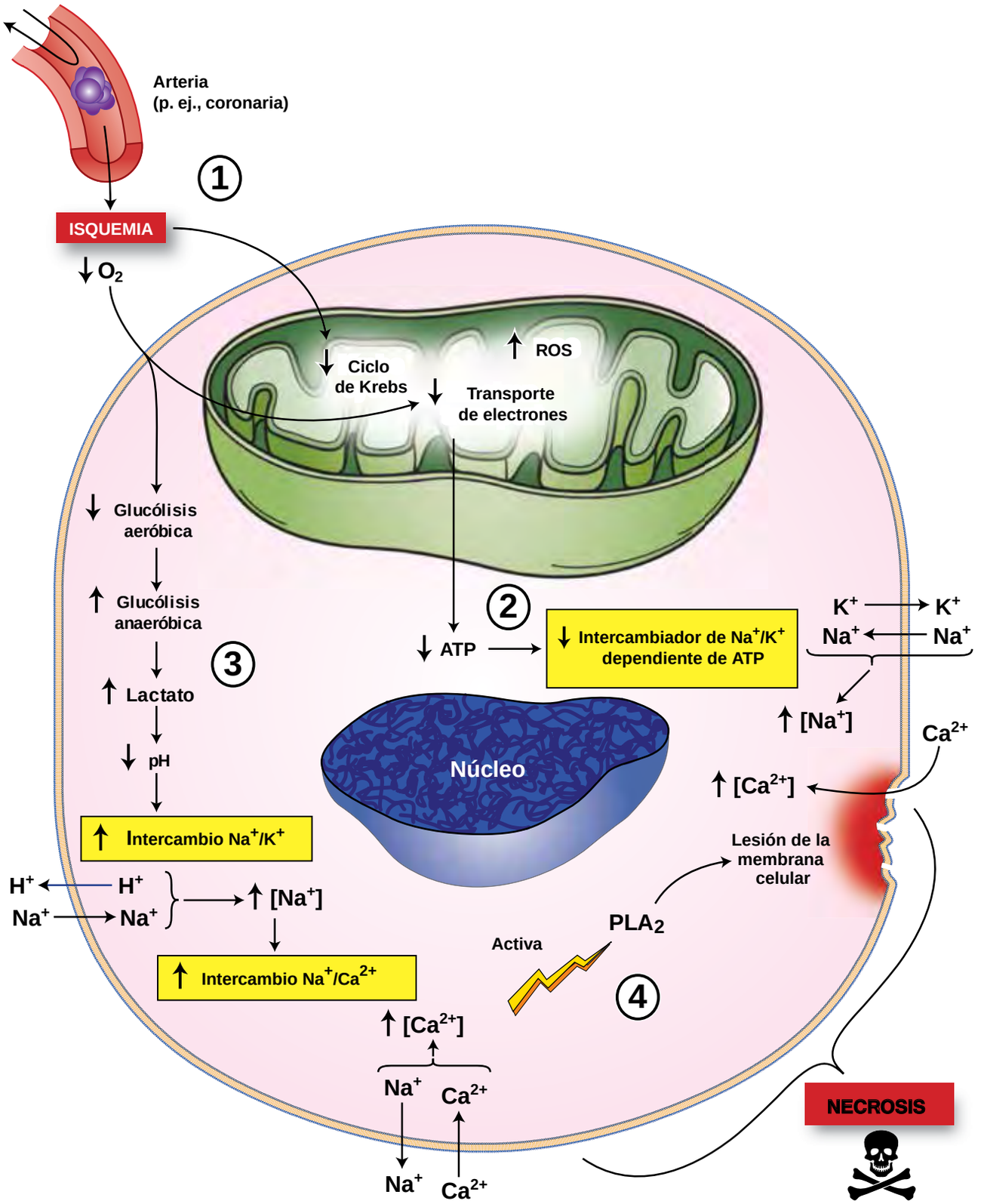



**FIGURA 1-38. Mecanismos por los que la isquemia conduce a la muerte celular por necrosis. 1.** La pérdida de oxígeno causada por la oclusión vascular afecta a la función mitocondrial, con la consiguiente disminución en la producción de energía mediante procesos anaerobios (ATP, trifosfato de adenosina). **2.** La disminución de ATP afecta a los intercambiadores iónicos que dependen del ATP. **3.** La pérdida de los procesos aerobios hace que la glucólisis anaerobia predomine, dando lugar a la acidosis intracelular, lo cual eventualmente provoca un aumento de $Ca^{2+}$ citosólico. **4.** Entonces, se activan fosfolipasas dependientes del $Ca^{2+}$, lo que provoca la pérdida de la integridad de la membrana y, por lo tanto, la necrosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 38 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





### Xantina oxidasa

Durante la isquemia aumenta la actividad de la xantina oxidasa, especialmente en el endotelio vascular. En una reacción que requiere oxígeno, las enzimas convierten a la xantina derivada del ATP en ácido úrico. Durante el proceso se produce superóxido. Al llegar la reperfusión, reaparece el oxígeno y las muchas purinas formadas por el catabolismo del ATP durante la isquemia pasan a ser sustrato de la xantina oxidasa. Ya que esta enzima requiere de oxígeno, la restauración del suministro de oxígeno durante la reperfusión provoca un aumento repentino en las ROS. Esto sucede cuando el daño relacionado con la isquemia provoca que los sistemas antioxidantes de las mitocondrias ya no sean capaces de responder con eficacia al aumento repentino de ROS. El estrés oxidativo mitocondrial se incrementa con dos eventos más. Uno es el aumento repentino del transporte de electrones, conducido por la disponibilidad de oxígeno que se ha recuperado. El otro es el cambio en el pH y en la concentración de calcio (v. más adelante).

### Función de los neutrófilos

Los neutrófilos proporcionan una fuente adicional de ROS durante la reperfusión, ya que esta provoca que las células endoteliales trasladen la P selectina ya sintetizada hacia la superficie celular, aumentando la fijación de los neutrófilos a la molécula 1 de adherencia intercelular de la membrana endotelial (v. cap. 2). Los neutrófilos liberan una gran cantidad de ROS y enzimas hidrolíticas, que a su vez podrían lesionar las células que ya eran isquémicas.

### Flujos de iones durante la reperfusión

La isquemia cambia las actividades de transporte celular de iones, las cuales llegan a ser aún más problemáticas con la reperfusión. Cuando se restablece el riego sanguíneo, el pH celular se rectifica repentinamente. La sobrecarga de $Ca^{2+}$ que comenzó en la isquemia se exacerba, a causa de la inversión del intercambiador $Na^+/Ca^{2+}$. El aumento de $[Ca^{2+}]_i$ activa las proteasas dependientes del $Ca^{2+}$, incrementando la generación de ROS. Asimismo, actúa en concordancia con las ROS mitocondriales aumentadas, abriendo el PTPM y desencadenando programas de muerte celular relacionados con las mitocondrias (v. más adelante).

### Función del óxido nítrico y de la óxido nítrico sintasa

El NO se genera a partir de la arginina, tanto en su forma constitutiva como en la inducible (NOS). El NO ejerce un efecto protector al dilatar la microvasculatura por relajación del músculo liso, inhibe la agregación plaquetaria y disminuye la adherencia entre los leucocitos y la superficie endotelial. También disminuye la absorción de hierro mediada por transferrina, lo que limita la cantidad de hierro disponible para la generación de OH• a partir de otras ROS. Estas actividades reflejan en gran medida la habilidad del NO para reducir el $Ca^{2+}$ al extraerlo de la célula y secuestrarlo en las reservas intracelulares.

Sin embargo, el NO y la NOS son armas de doble filo. En el caso del agotamiento del ATP provocado por la isquemia, la sobrecarga de $Ca^{2+}$ y privación de nutrientes, la NOS mitocondrial tiende a producir NO. El NO• también reacciona con el $O_2^-$ para formar $ONOO^-$, una especie muy reactiva. En circunstancias normales, la SOD evita la toxicidad del $O_2^-$ y se genera poco $ONOO^-$. Sin embargo, la reperfusión inactiva la SOD y produce abundante $O_2^-$, y juntos favorecen la producción de $ONOO^-$. Este radical libre provoca roturas de las hebras del ADN y peroxidación de los lípidos en las membranas celulares.

### Citocinas inflamatorias

La lesión por reperfusión se complica con la liberación de citocinas, que propician la inflamación y modulan su gravedad. Las citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-1 e IL-6 son claves porque: *1)* fomentan la vasoconstricción; *2)* estimulan la adherencia de neutrófilos y plaquetas al endotelio, y *3)* tienen efectos en lugares alejados de donde se produjo la lesión isquémica.

### Plaquetas

Las plaquetas se adhieren a la microvasculatura del tejido dañado y liberan una serie de factores que intervienen en la lesión hística y en la citoprotección. Entre dichos factores se encuentran las citocinas, el TGF-β, la serotonina y el NO•.

### Complemento

Durante la reperfusión se ha comprobado que se activa el sistema del complemento (v. cap. 2), por lo que se producen depósitos de los complejos que atacan la membrana y se sintetizan agentes quimiotácticos y citocinas proinflamatorias. El resultado neto es la captación de neutrófilos y su adhesión.

### Resumen de la lesión por isquemia y reperfusión

Podemos comprender mejor la importancia de la lesión por reperfusión si se considera que existen tres grados diferentes de lesión celular, según la duración de la isquemia:

- Con una isquemia breve, la reperfusión (y, por lo tanto, la recuperación del aporte de oxígeno) restaura por completo la integridad funcional y estructural de la célula. En este caso, la lesión celular es completamente reversible.
- Con una isquemia más prolongada, la reperfusión no se asocia a la restauración de la estructura ni de la función de las células, sino más bien al deterioro y a la muerte de estas. En este caso, se produce una lesión celular mortal durante la reperfusión.
- La lesión celular mortal puede desarrollarse mientras se produce la isquemia, en cuyo caso no será un factor a tener en cuenta. Se necesita una isquemia más duradera para producir este tercer tipo de lesión celular.

Los procesos que participan en la lesión por reperfusión se resumen en la tabla 1-4.

### Precondicionamiento isquémico

Cuando la isquemia total se presenta puede producirse la muerte celular antes de que los mecanismos de adaptación intervengan. Sin embargo, cuando tienen lugar episodios repetitivos de isquemia, como sucede en la angina recurrente provocada por la enfermedad de las arterias coronarias, se estimulan respuestas adaptativas. En el corazón, se conoce como **precondicionamiento isquémico.** Un factor de transcripción, el factor inducible por hipoxia 1α (FIH-1α) es el gran regulador de las respuestas transcripcionales a la baja tensión de $O_2$. El FIH-1α activa genes cuyos productos proteicos limitan la producción de ROS, la acumulación de $Ca^{2+}$ y el agotamiento de la ATP. Como resultado de esto, el FIH-1α tiende a ser un protector contra las lesiones mitocondriales, las alteraciones al ADN y el estrés oxidativo, con lo que facilita la supervivencia de la célula isquémica.

## MUERTE CELULAR PROGRAMADA

Muerte celular programada (MCP) es el nombre que se le da a una serie de procesos que son mortales para las células individuales y que se regulan mediante vías de señalización preexistentes. Fue observada por primera vez hace 170 años, cuando se pensó que se trataba de una forma pasiva de muerte celular. Sin embargo, hoy en día se reconocen distintos tipos de MCP que conllevan la activación de cascadas de señalización celular.

La MCP es parte del equilibrio entre la vida y la muerte de las células y determina la muerte de una célula cuando es obsoleta o cuando su supervivencia puede ser dañina para el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 39 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



**TABLA 1-4**
**MECANISMOS DE LESIÓN CELULAR ACTIVOS EN LA LESIÓN POR REPERFUSIÓN**

| |
|---|
| **Formación de especies reactivas de oxígeno** |
| Generadas por xantina oxidasa |
| Producidas por neutrófilos |
| Fabricadas por la mitocondria |
| **Composición iónica alterada** |
| Normalización rápida del pH posterior a un período de pH ácido |
| Aumento de $[Na^+]$ |
| Aumento de $[Ca^{2+}]$ |
| **Anomalías en el metabolismo de óxido nítrico** |
| Disminución de la NOS (sintasa de óxido nítrico) en la célula endotelial con vasoconstricción subsecuente, aumento de la **agregación plaquetaria y reclutamiento de neutrófilos** |
| Generación de ONOO |
| **Función vascular alterada e inflamación** |
| Vasoconstricción e inhibición de la vasodilatación |
| Aumento en las citocinas proinflamatorias |
| Altos niveles de moléculas de adhesión en la membrana celular |
| Aglutinación de plaquetas |
| Migración de neutrófilos |
| Complemento |
| **Muerte celular** |
| Apertura del PTPM |
| Activación de la apoptosis |
| Activación de la autofagia |

NOS, sintasa de óxido nítrico; ONOO, peroxinitrito; PTPM, poro de transición de permeabilidad mitocondrial.

organismo al que pertenece. Si no fuera por la muerte celular, el tamaño de los compartimentos corporales no tendría límites. Se estima que se podrían acumular 2 toneladas de médula ósea y nódulos linfáticos, así como 16 km de intestinos al llegar a los 80 años de edad. La MCP también es un mecanismo de autodefensa: se destruyen las células infectadas por patógenos y las que tienen alteraciones genómicas.

### Clasificación de la MCP

Los estudios más recientes en este campo han revelado la existencia de una variedad tal de mecanismos que dan lugar a MCP que resulta desconcertante. Al principio, este término se utilizaba como sinónimo de apoptosis. Sin embargo, con la observación de una muestra de ratones mutantes desprovistos de los elementos clave para la maquinaria apoptótica se vio que se desarrollaban con casi total normalidad. Esta observación indicó que existen alternativas a la apoptosis. A partir de esto, se identificó un número de mecanismos de MCP:

- Apoptosis.
- Muerte celular asociada con la autofagia.
- Necroptosis.
- Piroptosis.
- Anoikis.
- NETosis.
- Pirosis.
- Entosis.

El hecho de que se facilite el estudio de las vías de MCP cuando se inhibe la apoptosis no quiere decir que los otros mecanismos estén subordinados a la apoptosis. Más bien, cada uno parece predominar en circunstancias específicas. Las distintas redes celulares no trabajan de manera aislada. Hay interconexiones entre ellas. Por lo tanto, los muchos mecanismos de MCP pueden contribuir con la muerte celular en cualquier situación que se presente. Este capítulo, más que presentar una discusión detallada de estos procesos, se centra en los puntos seleccionados de las vías principales, que son la apoptosis, la autofagia y la necroptosis. Las otras formas de MCP, que son más restringidas, sólo se mencionan de forma breve.

La nomenclatura de la MCP es ambigua, así que los nombres que utilicen los distintos autores pueden variar al etiquetar fenómenos iguales o similares. Asimismo, existe una fuente de confusión adicional: las señalizaciones de las vías de la muerte celular pueden cruzarse. Con el objetivo de que haya mayor claridad, se utilizará el término «apoptosis» cuando se hace referencia a la MCP en la que interviene la señalización de caspasa (v. más adelante). El término «necroptosis» se refiere a un tipo de muerte celular parecida a la necrosis, que afecta a vías de señalización programadas.

## LA APOPTOSIS ES UNA FORMA DE MCP QUE DEPENDE SÓLO DE LA CASCADA DE CASPASA

La apoptosis es un proceso de muerte celular altamente conservado que depende de una familia de proteasas de cisteína (caspasas) como intermediarios clave en la señalización y como ejecutoras.

### La apoptosis participa en el desarrollo fetal y fisiológico

El desarrollo fetal implica la aparición y la desaparición sucesivas de muchas reliquias evolutivas. Desaparecen algunos arcos aórticos. El pronefros y el mesonefros ceden su lugar al metanefros. Las estructuras que se requieren en solo un sexo desaparecen en los embriones del otro. Por lo tanto, el conducto de Müller, progenitor del útero, se elimina en los hombres y el conducto de Wolff, que forma parte de la zona genital masculina, desaparece en las mujeres. En algunos órganos, como el cerebro y los ovarios, hay sobreproducción de células que se eliminan por medio de la apoptosis. La apoptosis también es mediadora para que desaparezcan los tejidos interdigitales y den paso a los dedos de las manos y de los pies, que los primordios se desarrollen en tubos huecos (p. ej., el tracto gastrointestinal) y que el corazón tenga cuatro cámaras, entre otras actividades que van formando el cuerpo del feto en desarrollo. Los clones de los linfocitos que reconocen a los antígenos propios también se eliminan por apoptosis, con lo que se previene la posible aparición de enfermedades autoinmunes peligrosas.

La apoptosis fisiológica afecta principalmente a la progenie de las células progenitoras que se están dividiendo continuamente (p. ej., hemocitoblastos del sistema hematopoyético, de la mucosa gastrointestinal y de la epidermis). La apoptosis de las células maduras de estos órganos evita la superpoblación de los compartimentos celulares respectivos al eliminar el exceso de células para mantener la disposición y el tamaño normales de los órganos (fig. 1-39).

### La apoptosis elimina las células obsoletas

El recambio celular es esencial para mantener el tamaño y la función de muchos órganos. Por ejemplo, a medida que se produce el suministro continuo de células a la sangre en circulación, hay que eliminar los leucocitos más viejos y menos funcionales para mantener el complemento normal de células. De hecho, la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 40 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





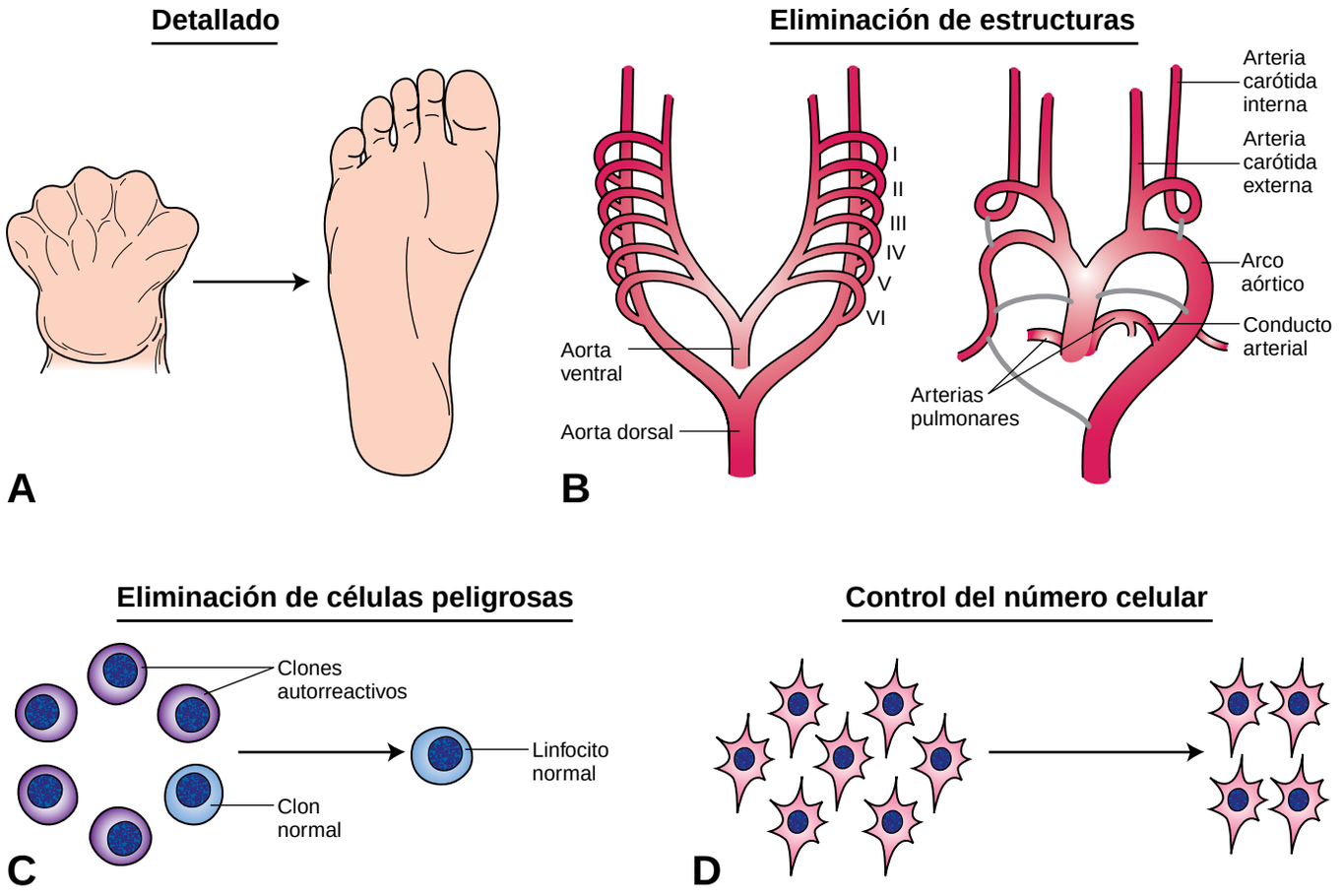



**FIGURA 1-39. Actividades de la apoptosis durante el desarrollo embrionario. A. Detallado.** La apoptosis elimina el tejido interdigital. **B. Arcos aórticos.** La apoptosis elimina los arcos aórticos embrionarios múltiples *(izquierda)*, que son reliquias evolutivas, y los transforma en el que posteriormente será el sistema circulatorio del adulto *(derecha)*. **C. Células peligrosas.** La apoptosis elimina a los linfocitos autorreactivos y otras células errantes. **D. Control de la población.** Mediante la apoptosis se lleva a cabo la depuración del exceso de diversos tipos de células, como las neuronas del sistema nervioso.

acumulación patológica de los leucocitos polimorfonucleares en la leucemia mieloide crónica se debe a una mutación que inhibe la apoptosis y alarga la vida de estas células. En la mucosa del intestino delgado, las células migran desde la profundidad de las criptas hasta los extremos de las vellosidades, donde sufren apoptosis y se descaman a la luz.

La apoptosis también mantiene el equilibrio del número de células de los órganos que responden a estímulos tróficos, como las hormonas. Se puede ilustrar este efecto con la regresión de la hiperplasia de la lactancia de la mama de la mujer cuando deja de amamantar a su hijo. Posteriormente, las mujeres posmenopáusicas sufren una atrofia del endometrio cuando cesa el estímulo hormonal.

Una faceta interesante de la apoptosis es su impacto en la gametogénesis. Un hombre adulto produce unos 1000 espermatozoides por segundo, de los cuales la mayoría muere por apoptosis, debido a los defectos intrínsecos o a daño externo. Se ha encontrado que algunos casos de infertilidad masculina tienen origen en un exceso de apoptosis en los espermatozoides. En las mujeres sucede un proceso parecido, en el que el 99% de los ovocitos neonatales eventualmente se eliminan mediante apoptosis.

### La apoptosis elimina las células mutantes

La integridad de un organismo requiere eliminar las células dañadas. La replicación del ADN tiene una tasa de error bajo pero mensurable debido a los errores que cometen las ADN-polimerasas. Además, también pueden alterar su estructura las situaciones de estrés ambiental, como la luz ultravioleta (UV), la radiación ionizante y las sustancias químicas que se fijan al ADN. Existen varios caminos, entre los que quizá el de p53 sea el más importante, mediante los que la célula reconoce las anomalías genómicas y «evalúa» si las puede reparar. Si la alteración del ADN es tan grave que resulta irreparable, se activa una cascada de acontecimientos que conducirán a la apoptosis. Este proceso protege al organismo frente a las consecuencias de una célula no funcional o de una que haya escapado al control de su propia proliferación (p. ej., una célula cancerosa). Perversamente, muchas células cancerosas han desarrollado mecanismos para eludir la apoptosis que de otro modo las eliminaría (v. cap. 5).

### La apoptosis impide la diseminación de la infección

Cuando una célula «detecta» la replicación del ADN episómico (extracromosómico), como sucede en una infección vírica, tiende a iniciar la apoptosis. Destruyendo las células infectadas, el cuerpo limita la diseminación del virus. Muchos virus han desarrollado mecanismos de protección que manipulan la apoptosis celular. En muchos de ellos se han identificado los productos génicos que inhiben la apoptosis. En algunos casos, estas proteínas víricas se fijan a determinadas proteínas celulares (p. ej., p53) que son importantes para la señalización de la apoptosis y las inactivan. En otros casos actúan en diversos puntos de las vías de señalización que activan la apoptosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 41 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



## MECANISMOS DE APOPTOSIS

### La apoptosis incluye varias vías de señalización

Las diferentes vías para la apoptosis incluyen:

- En la ***apoptosis extrínseca,*** algunos receptores de membrana de plasmática son activados por sus ligandos.
- La ***vía intrínseca*** se estimula por diversas situaciones de estrés intracelular y se caracteriza por el papel central de las mitocondrias.
- Los ***procesos inflamatorios o infecciosos*** pueden provocar apoptosis. Los agentes infecciosos, tanto intracelulares como extracelulares, provocan este tipo de apoptosis, por distintas vías.
- La ***vía de la perforina/granzima*** está provocada por las interacciones de los linfocitos T citotóxicos con su diana celular, con la transferencia de la granzima B desde el linfocito citolítico hacia la célula que se destruirá.
- La ***apoptosis activada por p53*** se produce en respuesta al estrés celular o a las alteraciones en el ADN.
- El ***retículo endoplasmático*** puede provocar apoptosis en la que la señalización con calcio desempeña un papel central.

No se trata de categorías rígidas, sino de paradigmas para distintos mecanismos de señalización que provocan apoptosis. De hecho, las diferentes rutas para la apoptosis se entrecruzan y se solapan.

Las caspasas, una familia de proteasas de cisteína, son de gran importancia en la apoptosis. La activación secuenciada de estas enzimas, que implica la conversión de las proenzimas en enzimas catalizadoras eficientes, es fundamental para las vías apoptóticas. Hoy en día se conocen unas 14 caspasas. De estas últimas, cerca de la mitad participan de manera importante en la señalización apoptótica (también se les conocen otras funciones que no tienen relación con la apoptosis, v. más adelante).

Aunque las diferentes vías de la apoptosis pueden comenzar de distintas maneras y señalarse mediante diferentes miembros de esta familia de enzimas, los caminos confluyen hacia las enzimas ejecutoras: las caspasas 3, 6 y 7.

### Las interacciones entre un receptor y su ligando en la membrana celular pueden desencadenar la apoptosis extrínseca

Los ejemplos mejor conocidos de inicio de la apoptosis en la membrana celular son la unión del TNF-α a su receptor (RTNF) y el reconocimiento de FasL (ligando Fas) por su receptor, Fas. El TNF-α es una citocina soluble, mientras que el FasL se encuentra en la membrana plasmática de determinadas células, como los linfocitos citotóxicos efectores.

En la superficie celular, tanto RTNF como Fas se activan cuando se les fijan sus ligandos. Las secuencias de aminoácidos específicas de las colas citoplasmáticas de estos receptores transmembrana, denominados dominios de muerte, actúan como dársenas para los *dominios de muerte* correspondientes de otras proteínas que transmiten señales intracelulares proapoptóticas que conducen a la apoptosis (fig. 1-40). Después de fijarse a los receptores activados por los ligandos, estas últimas proteínas activan las moléculas de señalización que actúan después, sobre todo las procaspasas 8 y 10, las cuales se convierten en sus formas funcionales, caspasa 8 y 10. A su vez, estas activan a las caspasas posteriores en la vía de la apoptosis.

Las caspasas finales que se activan en este proceso son las caspasas «efectoras» o «ejecutoras», es decir, las caspasas 3, 6 y 7. La caspasa 3 es la caspasa efectora que se activa con más frecuencia, que su vez activa las enzimas responsables de la fragmentación nuclear (p. ej., ADNasa activada por la caspasa, que se encarga de la degradación el ADN cromosómico). La caspasa 3 también desestabiliza el citoesqueleto cuando la célula comienza a fragmentarse en los cuerpos apoptóticos.

Es importante considerar que la activación de RTNF por factor TNF-α también puede estimular a la proteína antiapoptótica NFκB, que es un factor de transcripción que dirige la producción de proteínas que inhiben la apoptosis. Esto se describe con más detalle más adelante, en el segmento dedicado a la necroptosis.

La vía extrínseca de la apoptosis (de los receptores de muerte) se intersecta con la vía intrínseca (mitocondrial) mediante la caspasa 8, que escinde una proteína citoplasmática, Bid (fig. 1-41). El Bid truncado (tBid) se transloca a las mitocondrias, donde puede activar la apoptosis a través de un mecanismo de señalización separado (v. más adelante).

### Diferentes estímulos intracelulares activan la vía intrínseca mitocondrial de la apoptosis

Desde la perspectiva de la supervivencia y la adaptación celular, las mitocondrias son semejantes al Dr. Jekyll y Mr. Hyde. Por un lado, en la personalidad del Dr. Jekyll, generan la energía necesaria para mantener a la célula y para participar en el metabolismo de los carbohidratos y de los ácidos grasos. Por el otro, como Mr. Hyde, reservan moléculas que pueden provocar la muerte celular.

Actualmente, de acuerdo con el conocimiento con que se cuenta de esta ruta de la apoptosis puede considerarse que hay dos series secuenciales de eventos. Aún no se entiende el orden específico de estos, y algunos de los pasos que se presentan más adelante pueden ocurrir de manera simultánea o en una secuencia diferente.

#### Vías de la matriz mitocondrial y de la membrana interna

Los componentes de la matriz mitocondrial, que es el interior de estos orgánulos, están limitados por la impermeabilidad de la membrana mitocondrial interna. Esta barrera se cruza a través del PTPM, que en circunstancias normales está cerrado. Hay varias moléculas que están sujetas a la membrana interna que son clave para la apoptosis. Estas moléculas incluyen a Cit c (que pertenece a la cadena de transporte de electrones), a Smac/diablo (el segundo activador de caspasas derivado de las mitocondrias que produce la activación de las caspasas; v. más adelante), el factor inductor de la apoptosis (FIA) y otros. Hay un potencial electroquímico ($\Delta\Psi_m$) que atraviesa la membrana interna, con una carga negativa en el interior de la mitocondria y una positiva en su exterior. Por lo tanto:

1. Si las mitocondrias acumulan $Ca^{2+}$ o generan exceso de ROS o si hubiera una disminución de $\Delta\Psi_m$ o del pH mitocondrial, PTPM se abre (fig. 1-42).
2. Al abrirse PTPM, entra agua, protones ($H^+$) y sales a la matriz mitcocondrial.
3. La afluencia de $H^+$, agua y otros solutos colapsa $\Delta\Psi_m$ y la pérdida de potencial de membrana impide la producción mitocondrial de ATP.
4. En paralelo, la entrada de grandes cantidades de agua provoca que las mitocondrias se hinchen.
5. La membrana mitocondrial externa se vuelve más permeable, ya sea debido a su rotura o a la apertura de poros en la membrana exterior.
6. Tras la liberación de los componentes de la membrana interna (FIA, Smac/diablo, Cit c, etc.) en el citosol, se producen dos efectos importantes. Primero, hay consecuencias metabólicas relacionadas con la salida de estas proteínas de la mitocondria. Segundo, los componentes mitocondriales liberados activan la siguiente fase de la señalización apoptótica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 42 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





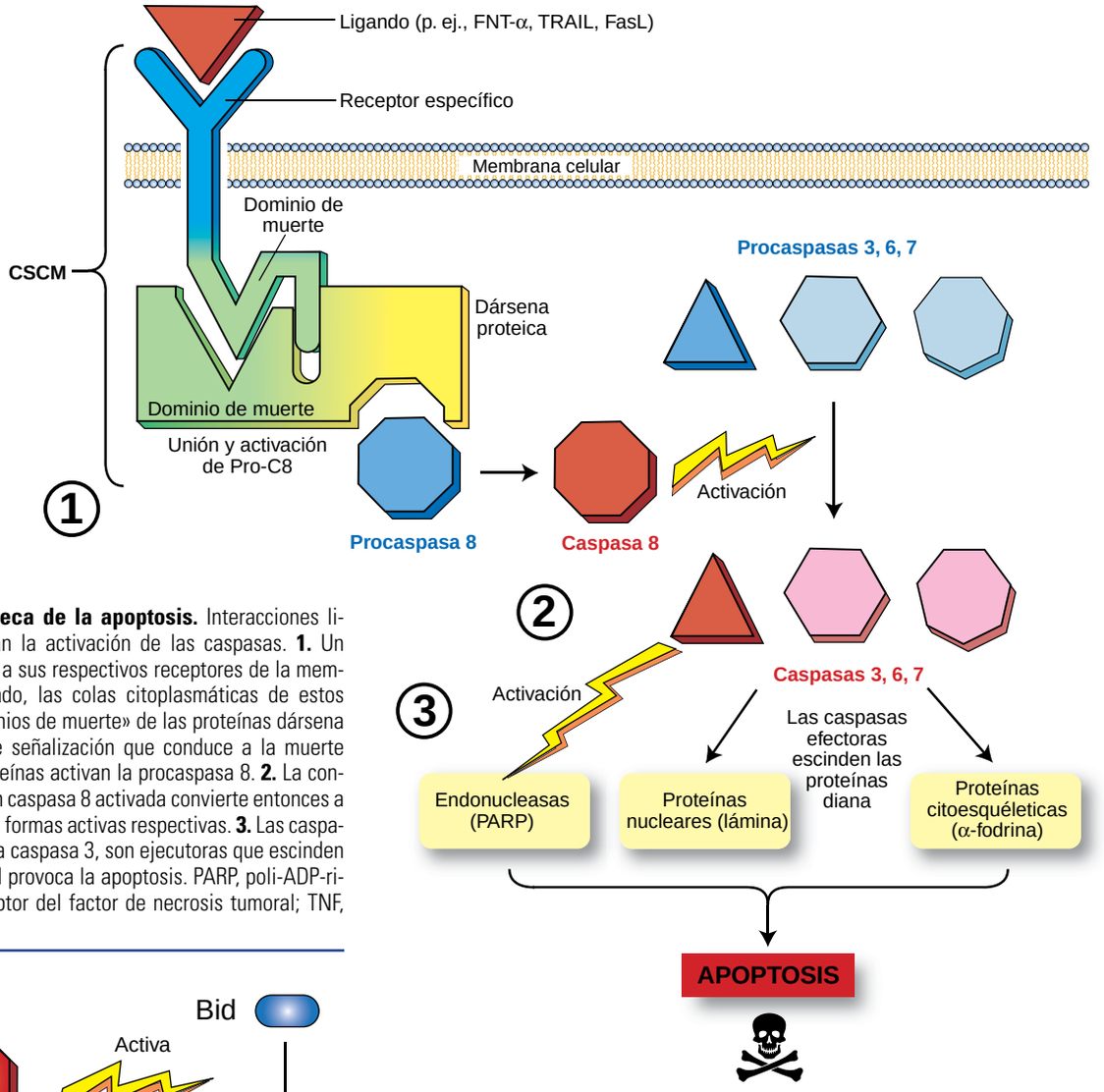



**FIGURA 1-40. Vía extrínseca de la apoptosis.** Interacciones ligando-receptor que provocan la activación de las caspasas. **1.** Un número de ligandos se unen a sus respectivos receptores de la membrana celular. Como resultado, las colas citoplasmáticas de estos receptores unen a los «dominios de muerte» de las proteínas dársena para formar un complejo de señalización que conduce a la muerte (CSCM). A su vez, estas proteínas activan la procaspasa 8. **2.** La conversión de la procaspasa 8 en caspasa 8 activada convierte entonces a las procaspasas 3, 6 y 7 a sus formas activas respectivas. **3.** Las caspasas 3, 6 y 7, especialmente la caspasa 3, son ejecutoras que escinden a las proteínas diana, lo cual provoca la apoptosis. PARP, poli-ADP-ribosilpolimerasa; RTNF, receptor del factor de necrosis tumoral; TNF, factor de necrosis tumoral.

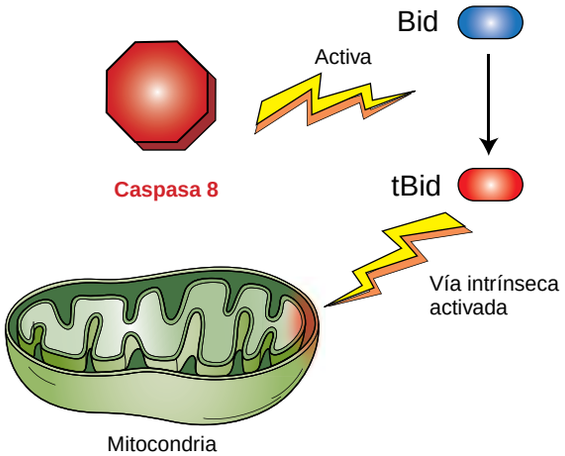



**FIGURA 1-41. Intersección de las vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis.** La caspasa 8 activada, por ejemplo, por una interacción entre receptores y ligandos, como la ilustrada en la figura 1-40, puede a su vez escindir a Bid en el citosol, produciendo un derivado truncado, tBid. A su vez, tBid se transloca a las mitocondrias, activando entonces la vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis.

## Componentes de la membrana exterior

Los componentes normales de la membrana mitocondrial externa incluyen proteínas tanto proapotosis como antiapoptosis, que pertenecen a la familia Bcl-2.

### La familia Bcl-2, el interruptor que regula la vida o muerte de la célula

Los miembros de la familia Bcl-2 pueden considerarse pertenecientes a una de tres subfamilias, dependiendo del número de dominios de homología de Bcl-2 (BH) (fig. 1-43).

1. Los miembros antiapoptóticos (es decir, prosupervivencia) tienen cuatro dominios BH (etiquetados con la nomenclatura BH1, BH2, etc.) y se les llama frecuentemente *proteínas de dominio múltiple BH*. Estas incluyen a Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 y otras.
2. Los miembros proapoptóticos (antisupervivencia) se dividen en dos grupos:
   a. Un grupo que contiene tres dominios BH (fig. 1-43). Los miembros clave de este grupo son Bak y Bax. Un tercer miembro, Bok, todavía necesita entenderse mejor. Bak es principalmente una proteína mitocondrial, mientras que Bax es citoplasmática.
   b. Un grupo mayor de proteínas proapoptóticas, las proteínas BH3-*only*, pueden llevar un solo dominio BH3. Estas incluyen Bim, Bid, Bik, Bad y otras. Diferentes proteínas BH3-*only* pueden provocar apoptosis al inactivar las funciones prosupervivencia de los miembros de la familia Bcl-2, o bien al estimular directamente las propiedades mortíferas de Bax y Bak.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 43 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



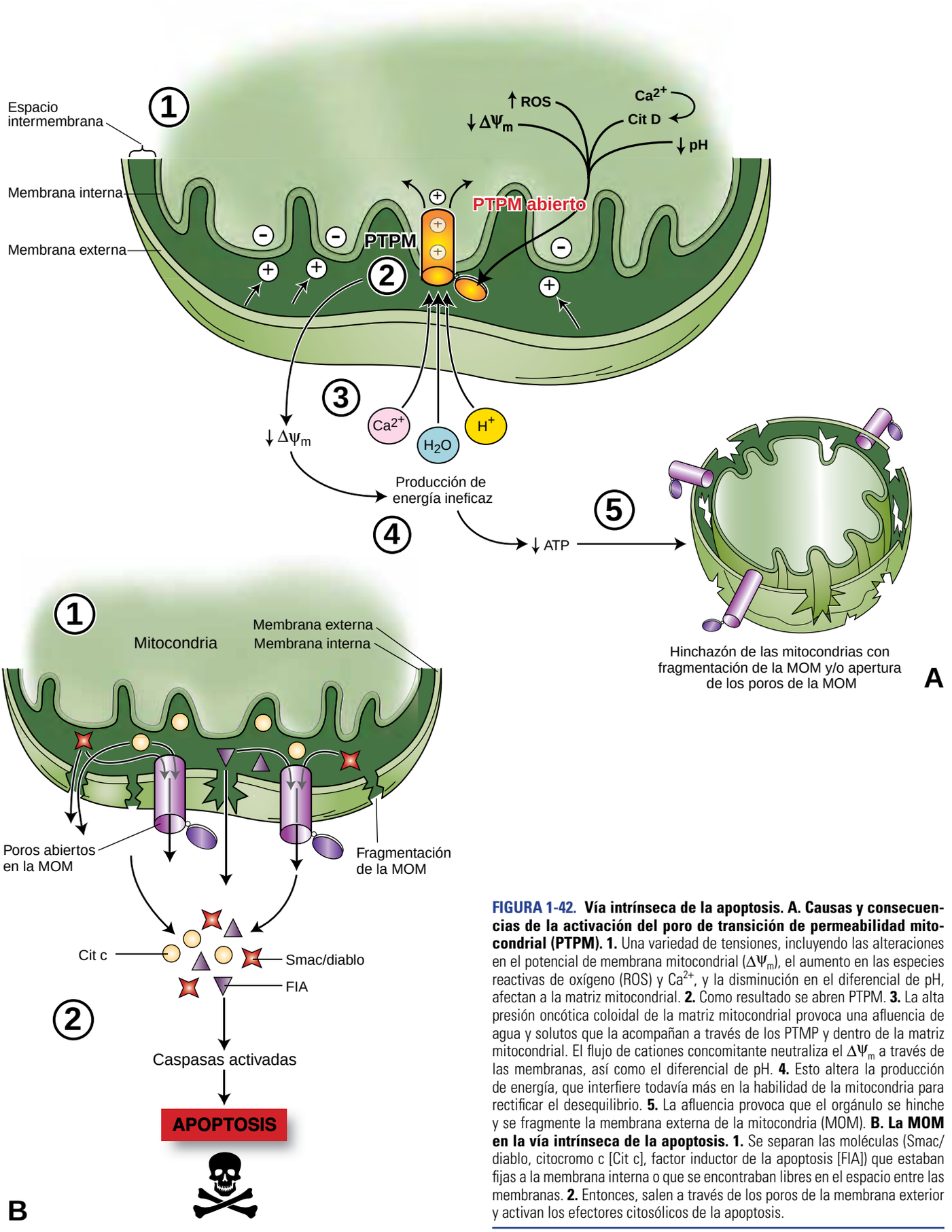



**FIGURA 1-42. Vía intrínseca de la apoptosis. A. Causas y consecuencias de la activación del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM). 1.** Una variedad de tensiones, incluyendo las alteraciones en el potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$), el aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS) y $Ca^{2+}$, y la disminución en el diferencial de pH, afectan a la matriz mitocondrial. **2.** Como resultado se abren PTPM. **3.** La alta presión oncótica coloidal de la matriz mitocondrial provoca una afluencia de agua y solutos que la acompañan a través de los PTMP y dentro de la matriz mitocondrial. El flujo de cationes concomitante neutraliza el $\Delta\Psi_m$ a través de las membranas, así como el diferencial de pH. **4.** Esto altera la producción de energía, que interfiere todavía más en la habilidad de la mitocondria para rectificar el desequilibrio. **5.** La afluencia provoca que el orgánulo se hinche y se fragmente la membrana externa de la mitocondria (MOM). **B. La MOM en la vía intrínseca de la apoptosis. 1.** Se separan las moléculas (Smac/diablo, citocromo c [Cit c], factor inductor de la apoptosis [FIA]) que estaban fijas a la membrana interna o que se encontraban libres en el espacio entre las membranas. **2.** Entonces, salen a través de los poros de la membrana exterior y activan los efectores citosólicos de la apoptosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 44 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





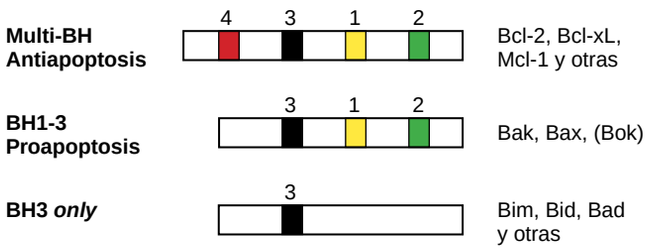



**FIGURA 1-43. Familia Bcl-2 de proteínas relacionadas con la apoptosis.** Estas proteínas se dividen en tres grupos, diferenciados por estructura y función. Esta división refleja los números de los dominios de homología Bcl-2 (BH) en la proteína. La presencia del dominio BH4 caracteriza a los miembros de la familia apoptótica. Por el contrario, los miembros de la familia Bcl-2 que son proapoptosis no tienen el dominio BH4 y pueden tener BH1-3 o sólo BH3. Las anteriores se conocen como proteínas BH3-*only*.

## Mecanismos que controlan la vía intrínseca

### La mitocondria normal

Cit c y Smac/diablo, entre otras proteínas, están fijas a la membrana mitocondrial interna, de cara al espacio intermembrana. Del otro lado y fijos a la membrana externa se encuentran los complejos de Bax y/o Bak, que pueden llegar a ser miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2. En este equilibrio, Bcl-2 (Bcl-xL, Mcl-1, etc.) inhibe las funciones proapoptosis de Bax/Bak, con lo que la mitocondria está dispuesta para la supervivencia.

### Activación de la vía intrínseca de la apoptosis mediante la familia de proteínas Bcl-2

Muchos agentes provocadores intracelulares, que a menudo incluyen el estrés o alguna lesión, actúan mediante miembros de la familia BH3-*only*. Sus acciones pueden incluir el aumento en las concentraciones de algunas proteínas BH3-*only* (p. ej., al activar la transcripción), la alteración de sus formaciones de pasivas a activas, al modificar enzimas, etc. Las moléculas BH3-*only* que ahora se encuentran activas, se pueden interponer en los complejos Bcl-2 (como Bcl-xL, etc.) con Bak y Bas, provocando la disociación de estos complejos, liberando así Bax y Bak y formando canales en la membrana mitocondrial externa. Estos canales, conocidos como *canales mitocondriales de apoptosis* (MAC, *mitocondrial apoptosis-induced channels*), permiten que se liberen proteínas mitocondriales tóxicas (Cit c, Smac/diablo, etc.) en el citosol (fig. 1-44). Asimismo, las proteínas BH3-*only* también pueden activar el Bax libre y formar las moléculas de adhesión celular (MAC).

## Apoptosis activada por p53

Las células a menudo se encuentran frente a un precipicio entre la vida y la muerte. La p53 es clave en el resultado de este equilibrio. Puede mantener las funciones vitales y reparar las lesiones, con lo que se prolonga la vida. Por el contrario, también puede empujar a la célula hacia la muerte. Esta discusión se enfoca en el papel de la p53 en la muerte celular (v. cap. 5, se incluye una discusión detallada de p53).

### Homeostasis de p53

Normalmente, la p53 se encuentra presente en pequeñas cantidades, sobre todo en el citosol, donde está fija principalmente a Mdm2, una ligasa E3 Ub. Mdm2 promueve la degradación de p53 mediante poliubiquitinación. Incluso con esta limitación, p53 puede promover la salud celular y respuestas efectivas al estrés.

Cuando una célula se daña, o su equilibrio está afectado, p53 sufre distintas modificaciones moleculares. Estas incluyen

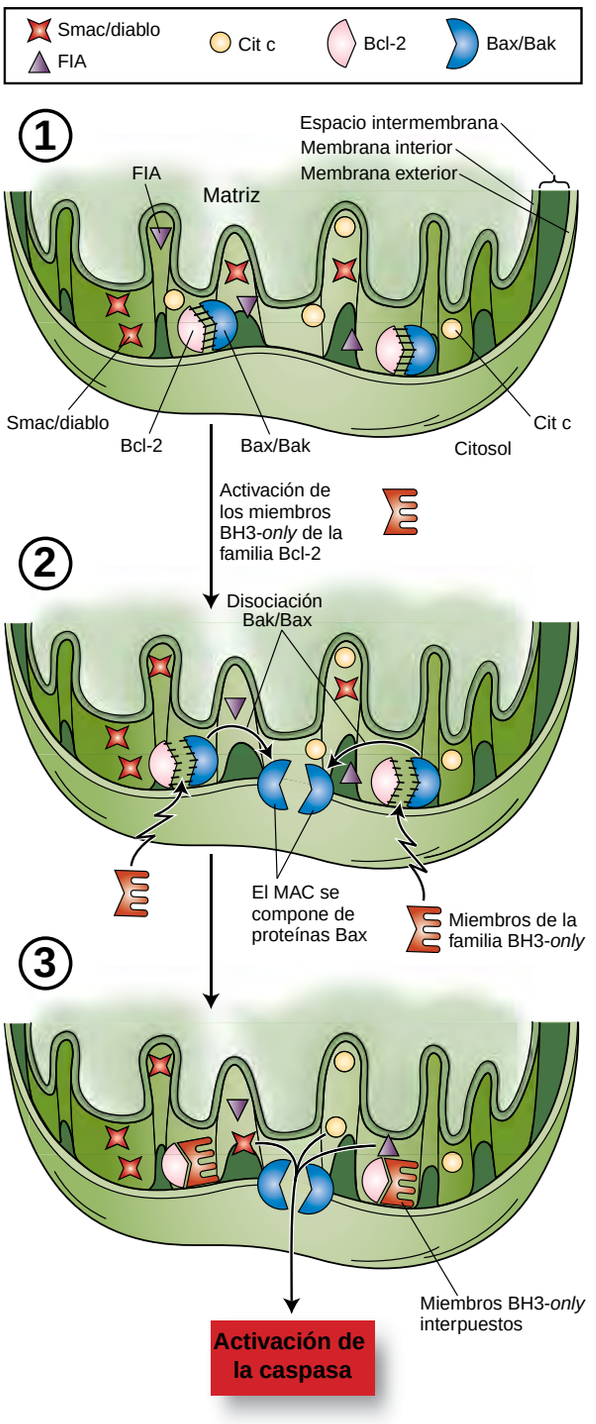



**FIGURA 1-44. Formación de poros en la membrana mitocondrial externa durante la activación de la vía intrínseca de la apoptosis. 1.** Cuando están en equilibrio, Cit c, Smac/diablo y el factor inductor de la apoptosis (FIA) pueden estar fijos a la membrana interna de la mitocondria, o estar flotando en el espacio intermembrana. El complejo de proteínas Bak/Bax oligoméricas con miembros antiapoptosis de la familia Bcl-2 reside en la membrana externa. **2.** Cuando se activan los miembros BH3-*only* del clan Bcl-2, se interponen entre sus familiares prosupervivencia y las proteínas Bak/Bax, con los que se liberan las Bak/Bax. Entonces, se forma un poro (MAC) en la membrana mitocondrial externa. **3.** Las proteínas proapoptosis, como Cit c, Smac/diablo, FIA y otras salen de la mitocondria a través del poro MAC. Una vez que llegan al citosol, estas proteínas facilitan la activación de la cascada de caspasa, con lo que se provoca la apoptosis. Cit c, citocromo c; MAC, canal mitocondrial inducido por apoptosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 45 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



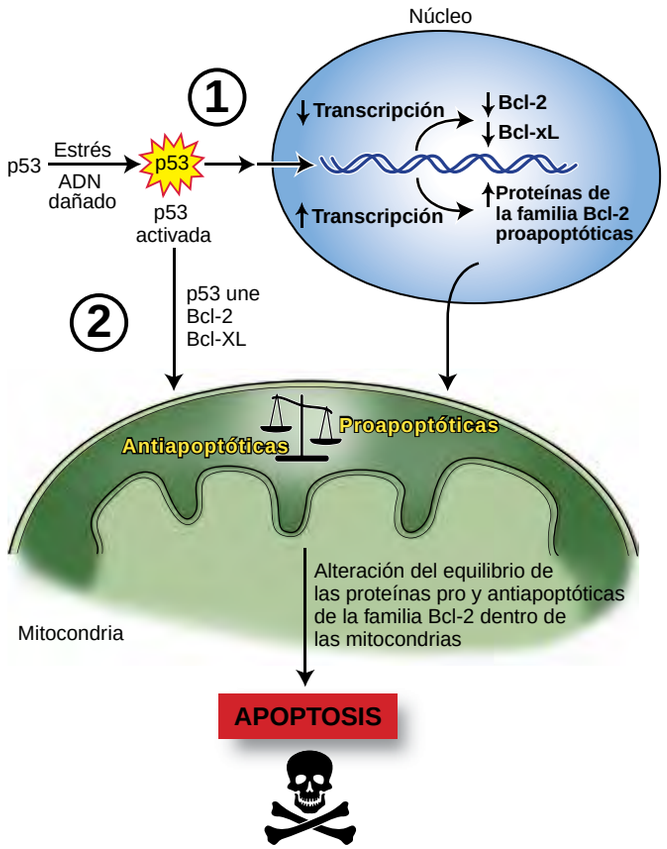



**FIGURA 1-45. Activación de la p53 y apoptosis.** Cuando se activa la p53 (p. ej., por alteraciones del ADN), se transloca el núcleo. **1.** Si el daño al ADN no se puede reparar, la p53 provoca la transcripción de proteínas proapoptóticas, que entonces migran a las mitocondrias. La p53 también disminuye la transcripción de proteínas de la familia Bcl-2, prosupervivencia (antiapoptóticas), como son la Bcl-2 y la Bcl-xL. **2.** En paralelo, se translocan hacia las mitocondrias altas concentraciones de p53 que estaban en el citosol. Ahí se fijan a las proteínas prosupervivencia Bcl-2 y Bcl-xL, y se liberan sus pares proapoptóticos (p. ej., Bax/Bak). El resultado es que el equilibrio de los miembros de la familia Bcl-2 de la membrana celular cambian en favor de las fuerzas proapoptóticas, y la célula sufre apoptosis.

la fosforilación, la monoubiquitinación en varios sitios (p. ej., al añadir porciones individuales de Ub en distintos puntos de la proteína p53, más que cadenas poliméricas Ub en un solo sitio), entre otros.

Estas alteraciones relajan las fijaciones de p53 a Mdm2, que a la vez permite que se acumule p53 y la dirige hacia las mitocondrias o el núcleo. Esto depende de la modificación molecular específica (fig. 1-45).

### Actividades de la p53 relacionadas con la apoptosis

Dentro del núcleo, la p53 funciona tanto como activadora como represora de la transcripción, dependiendo del gen diana. Activa la transcripción de muchas proteínas proapoptóticas, como Bad, Bax, NOXA, PUMA, entre otras. A la vez, suprime la transcripción de las proteínas prosupervivencia, que incluyen Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1.

Las interacciones entre proteínas que se llevan a cabo entre la p53 y los miembros de la familia Bcl-2 también intensifican la inducción de la apoptosis. La p53 citosólica puede activar de manera directa a Bax, con lo que Bax se reubica en las mitocondrias y provoca apoptosis al liberar proteínas mitocondriales (v. arriba). La p53 dirigida a las mitocondrias (es decir, [poli]-monoubiquitinada) actúa como una proteína BH3-*only* funcional. De este modo, altera los complejos formados por Bak y su inhibidora, Mcl-1, y decanta el equilibrio de la familia Bcl-2 mitocondrial en favor de la apoptosis.

La p53 también regula el ciclo celular, el metabolismo y muchas otras funciones celulares (v. cap. 5).

## La liberación del $Ca^{2+}$ del retículo endoplasmático desencadenaría la apoptosis

Las células mantienen un considerable gradiente de concentración de calcio ($[Ca^{2+}]$) respecto al espacio extracelular, donde la $[Ca^{2+}]$ es unas cuatro veces mayor que la del citosol. A menudo, los cambios de la concentración del calcio citosólico ($[Ca^{2+}]_i$) inducidos por ligandos y de otro tipo constituyen señales secundarias importantes para la activación celular y la mitosis. Sin embargo, los cambios de la $[Ca^{2+}]_i$ también pueden inducir la apoptosis porque el RE almacena una cantidad considerable de calcio, que se puede liberar en respuesta a diversos estímulos. Cuando se acaba desencadenando la apoptosis, como al activarse la liberación del $Ca^{2+}$ del RE y, en concreto, si la liberación de $Ca^{2+}$ es duradera.

La proximidad entre el RE y la mitocondria es clave para este proceso, para que el $Ca^{2+}$ liberado por el RE sea tomado por la mitocondria y el incremento de la $[Ca^{2+}]$ mitocondrial resultante provoque la apertura del PTPM, con la liberación del Cit c y la activación de la señalización, al igual que en la cascada intrínseca de la apoptosis.

Además, la liberación prolongada de $Ca^{2+}$ desde los depósitos del RE provoca la liberación de la caspasa 12. Esta proteína, que está fijada a la membrana del RE, se activa al liberarse. A su vez, la activación de la caspasa 12 activa la caspasa 9 en el apoptosoma (v. más adelante), que a su vez estimula a las caspasas ejecutoras (principalmente la caspasa 3).

### Factores metabólicos en la vía de la apoptosis mitocondrial

Del mismo modo en que el funcionamiento efectivo de las mitocondrias es básico para la supervivencia de las células, su pérdida puede contribuir al mecanismo mitocondrial de la apoptosis. De este modo:

- Debido a que la Cit c, el factor inductor de la apoptosis (FIA) y otras proteínas mitocondriales que se liberan en el citosol también son parte de la cadena de transporte de electrones, su pérdida también afecta a la generación de ATP mitocondrial. Por consiguiente, la habilidad de la célula para reparar la lesión queda por debajo del nivel óptimo. Si la agresión que la provoca está limitada o es transitoria, las mitocondrias que quedan funcionando pueden compensar la pérdida temporal de generación de energía y lograr la reparación.
- Bax altera el metabolismo mitocondrial de manera directa e indirecta, tanto para aumentar la generación y disminuir la desintoxicación causada por las ROS, con lo que se aumenta la lesión mitocondrial. Las ROS aumentan la liberación de Cit c y de otras proteínas.
- La caspasa 3 afecta de manera directa a algunas partes del complejo de transporte de electrones.
- Las defensas antioxidantes se debilitan, tanto por la disminución en la producción de las enzimas antioxidantes (relacionadas con p53) como por los defectos en el transporte de electrones que permiten que haya una mayor generación de ROS.
- Los desequilibrios en el metabolismo de $Ca^{2+}$ afectan a las mitocondrias. El aumento de $[Ca^{2+}]$ (p. ej., en las células excitables como son las neuronas y los miocitos) puede ser transitorio y coincidir con la liberación estimulada del RE, lo que provoca la apertura de los PTPM, lo cual no afecta la viabilidad de la célula. Sin embargo, si la afluencia de $Ca^{2+}$ hacia las mitocondrias se prolonga, los aumentos en las ROS

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 46 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





mitocondriales, así como otros factores, pueden provocar una apertura de los PTPM sostenida y mortal.

- La p53 puede promover la respiración de las mitocondrias durante la cual, cuando el transporte de electrones está limitado (v. más arriba), se generan más ROS. Este fenómeno puede tener aún mayores consecuencias si hay una represión transcripcional de SOD relacionada con la p53, pues se disminuye la protección contra los antioxidantes.

Cabe mencionar que, aunque los eventos anteriores agoten las reservas de ATP, este es necesario para que funcione el apoptosoma (v. más adelante). Por lo tanto, si se prolonga la apertura de los PTPM y se agota la reserva de ATP, la célula puede morir por necrosis, en vez de por apoptosis.

## Las proteínas liberadas por las mitocondrias provocan apoptosis por distintas vías

Como se explicó antes, la permeabilización de la membrana mitocondrial externa provoca la salida al citosol de distintas moléculas mitocondriales, Cit c, Smac/diablo y FIA, entre otras. Una vez que está en el citosol, Cit c se fija al factor activador de la proteasa apoptótica (Apaf-1, *apoptotic protease-activating factor*) y a la procaspasa 9 para formar el **apoptosoma.** Esta estructura libera la caspasa 9 activada, que escinde las procaspasas 3, 6 y 7, desencadenando la muerte celular (fig. 1-46, lado izquierdo).

Una familia de ligasas de ubiquitina E3, conocidas como *inhibidoras de la apoptosis* (IAP), puede inactivar a las enzimas, caspasas 3, 7 y 9. Smac/diablo y otras proteínas similares se unen a las IAP y a las caspasas libres procedentes de la inhibición mediada por IAP, lo que permite la ejecución de la célula (fig. 1-46, lado derecho).

Además, FIA y otras proteínas que salen de las mitocondrias a través de las MAC pueden iniciar la apoptosis directamente. Lo hacen al activar enzimas destructoras (incluyendo CAD, v. más arriba) que provocan la condensación nuclear y la fragmentación del ADN, con lo que se genera *una forma de muerte celular programada independiente de las caspasas.*

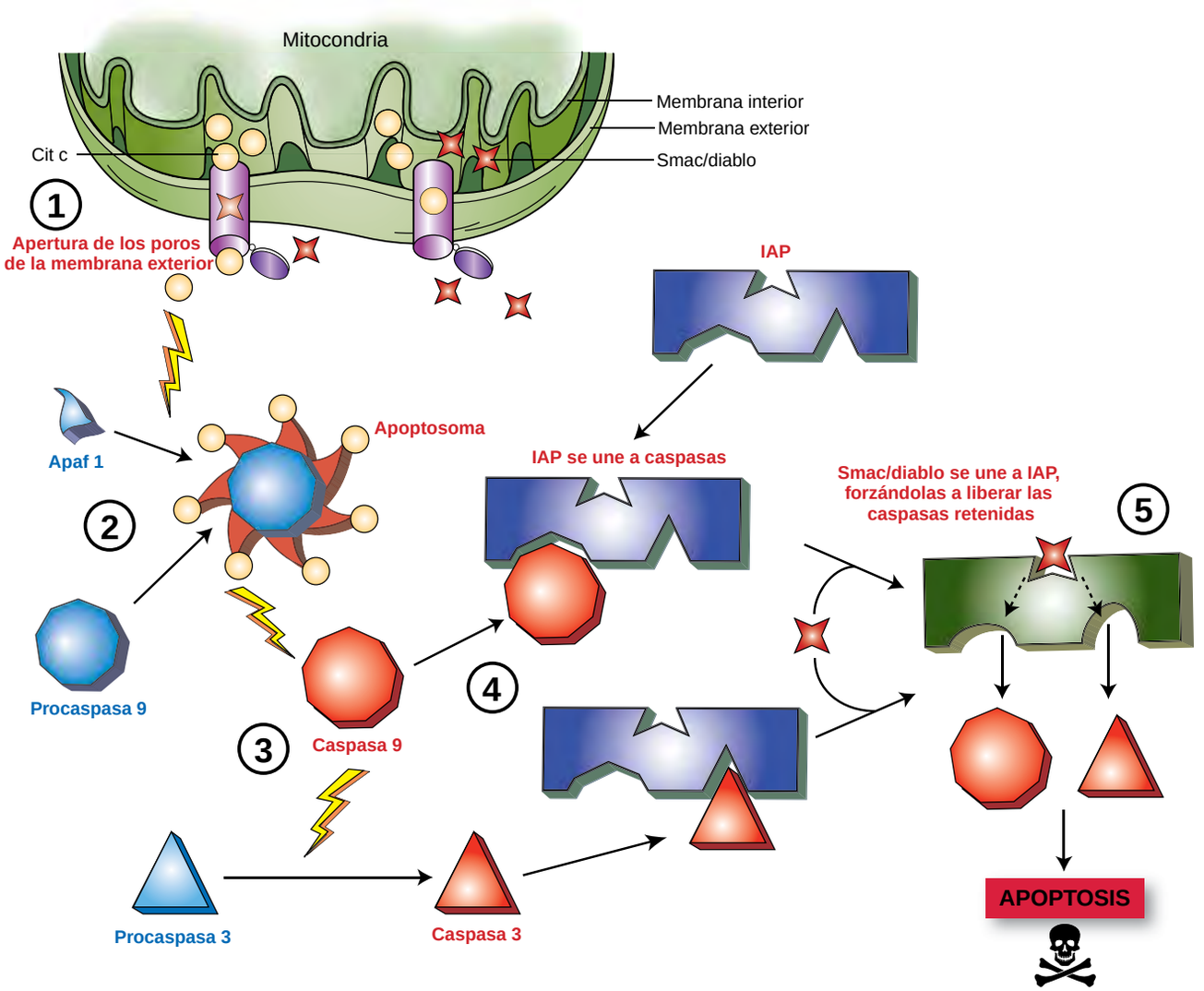



**FIGURA 1-46. Apertura de la membrana externa de la mitocondria que provoca que se active Apaf-1, con lo que se detona la cascada apoptótica. 1.** Al activarse los estímulos proapoptóticos, se abren poros en la membrana exterior y se liberan proteínas proapoptóticas. **2.** El Cit c activa varias moléculas de Apaf-1 y ambas reúnen procaspasa 9 y forman una estructura llamada *apoptosoma,* donde la procaspasa se activa en forma de caspasa 9. Dos series de eventos pueden ocurrir entonces con la caspasa 9. **3.** Puede activar a las caspasas efectoras, en especial a la caspasa 3. **4.** Del mismo modo, IAP puede secuestrar las formas activas de varias caspasas, incluyendo caspasa 3 y 9. Con esto, IAP impide la apoptosis. **5.** Sin embargo, Smac/diablo y otras proteínas mitocondriales que se liberan al detonar la apoptosis pueden fijar IAP, provocando que libere a las caspasas que fijó. Esto provoca la apoptosis. Apaf-1, factor activador de apoptosis; Cit c, citocromo; IAP, inibidor de apoptosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 47 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



### Vías reguladoras de la apoptosis

Como se discutió anteriormente, existen distintos mecanismos que pueden dar paso y prevenir la apoptosis. A su vez, hay muchas vías celulares que los regulan. Por ejemplo, el sistema de ubiquitina-proteasoma puede señalar, para su degradación, a las proteínas proapoptóticas como las caspasas. Esto puede suceder mediante la familia de proteínas IAP, o por otros medios. Por su parte, las enzimas de desubiquitinación y otros moduladores controlan la ubiquitinación. La interacción entre los inductores y los inhibidores de la apoptosis, las proteínas de shock térmico, las proteínas cinasas que pueden alterar la actividad de las caspasas y demás enzimas, entre otros factores, influyen en el equilibrio entre la apoptosis y la supervivencia de las células. Los estudios más recientes han encontrado que también hay micro-ARN implicado en la regulación de los niveles intracelulares de estas proteínas y, por lo tanto, en la supervivencia de la célula. *Por lo tanto, la supervivencia de la célula no se determina sólo según los mecanismos relacionados con la apoptosis. Se trata más bien de un conjunto complejo de vías cuyas funciones convergen en un mismo punto.*

#### Otras funciones de las caspasas

Es importante reconocer que la familia de las caspasas tiene otras muchas funciones que no están relacionadas con la apoptosis. Las caspasas participan: *1)* en la inflamación y en la inmunidad; *2)* la proliferación de las células y la diferenciación entre la vida embrionaria y extraembrionaria; *3)* la remodelación de las estructuras y proyecciones celulares; *4)* la mitogénesis, y *5)* otros muchos procesos.

### El equilibrio entre las señales proapoptóticas y antiapoptóticas

La supervivencia celular y la muerte celular programada forman parte de un equilibrio intricado y muy complejo, similar a una orquesta sinfónica. Cada miembro de la orquesta tiene muchas partes que debe tocar y el resultado depende de la coordinación de todos y cada uno de sus miembros. Sin embargo, a diferencia de la orquesta, a nivel celular no hay un director que controle la música. En este orden de ideas, es útil enfatizar que el destino de una célula queda determinado por el equilibrio existente entre las influencias proapoptóticas y prosupervivencia. Algunas señales de supervivencia se transducen mediante receptores que están ligados a PI3K, que desempeña un papel clave en la viabilidad celular al ser antagonista de la apoptosis. Un receptor que señala por medio de PI3K es el receptor del factor I de crecimiento insulinoide (IGF-IR). Paradójicamente, TNFR también activa a PI3K después de fijarse con TNF-α. Entonces, el mismo receptor de la membrana celular que induce a la apoptosis puede, en algunos casos, iniciar las señales de supervivencia en otras situaciones.

PI3K ejerce efectos antiapoptóticos a través de mediadores intracelulares. Estos favorecen la supervivencia al activar una proteína quinasa, conocida como Akt, que inactiva a varias proteínas proapoptóticas que son importantes (p. ej., Bad). Es aún más importante que Akt active NFκB, conduciendo así a la expresión de proteínas prosupervivencia (Bcl-xL y A1).

### La apoptosis sería responsable de muchos procesos patológicos

Cuando se descontrola la regulación de la apoptosis, surge el caos. La apoptosis es fundamental para que el desarrollo embrionario transcurra correctamente, para que se eliminen los clones de los linfocitos B y T autorreactivos y muchas otras funciones normales del organismo. Como mecanismo autoprotector, la apoptosis se encarga de evitar la proliferación celular descontrolada (p. ej., cáncer) que surge por la acumulación de mutaciones en el ADN (v. cap. 5).

#### Apoptosis insuficiente

Si se muta una proteína importante para la defensa del organismo, como la p53, se pone en jaque a la función protectora de la apoptosis y se podrían acumular otras mutaciones sin que nada lo impidiese. Tales vías se suelen considerar importantes para el desarrollo y la progresión de los tumores (v. cap. 5). Otro tipo de ejemplo sería la capacidad que algunos virus tienen para bloquear la apoptosis, lo que les permite replicarse con menos impedimentos, por lo que se diseminan más ampliamente de lo que cabría esperar. Los virus oncogénicos a menudo inhiben la apoptosis (p. ej., el virus del papiloma humano inactiva la p53), con lo que aumenta la susceptibilidad de las células infectadas a desarrollar cáncer.

#### Apoptosis excesiva

En algunos casos, el descenso del número de células debido a que hay un «exceso» de apoptosis puede ser fundamental para la aparición de ciertas enfermedades. Por ejemplo, algunas enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la acumulación de proteínas intracelulares dentro de las neuronas, lo que desencadena la apoptosis y conlleva la reducción del número de neuronas y la pérdida de determinadas funciones.

## FORMAS ESPECIALIZADAS DE MCP

### La autofagia en la MCP: ¿asesino o cómplice?

La autofagia desempeña un importante papel prosupervivencia en la adaptación de las células ante el estrés y las lesiones, como se ha descrito antes. La función de la autofagia como una forma independiente de muerte celular no está clara. Hay evidencias que sugieren, pero no demuestran, que los mecanismos de la autofagia también pueden representar una forma separada de muerte celular.

La autofagia puede promover una eliminación excesiva de orgánulos celulares, lo que interferiría con las funciones celulares vitales. Asimismo, puede destruir a las proteínas que permiten la supervivencia de la célula. La inhibición experimental de la autofagia impide la muerte celular inducida por una variedad de agentes. La autofagia también puede contribuir a la apoptosis. Así, que hoy en día todavía no está claro si la autofagia es responsable de la muerte celular de manera independiente a otras formas de MCP y, de ser así, la magnitud en que estos eventos puedan ocurrir.

### La necroptosis es una forma de MCP que no se puede distinguir de la necrosis

Como se discutió antes, la morfología celular en la necrosis incluye el hinchamiento de las células, la fragmentación de la membrana plasmática y picnosis nuclear, y una respuesta inflamatoria consecuente. Por el contrario, la apoptosis se caracteriza por burbujeo de la membrana plasmática y fragmentación del núcleo, sin inflamación. Las células pueden padecer una muerte parecida a la necrosis (v. más arriba) si se activa una MCP independiente de las caspasas. Se conoce como **necroptosis,** o necrosis programada.

La necroptosis se puede iniciar de distintas maneras, pero es habitual que comience cuando un ligando Fas (FasL) o TNF-α se fija a su receptor. Esto provoca complejos receptores con ligando que incorporan caspasa 8; dos proteínas IAP (ligasas Ub E3), junto con otras proteínas, y las proteínas que interactúan con los receptores (RIP1, RIP3). Este complejo se encuentra en el filo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 48 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





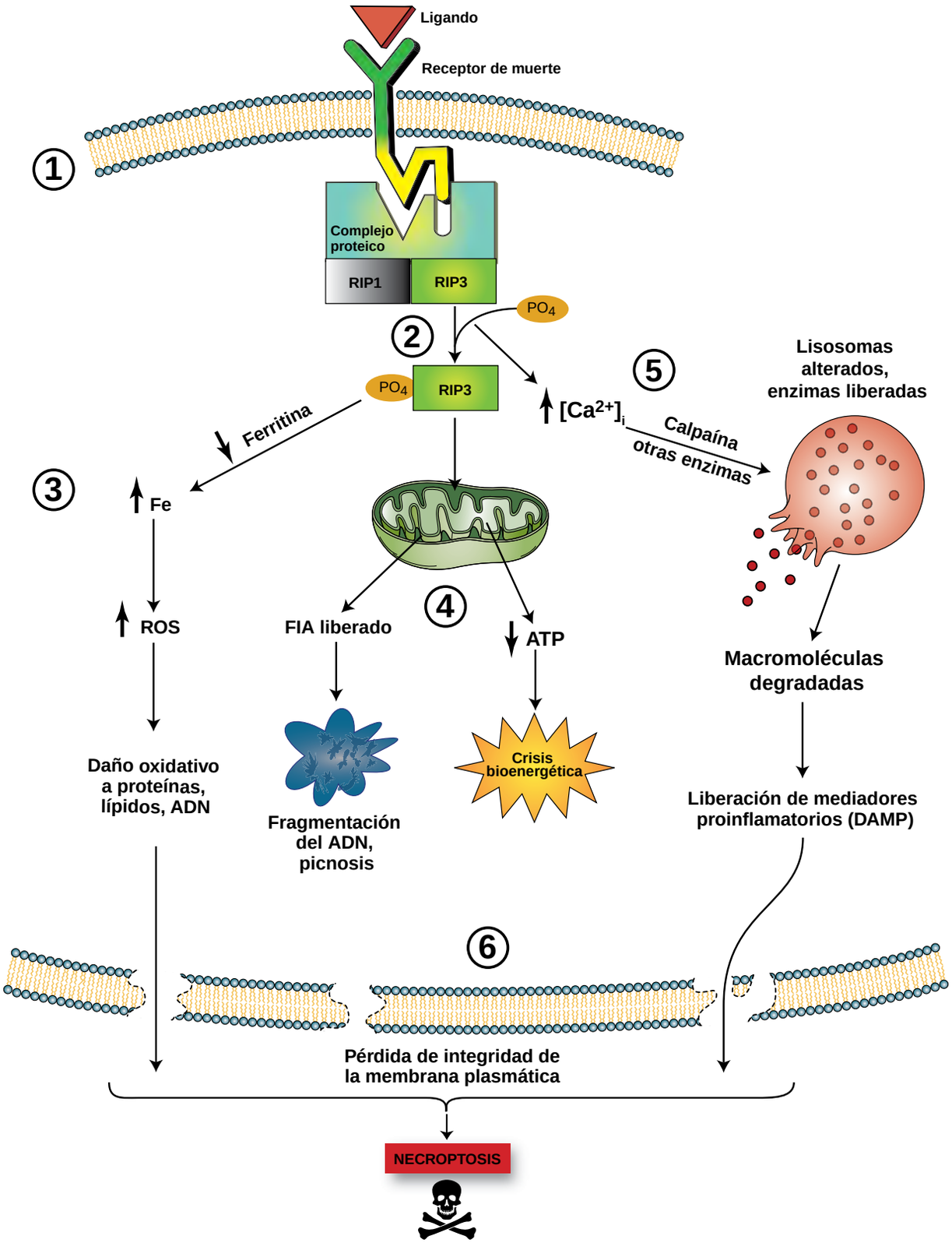



**FIGURA 1-47. Vías que conducen a la necroptosis. 1.** La fijación de un ligando a un receptor de muerte da como resultado la formación de un complejo proteico que fija RIP. **2.** A raíz de esto, RIP3 se fosforila, provocando necroptosis por distintas vías. **3.** La RIP3 fosforilada aumenta el hierro libre y, por lo tanto, incrementa las especies reactivas de oxígeno (ROS). **4.** El daño mitocondrial provoca la liberación del factor inductor de la apoptosis (FIA), afecta a la correcta producción de ATP (trifosfato de adenosina). **5.** Además, el aumento de $[Ca^{2+}]$ provoca que se activen enzimas de degradación dependientes de $Ca^{2+}$. Estas alteran a los lisosomas y se liberan enzimas lisosómicas que degradan las macromoléculas celulares. **6.** Los últimos pasos de estas vías consisten en necroptosis: FIA detona la actividad de la ADNasa y provoca picnosis nuclear; la pérdida de ATP precipita una crisis bioenergética, y los daños en la membrana plasmática provocados por la alteración oxidativa de los lípidos de la membrana genera orificios en la membrana celular, con lo que se liberan productos de degradación macromolecular que estimulan la inflamación (DAMP).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 49 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



de la navaja ante varios posibles destinos, pero la activación de RIP1 y RIP3 conduce a la muerte celular por necroptosis.

RIP es el epicentro de este proceso (fig. 1-47). Provoca un aumento del $Ca^{2+}$ citosólico, lo cual activa a la calpaína y a otras enzimas de degradación, que atacan a las membranas lisosómicas y provocan la liberación de hidrolasas lisosómicas al citosol. La calpaína también daña a la mitocondria, causando disfunción metabólica con alteraciones en la generación de ATP y la liberación de hierro, con el consecuente aumento de las ROS (v. anteriormente las reacciones de Fenton y Haber-Weiss) y el daño en las proteínas, los lípidos y el ADN. Al mismo tiempo, la mitocondria libera FIA (v. más arriba), que entra en el núcleo y activa la degradación de ADN. Se activa una crisis bioenergética con las características morfológicas de la necrosis. Posteriormente, las células liberan moléculas (llamadas *patrones moleculares asociados al daño;* v. cap. 2) que causan inflamación.

En circunstancias fisiológicas, la necrosis participa en el desarrollo, particularmente en la placa de crecimiento óseo. También suele activarse en algunos tejidos adultos como en la porción inferior de las criptas intestinales. Si las células no son capaces de realizar la apoptosis de manera fisiológica, la necroptosis puede volverse la vía predeterminada de muerte celular. De este modo, puede convertirse en un mecanismo importante de MCP en las células neoplásicas, cuyas vías apoptóticas están bloqueadas. También es importante para limitar la diseminación de ciertas infecciones virales. Al igual que en la apoptosis, la necroptosis es un arma de doble filo y puede participar en procesos patológicos como las enfermedades neurodegenerativas y la lesión por isquemia/reperfusión.

## La anoikis es activada por la pérdida de uniones celulares

La anoikis (del griego 'sin hogar') es una variedad de apoptosis que se produce en las células epiteliales y está causada por la pérdida de adhesión celular o por la adhesión celular inapropiada. La unión adecuada de la célula a la MEC ayuda a determinar si una célula está en la localización apropiada. La importancia de la anoikis es que elimina eficazmente las células que se han desplazado del lugar apropiado de residencia. Por lo tanto, evita que células errantes o acúmulos celulares formen colonias en sitios distantes o impropios a la MEC, y así, ayuda a proteger contra el desarrollo de metástasis neoplásicas.

La anoikis opera a través de vías apoptóticas clásicas intrínseca o extrínseca, las cuales sufren una regulación positiva (al alza) cuando una célula se desprende (fig. 1-48). Si una célula pierde el contacto con su MEC normal, como la que es empujada fuera de la punta de una vellosidad intestinal por la proliferación de células más profundas en las criptas, es estimulada a cursar por la anoikis, mediante la pérdida de la señalización de supervivencia mediada por integrinas. De forma similar, si la célula neoplásica desprendida entra en contacto con componentes inadecuados de la MEC, puede activarse la anoikis (v. cap. 5).

## Las granzimas liberadas por los linfocitos matan a las células mediante la apoptosis

La activación de la señalización de caspasas también ocurre cuando los linfocitos T citotóxicos (LTC) y los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) reconocen a una célula como extraña. Estos linfocitos liberan dos especies principales de mo-

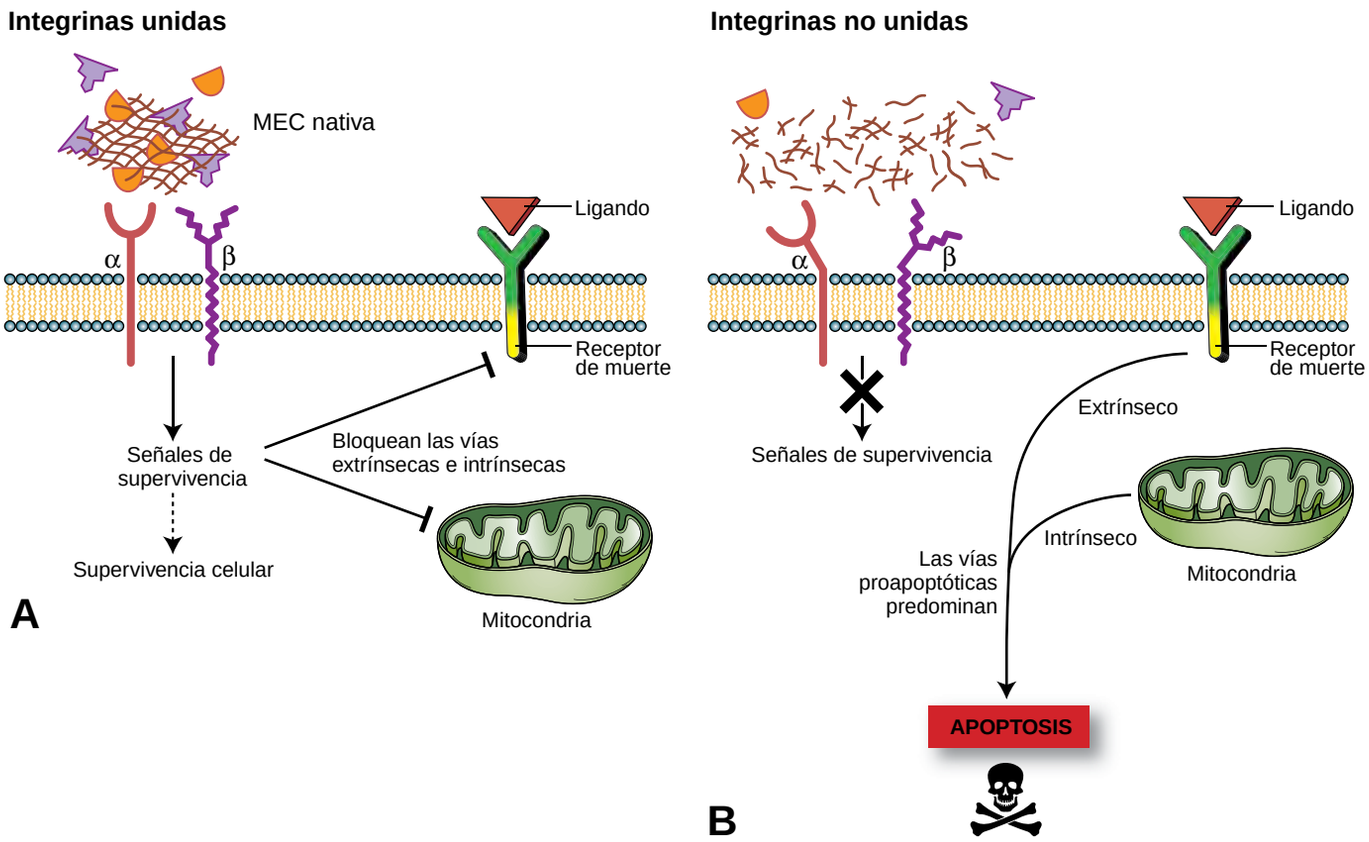



**FIGURA 1-48. Mecanismos de la anoikis. A. Normal.** Bajo circunstancias normales, las células epiteliales están unidas a sus MEC nativas mediante moléculas transmembrana, como la α y β integrina. Estas moléculas activan señales de supervivencia y bloquean las vías intrínsecas y extrínsecas de señalización apoptótica. **B. Pérdida de la adherencia.** Cuando las integrinas de la célula no están unidas, o no están unidas por las fracciones adecuadas de la MEC, sus señales de supervivencia son eliminadas. En consecuencia, la activación de la apoptosis por la señalización del receptor de muerte ya no está bloqueada, y la apoptosis puede llevarse a cabo. MEC, matriz extracelular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 50 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





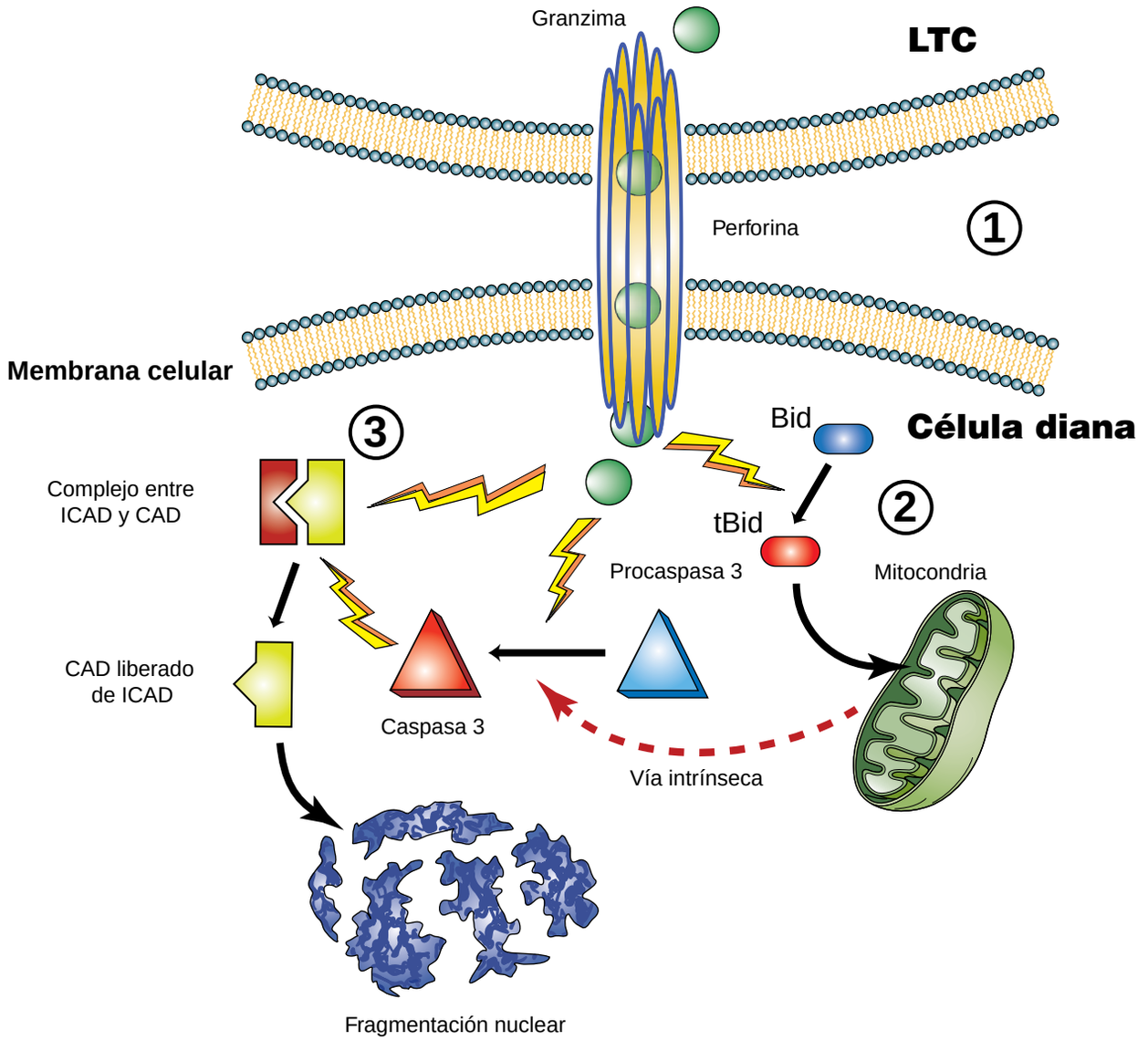



**FIGURA 1-49. Muerte celular causada por los LTC. 1.** La granzima y la perforina son dos moléculas fabricadas principalmente por los LTC y los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*). Después de que el LTC se une a su víctima celular, las moléculas de perforina se combinan para crear un canal intercelular a través del cual entra la granzima a la célula diana. **2.** La granzima escinde el Bid citoplasmático a su forma activa, tBid, que se transloca a la mitocondria y activa la vía intrínseca de la apoptosis. También activa la procaspasa 3 a la caspasa 3, una vía mediante la cual puede llevarse a cabo la apoptosis. **3.** La granzima también puede alterar el complejo entre CAD y su inhibidor, ICAD. Este efecto libera la ADNasa (CAD) para iniciar una forma de apoptosis independiente de caspasas. El complejo CAD-ICAD también puede ser escindido por la caspasa 3. CAD, ADNasa activada por caspasa; ICAD, inhibidor de CAD; LTC, linfocito T citotóxico.

léculas, la perforina y las granzimas. La perforina, como su nombre indica, forma un agujero en la membrana plasmática de la célula diana, por el cual entran las proteínas del linfocito. Las granzimas son una familia de proteasas de serina multifuncionales de entre las cuales la más conocida es la granzima B. Esta proteasa activa al Bid citosólico, una proteína BH3-*only*, mediante la escisión a tBid (fig. 1-49). A su vez, tBid aumenta la liberación mitocondrial de Cit c y otras proteínas efectoras de muerte celular. También convierte varias procaspasas (en especial la procaspasa 3) en caspasas activas.

La granzima A también es liberada por las células NK y los LTC en las células diana. En conjunto, las granzimas A y B inducen la muerte celular por mecanismos independientes de la caspasa. Activan la enzima de mellado del ADN, CAD (v. más arriba), que degrada al ADN genómico (fig. 1-49).

## La piroptosis participa en las defensas inmunológicas innatas

La piroptosis es una muerte celular programada que depende de la caspasa 1 (antes llamada enzima conversora IL-1β). Muchos agentes infecciosos, particularmente los virus, pero también las bacterias y otros, estimulan las reacciones inflamatorias al interactuar con miembros de un grupo de receptores de la membrana celular denominados **receptores de reconocimiento de patrón** (v. caps. 2 y 4).

Aunque la caspasa 1 es una proteasa de cisteína involucrada en la MCP, es independiente de la señalización de la apoptosis, y su activación no causa la apoptosis (fig. 1-50). En su lugar, la caspasa 1 es una proteasa proinflamatoria producida por una estructura denominada *inflamasoma* (fig. 1-50). Una vez acti-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 51 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



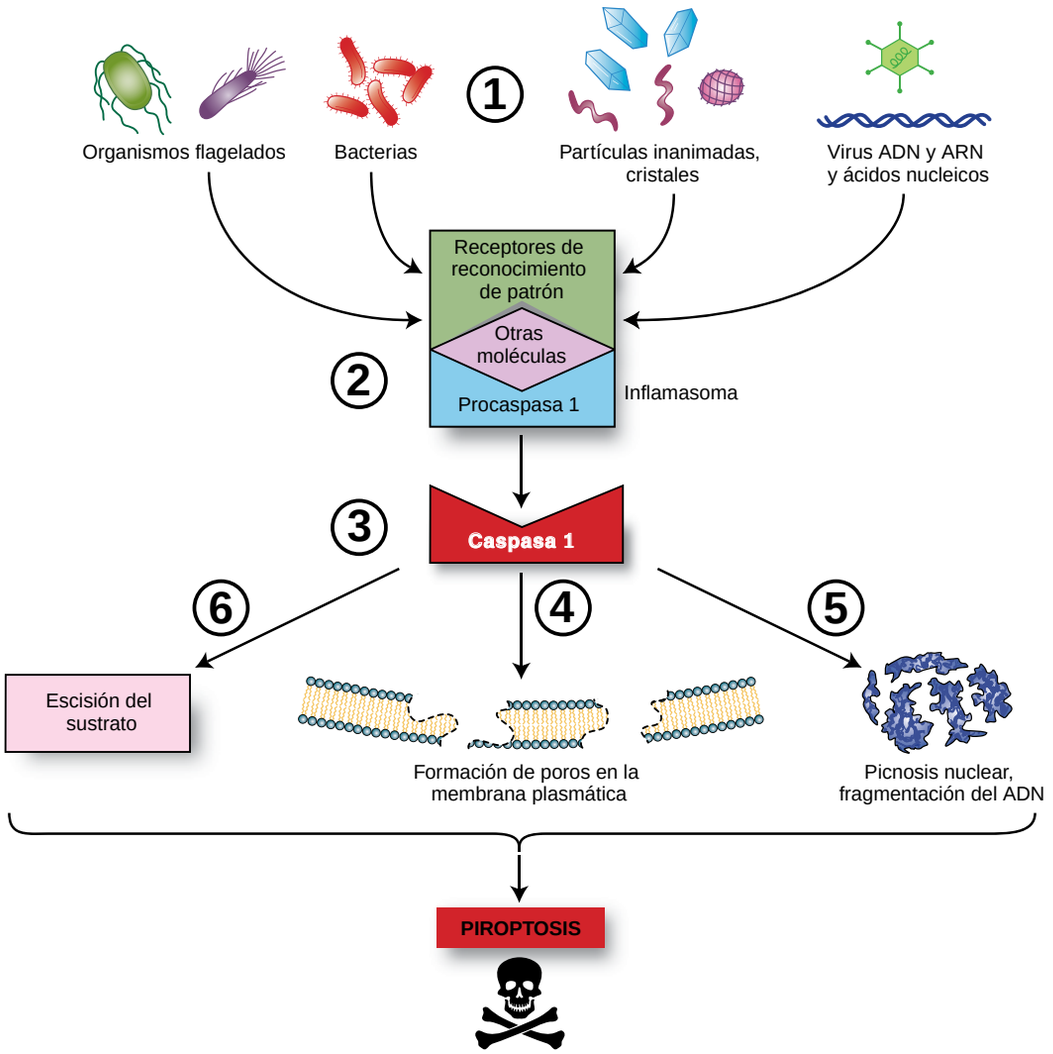



**FIGURA 1-50. Piroptosis. 1.** La célula se expone a agentes agresores, tanto infecciosos como irritativos (p. ej., cristales minerales). **2.** Los complejos conocidos como inflamasomas reconocen a estos agentes exógenos mediante diferentes receptores reconocedores de patrones. Los inflamasomas contienen procaspasa 1. **3.** Cuando se activan los receptores asociados a inflamasomas, la procaspasa 1 se convierte en su forma activa, la caspasa 1. Esto tiene varias consecuencias. **4.** La caspasa 1 forma poros en la membrana plasmática y permite que los componentes intracelulares salgan de la célula agonizante. **5.** Al mismo tiempo, se daña el núcleo, y **(6)** se escinden sustratos celulares importantes, que incluyen al citoesqueleto, chaperonas, proteínas glucolíticas y caspasa 7. **7.** Todos estos procesos contribuyen a que la muerte celular por piroptosis tenga lugar.

vada, la caspasa 1 escinde moléculas celulares seleccionadas, incluyendo enzimas que son importantes para la glucólisis, disminuyendo así la energía celular. También produce poros plasmáticos permeables a iones, permitiendo la entrada de agua y solutos que causan edema celular y luego la muerte. Además, al activar varias citosinas proinflamatorias, la muerte celular provoca la inflamación.

Además de su papel de protector del huésped cuando se encuentra con patógenos mortales, la piroptosis también está implicada en la patogenia del síndrome metabólico y en la etiología de la diabetes mellitus tipo 2 (v. cap. 13).

## La NETosis refleja la acción de un mecanismo de defensa antimicrobiano muy potente

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET, *neutrophil extracelular traps*) son estructuras que producen granulocitos poliformonucleares. Funcionan como trampas de cromatina para las bacterias y otros patógenos. Contienen productos celulares antimicrobianos y pueden matar una amplia variedad de microorganismos patógenos, incluyendo bacterias, hongos y protozoos, por lo que forman una importante defensa del huésped frente a las infecciones.

Las NET son producto de la activación de un programa de muerte celular, principalmente en los neutrófilos, pero también incluyen eosinófilos y mastocitos. Este programa se llama *NETosis*. Curiosamente, las NET pueden estar compuestas por cromatina, ya sea nuclear o mitocondrial, y no necesariamente requieren del autosacrificio de los neutrófilos que aportan la cromatina.

Para que se lleve a cabo la NETosis es necesario que haya actividad tanto autofágica como de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida (NADPH). Se caracteriza por la destrucción de la envoltura y de las membranas de la mayoría de los gránulos del citoplasma (fig. 1-51). Esto da como resultado la disgregación de la cromatina, y la célula libera una NET que contiene cromatina e histonas fuertemente microbicidas, además de productos que escinden las histonas.

A diferencia de las células apoptóticas, los neutrófilos y otras células susceptibles a la NETosis no presentan señales que las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 52 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org





marquen como «comestibles» (fosfaditilserina en la membrana lipídica, v. más arriba), que caracterizan a la apoptosis. Al carecer de dichas señales, los macrófagos no eliminan a las células NETóticas de forma preferente, y pueden estimular respuestas inflamatorias.

### La entosis es una forma de muerte celular programada donde una célula se come a otra

La entosis es un tipo de canibalismo celular donde las células que no son fagocitos profesionales engloban a las células vivas cercanas. Las células agresoras pueden englobar células del mismo linaje o de otro. Por ejemplo, los hepatocitos pueden ingerir y destruir los linfocitos T autorreactivos, inhibiendo de esta forma la enfermedad hepática autoinmune a nivel experimental. La entosis se observa con mayor frecuencia en los tumores.

Las vacuolas que contienen células que serán sometidas a la entosis pueden fusionarse con los lisosomas, en este caso, las células diana habitualmente mueren, aunque la muerte no es un resultado inevitable. La célula canibalizada, o partes de la misma, pueden sobrevivir al proceso. Su material nuclear puede volverse parte de la célula agresora, dando lugar a células multinucleadas, poliploidía o aneuploidía. Algunas células englobadas pueden escapar de sus captoras y volver a emerger ilesas. Los mecanismos que regulan la entosis son en gran parte desconocidos.

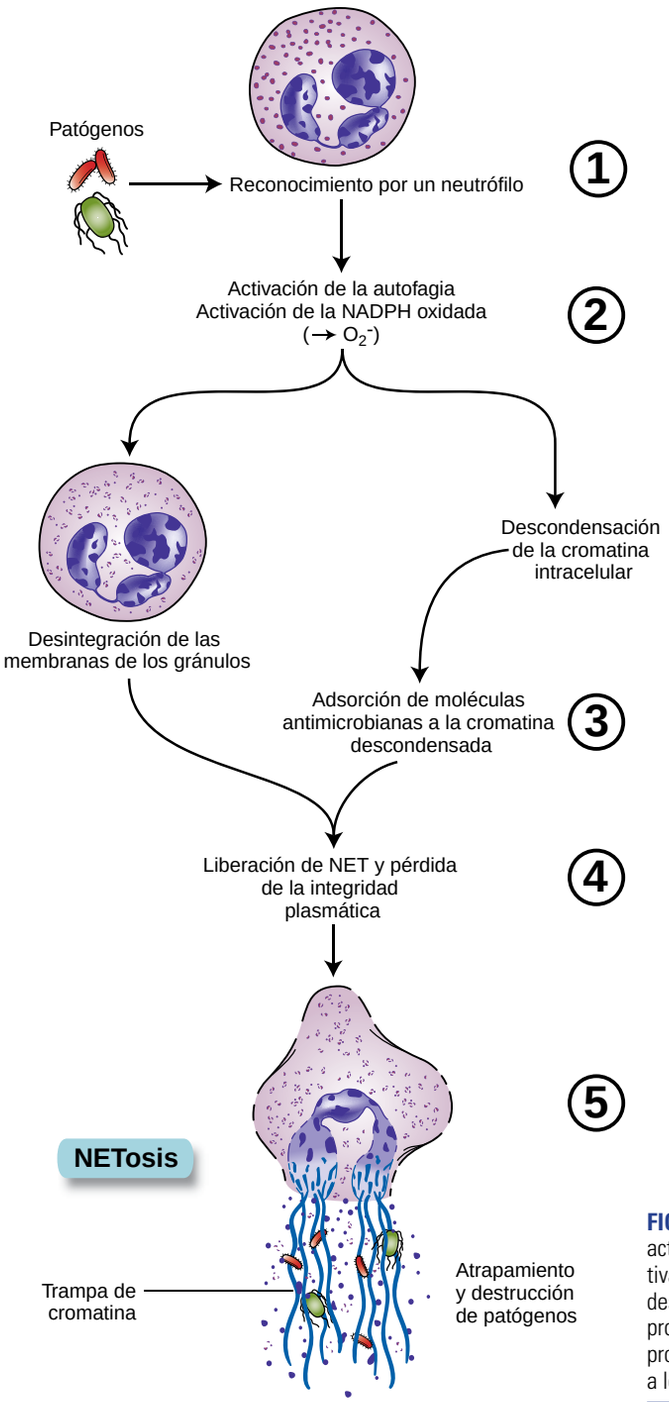



**FIGURA 1-51. NETosis. 1.** Los neutrófilos reconocen a los patógenos, después **(2)** se activan la autofagia y la NADPH oxidasa, y esta última da origen a las especies reactivas de oxígeno (ROS). **3.** Como resultado, la cromatina intracelular se dispersa y se desintegran las membranas de los gránulos citoplasmáticos. **4.** La actividad NETótica provoca la liberación de trampas de cromatina desde los neutrófilos que contienen productos celulares antimicrobianos. **5.** Entonces, estas trampas capturan y destruyen a los patógenos.

booksmedicos.org

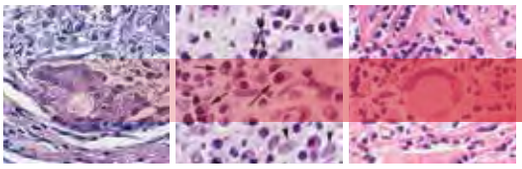
Rubin7e9788416654505-CH001.indd 53 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH001.indd 54 10/19/16 9:16 PM

booksmedicos.org



2

# Inflamación

Hedwig S. Murphy

**Desarrollo del concepto de inflamación**

**Descripción de la inflamación**

**Inflamación aguda**
Secuencia de acontecimientos en la inflamación aguda
Regulación de los líquidos vasculares e hísticos

**Mediadores plasmáticos de la inflamación**
Factor de Hageman
Cininas
Sistema del complemento y el complejo de ataque a la membrana
Sistema del complemento y moléculas proinflamatorias
El sistema de complementos es un enfoque preciso para atacar al microorganismo

**Mediadores celulares de la inflamación**
Ácido araquidónico y factor de activación plaquetario
Prostanoides, leucotrienos y lipoxinas
Citocinas
Quimiocinas
Especies reactivas de oxígeno
Proteínas de estrés
Neurocininas

**Mediadores de la matriz extracelular**

**Células inflamatorias**

**Reclutamiento leucocitario en la inflamación aguda**
Adhesión leucocitaria
Reclutamiento leucocitario
Moléculas quimiotácticas
Acceso de leucocitos a los tejidos

**Funciones de las células inflamatorias en la inflamación aguda**
Enzimas de leucocitos
Actividad bactericida oxidativa y no oxidativa

**Regulación de la respuesta inflamatoria aguda**
Vías intracelulares comunes
Respuesta génica

**Resultados de la inflamación aguda**

**Inflamación crónica**
Células participantes en la inflamación crónica

**Daño y reparación en la inflamación crónica**
Respuesta inflamatoria extensa
Mecanismos de reparación alterados

**Inflamación granulomatosa**

**Inflamación crónica y tumorogénesis**

**Manifestaciones sistémicas de inflamación**

## DESARROLLO DEL CONCEPTO DE INFLAMACIÓN

***La inflamación es una reacción, tanto sistémica como local, de los tejidos y la microcirculación frente a una agresión patógena.*** Se caracteriza por la producción de mediadores inflamatorios y movimiento de líquidos y leucocitos desde la sangre a los tejidos extravasculares. Esta respuesta localiza y elimina células alteradas, partículas extrañas, microorganismos y antígenos, y prepara el camino para el retorno a la normalidad estructural y funcional.

Los signos clínicos de la inflamación, denominada *flogosis* por el médico griego Galeno, e *inflammation* en latín, fueron descritos en la época clásica. En el s. I d.C., el enciclopedista romano Aulus Celsus describió los cuatros signos fundamentales de la inflamación, a saber, **rubor** (enrojecimiento), **calor** (aumento de calor), **tumor** (hinchazón) y **dolor.** Estas características corresponden a los episodios inflamatorios de vasodilatación, edema y daño hístico. De acuerdo con los conceptos medievales, la inflamación representa un desequilibrio de varios «humores», entre los que se incluyen la sangre, el moco y la bilis. El concepto moderno respecto del fundamento vascular de la inflamación surgió en el s. XVIII con John Hunter, el cual advirtió la dilatación de los vasos sanguíneos y determinó que el pus era material acumulado procedente de la sangre. Rudolf Virchow fue el primero en describir la inflamación como una reacción a una lesión hística previa. Además, agregó un quinto signo a los cuatro fundamentales: ***functio laesa*** ('pérdida de la función'). Un discípulo de Virchow, Julius Cohnheim, fue el primero en relacionar la inflamación con la emigración de los leucocitos a través de las paredes microvasculares. A finales del s. XIX, el eminente zoólogo ruso Eli Metchnikoff destacó el papel de la fagocitosis en la inflamación. Por último, en 1927, Thomas Lewis describió la importancia de los mediadores químicos, al demostrar que la histamina y otras sustancias incrementan la permeabilidad vascular y causan la migración de los leucocitos hacia el espacio extravascular. Algunos estudios más recientes han revelado las bases moleculares y genéticas de la inflamación aguda y crónica.

## DESCRIPCIÓN DE LA INFLAMACIÓN

***La función principal de la respuesta inflamatoria consiste en suprimir una agresión patógena y eliminar los componentes hísticos dañados para así permitir que tenga lugar la reparación hística.*** En términos teleológicos, el cuerpo intenta contener o eliminar los agentes agresores, y de ese modo proteger tejidos, órganos y, por último, todo el cuerpo de cualquier daño. Se recurre a células específicas para que ataquen y destruyan los



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 55 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



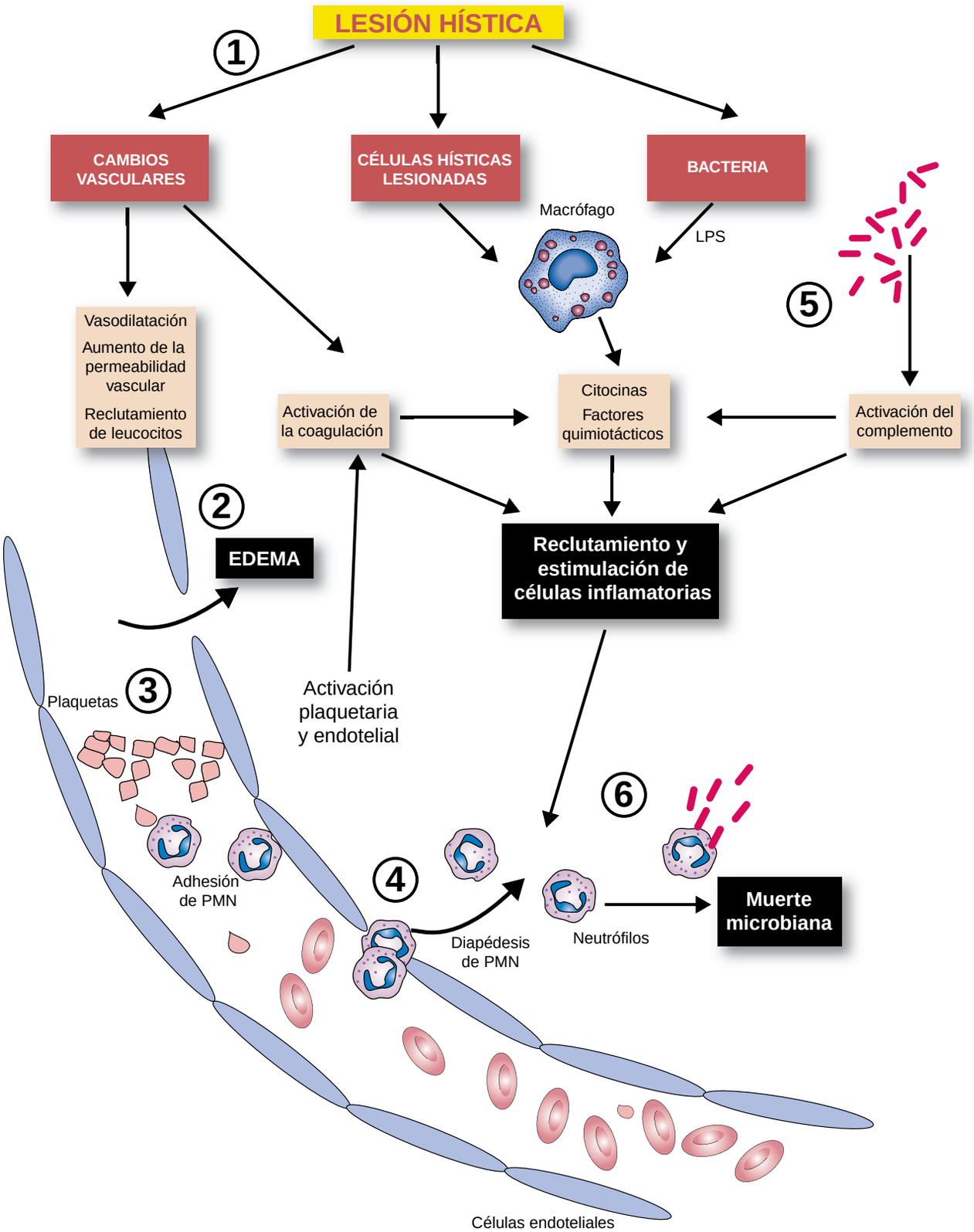



**FIGURA 2-1. La Inflamación como respuesta a una lesión. 1.** La lesión de un tejido resulta en un cambio vascular inmediato y prolongado. Mediadores químicos y células de los tejidos dañados estimulan la vasodilatación y la lesión vascular, llevando a la **(2)** filtración de líquidos hacia el tejido (edema). **3.** Las plaquetas se activan para iniciar la formación de coágulos y la hemostasis, y para aumentar la permeabilidad vascular vía la liberación de histamina. **4.** Las células endoteliales vasculares contribuyen a la formación de coágulos, anclando los neutrófilos circulantes a través de sus moléculas de adhesión sobrereguladas y retirándose para permitir una mayor permeabilidad vascular del plasma y de las células inflamatorias. Al mismo tiempo, **(5)** microbios *(barras rojas)* inician la activación de la cascada de complementos, que, junto con mediadores solubles de los macrófagos, **(6)** recluta neutrófilos hacia el sitio de la lesión. Los neutrófilos y macrófagos eliminan a los microbios y retiran el tejido dañado para que la reparación pueda comenzar. LPS, lipopolisacárido; PMN, neutrófilo polimorfonuclear.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 56 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





agentes lesivos (p. ej., microorganismos infecciosos, toxinas y material extraño), los digieran mediante enzimas y los eliminen o retiren. Durante este proceso, las células y tejidos dañados se digieren y eliminan para permitir la reparación. La respuesta a muchos agentes dañinos es inmediata y estereotipada. El carácter de la respuesta inflamatoria se ve «modulado» por numerosos factores, como la naturaleza del agente agresor, la duración de la agresión, la extensión del daño hístico y el microambiente.

- La **iniciación** de una respuesta inflamatoria tiene como consecuencia la activación de mediadores solubles y el reclutamiento de células inflamatorias hacia el área lesionada. Se liberan moléculas desde el agente lesivo, las células dañadas y la matriz extracelular que alteran la permeabilidad de los vasos sanguíneos adyacentes al plasma, a otras moléculas solubles y a células inflamatorias circulantes. Esta respuesta estereotipada e inmediata conduce a una rápida inundación de los tejidos lesionados con líquidos, factores de la coagulación, citocinas, quimiocinas, plaquetas y células inflamatorias, en particular neutrófilos (figs. 2-1 y 2-2). El proceso completo se denomina **inflamación aguda.**
- La **amplificación** depende de la extensión de la lesión y de la activación de mediadores como las cininas y componentes del complemento. Se reclutan leucocitos y macrófagos adicionales hacia el área.
- La **destrucción** de los agentes lesivos coloca el proceso bajo control. La digestión enzimática y la fagocitosis reducen o eliminan el material extraño o los microorganismos infecciosos. Al mismo tiempo, los componentes del tejido dañado también se eliminan y desbridan, todo lo cual contribuye al inicio de la reparación (v. cap. 3).
- La **finalización** de la respuesta inflamatoria recibe la mediación de mecanismos antiinflamatorios intrínsecos que limitan el daño hístico y permiten la reparación y un retorno a la función fisiológica normal. Alternativamente, de acuerdo con la naturaleza de la lesión y de la respuesta inflamatoria y reparadora específica, puede desarrollarse una cicatriz en lugar de tejido normal. Muy importantes, asimismo, son los mecanismos intrínsecos de la zona, que concluyen el proceso inflamatorio, evitan la entrada adicional de líquidos, mediadores y células inflamatorias, e impiden que se dañen las células y tejidos normales.

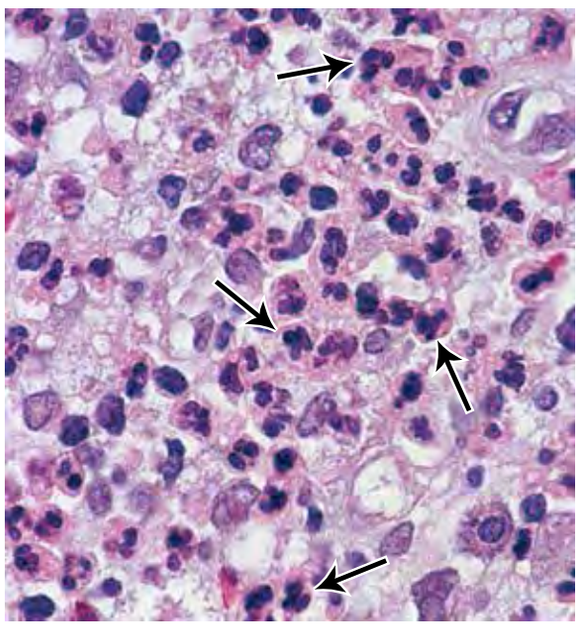


**FIGURA 2-2. Inflamación aguda. Gran cantidad de leucocitos polimorfonucleares (PMN) con núcleos multilobulados** *(flechas).*

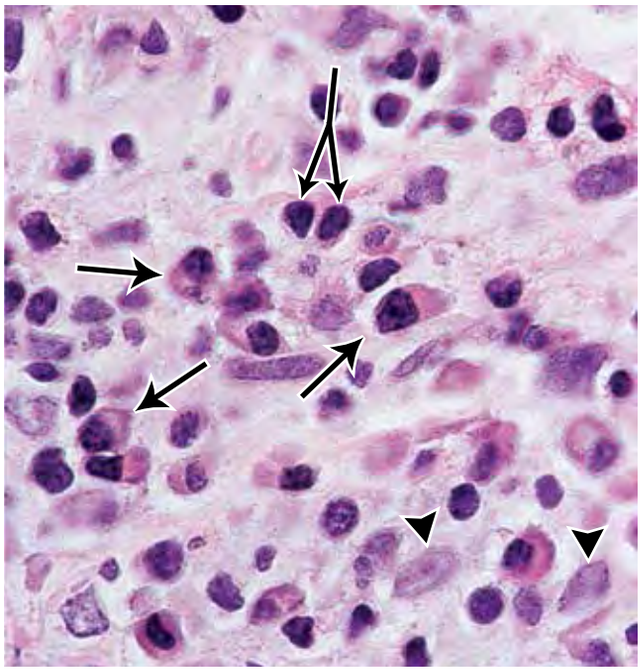


**FIGURA 2-3. Inflamación crónica.** Se observan linfocitos *(flecha con dos puntas),* células plasmáticas *(flechas)* y unos pocos macrófagos *(puntas de flechas).*

Ciertos tipos de lesiones desencadenan una respuesta inflamatoria e inmunitaria sostenida si no se logra eliminar el tejido dañado y los agentes extraños. Esta respuesta persistente se denomina **inflamación crónica.** Los infiltrados inflamatorios crónicos* están compuestos sobre todo de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (fig. 2-3). Con frecuencia coexisten los infiltrados inflamatorios agudo y crónico.

Aunque de manera habitual la inflamación desempeña un papel defensivo, también puede ser perjudicial. La respuesta inflamatoria aguda puede ser desmesurada o sostenida, con o sin eliminación del agente agresor. La consecuencia puede ser el daño hístico, testimonio de lo cual son los estragos causados por una neumonía bacteriana, debidos a la inflamación aguda, o la destrucción articular, en la artritis séptica. La inflamación crónica también puede dañar tejidos y llevar a la cicatrización y pérdida funcional de los mismos. De hecho, la inflamación crónica es la base de muchas enfermedades degenerativas.

La debilidad de las respuestas inflamatorias puede provocar infecciones descontroladas, como en los huéspedes con inmunodepresión. En varias enfermedades congénitas la respuesta inflamatoria deficiente se debe a defectos en la función de las células inflamatorias o en la inmunidad.

## LA INFLAMACIÓN AGUDA A MENUDO EMPIEZA CON UNA LESIÓN HÍSTICA

El daño directo o la estimulación de los componentes celulares o estructurales de un tejido incluye:

- Células parenquimatosas.
- Microvasculatura.

* Nota del revisor: años atrás se consideraba el infiltrado sólo como referencia para diferenciar la inflamación aguda de la crónica. En la actualidad es necesario puntualizar que la separación morfológica entre ambas se establece por el inicio de la reparación. Por ende, un proceso inflamatorio que ya presenta fibroblastos con formación de vasos, a pesar que solo tenga PMN, es en términos morfológicos un proceso inflamatorio crónico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 57 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



- Macrófagos hísticos y mastocitos.
- Células mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos) y matriz extracelular (MEC).

## Una secuencia de sucesos sigue al inicio de la inflamación aguda

- ***Como respuesta inmediata a una lesión o traumatismo, los vasos sanguíneos se contraen con rapidez y de manera transitoria, y luego se dilatan.*** Bajo la influencia del óxido nítrico, la histamina y otros agentes solubles, se produce la vasodilatación, lo que permite que el flujo sanguíneo se incremente y el lecho capilar se expanda.
- ***El aumento de la permeabilidad vascular condiciona la acumulación de líquido y componentes plasmáticos en los tejidos afectados.*** Normalmente, el endotelio forma una barrera de permeabilidad en la que el líquido se mueve entre los espacios intravascular y extravascular. Las células endoteliales están conectadas entre sí mediante uniones estrechas y separadas del tejido subyacente por una membrana basal limitante (fig. 2-4 A). ***La rotura de esta barrera es un hecho característico de la inflamación aguda.*** Justo después de una lesión hística se producen en el lugar de la lesión mediadores inflamatorios que incrementan la permeabilidad de los capilares y de las vénulas poscapilares. La fuga vascular es causada por la contracción de las células endoteliales, su retracción y alteraciones en la transcitosis. Las células endoteliales también resultan dañadas, ya sea por una lesión celular directa o por una lesión indirecta en la que participan los leucocitos. Así, puede originarse una pérdida extensa de la barrera a la permeabilidad y pueden escaparse líquido y células hacia el espacio extravascular, lo que se conoce como **edema** (fig. 2-4 B y C).
- ***Los mediadores solubles estimulan plaquetas intravasculares y células inflamatorias.*** Esto incluye cininas y complementos. Los componentes de la cascada de coagulación son activados (figs. 2-1 y 2-5), causando mayor permeabilidad vascular y edema.
- ***Reclutamiento de neutrófilos hacia el lugar dañado.*** Los cambios vasculares, la vasodilatación y el edema aumentan la concentración de eritrocitos y leucocitos dentro de la red capilar. En esa situación, los factores quimiotácticos reclutan

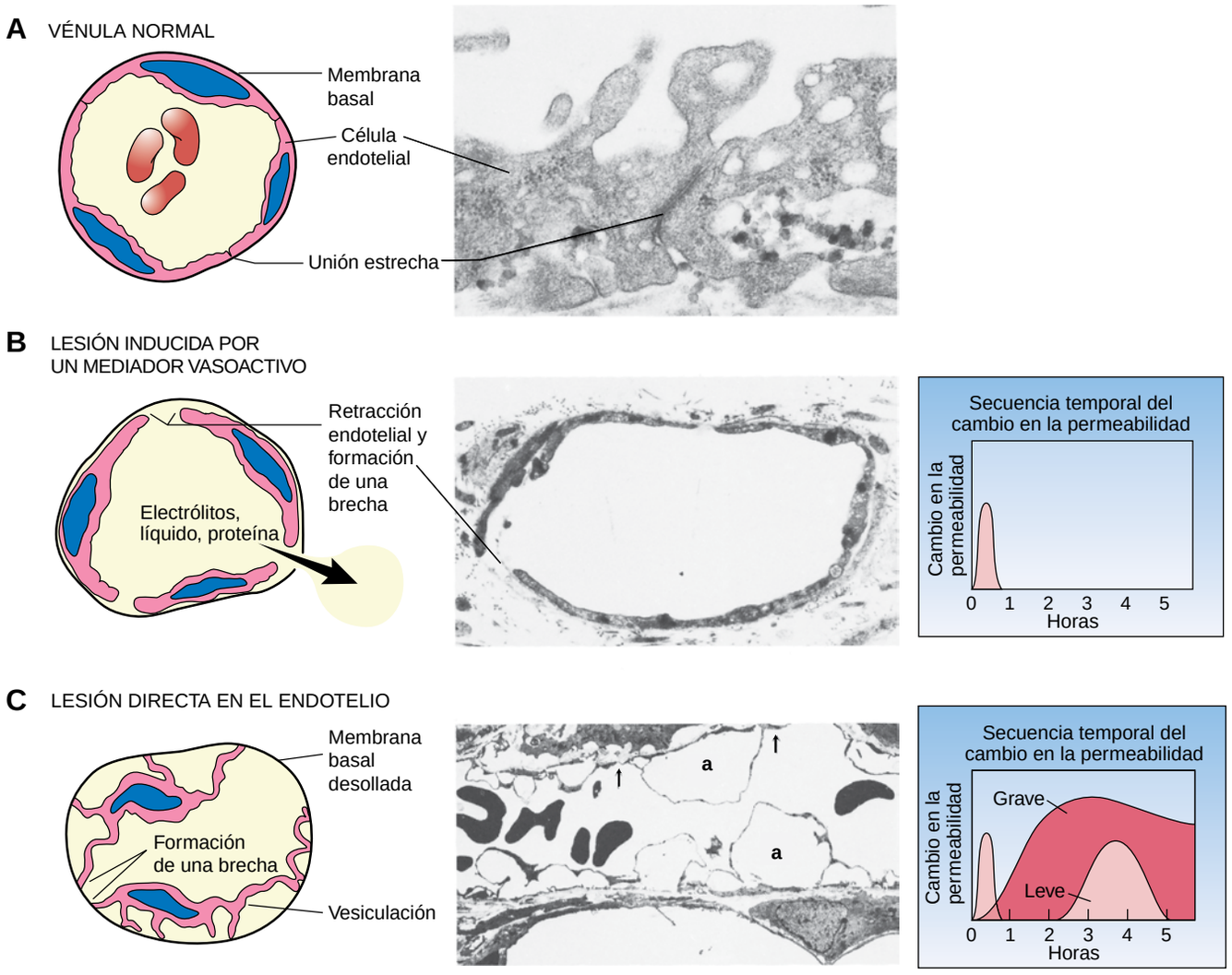



**FIGURA 2-4. Respuestas de la microvasculatura a la lesión. A.** La pared de las vénulas normales está sellada por uniones estrechas entre las células endoteliales adyacentes. **B.** Durante la lesión leve inducida por un mediador vasoactivo, las células endoteliales se separan y permiten el paso de los constituyentes líquidos de la sangre. **C.** Ante una lesión directa grave, las células endoteliales forman ampollas *(a)* y se separan de la membrana basal. Las áreas de membrana basal desollada *(flechas)* permiten el escape prolongado de elementos líquidos desde la microvasculatura.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 58 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





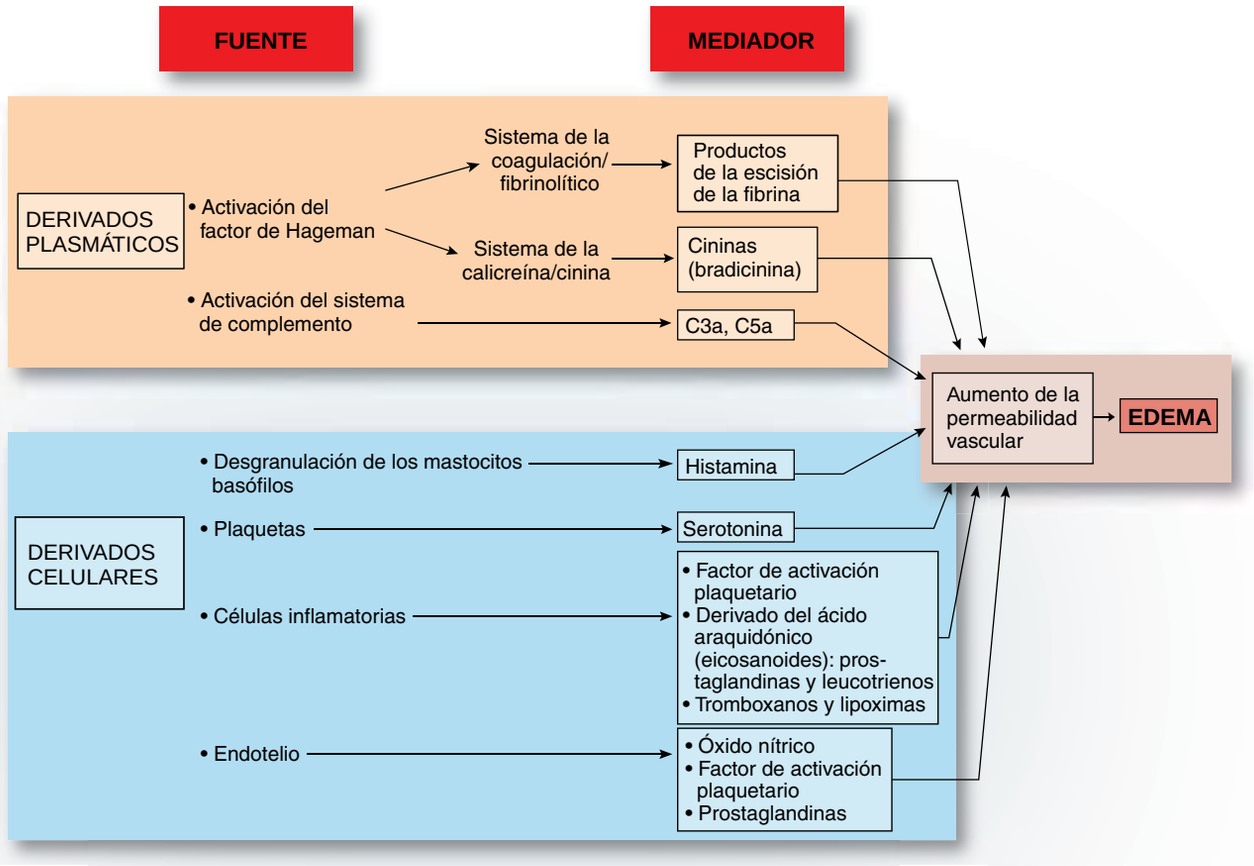



**FIGURA 2-5. Mediadores inflamatorios del aumento de la permeabilidad vascular.** Plasma y productos derivados de la célula generan potentes mediadores vasoactivos. Nota: las células plasmáticas se originan en el hígado, por lo que las hepatopatías influyen en alteraciones inflamatorias.

leucocitos, en especial neutrófilos, desde el compartimento vascular hacia el tejido lesionado (figs. 2-1 y 2-2). Una vez en los tejidos, los leucocitos reclutados inician el proceso de eliminación de agentes agresores, de manera que los componentes dañados puedan retirarse y comenzar la reparación del tejido. Estas células secretan mediadores adicionales, que aumentan o inhiben la respuesta inflamatoria.

## Los niveles de líquido intravascular e hístico están regulados por un equilibrio de fuerzas

En circunstancias normales, impera un movimiento continuo de líquidos desde el compartimento vascular hacia el espacio extravascular. El líquido que se acumula en el espacio extravascular se elimina entonces a través del sistema linfático y retorna a la circulación. La regulación del transporte líquido a través de las paredes vasculares se describe en parte por el **principio de Starling.** De acuerdo con esta ley, el intercambio de líquidos entre los compartimentos vascular y extravascular resulta de un equilibrio de fuerzas que extrae líquido hacia el espacio vascular o hacia los tejidos (v. cap. 7). Estas fuerzas incluyen:

- La **presión hidrostática,** que resulta del flujo sanguíneo y del volumen plasmático. Cuando las fuerzas de la presión hidrostática aumentan, sale líquido de la vasculatura.
- La **presión oncótica,** que refleja la concentración de proteínas plasmáticas, y extrae líquido hacia los vasos.
- La **presión osmótica,** que depende de las cantidades relativas de sodio y agua en los espacios vascular e hístico.
- El **flujo linfático**; el paso de líquidos a través del sistema linfático drena continuamente líquido de los tejidos hacia el espacio linfático.

### Edema no inflamatorio

Cuando el equilibrio de fuerzas que regula el transporte de líquido se altera, el flujo dentro del compartimento extravascular o la depuración a través del sistema linfático se interrumpen. El resultado es la acumulación de líquidos en el espacio intersticial **(edema).** Este exceso de líquido expande el espacio intercelular y entre los elementos de la MEC, y produce tumefacción hística. Son varias las afecciones clínicas, ya sean específicas de sistemas o de órganos, que se acompañan de edema. La obstrucción del flujo venoso **(trombosis)** o la disminución de la función ventricular derecha (insuficiencia cardíaca congestiva) causan presión retrógrada en la vasculatura y, por tanto, incrementan la presión hidrostática (v. cap. 7). La pérdida de albúmina (trastornos renales) o la reducción de la síntesis de proteínas plasmáticas (hepatopatía, desnutrición) disminuyen la presión oncótica del plasma. Cualquier anomalía que implique retención de sodio o agua modifica la presión osmótica y el equilibrio de las fuerzas que actúan sobre los líquidos. Finalmente, el **linfedema** puede ser el resultado de la obstrucción del flujo linfático, habitualmente debido a la eliminación quirúrgica de los nódulos linfáticos, radiación u obstrucción por tumor.

### Edema inflamatorio

Entre las respuestas más tempranas a la lesión hística están las alteraciones en la anatomía y la función de la microvasculatura, las cuales pueden promover la acumulación de líquido en los tejidos (figs. 2-4 y 2-5). Estos cambios patológicos son característicos de la clásica «triple respuesta», que describiera por primera vez Sir Thomas Lewis en 1924. En los experimentos originales se desarrolló una línea roja deslustrada en el lugar

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 59 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



de un traumatismo leve de la piel, seguida por un **enrojecimiento** (halo rojo) y luego por una **habón** (hinchazón). Lewis postuló que un mediador vasoactivo causaba la vasodilatación y aumentaba la permeabilidad vascular en el lugar de la lesión. La triple respuesta puede explicarse como sigue:

1. La **vasoconstricción transitoria de las arteriolas** en el espacio dañado es la respuesta vascular inicial a la lesión leve de la piel. Este proceso depende de un sistema mediador neurógeno y otro químico y, por lo general, se resuelve en cuestión de segundos a minutos.
2. La **vasodilatación de las arteriolas precapilares** incrementa el flujo de sangre hacia el tejido, un fenómeno que se conoce como **hiperemia.** La vasodilatación responde a la liberación de mediadores específicos y explica el enrojecimiento y aumento de la temperatura del lugar dañado.
3. Un **incremento en la permeabilidad de la barrera celular endotelial** produce el edema. La pérdida de líquidos desde el compartimento intravascular a medida que la sangre pasa a través de las vénulas capilares determina la estasis local y el taponamiento con eritrocitos de los pequeños vasos dilatados. Estos cambios son reversibles después de una lesión leve; en cuestión de minutos a horas, el líquido extravascular es recanalizado a través del sistema linfático.

La respuesta vascular a la lesión es un hecho dinámico que incluye cambios fisiológicos y patológicos secuenciales. Los **mediadores vasoactivos,** que se originan tanto en el plasma como en las células, se generan en los sitios de lesión hística (fig. 2-5). Estas moléculas se unen a receptores específicos del endotelio vascular y de células del músculo liso y causan vasoconstricción o vasodilatación. La vasodilatación de las arteriolas incrementa el riego sanguíneo y puede exacerbar la fuga de líquido hacia los tejidos. La vasoconstricción de las vénulas poscapilares aumenta la presión hidrostática del lecho capilar, lo que potencia la formación de un edema. Por el contrario, la vasodilatación de las vénulas reduce la presión hidrostática capilar y actúa en la dirección contraria.

Después de la lesión, los mediadores vasoactivos se unen a receptores específicos de las células endoteliales, lo que causa la contracción reversible de la célula endotelial y la formación de brechas intercelulares (fig. 2-4 B). Esa rotura de la barrera endotelial condiciona la extravasación (fuga) de líquidos intravasculares hacia el espacio extravascular. La lesión leve y directa al endotelio provoca una respuesta bifásica: en el período de los 30 min siguientes a la lesión se produce un cambio temprano en la permeabilidad, seguido por un segundo aumento de la permeabilidad vascular después de 3-5 h. Cuando el daño es grave, la exudación de líquido intravascular hacia el espacio extravascular se incrementa de forma progresiva y alcanza el valor máximo 3-4 h después de la lesión.

La lesión grave directa al endotelio, como la que causan las quemaduras y las sustancias químicas cáusticas, puede dar lugar a un daño irreversible. En tales casos, el endotelio vascular se separa de la membrana basal, lo que da como resultado la

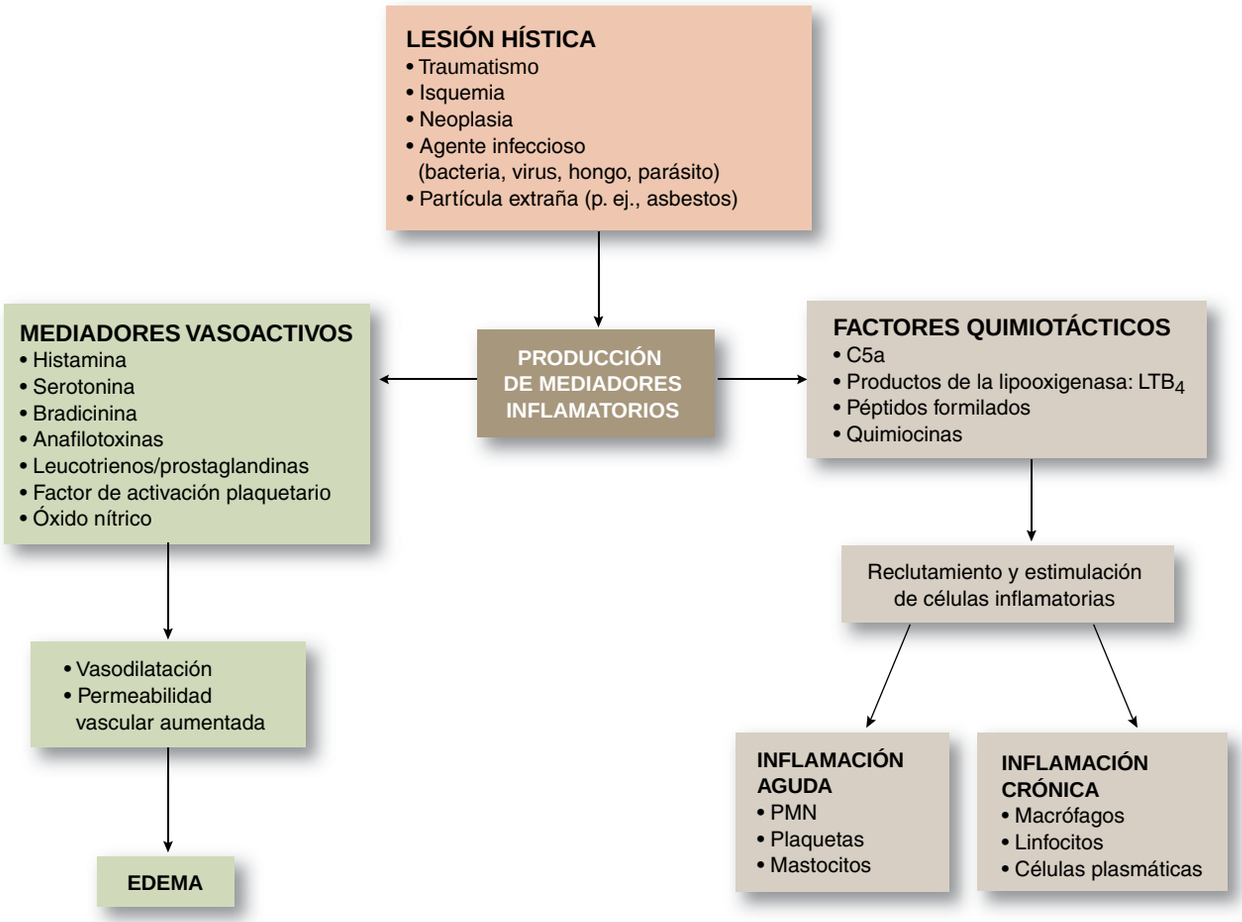



**FIGURA 2-6. Mediadores de la respuesta inflamatoria.** La lesión hística estimula la producción de mediadores inflamatorios plasmáticos que se liberan en la circulación. Las células de los tejidos y las inflamatorias originan factores adicionales. Dichos factores vasoactivos y quimiotácticos promueven el edema y el reclutamiento de células inflamatorias hacia el lugar dañado. PMN, neutrófilo polimorfonuclear.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 60 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





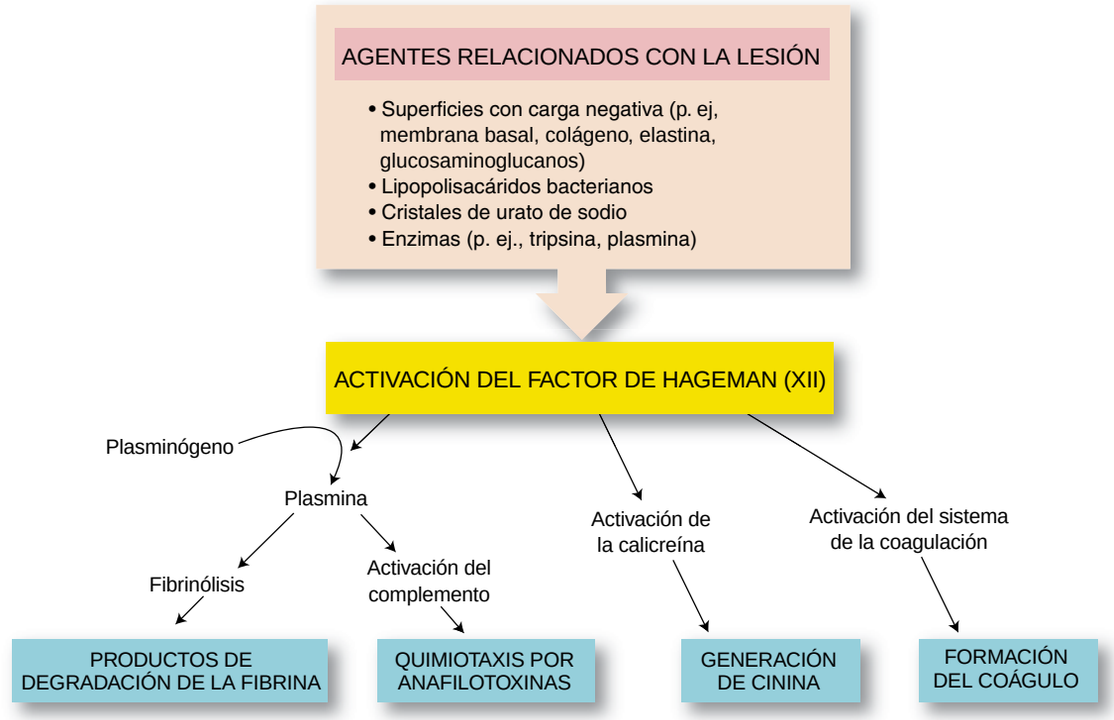



**FIGURA 2-7. Activación del factor de Hageman y producción de mediador inflamatorio.** La activación del factor de Hageman es un hecho clave que lleva a la conversión del plasminógeno en plasmina, lo que deriva en la generación de productos de la escisión de la fibrina y activa productos del complemento. La activación de la calicreína produce cininas y la activación del sistema de la coagulación desemboca en la formación del coágulo.

formación de ampollas (o burbujas entre el endotelio y la membrana basal). Esto deja áreas de la membrana basal descubiertas (fig. 2-4 C) e interrumpe la barrera entre los espacios intravascular y extravascular.

Es importante formular varias definiciones para comprender las consecuencias de la inflamación:

- El **edema** es la acumulación de líquido dentro del compartimento extravascular y de los tejidos intersticiales.
- Un **derrame** es un exceso de líquido en las cavidades corporales (p. ej., peritoneo o pleura).
- Un **trasudado** es líquido de edema con un contenido proteínico bajo (densidad relativa < 1,015).
- Un **exudado** es líquido de edema con un contenido proteínico alto (densidad relativa > 1,015) y con frecuencia contiene células inflamatorias. Los exudados se observan desde el inicio de una reacción inflamatoria aguda y los producen lesiones leves como las quemaduras solares y las ampollas traumáticas.
- Un **exudado seroso,** o **derrame,** se caracteriza por la ausencia de una respuesta celular marcada y tiene un color amarillo pajizo.
- El término **serosanguinolento** se refiere a un exudado seroso, o derrame, que contiene eritrocitos y presenta un aspecto rojizo.
- Un **exudado fibrinoso** contiene grandes cantidades de fibrina debido a la activación del sistema de la coagulación. Cuando un exudado fibrinoso se produce sobre una superficie serosa como la pleura o el pericardio se denomina «pleuritis fibrinosa» o «pericarditis fibrinosa», respectivamente.
- Un **exudado** o **derrame purulento** es aquel que contiene un componente celular elevado. Los exudados y derrames purulentos suelen producirse a consecuencia de infecciones bacterianas piógenas en las cuales predominan los neutrófilos polimorfonucleares (PMN).
- La **inflamación supurativa** describe una situación en la que un exudado purulento se acompaña de una necrosis licuefactiva significativa; **es el equivalente del pus.**

## MEDIADORES PLASMÁTICOS DE LA INFLAMACIÓN

***Muchos mediadores químicos ayudan a desencadenar, amplificar y finalizar los procesos inflamatorios*** (fig. 2-6). Los mediadores derivados de las células y del plasma actúan armónicamente en la activación de las células al unirse a receptores específicos, activando células, reclutándolas hacia los lugares dañados y estimulando la liberación de mediadores solubles adicionales. En sí mismos, estos mediadores son de vida relativamente corta, o bien los inhiben mecanismos intrínsecos, que desactivan la respuesta de manera efectiva y permiten que el proceso se resuelva. Por consiguiente, representan importantes mecanismos de control de «activación» y de «desactivación». Los mediadores derivados de las células son analizados más adelante.

El plasma contiene los elementos de tres cascadas enzimáticas principales, cada una compuesta de una serie de proteasas. La activación secuencial de las proteasas produce la liberación de mediadores químicos importantes. Estos sistemas interrelacionados incluyen: *1)* la **cascada de la coagulación;** *2)* la **generación de cinina,** y *3)* el **sistema del complemento** (fig. 2-7). La cascada de la coagulación se describe en los capítulos 16 y 26; los sistemas de la cinina y el complemento se presentan aquí.

### El factor de Hageman es un iniciador clave de la respuesta vasoactiva

El factor de Hageman (factor de la coagulación XII), que se origina en el plasma, se activa al exponerse a superficies con carga negativa como las membranas basales, las enzimas proteolíticas,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 61 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



los lipopolisacáridos bacterianos y materiales extraños. Esto desencadena la activación de proteasas plasmáticas adicionales (fig. 2-7), lo que conduce a los siguientes procesos:

- **Conversión del plasminógeno en plasmina:** la plasmina originada por el factor de Hageman activado produce la disolución del coágulo (fibrinólisis). Los productos de la degradación de la fibrina (productos de la escisión de la fibrina) aumentan la permeabilidad vascular en la piel y los pulmones. La plasmina también escinde componentes del sistema del complemento, lo que genera productos con actividad biológica, entre los que se incluyen las anafilotoxinas C3a y C5a.
- **Conversión de la precalicreína en calicreína:** la calicreína plasmática, también generada por el factor de Hageman activado, escinde el cininógeno de alto peso molecular, y de este modo produce diversos péptidos vasoactivos de bajo peso molecular, que en conjunto se denominan **cininas.**
- **Activación de la vía alternativa del complemento.**
- **Activación del sistema de la coagulación** (v. caps. 16 y 26).

## Las cininas amplifican la respuesta inflamatoria

Las cininas son agentes inflamatorios potentes que se forman en el plasma por la acción de las calicreínas proteasas de serina sobre glucoproteínas plasmáticas específicas denominadas **cininógenos.** La bradicinina y los péptidos relacionados regulan múltiples procesos biológicos como la presión sanguínea, la contracción y relajación del músculo liso, la extravasación del plasma, la migración celular, la activación de células inflamatorias y las respuestas al dolor de origen inflamatorio. Dos receptores median en los efectos inmediatos, los receptores $B_1$ y $B_2$. Los primeros son inducidos por mediadores inflamatorios y están selectivamente activados por metabolitos de la bradicinina; los receptores $B_2$ presentan una expresión constitutiva y amplia.

Las cininas actúan pronto y después son rápidamente inactivadas por las cininasas. Quizá la función más significativa de las cininas es su capacidad de amplificar las respuestas inflamatorias al estimular las células de los tejidos locales y las células inflamatorias para que generen mediadores adicionales como los prostanoides, las citocinas (p. ej., el factor de necrosis tumoral α [TNF-α] y las interleucinas), el óxido nítrico y las taquicininas.

## El complemento se activa a través de tres vías para formar el complejo de ataque a la membrana

El sistema del complemento es un grupo de proteínas que se hallan en el plasma y sobre las superficies celulares. Su función principal es la defensa contra los microbios. Identificado en primera instancia como un factor sérico lábil al calor que destruye bacterias y «complementa» a los anticuerpos, el sistema del complemento consiste en más de 30 proteínas entre las que se incluyen enzimas plasmáticas, proteínas reguladoras y proteínas que lisan células. Se producen principalmente en el hígado, y se activan de manera secuencial.

Las actividades fisiológicas del sistema del complemento incluyen: *1)* la defensa contra las infecciones por bacterias piógenas mediante opsonización, quimiotaxis, activación de leucocitos y lisis de bacterias y células; *2)* interconectar la inmunidad innata y adaptativa para la defensa contra los agentes microbianos al aumentar las respuestas de los anticuerpos y mejorar la memoria inmunitaria, y *3)* la eliminación de los productos inmunitarios y los productos de la lesión inflamatoria mediante la depuración de los complejos inmunitarios de los tejidos y la eliminación de las células apoptóticas. Ciertos componentes del complemento, las **anafilotoxinas,** son mediadores vasoactivos. Algunos componentes fijan opsoninas sobre la superficie celular, mientras que otros provocan la lisis celular al generar el complejo lítico C5b-9 (**complejo de ataque a la membrana** [CAM]). Las proteínas que intervienen en la activación del sistema del complemento son a su vez activadas mediante tres vías convergentes: **clásica, lectina de unión a la manosa** (LUM) y **alternativa.**

### Vía clásica del complemento

Los activadores de la vía clásica incluyen los complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), productos de las bacterias y los virus, proteasas, cristales de urato, células apoptóticas y polianiones (polinucleótidos). Esta vía incluye desde C1 a C9, y la nomenclatura sigue el orden histórico de su descubrimiento. Los complejos Ag-Ac activan C1, ante lo cual se inicia la cascada que conduce a la formación del CAM, que procede como sigue (fig. 2-8):

1. **Los anticuerpos unidos a los antígenos localizados sobre la superficie de las células bacterianas se unen al complejo C1.** El complejo C1 consta de C1q, dos moléculas de C1r y dos moléculas de C1s. Los anticuerpos de los complejos inmunitarios se unen a C1q, lo que desencadena la activación de C1r y C1s.

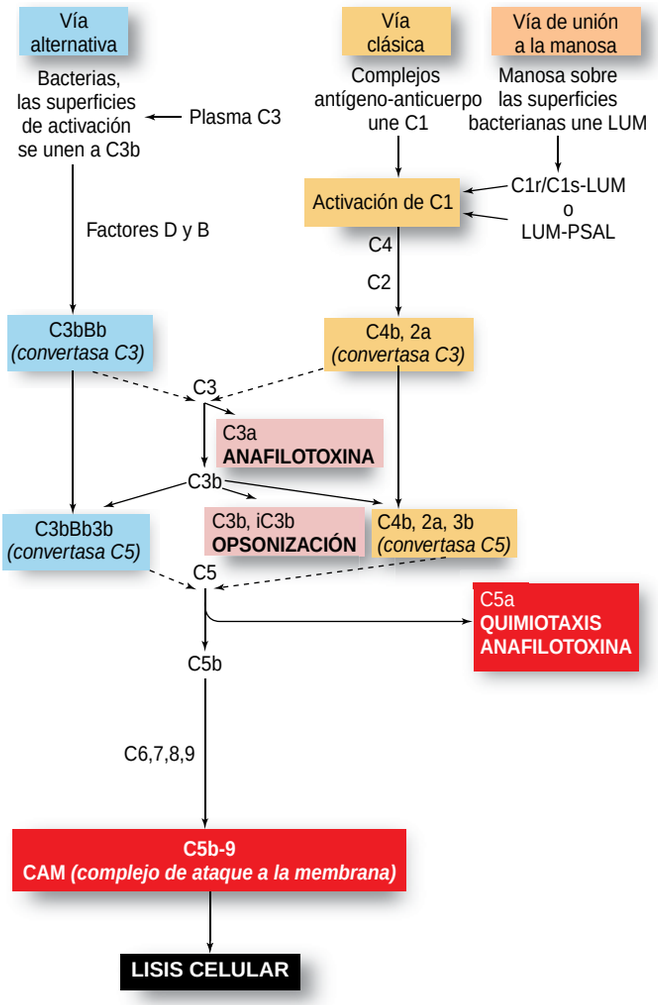



**FIGURA 2-8. Activación del complemento.** Las vías alternativa, clásica y de unión a la manosa conducen a la generación de los mediadores inflamatorios de la cascada del complemento y a la lisis celular a través del complejo de ataque a la membrana (CAM). LUM, lectina de unión a la manosa; LUM-PSAL, proteasa de serina asociada a la LUM.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 62 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





2. **En primer lugar, C1s divide C4, el cual se une a la pared bacteriana y allí escinde C2.** Las moléculas escindidas resultantes forman el complejo enzimático C4b2a, también llamado **convertasa C3,** la cual permanece unida de forma covalente a la superficie bacteriana. Esto fija el sistema del complemento a espacios hísticos específicos. Si no se forma una unión covalente, el complejo se inactiva, y la cascada del complemento no tiene lugar en las células y tejidos de un huésped normal.
3. **La convertasa C3 divide C3 en C3a y C3b.** Este es un paso crítico. El C3a se libera como una **anafilotoxina.** El C3b reacciona con las proteínas celulares para localizarse, o «fijarse» sobre la superficie celular. La presencia del C3b y sus productos de degradación, en particular iC3b, en la superficie de los agentes patógenos, aumentan la fagocitosis. Este procedimiento de revestir un agente patógeno con una molécula que promueve la fagocitosis se conoce como **opsonización,** y la molécula que lo hace se denomina **opsonina.**
4. **El complejo formado por C4b, C2a y C3b (denominado convertasa C5) divide C5 en C5a y C5b.** El C5a también es una anafilotoxina, y C5b actúa como un nido en la unión secuencial subsiguiente de C6, C7 y C8 para formar el CAM.
5. **El CAM se ensambla en las células objetivo.** El CAM se inserta directamente en la membrana plasmática por unión hidrófoba de C7 a la bicapa lipídica. El canal transmembrana cilíndrico resultante rompe la función de barrera de la membrana plasmática y conduce a la lisis celular.

### Vía de unión a la manosa

La vía de unión a la manosa o a la lectina tiene algunos componentes en común con la vía clásica. Se inicia con la unión de los microbios portadores de grupos manosa terminales a la LUM, un miembro de la familia de las lectinas dependientes de calcio llamadas **colectinas.** Esta proteína de fase aguda multifuncional muestra propiedades similares a las del anticuerpo de la inmunoglobulina M (IgM) (se une a un amplio espectro de estructuras de oligosacáridos), IgG (interactúa con receptores fagocitarios) y C1q. Esta última propiedad le permite interactuar con C1r-C1s o con una proteasa de serina llamada proteasa de serina asociada a la LUM (PSAL) para activar al complemento de la siguiente forma (fig. 2-8):

1. **La LUM interactúa con C1r y C1s para estimular la actividad de esterasa C1.** De manera alternativa y preferencial, la LUM forma un complejo con un precursor de la PSAL. La LUM y la PSAL se unen a los grupos manosa de las glucoproteínas o carbohidratos situados en la superficie de las células bacterianas. Después de que la LUM se una al sustrato, la proenzima PSAL es dividida en dos cadenas y expresa actividad de esterasa C1.
2. **La actividad de esterasa C1, ya sea por la interacción de C1r/C1s-LUM o por la de LUM-PSAL, escinde C2 y C4, lo que conduce al ensamblaje de la convertasa C3 de la vía clásica.** En este punto, la cascada del complemento continúa como se describió en la vía clásica.

### La vía alternativa

La vía alternativa se inicia por productos derivados de microorganismos como las endotoxinas (de las superficies de las células bacterianas), el cimosano (paredes de las células de levadura), los polisacáridos, el factor venenoso de la cobra, virus, células tumorales y materiales extraños. Las proteínas de la vía alternativa se denominan «factores», seguidos por una letra. La activación de esta vía procede como sigue (fig. 2-8):

1. **Una pequeña cantidad de C3 plasmática se divide en C3a y C3b.** Este C3b se une de forma covalente a los carbohidratos y proteínas de la pared de la célula microbiana. Esto une el factor B y el factor D para formar la convertasa C3 de la vía alternativa, C3bBb. La **properdina** estabiliza la convertasa C3.
2. **La convertasa C3 genera C3b y C3a adicionales.** El enlace de una segunda molécula de C3b a la convertasa C3 convierte esta en una convertasa C5, C3bBb3b.
3. **Como en la vía clásica, la escisión de C5 por la convertasa C5 origina C5a y C5b y lleva al ensamblaje del CAM.**

## El sistema del complemento cuenta con una regulación estrecha para producir moléculas proinflamatorias

### Actividades biológicas de los componentes del complemento

El punto final de la activación del complemento es la formación del CAM y la lisis celular. Los productos escindidos generados en cada paso catalizan el paso siguiente de la cascada y tienen un papel secundario como importantes moléculas inflamatorias (fig. 2-9).

- **Anafilotoxinas** (C3a, C4a, C5a): estas moléculas proinflamatorias participan en la contracción del músculo liso y aumentan la permeabilidad vascular.
- **Opsoninas** (C3b, iC3b): en la opsonización bacteriana una molécula específica (p. ej., IgG o C3b) se une a la superficie de una bacteria. Este proceso aumenta la fagocitosis al habilitar receptores en las membranas de las células fagocitarias (p. ej., el receptor Fc o el receptor C3b) para reconocer y unir bacterias opsonizadas. Los virus, los parásitos y las células transformadas también activan el complemento mediante mecanismos similares, un efecto que conduce a su inactivación o muerte.
- **Moléculas proinflamatorias** (CAM, C5a): estos factores quimiotácticos también activan leucocitos y células de los tejidos para generar oxidantes y citocinas e inducir la desgranulación de los mastocitos y los basófilos.
- **Lisis** (CAM): el C5b une C6 y C7, y luego C8 a la célula objetivo; se cataliza la polimerización de C9 para lisar la membrana celular.

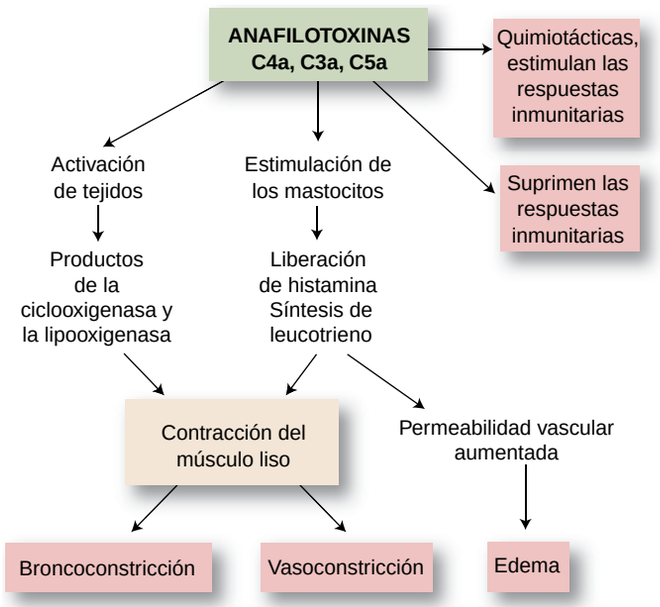



**FIGURA 2-9. Actividad biológica de las anafilotoxinas.** Los productos de la activación del complemento, que se generan durante la activación de la cascada del complemento, regulan la permeabilidad vascular, el reclutamiento celular y la contracción del músculo liso.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 63 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



### Regulación del sistema del complemento

Las proteínas séricas y de las superficies celulares protegen al huésped de lesiones indiscriminadas gracias a la regulación de la activación del complemento. Existen cuatro mecanismos principales para ello:

- **Decadencia espontánea:** C4b2a y C3bBb y sus productos de escisión, C3b y C4b, disminuyen por decadencia.
- **Inactivación proteolítica:** los inhibidores plasmáticos incluyen el factor I (un inhibidor de C3b y C4b) y la carboxipeptidasa sérica N (CPSN). La CPSN elimina una arginina carboxiterminal de las anafilotoxinas C4a, C3a y C5a. La supresión de este solo aminoácido reduce acentuadamente su actividad biológica.
- **Unión de los componentes activos:** el inhibidor de la esterasa C1 une C1r y C1s, con lo cual se forma un compuesto inactivo irreversible. Las proteínas de unión adicional en el plasma incluyen la proteína de unión del factor H y de C4b. Estos forman complejos con C3b y C4b, respectivamente, lo que aumenta su susceptibilidad a la escisión proteolítica del factor I.
- **Moléculas asociadas a la membrana celular:** dos proteínas ligadas a la membrana celular por fijación al glucofosfoinositol son el factor acelerador de la decadencia y la protectina (CD59). El primero rompe la convertasa C3 de la vía alternativa; la CD59 (proteína del cofactor de membrana protectina) se enlaza al C4b y C3b asociados a la membrana, promueve su inactivación por el factor I y evita la formación del CAM.

## El sistema del complemento está enfocado con precisión para atacar microorganismos y evitar las células y tejidos normales

Cuando los mecanismos que regulan este equilibrio no funcionan de manera adecuada o son deficientes debido a alguna mutación, el desequilibrio consecuente en la actividad del complemento puede causar lesiones hísticas. La activación sistémica descontrolada del complemento puede suscitarse durante una sepsis (v. cap. 19), desempeñando así un papel central en el desarrollo del shock séptico.

### Complejos inmunitarios

Los complejos inmunitarios (complejos Ag-Ac) se forman sobre las superficies bacterianas y al asociarse con C1q activan la vía clásica. A continuación, el complemento promueve la depuración fisiológica de los complejos inmunitarios circulantes. Sin embargo, cuando estos complejos se forman de manera continua y en exceso (p. ej., en la respuesta inmunitaria crónica), la activación implacable del complemento tiene como resultado su consumo y, por consiguiente, su agotamiento total. La ineficiencia del complemento, cuando obedece a su agotamiento, a la unión deficiente del complemento o a los defectos en su activación, tiene como resultado el depósito inmunitario y la inflamación, que a su vez puede desencadenar la autoinmunidad.

### Enfermedad infecciosa

La defensa contra la infección es una función clave del complemento. El funcionamiento defectuoso del sistema incrementa su susceptibilidad a la infección.

- Los defectos en la producción de anticuerpos, de proteínas del complemento o de la función fagocitaria aumentan la susceptibilidad a una infección piógena a causa de microorganismos como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.
- Las deficiencias en la formación del CAM se relacionan con un aumento de las infecciones, en particular por meningococos.
- La deficiencia de la LUM del complemento causa infecciones recurrentes en niños pequeños.

Las cápsulas gruesas pueden proteger a algunas bacterias de la lisis del complemento. Adicionalmente, algunas enzimas bacterianas pueden inhibir los efectos de los componentes complementarios, en especial C5a, o aumentar el catabolismo de los componentes, como C3b, y en consecuencia reducir la formación de la convertasa C3. Por otra parte, los virus pueden aprovechar los componentes y receptores unidos a la célula para facilitar su entrada a esta. *Mycobacterium tuberculosis*, el virus de Epstein-Barr, el virus del sarampión, el VIH y los flavivirus usan componentes del complemento para atacar las células inflamatorias o epiteliales.

### Inflamación y necrosis

***El sistema del complemento amplifica la respuesta inflamatoria.*** Las anafilotoxinas C5a y C3a activan los leucocitos, y la C5a y el CAM activan las células endoteliales e inducen la excesiva producción de oxidantes y citocinas que daña los tejidos (v. cap. 1). Los tejidos inviables o dañados no pueden regular el complemento con normalidad.

### Deficiencias del complemento

La importancia de un sistema del complemento intacto y regulado adecuadamente se ejemplifica en gente que es portadora de deficiencias adquiridas o congénitas de componentes del complemento o de proteínas reguladoras específicas (tabla 2-1). El defecto congénito más habitual es una deficiencia de C2 que se hereda como un rasgo autosómico codominante.

Las deficiencias adquiridas de los componentes iniciales del complemento surgen en pacientes con alguna enfermedad autoinmunitaria, en particular en aquellas que cursan con complejos inmunitarios circulantes. Entre las mismas se incluyen ciertas formas de glomerulonefritis membranosa y de lupus eritematoso sistémico. Las deficiencias en los componentes iniciales del complemento (p. ej., C1q, C1r, C1s y C4) guardan una estrecha relación con la susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico.

**TABLA 2-1**
**DEFICIENCIAS HEREDITARIAS DEL COMPLEMENTO**

| Deficiencia del complemento | Asociación clínica |
|---|---|
| C3b, iC3b, C5, LUM | Infecciones bacterianas piógenas<br>Glomerulonefritis membranoproliferativa |
| C3, properdina, proteínas CAM | Infección por *Neisseria* |
| Inhibidor de C1 | Angioedema hereditario |
| CD59 | Hemólisis, trombosis |
| C1q, C1r y C1s, C4, C2 | Lupus eritematoso sistémico |
| Factor H y factor I | Síndrome urémico-hemolítico<br>Glomerulonefritis membranoproliferativa |

CAM, complejo de ataque a la membrana; LUM, lectina unida a la manosa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 64 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





Los pacientes que carecen de los componentes medios (C3, C5) muestran tendencia a sufrir infecciones piógenas recurrentes, glomerulonefritis membranoproliferativa y exantemas. Aquellos que carecen de los componentes finales (C6, C7 o C8) son vulnerables a las infecciones por especies de *Neisseria*. Tales diferencias en la susceptibilidad subrayan la importancia de los componentes individuales del complemento en la protección del huésped a las infecciones. Los defectos congénitos en las proteínas que regulan el sistema del complemento (es decir, el inhibidor de C1 y la CPSN) tienen como resultado la activación crónica del complemento. La deficiencia del inhibidor de C1 también se relaciona con el síndrome del angioedema hereditario.

## MEDIADORES CELULARES DE LA INFLAMACIÓN

Las plaquetas, basófilos, PMN (basófilos, neutrófilos y eosinófilos), células endoteliales, monocitos/macrófagos, mastocitos hísticos y tejidos dañados en sí mismos resultan en todos los casos fuentes celulares potenciales de mediadores vasoactivos. En general, estos mediadores son: *1)* derivados del metabolismo de los fosfolípidos y del ácido araquidónico (p. ej., prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, factor de activación plaquetario [FAP]); *2)* gránulos citoplasmáticos preformados y almacenados (p. ej., histamina, serotonina, hidrolasas lisosómicas), o *3)* derivados de la producción alterada de reguladores normales de la función vascular (p. ej., óxido nítrico y neurocininas).

### El ácido araquidónico y el factor de activación plaquetario son derivados de los fosfolípidos de la membrana

***Los fosfolípidos y los derivados de ácidos grasos liberados desde las membranas plasmáticas se metabolizan a mediadores y reguladores homeostáticos por las células inflamatorias y los tejidos dañados*** (fig. 2-10). Como parte de una red reguladora compleja, prostanoides, leucotrienos y lipoxinas, todos ellos derivados del ácido araquidónico, facilitan e inhiben la inflamación (tabla 2-2). El impacto neto depende de diversos factores, como los niveles y perfiles de producción de prostanoides, los cuales se modifican durante la respuesta inflamatoria.

#### Ácido araquidónico

Según la célula inflamatoria específica y la naturaleza del estímulo, las células activadas producen ácido araquidónico por una de dos posibles vías (fig. 2-10). Una vía incluye la liberación de ácido araquidónico a partir del glicerol estructural de los fosfolípidos de la membrana celular (en especial, fosfatidilcolina) por activación de la fosfolipasa $A_2$ ($PLA_2$), que inducen ciertos estímulos. La otra es el metabolismo del fosfato de fosfatidilinositol a diacilglicerol y fosfato de inositol por la fosfolipasa C. Entonces, la lipasa de diacilglicerol separa el ácido araquidónico del diacilglicerol. Una vez generado, el ácido araquidónico se metaboliza de manera adicional a través de dos vías: *1)* **ciclooxigenación,** con producción subsiguiente de prostaglandinas y tromboxanos, y *2)* **lipooxigenación,** para formar leucotrienos y lipoxinas (fig. 2-11).

Los **corticoesteroides** se usan de forma extensa para suprimir la destrucción de los tejidos que acompaña a muchas enfermedades inflamatorias, como las respuestas alérgicas, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Estos inducen la síntesis de un inhibidor de la $PLA_2$ y bloquean la liberación del ácido araquidónico de las células inflamatorias. Sin embargo, el uso prolongado de corticoesteroides puede ser muy perjudicial e incrementar el riesgo de infección y lesión del tejido conjuntivo.

**TABLA 2-2**
**ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LOS METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO**

| Metabolito | Actividad biológica |
|---|---|
| $PGE_2$, $PDG_2$ | Causan vasodilatación, broncodilatación; inhiben la función celular inflamatoria |
| $PGI_2$ | Causa vasodilatación, broncodilatación; inhibe la función celular inflamatoria |
| $PGF_{2\alpha}$ | Causa vasodilatación, broncoconstricción |
| $TXA_2$ | Causa vasoconstricción, broncoconstricción; aumenta las funciones celulares inflamatorias (en especial, plaquetas) |
| $LTB_4$ | Quimiotáctico para las células fagocitarias; estimula la adhesión de estas células; aumenta la permeabilidad microvascular |
| $LTC_4$, $LTD_4$, $LTE_4$ | Causan la contracción del músculo liso; constriñen las vías aéreas pulmonares; incrementan la permeabilidad microvascular |

LT, leucotrieno; PG, prostaglandina; $TXA_2$, tromboxano $A_2$.

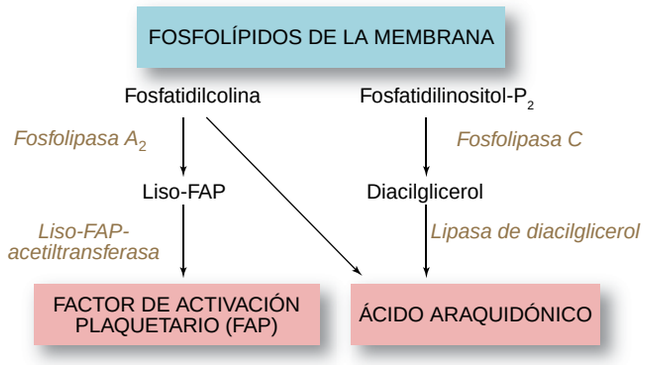



**FIGURA 2-10. Mediadores derivados de la membrana celular.** El factor de activación plaquetario (FAP) deriva de glicerofosfolípidos de la membrana que contienen colina. El ácido araquidónico deriva de fosfatos de fosfatidilinositol y de la fosfatidilcolina.

#### Factor de activación plaquetario

Otro potente mediador inflamatorio derivado de los fosfolípidos de la membrana es el FAP, que se sintetiza prácticamente en todas las células inflamatorias activadas, las células endoteliales y las células de los tejidos lesionados. Durante las respuestas inflamatoria y alérgica, el FAP deriva de los glicerofosfolípidos que contienen colina en la membrana celular, de manera inicial por la acción catalítica de la $PLA_2$, seguida de una acetilación que lleva a cabo una acetiltransferasa (fig. 2-10). En el plasma, la acetilhidrolasa del FAP regula la actividad del mismo.

El FAP tiene diversas funciones: estimula plaquetas, neutrófilos, macrófagos/monocitos, células endoteliales y células vasculares del músculo liso; induce la agregación plaquetaria y la desgranulación en los lugares de daño hístico y aumenta la liberación de serotonina, por lo que altera la permeabilidad vascular. Debido a que el FAP ceba leucocitos, incrementa las respuestas funcionales (p. ej., producción de $O_2$, desgranulación) a un segundo estímulo e induce la expresión de las moléculas de adhesión, específicamente de las integrinas. También es un

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 65 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



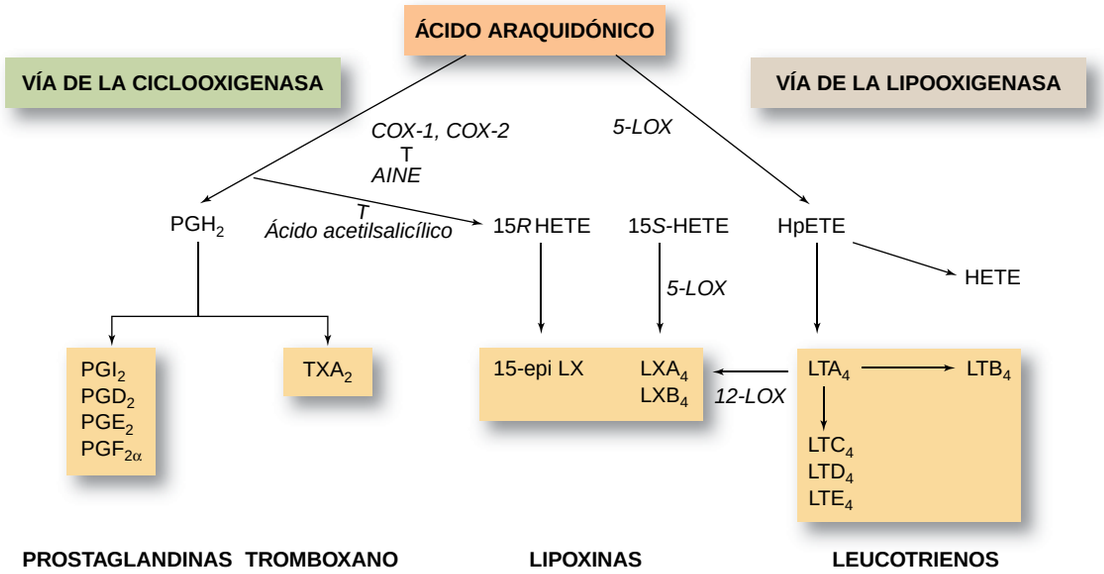



**FIGURA 2-11. Metabolitos del ácido araquidónico con actividad biológica.** La vía de la ciclooxigenasa (COX) del metabolismo del ácido araquidónico genera prostaglandinas (PG) y tromboxano ($TXA_2$). La vía de la lipooxigenasa (LOX) forma lipoxinas (LX) y leucotrienos (LT). El ácido acetilsalicílico bloquea la formación de 5-HETE (ácido hidroxiicosatetraenoico). HpETE, ácido 5-hidroxiperoxieicosatetraenoico.

vasodilatador muy potente que aumenta la permeabilidad de la microvasculatura en los lugares de daño hístico. El FAP que producen las células endoteliales coopera con la P-selectina. Cuando esta molécula enlaza ligeramente un leucocito a una célula endotelial, el FAP de esta se une a su receptor leucocitario y provoca la señalización intracelular.

## Los prostanoides, leucotrienos y lipoxinas son metabolitos del ácido araquidónico con actividad biológica

### Prostanoides

Las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2) metabolizan de manera adicional el ácido araquidónico, para generar los prostanoides (fig. 2-11). Casi todas las células expresan constitutivamente la **COX-1,** que se incrementa bajo la activación celular. Representa una enzima clave para la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez: *1)* protegen el revestimiento mucoso digestivo; *2)* regulan el equilibrio hidroelectrolítico; *3)* estimulan la agregación plaquetaria para mantener la hemostasia normal, y *4)* mantienen la resistencia a la trombosis en las células de la superficie endotelial vascular. La expresión de **COX-2** es por lo regular baja o indetectable, pero se incrementa sustancialmente con estimulación, con lo que se originan metabolitos importantes en la inducción del dolor y la inflamación.

La respuesta prostanoide inflamatoria inicial depende de COX-1; la COX-2 ocupa su lugar como fuente principal de prostanoides a medida que la inflamación progresa. Ambas isoformas de la COX producen prostaglandina H ($PGH_2$), la cual es el sustrato para producir prostaciclina ($PGI_2$), $PGD_2$, $PGE_2$, $PGF_{2\alpha}$ y $TXA_2$ (tromboxano). La cantidad y variedad de prostaglandinas producidas durante la inflamación depende en parte de las células presentes y de su estado de activación. Así, los mastocitos producen de manera predominante $PGD_2$; los macrófagos originan $PGE_2$ y $TXA_2$; las plaquetas constituyen la fuente principal de $TXA_2$, y las células endoteliales producen $PGI_2$. Los prostanoides afectan a la función de la célula inmunitaria al unirse a los receptores de la superficie celular acoplados a la proteína G, lo que produce la activación de varias vías de señalización en las células inmunitarias y las células residentes de los tejidos. El repertorio de los receptores de prostanoides expresado por varias células inmunitarias difiere, de manera que la respuesta funcional de dichas células puede modificarse de acuerdo con los prostanoides presentes.

***La inhibición de la COX es uno de los mecanismos mediante el cual los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se incluyen el ácido acetilsalicílico, la indometacina y el ibuprofeno, ejercen sus potentes efectos analgésicos y antiinflamatorios.*** Los AINE bloquean la formación de prostaglandinas inducida por la COX-2, y de este modo mitigan el dolor y la inflamación. Pese a ello, estos fármacos también afectan a la COX-1, lo que disminuye las funciones homeostáticas, y afecta negativamente al estómago y los riñones. Esta complicación ha llevado al desarrollo de inhibidores específicos de la COX-2.

### Leucotrienos

La sustancia de reacción lenta de la anafilaxis es un estimulante del músculo liso y un mediador de las reacciones de hipersensibilidad. En la práctica, es una mezcla de leucotrienos, la segunda familia en importancia de derivados del ácido araquidónico (fig. 2-11). La enzima 5-lipooxigenasa (5-LOX) sintetiza ácido 5-hidroxiperoxieicosatetraenoico (5-HpETE) y leucotrieno $A_4$ ($LTA_4$) a partir del ácido araquidónico; este es un precursor de otros leucotrienos. En los neutrófilos y ciertas poblaciones de macrófagos, el $LTA_4$ se metaboliza a $LTB_4$, que realiza una potente actividad quimiotáctica para los neutrófilos, monocitos y macrófagos. En otros tipos celulares, sobre todo mastocitos, basófilos y macrófagos, el $LTA_4$ se convierte en $LTC_4$ y después en $LTD_4$ y $LTE_4$. Estos tres cisteinil leucotrienos: *1)* estimulan la contracción del músculo liso; *2)* aumentan la permeabilidad vascular, y *3)* son los responsables de gran parte de los síntomas clínicos que se observan en las reacciones de tipo alérgico. Por lo tanto, desempeñan un papel clave en el desarrollo del asma. Los leucotrienos ejercen su acción a través de receptores específicos de alta afinidad que pueden llegar a ser objetivos importantes de la farmacoterapia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 66 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





| Interleucinas | Factores de crecimiento | Quimiocinas | Interferones | Citocinas proinflamatorias |
|---|---|---|---|---|
| IL-1<br>IL-6<br>IL-8<br>IL-13<br>IL-10 | GM-CSF<br>M-CSF | CC<br>CXC<br>XC<br>CX3C | IFN-α<br>IFN-β<br>IFN-γ | TNF-α |
| • Activación de células inflamatorias | • Mácrofago<br>• Actividad bactericida<br>• Función de linfocito citolítico natural y célula dentrítica | • Quimiotaxis leucocitaria<br>• Activación leucocitaria | • Antiviral<br>• Activación leucocitaria | • Fiebre<br>• Anorexia<br>• Shock<br>• Citotoxicidad<br>• Inducción citocínica<br>• Activación de células endoteliales y células de los tejidos |

**FIGURA 2-12. Citocinas importantes en la inflamación.** GM-CSF, factor estimulante de la colonia de macrófagos-granulocitos; IL, interleucina; IFN, interferón; TFN, factor de necrosis tumoral.

### Lipoxinas

Las lipoxinas, la tercera clase de derivados del ácido araquidónico, se producen en la luz vascular como consecuencia de interacciones celulares (fig. 2-11). Son eicosanoides proinflamatorios que contienen trihidrotetraeno y que se originan durante la inflamación, la ateroesclerosis y la trombosis. Varios tipos celulares sintetizan lipoxinas a partir de los leucotrienos. El $LTA_4$ que liberan los leucocitos activados está disponible para la conversión enzimática transcelular en las células adyacentes. Cuando las plaquetas se adhieren a los neutrófilos, el $LTA_4$ que liberan estos últimos es convertido por la 12-lipooxigenasa plaquetaria, que forma lipoxinas $A_4$ y $B_4$ ($LXA_4$ y $LXB_4$). Los monocitos, los eosinófilos y las células epiteliales de las vías respiratorias generan ácido 15*S*-hidroxieicosatetraenoico (15*S*-HETE), que es captado por los neutrófilos y convertido en lipoxinas a través de la 5-LOX. La activación de esta vía también puede inhibir la biosíntesis de leucotrienos y de ese modo regular todo el proceso.

El ácido acetilsalicílico inicia la biosíntesis transcelular de un grupo de lipoxinas denominado «lipoxinas desencadenadas por el ácido acetilsalicílico», o lipoxinas 15-epiméricas (15-epi-LX). Cuando el ácido acetilsalicílico se administra en presencia de mediadores inflamatorios, la COX-2 produce 15*R*-HETE. Los neutrófilos activados convierten las 15*R*-HETE en 15-epi-LX, que son mediadores lipídicos antiinflamatorios. Así, esta es otra vía en la que el ácido acetilsalicílico ejerce un efecto beneficioso.

## Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular que secretan las células

En las zonas de inflamación se producen muchas citocinas, entre las cuales destacan las interleucinas, los factores de crecimiento, los factores estimulantes de colonias, los interferones y las quimiocinas (fig. 2-12).

### Citocinas

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular secretadas por células activadas. Se producen en los lugares de lesión celular y regulan las respuestas inflamatorias, que van desde los cambios iniciales en la permeabilidad vascular hasta la resolución y restauración de la integridad hística. Las citocinas son hormonas inflamatorias que actúan de varias formas

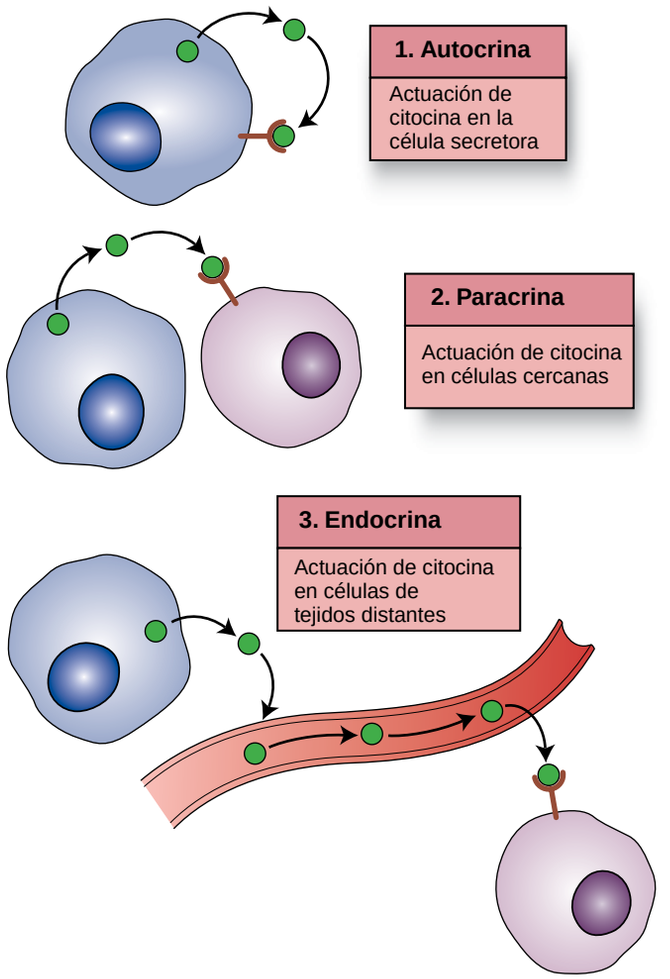



**FIGURA 2-13. Tipos de señales de citocina. 1.** La señalización autocrina se produce cuando los productos secretados actúan a través de receptores en las propias células secretoras. **2.** La señalización paracrina se produce cuando los productos secretados actúan en células cercanas. **3.** En la señalización endocrina, los productos son transportados en el sistema vascular para actuar en células distantes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 67 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



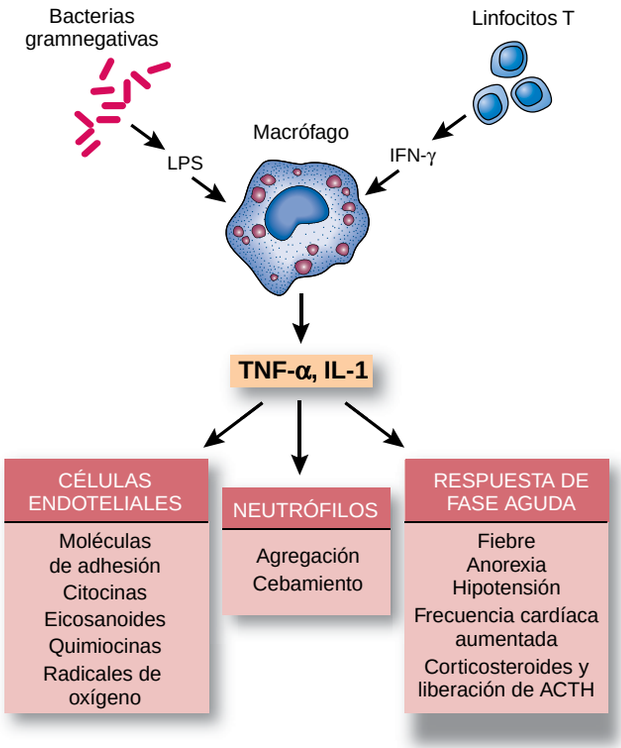



**FIGURA 2-14. Papel central de la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en la inflamación.** El lipopolisacárido (LPS) y el IFN-γ activan los macrófagos para que liberen citocinas inflamatorias, principalmente IL-1 y TNF-α, responsables de dirigir las respuestas inflamatorias local y sistémica. ACTH, corticotropina.

(fig. 2-13): **autocrina** (afectan a las células que las producen), **paracrina** (afectan a las células adyacentes) y **endocrina** (actúan a través de la corriente sanguínea en células distantes). Aunque la mayoría de las células producen citocinas, difieren en sus respectivos repertorios de citocinas.

***A través de la producción de citocinas, los macrófagos son determinantes en la estructuración de la respuesta inflamatoria hística.*** El **lipopolisacárido** (LPS), una molécula derivada de la membrana celular externa de las bacterias gramnegativas, es uno de los activadores más potentes de los macrófagos. También activa las células endoteliales y los leucocitos (fig. 2-14). El LPS se une a receptores celulares específicos de manera directa o después de unirse a una proteína sérica de unión de LPS. Esto representa un estímulo potente para la producción de TNF-α e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y otras). Las citocinas derivadas de los macrófagos modulan la adhesión de los leucocitos a la célula endotelial (TNF-α), el reclutamiento leucocitario (IL-8), la respuesta de fase aguda (IL-6, IL-1) y las funciones inmunitarias (IL-1, IL-6 e IL-12).

La IL-1 y el TNF-α, producidos por los macrófagos y otras células, son fundamentales en el desarrollo y amplificación de las respuestas inflamatorias. Estas citocinas activan las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión y liberen citocinas, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS). El TNF-α induce el cebamiento y la agregación de los neutrófilos. La IL-1 y el TNF-α se hallan también entre los mediadores de la fiebre, el catabolismo muscular, los cambios en la síntesis de las proteínas y los efectos hemodinámicos relacionados con los estados inflamatorios (fig. 2-14).

El interferón γ (IFN-γ), otro estímulo potente para la activación de los macrófagos y la producción de citocinas, es producido por un subgrupo de linfocitos T como parte de la respuesta inmunitaria (v. cap. 4). También lo sintetizan los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) durante la respuesta primaria del huésped a los agentes patógenos intracelulares (p. ej., *Listeria monocytogenes*) y ciertas infecciones virales. Los linfocitos NK migran hacia los tejidos en los espacios lesionados. Cuando se exponen a la IL-12 y al TNF-α, los linfocitos NK se activan y producen IFN-γ. Por lo tanto, existe una vía de amplificación mediante la cual los macrófagos hísticos activados producen TNF-α e IL-12, lo que estimula la producción de IFN-γ por parte de los linfocitos NK, con la estimulación subsiguiente de macrófagos adicionales.

## Las quimiocinas regulan el tráfico y la activación celular

***Hay más de 50 citocinas conocidas que participan en la inflamación e inmunidad.*** Las citocinas quimiotácticas, o quimiocinas, estimulan la activación, hematopoyesis y angiogenia. La acumulación de células inflamatorias en los lugares de lesión hística requiere su migración desde el espacio vascular hacia el tejido extravascular. Los factores quimiotácticos más importantes para los PMN son:

- C5a, derivado del complemento.
- Productos bacterianos y mitocondriales, en particular péptidos N-formilados de bajo peso molecular (como la *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina).
- Productos del metabolismo del ácido araquidónico, en especial $LTB_4$.
- Quimiocinas.

Las quimiocinas son moléculas pequeñas que ligan los receptores acoplados a la proteína G sobre las células objetivo. Estas proteínas de secreción son producidas por varios tipos celulares, ya sea de manera constitutiva o después de su inducción, y difieren ampliamente en cuanto a su acción biológica. Esta diversidad se basa en la especificidad de las células objetivo, la activación de un receptor específico y las diferencias en la señalización intracelular.

Se distinguen dos clases funcionales de quimiocinas: **quimiocinas inflamatorias** y **quimiocinas recirculantes.** Varias células hísticas, así como los propios leucocitos, producen las quimiocinas inflamatorias en respuesta a las toxinas bacterianas y a las citocinas inflamatorias (en especial, IL-1, TNF-α e IFN-γ). Estas moléculas reclutan leucocitos durante la respuesta inflamatoria del huésped. Las quimiocinas recirculantes se expresan de manera constitutiva, se regulan al alza durante los estados de enfermedad y dirigen el tráfico y la llegada de los linfocitos y las células dendríticas en el tejido linfoide durante la respuesta inmunitaria (v. cap. 4).

### Estructura y nomenclatura de quimiocinas

Las quimiocinas se sintetizan como proteínas de secreción y consisten en de unos 70 a 130 aminoácidos, con cuatro cisteínas conservadas ligadas por enlaces de disulfuro. Las dos principales subpoblaciones, denominadas quimiocinas CXC y CC (designadas de manera formal quimiocinas α y β), se distinguen por la posición de las primeras dos cisteínas, las cuales se encuentran separadas por un aminoácido (CXC) o se sitúan adyacentes una a la otra (CC). Se han identificado dos clases adicionales de quimiocinas, constituidas cada una por un solo miembro. La linfotactina tiene dos cisteínas conservadas en lugar de las cuatro habituales (XC), y la fractalina (o neurotactina) tiene tres aminoácidos entre las primeras dos cisteínas ($CX_3C$). Las quimiocinas se nombran de acuerdo con su estructura seguida por una «L» y el número de su gen (CCL1, CXCL1, etc.). Pese a ello, muchos de los nombres tradicionales de las quimiocinas siguen en uso. Los receptores de las quimiocinas se nombran de acuerdo con su estructura, «R», y un número (CCR1, CXCR1, etc.); la mayoría de los receptores reconoce más de una quimiocina y

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 68 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





la mayoría de las quimiocinas se une a más de un receptor. Las unión de las quimiocinas al receptor puede producir una actividad agonista o antagonista. De hecho, la misma quimiocina puede actuar como un agonista en un receptor y como un antagonista en otro receptor. Las combinaciones de estas actividades agonistas y antagonistas y el perfil de quimiocinas en el lugar dictan la atracción y activación de células residentes y de tipos de células inflamatorias específicas.

### Fijación y actividad de quimiocinas

Las quimiocinas funcionan como moléculas inmovilizadas o solubles, controlando la motilidad y localización de los leucocitos en los tejidos extravasculares mediante el establecimiento de un gradiente quimiotáctico. Producen dicho gradiente al unirse a los proteoglucanos de la MEC o a la superficie celular. En consecuencia, en los lugares de lesión celular persisten altas concentraciones de quimiocinas. Los receptores específicos de la superficie de los leucocitos migrantes reconocen las quimiocinas unidas a la matriz y las moléculas de adhesión asociadas, lo que desplaza a estas células a lo largo del gradiente quimiotáctico hacia el lugar dañado. Este proceso de respuesta a una sustancia quimiotáctica unida a la matriz se conoce como **haptotaxis.** Durante esta migración, la célula extiende un seudópodo hacia concentraciones de quimiocinas elevadas. Hacia el frente del seudópodo, los cambios marcados en los niveles de calcio intracelular están asociados con el ensamblaje y contracción de proteínas citoesqueléticas. Esto empuja al resto de la célula a lo largo del gradiente químico. Las quimiocinas también se despliegan sobre las células endoteliales vasculares activadas por citocinas. Este proceso puede aumentar la adhesión tardía de los leucocitos dependiente de la integrina antígeno 4, que tiene como resultado su detención firme. La variedad y combinación de los receptores de las quimiocinas sobre la superficie de las células permite una extensa variedad de funciones biológicas. Neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos comparten algunos receptores pero expresan otros de manera exclusiva. Por consiguiente, combinaciones específicas de quimiocinas pueden reclutar poblaciones celulares selectivas.

### Las quimiocinas en la enfermedad

Las quimiocinas están implicadas en una amplia variedad de enfermedades agudas y crónicas. En trastornos con un componente inflamatorio pronunciado, se expresan múltiples quimiocinas en los tejidos inflamados. Son ejemplos de ello la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la inflamación pulmonar (bronquitis crónica, asma), las enfermedades autoinmunitarias (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) y enfermedades vasculares como la ateroesclerosis.

## Las especies reactivas de oxígeno son moléculas transductoras de señales, bactericidas y citotóxicas

Las ROS son moléculas con reactividad química derivadas del oxígeno. Habitualmente se inactivan con celeridad, pero cuando se generan de manera inadecuada pueden ser tóxicas para la célula (v. caps. 1 y 5). Las ROS activan vías de transducción de señales y se combinan con proteínas, lípidos y ADN, lo cual puede conducir a la pérdida de la función celular y a la muerte de la célula. Las ROS derivadas de los leucocitos, que se liberan dentro de los fagosomas, son bactericidas. Las ROS importantes en la inflamación incluyen el superóxido ($O_2^-$), el óxido nítrico (NO o NO•), el peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) y el radical hidroxilo (OH•) (fig. 2-15).

### Superóxido

El oxígeno molecular se convierte en anión superóxido ($O_2^-$) por diversas vías: *1)* dentro de las células, el $O_2^-$ se produce de manera espontánea en la membrana mitocondrial interna; *2)* en la células endoteliales vasculares, cuando se origina por la acción de flavoenzimas como la oxidasa de xantina, la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, y *3)* en un contexto inflamatorio, los leucocitos y las células endoteliales utilizan la oxidasa del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) para producir $O_2^-$.

En las células endoteliales, la oxidasa de xantina, una enzima que metaboliza purinas, convierte la xantina y la hipoxantina en ácido úrico, y de ese modo produce $O_2^-$. Esta vía es una de las principales fuentes intracelulares de $O_2^-$ en la lesión celular mediada por los neutrófilos. Los mediadores proinflamatorios, como la elastasa leucocitaria y varias citocinas, convierten la deshidrogenasa de xantina en oxidasa de xantina activa. El $O_2^-$ intracelular interactúa con el factor nuclear κB (NFκB), lo que activa la proteína 1 (PA-1) y otras moléculas durante la transducción de señales. El $O_2^-$ es metabolizado a otros radicales libres, sobre todo OH•, que contribuye a la lesión celular propia de la inflamación.

La oxidasa del NADPH de las células fagocitarias, neutrófilos y macrófagos es un complejo enzimático que origina altas concentraciones extracelulares e intracelulares de $O_2^-$, sobre todo con función bactericida y citotóxica. Esta oxidasa utiliza el

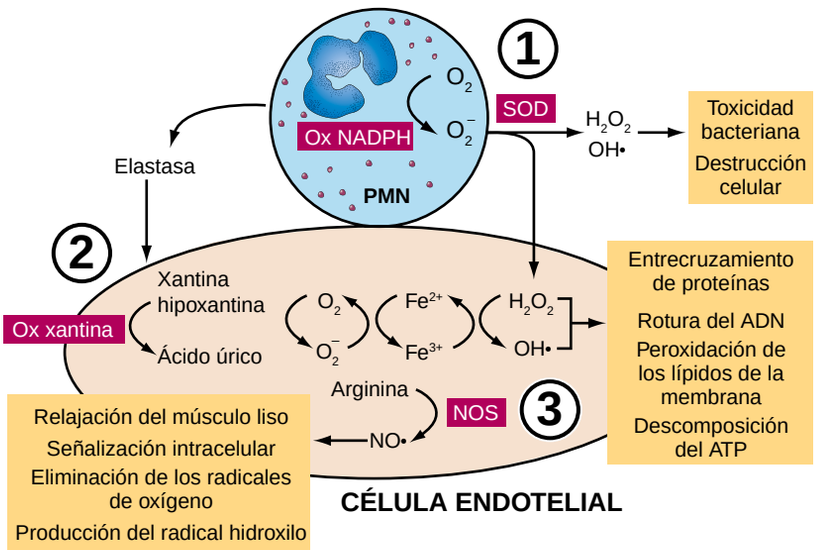



**FIGURA 2-15. Procesos bioquímicos en las interacciones entre células endoteliales y neutrófilos.** Cuando los neutrófilos establecen un contacto firme con las células endoteliales, los radicales de oxígeno y otras moléculas activas que producen ambas células interactúan. **1.** El superóxido ($O_2^-$) que origina la oxidasa de NADPH del neutrófilo (ox NADPH) se convierte en el tóxico peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) y en el radical hidroxilo (OH•). **2.** En la célula endotelial, la oxidasa de xantina (ox xantina) convierte a la xantina en ácido úrico, que termina por generar $O_2^-$ a partir de oxígeno molecular. **3.** La sintasa de óxido nítrico (NOS) origina óxido nítrico (NO•) a partir de la arginina. Las especies reactivas de oxígeno contribuyen a numerosos procesos celulares. ATP, trifosfato de adenosina; $Fe^{2+}$, ion ferroso; $Fe^{3+}$, ion férrico; PMN, leucosito polimorfonuclear.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 69 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y el NADPH como sustratos para la transferencia de electrones al oxígeno molecular. Un complejo enzimático parecido forma parte de las células endoteliales vasculares, donde produce concentraciones significativas de $O_2^-$, aunque menores.

### Óxido nítrico

La sintasa de óxido nítrico (NOS) sintetiza NO, que oxida el nitrógeno de la guanidina de la L-arginina en presencia de $O_2$. Existen tres isoformas principales de la NOS: las formas que se expresan de manera constitutiva en las **neuronas** (nNOS) y el **endotelio** (eNOS) y una isoforma **inducible** (iNOS). Las citocinas inflamatorias aumentan la expresión de iNOS, lo que origina NO intracelular y extracelular. El NO desempeña diferentes papeles en la fisiología y fisiopatología del sistema vascular, como:

- El NO generado por la eNOS actúa como el **factor de relajación derivado del endotelio,** encargado de mediar la relajación del músculo liso vascular.
- En concentraciones fisiológicas, el NO, solo y en equilibrio con el $O_2^-$, es un mensajero intracelular.
- El NO evita la adhesión y agregación plaquetarias en los lugares de lesión vascular, reduce el reclutamiento leucocitario y elimina los radicales de oxígeno.
- La producción excesiva de NO, especialmente en paralelo al $O_2^-$, genera una de las especies más reactivas y citotóxicas, el peroxinitrito ($ONOO^-$).

### Las proteínas de estrés protegen contra la lesión inflamatoria

Cuando las células se someten a condiciones de estrés, muchas sufren lesiones irreversibles y mueren. Otras pueden recibir un daño grave. Sin embargo, el tratamiento con calor leve antes de una lesión mortal proporciona tolerancia a lesiones sucesivas (v. cap. 1). Este fenómeno refleja la expresión aumentada de la familia del shock por calor de las proteínas de estrés (Hsp, *shock family of stress proteins*). Las proteínas de estrés pertenecen a familias multigénicas y se nombran de acuerdo con el tamaño molecular, por ejemplo, Hsp-27, Hsp-70 y Hsp-90. Los diversos tipos de estrés las regulan al alza, como el estrés oxidativo/isquémico y la inflamación, y proporcionan protección durante la sepsis y el estrés metabólico. El daño proteínico y las proteínas mal plegadas son denominadores comunes en la lesión y la enfermedad (v. cap. 1). Las Hsp participan en la protección contra muchos tipos de estrés no mortal, donde actúan como chaperonas moleculares e incrementan la expresión proteínica al aumentar el plegamiento de las proteínas nacientes y prevenir el mal plegamiento. Las funciones potenciales de las proteínas de estrés incluyen la supresión de las citocinas proinflamatorias y de la oxidasa de NADPH, el incremento de la citoprotección que suministra el óxido nítrico y el aumento de la síntesis de colágeno.

### Las neurocininas enlazan los sistemas endocrino, nervioso e inmunitario

La familia de péptidos de las neurocininas incluye la sustancia P (SP) y las neurocininas A (NCA) y B (NCB). Estos péptidos se distribuyen a través de los sistemas nerviosos central y periférico y representan un enlace entre los sistemas endocrino, nervioso e inmunitario. Estos péptidos guardan relación con un amplio espectro de procesos biológicos, como la extravasación de las proteínas plasmáticas y el edema, la vasodilatación, la contracción y relajación del músculo liso, la secreción salival, la contracción de las vías aéreas y la transmisión de respuestas nociceptivas. Ya en 1876, Stricker notó una relación entre nervios aferentes sensoriales e inflamación. ***La lesión de las terminales nerviosas durante la inflamación provoca un aumento de las neurocininas, lo que estimula la producción de mediadores inflamatorios, como la histamina, el NO y las cininas.*** La activación de cuando menos tres clases de receptores —NC1, NC2 y NC3—, que se encuentran ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, media la acción de las neurocininas. El sistema de la neurocinina se relaciona con la inflamación en los siguientes escenarios:

- **Formación de edema:** la SP, la NCA y la NCB provocan el edema al facilitar la liberación de histamina y serotonina por los mastocitos.
- **Lesión térmica:** la SP y la NCA causan edema después de que se produzca la lesión térmica.
- **Artritis:** la SP presenta una amplia distribución en los nervios articulares, y aumenta la permeabilidad vascular. La SP y la NCA modulan la actividad de las células inflamatorias e inmunitarias.
- **Inflamación de la vía aérea:** la SP y la NCA están implicadas en la broncoconstricción, el edema mucoso, la adhesión y la activación leucocitarias y el incremento de la permeabilidad vascular.

## MEDIADORES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

***Las interacciones entre las células y la MEC regulan las respuestas de los tejidos a la inflamación.*** El medio ambiente extracelular consiste en una matriz macromolecular específica para cada tejido. Durante la lesión, las células inflamatorias residentes interactúan con la MEC y usan esta estructura para migrar a lo largo del gradiente de las quimiocinas. El colágeno, las fibras elásticas, las proteínas de la membrana basal, las glucoproteínas y los proteoglucanos se hallan entre las macromoléculas estructurales de los mediadores de la MEC (v. cap. 3). Las proteínas de la matriz celular son macromoléculas secretadas que se enlazan a células de la MEC o que interrumpen las interacciones entre células y MEC. Las citocinas y los factores de crecimiento influyen en las asociaciones entre células, MEC y proteínas de la matriz celular (fig. 2-16). Entre estas proteínas se reconocen:

- La **proteína ácida secretada y rica en cisteína** es una glucoproteína multifuncional que organiza los componentes de la MEC y modula la actividad de los factores de crecimiento. Afecta a la proliferación, migración y diferenciación celular, y es antiadherente, en especial con las células endoteliales.
- Las **trombospondinas** son glucoproteínas secretadas que modulan las interacciones entre células y matriz, influyen en la agregación plaquetaria y apoyan la quimiotaxis y adhesión de los neutrófilos.
- Las **tenascinas C, X** y **R** son proteínas antiadherentes que se expresan durante el desarrollo, el daño hístico y la curación de la herida.

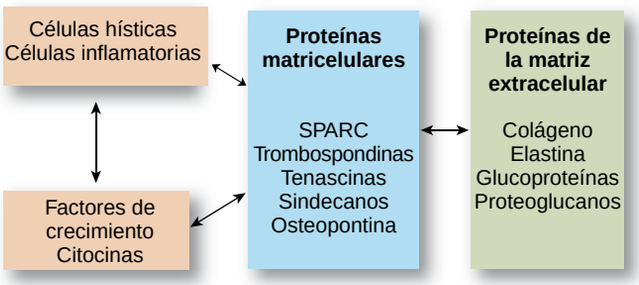



**FIGURA 2-16. Relación dinámica que asocia células, mediadores solubles y proteínas matricelulares con la matriz extracelular.** SPARC, proteína ácida secretada y rica en cisteína.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 70 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





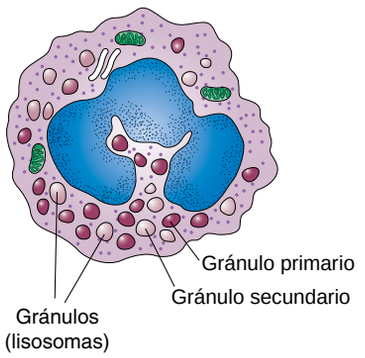
- Los **sindecanos** son proteoglucanos de sulfato de heparano que intervienen en la coagulación, la señalización de factores de crecimiento, la adhesión celular a la MEC y en la tumorogénesis.
- La **osteopontina** es una glucoproteína fosforilada importante en la mineralización ósea. También: *1)* media en las interacciones entre célula y matriz; *2)* activa la señalización celular (en particular en los linfocitos T); *3)* es quimiotáctica de los leucocitos y refuerza su adhesión, y *4)* tiene efectos antiinflamatorios a través de la regulación funcional de los macrófagos.

## CÉLULAS INFLAMATORIAS

Los leucocitos son el principal componente celular de la respuesta inflamatoria; incluyen neutrófilos, linfocitos T y B, monocitos, macrófagos, eosinófilos, mastocitos y basófilos. Cada uno de estos tipos celulares desempeña funciones específicas, que pueden variar y superponerse a medida que la inflamación progresa. ***Las células inflamatorias y las células residentes de los tejidos interactúan entre sí continuamente durante la inflamación.***

### Neutrófilos

El PMN predomina en la inflamación aguda. Los PMN se almacenan en la médula ósea, circulan en la sangre y se acumulan con celeridad en el lugar de la lesión o la infección (figs. 2-17 A y 2-18). Tienen citoplasma granulado y un núcleo con 2-4 lóbulos. Los receptores de los neutrófilos reconocen la porción Fc de la IgG y la IgM; los componentes del complemento C5a, C3b e iC3b; los metabolitos del ácido araquidónico; los factores




**A**

**NEUTRÓFILO POLIMORFONUCLEAR**

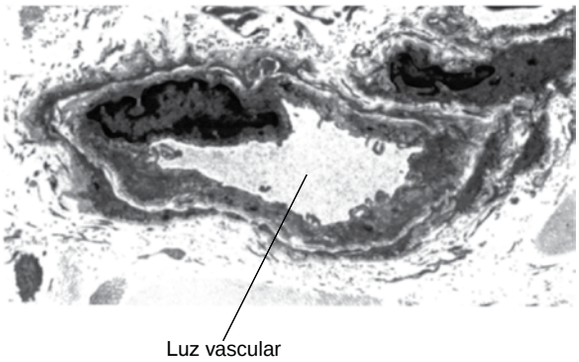
**CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES**
- Central en la inflamación aguda
- Fagocitosis de microorganismos y detritos hísticos
- Media la lesión hística

**MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS**
- Metabolitos reactivos de oxígeno
- Contenido de los gránulos lisosómicos

**Gránulos primarios**
Mieloperoxidasa
Lisozima
Defensinas
Proteína bactericida y que incrementa la permeabilidad
Elastasa
Catepsinas proteasa 3
Glucuronidasa
Manosidasa
Fosfolipasa $A_2$

**Gránulos secundarios**
Lisozima
Lactoferrina
Colagenasa
Activador del complemento
Fosfolipasa $A_2$
CD11b/CD18
CD11c/CD18
Laminina

**Gránulos terciarios**
Gelatinasa
Activador del plasminógeno
Catepsinas
Glucuronidasa
Manosidasa

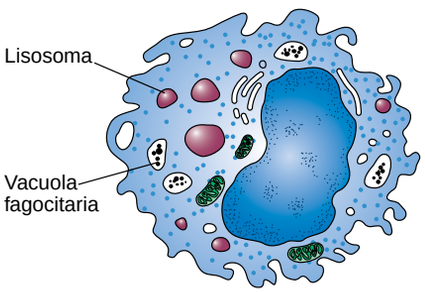



**B**

**CÉLULA ENDOTELIAL**

**CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES**
- Mantiene la integridad vascular
- Regula la agregación plaquetaria
- Regula la contracción y relajación muscular
- Media el reclutamiento leucocitario en la inflamación

**MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS**
- Factor de von Willebrand
- Óxido nítrico
- Endotelinas
- Prostanoides




**C**

**MONOCITO/MACRÓFAGO**

**CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES**
- Regula las respuestas inflamatorias aguda y crónica
- Regula la vía de la coagulación/fibrinolítica
- Regula la respuesta inmunitaria (v. cap. 4)

**MEDIADORES PRIMARIOS DE LA INFLAMACIÓN**
- Enzimas
- Proteínas
- Proteínas del complemento
- Quimiocinas
- Citocinas
- Especies reactivas de oxígeno
- Antioxidantes
- Factores de coagulación
- Lípidos bioactivos

**FIGURA 2-17. Células de la inflamación: morfología y función. A.** Neutrófilo. **B.** Célula endotelial. **C.** Monocito/macrófago.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 71 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



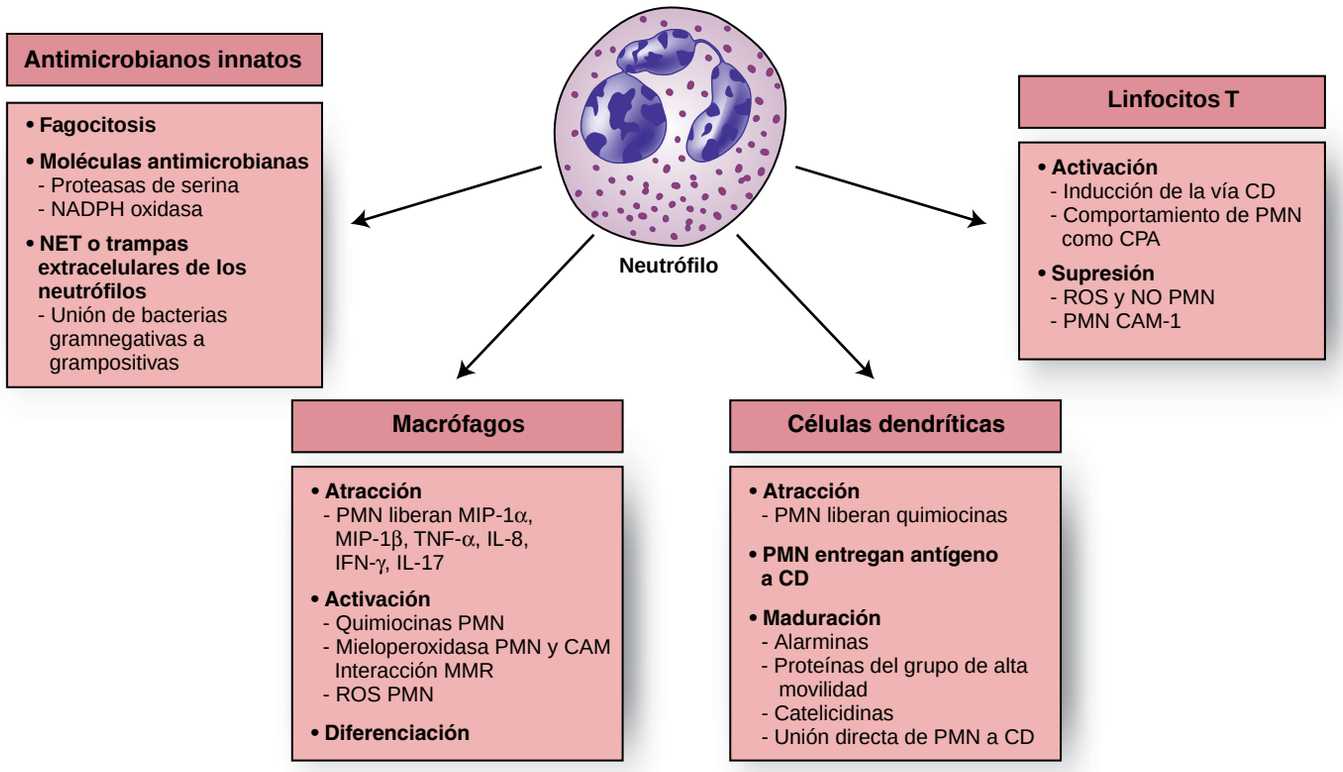



**FIGURA 2-18. Funciones efectoras de los neutrófilos.** CAM, complejo de ataque a la membrana; CPA, célula presentadora de antígenos; IFN, interferón; IL, interleucina; PMN, neutrófilos polimorfonuclear; ROS, especies reactivas de oxígeno; TNF, factor de necrosis tumoral.

quimiotácticos, y las citocinas. En los tejidos, los PMN fagocitan los microbios invasores y el tejido muerto y luego sufren apoptosis, en gran parte durante la fase de resolución de la inflamación aguda. Exhiben NETosis (v. cap. 1), un mecanismo único para atrapar y destruir a los invasores microbianos, al mismo tiempo que ellos también mueren. Además de las propiedades microbicidas y proinflamatorias, los PMN afectan a las células dendríticas, linfocitos T y macrófagos.

## Células endoteliales

Las células endoteliales, una monocapa de células que reviste los vasos sanguíneos, ayudan a separar el espacio intravascular del extravascular. Producen agentes antiplaquetarios y antitrombóticos que mantienen la permeabilidad de los vasos sanguíneos, y también vasodilatadores y vasoconstrictores que regulan el tono vascular. La lesión de la pared vascular interrumpe la barrera endotelial y la expone a las señales procoagulantes locales (fig. 2-17 B).

Las células endoteliales son guardianes del reclutamiento celular inflamatorio: pueden facilitar o inhibir la perfusión en los tejidos y la entrada de células inflamatorias. Los agentes inflamatorios como la bradicinina y la histamina, las endotoxinas y las citocinas inducen a las células endoteliales a exhibir las moléculas de adhesión que fijan y activan los leucocitos, a presentar las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I y II y a producir mediadores vasoactivos e inflamatorios determinantes. Entre estos mediadores se incluyen los siguientes:

- **Óxido nítrico** (NO): el NO es un gas vasodilatador de bajo peso molecular que inhibe la agregación plaquetaria, regula el tono vascular al estimular la relajación del músculo liso y reacciona con las ROS para crear especies radicales muy reactivas (v. anteriormente).
- **Endotelinas:** las endotelinas 1, 2 y 3 son péptidos de bajo peso molecular que producen las células endoteliales. Se trata de agentes vasoconstrictores y de presión potentes que inducen la vasoconstricción prolongada del músculo liso vascular.
- **Factores constrictores derivados del ácido araquidónico:** los radicales de oxígeno que origina la actividad de hidroperoxidasa de la ciclooxigenasa y los prostanoides, como el $TXA_2$ y la $PGH_2$, inducen la contracción del músculo liso.
- **Factores relajantes derivados del ácido araquidónico:** el oponente biológico del $TXA_2$, la $PGI_2$, inhibe la agregación plaquetaria y causa vasodilatación.
- **Citocinas:** las células endoteliales activadas producen IL-1, IL-6, TNF-α y otras citocinas inflamatorias.
- **Anticoagulantes:** las moléculas heparinoides y la trombomodulina inactivan la cascada de la coagulación (v. caps. 16 y 26).
- **Factores fibrinolíticos:** el activador del plasminógeno de tipo hístico promueve la actividad fibrinolítica.
- **Agentes protrombóticos:** el factor de von Willebrand facilita la adhesión de las plaquetas, y el factor hístico activa la cascada de la coagulación extrínseca.

## Monocitos/macrófagos

Los monocitos circulantes (fig. 2-17 C) son células que derivan de la médula ósea con un núcleo unilobulado o en forma de riñón. Pueden salir de la circulación para migrar a los tejidos, donde se vuelven macrófagos que se acumulan en sitios de inflamación aguda y eliminan a los patógenos, residuos celulares y células apoptóticas. En respuesta a los mediadores inflamatorios, se acumulan en sitios de inflamación aguda, donde atrapan y procesan los microbios. Los monocitos/macrófagos producen potentes mediadores flogísticos que influyen la iniciación, progresión y resolución de respuestas de inflamación aguda. También tienen un papel fundamental en la regulación de la progresión y el mantenimiento de la inflamación crónica. Los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 72 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





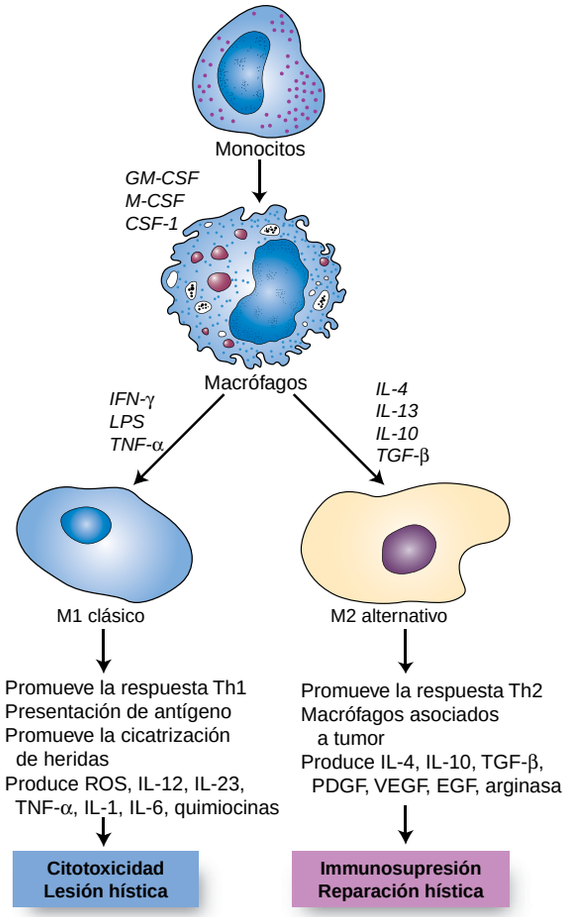



**FIGURA 2-19. Estado de activación de macrófagos.** EGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; IFN, interferón; IL, interleucina; LPS, lipopolisacáridos; ROS, especies reactivas de oxígeno; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.

macrófagos responden al estímulo inflamatorio por fagocitosis de los restos celulares y los microorganismos, quimiotaxis, procesamiento y presentación de los antígenos y secreción de factores inmunomoduladores. Un amplio repertorio de receptores superficiales media esas diferentes funciones de los macrófagos. Algunos receptores inmunitarios son específicos de los macrófagos, pero otros son compartidos con los PMN y los linfocitos.

Los macrófagos activados de forma clásica (figs. 2-19 y 2-20) son conducidos por IFN-γ, IFN-α y LPS para promover respuestas proinflamatorias y liberar ROS y citocinas de respuesta inmunitaria. Alternativamente, los macrófagos activados responden a IL-4 e IL-3 para ayudar a eliminar las infecciones por parásitos. Los macrófagos también responden a citocinas como IL-10 y al factor de crecimiento transformante β (TGF-β) para promover la resolución de la inflamación o cambiar las respuestas inflamatorias agudas a crónicas.

Al igual que los PMN, los macrófagos son fagocitos e, igual que las células dendríticas, son cruciales para el procesamiento y la presentación de los antígenos. Los miembros de este sistema mononuclear de fagocitos tienen diversidad funcional e incluyen a los macrófagos de la médula ósea, los macrófagos alveolares (pulmón) las células de Kupffer (hígado), las células microgliales (sistema nervioso central), las células de Langerhans (piel), las células mesangiales (riñón) y los macrófagos hísticos en todo el cuerpo. Los macrófagos asociados con los tumores pueden reconocer y lisar las células tumorales.

## Células dendríticas

Las células dendríticas derivan de progenitores de la médula ósea, circulan en la sangre como precursores inmaduros y después se distribuyen extensamente por los tejidos, donde se diferencian. Estas células presentadoras de antígenos de alta eficiencia estimulan los linfocitos T vírgenes. Los antígenos se unen al complejo principal de histocompatibilidad clase II sobre células dendríticas y se presentan a los linfocitos, que a continuación se activan (v. cap. 4).

## Mastocitos y basófilos

Los basófilos (fig. 2-21 A) son los leucocitos menos habituales en la sangre y pueden migrar hacia el tejido para participar en

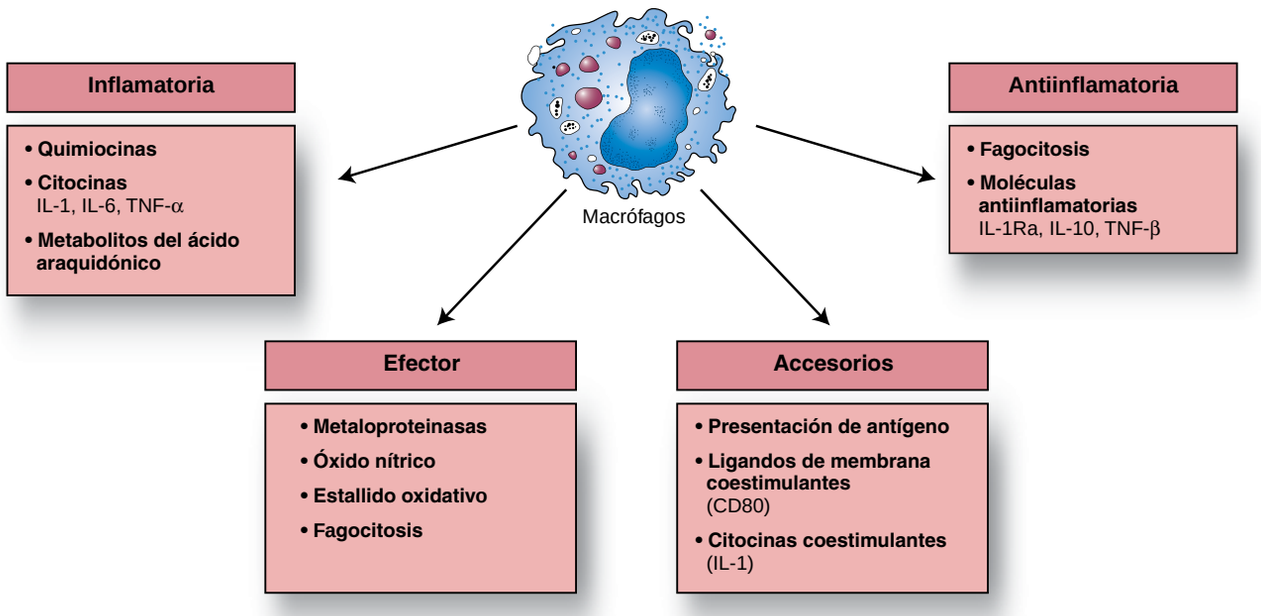


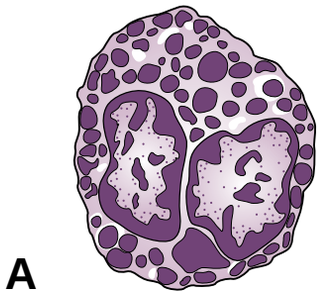

**FIGURA 2-20. Funciones efectoras de los macrófagos.** IL, interleucinas; TNF, factor de necrosis tumoral.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 73 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



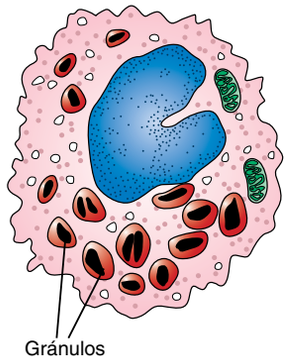


A

### MASTOCITOS (BASÓFILOS)*

**CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES**
- Se une a moléculas de IgE
- Contiene gránulos electrodensos

**MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS**
- Histamina
- Leucotrienos (LTC, LTD, LTE)
- Factor activador plaquetario
- Factores quimiotácticos de eosinófilos
- Citocinas (p. ej., TNF, IL-4)

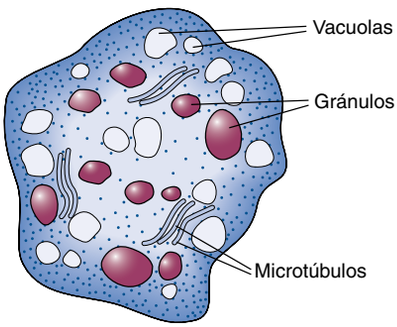



B

### EOSINÓFILOS

**CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES**
- Se relacionan con:
  - Reacciones alérgicas
  - Reacciones inflamatorias relacionadas con parásitos
  - Inflamación crónica
- Modulan las reacciones mediadas por los mastocitos

**MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS**
- Metabolitos reactivos de oxígeno
- Enzimas de los gránulos lisosómicos (gránulos cristaloides primarios)
  - Proteína básica principal
  - Proteína catiónica eosinófila
  - Peroxidasa eosinófila
  - Fosfata ácida
  - Glucuronidasa β
  - Arilsulfatasa B
  - Histaminasa
- Fosfolipasa D
- Prostaglandinas de la serie E
- Citocinas




C

### PLAQUETAS

**CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES**
- Trombosis: promueven la formación del coágulo
- Regulan la permeabilidad
- Regulan la respuesta proliferativa de las células mesenquimatosas

**MEDIADORES INFLAMATORIOS PRIMARIOS**
- Gránulos densos
  - Serotonina
  - $Ca^{2+}$
  - Difosfato de adenosina
- Gránulos α
  - Proteínas catiónicas
  - Fibrinógeno y proteínas de la coagulación
  - Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- Lisosomas
  - Hidrolasas ácidas
- Tromboxano $A_2$

**FIGURA 2-21. Más células de la inflamación: morfología y función. A.** Mastocito/basófilo. **B.** Eosinófilo. **C.** Plaqueta. * Es importante aclarar que los mastocitos y los basófilos son células diferentes. Ambos provienen de la médula ósea y cuentan con elementos celulares muy similares (principalmente la histamina), pero existe una gran diferencia morfológica: los basófilos son de núcleo polimórfico, mientras que los mastocitos presentan un núcleo bien definido.

respuestas inmunitarias. Los mastocitos funcionan de manera similar, tienen una larga vida y habitan en todos los tejidos de soporte. Desempeñan un papel importante en la regulación de la permeabilidad vascular y el tono del músculo liso bronquial, en particular en las reacciones de hipersensibilidad alérgicas (v. cap. 4). Los mastocitos se encuentran en los tejidos conjuntivos y especialmente en las superficies mucosas del pulmón y gastrointestinal, la dermis y la microvasculatura.

Los mastocitos granulados y los basófilos contienen receptores para la IgE en la superficie celular. Cuando los mastocitos o los basófilos sensibilizados con la IgE reciben el estímulo de un antígeno, de agonistas físicos (como el frío o un traumatismo) o de proteínas catiónicas, secretan los mediadores inflamatorios que residen en sus densos gránulos citoplasmáticos en los tejidos extracelulares. Estos gránulos contienen mucopolisacáridos ácidos (como la heparina), proteasas de serina, mediadores quimiotácticos para los neutrófilos y los eosinófilos, e histamina, un mediador principal de la incrementada permeabilidad vascular inicial. La histamina se une a receptores específicos $H_1$ de la pared vascular, con lo que provoca la contracción celular endotelial, la formación de brechas y un edema, un efecto que se puede inhibir farmacológicamente mediante antagonistas del receptor $H_1$. La estimulación de los mastocitos y los basófilos también puede llevar a la liberación de productos del metabolismo del ácido araquidónico ($LTC_4$, $LTD_4$ y $LTE_4$) y de citocinas, como el TNF-α y la IL-4.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 74 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





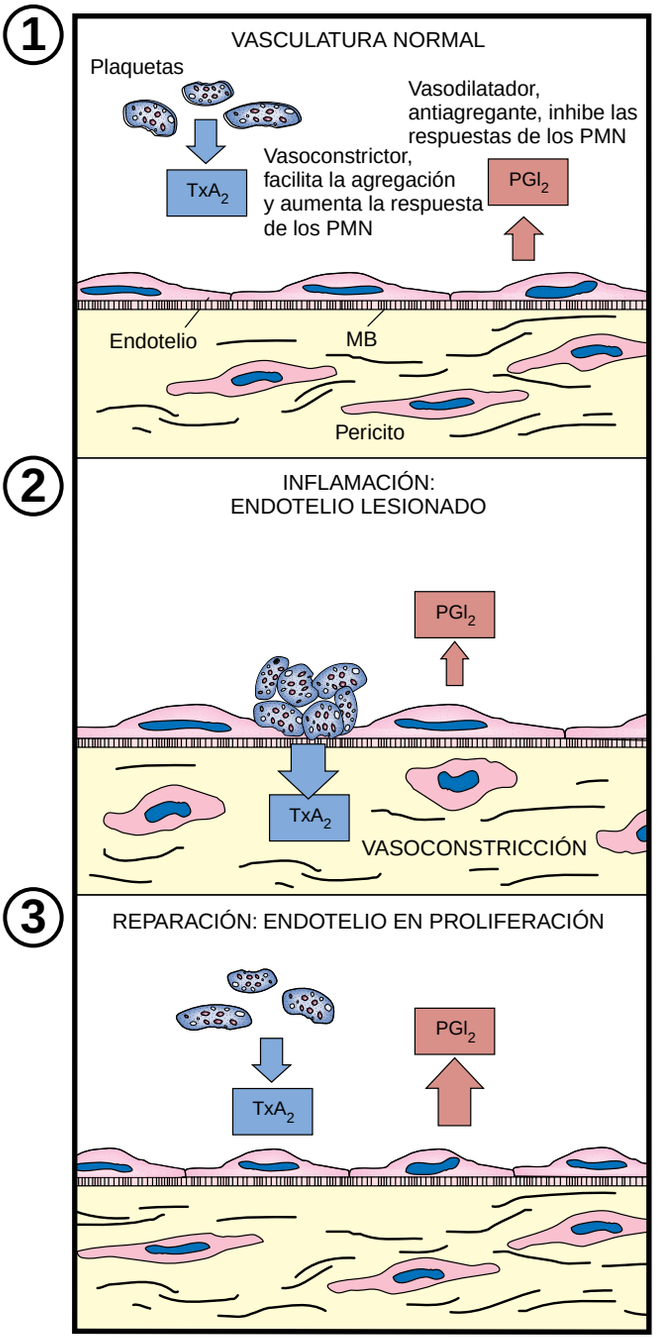
### Eosinófilos

Los eosinófilos (fig. 2-21 B) circulan en la sangre y se reclutan para los tejidos de manera similar a lo que sucede con los PMN. Suelen verse en las reacciones mediadas por la IgE, como la alergia y el asma. Los eosinófilos contienen leucotrienos y FAP, así como fosfatasa ácida y peroxidasa. Expresan receptores para la IgA y presentan gránulos grandes que contienen la proteína básica principal eosinófila, ambas con un papel activo en la defensa contra los parásitos (v. cap. 4).

### Plaquetas

Las plaquetas (fig. 2-21 C) desempeñan un papel esencial en la homeostasis normal y en la iniciación y regulación de la formación del coágulo (v. cap. 26). Son fuentes de mediadores inflamatorios, entre los que se incluyen potentes sustancias vasoactivas y factores del crecimiento que modulan la proliferación de las células mesenquimatosas. Son pequeñas (con un tamaño medio de 2 µm de diámetro), carecen de núcleo y contienen tres clases diferentes de componentes: *1)* **gránulos densos,** ricos en serotonina, histamina, calcio y difosfato de adenosina; *2)* **gránulos α,** que contienen fibrinógeno, proteínas de la coagulación, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y otros péptidos y proteínas, y *3)* **lisosomas,** los cuales secuestran hidrolasas ácidas.

Las plaquetas se adhieren, agregan y desgranulan cuando hacen contacto con el colágeno fibrilar (p. ej., después de una lesión vascular que expone proteínas de la matriz intersticial) o la trombina (después de que se active el sistema de la coagulación) (fig. 2-22). La desgranulación se acompaña de la liberación de serotonina (5-hidroxitriptamina), la cual, como la histamina, aumen-



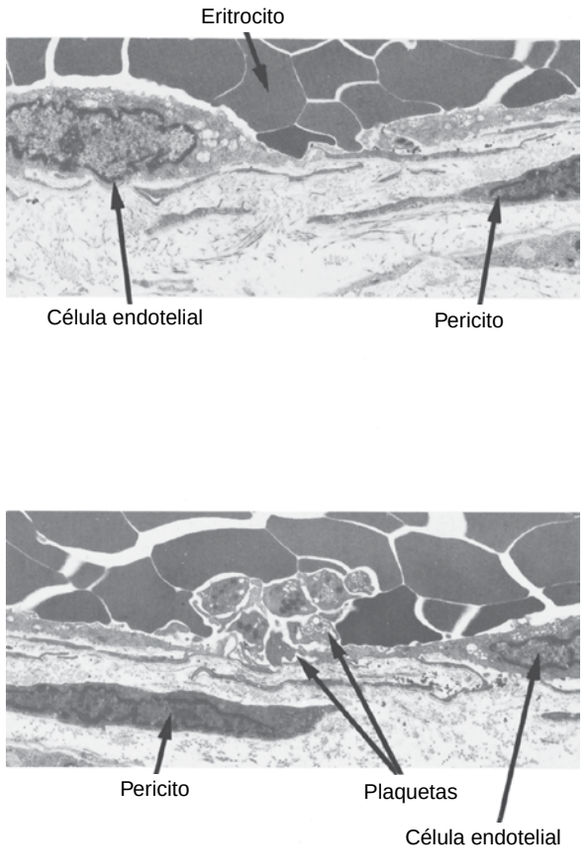




**FIGURA 2-22. Regulación de las interacciones entre plaquetas y células endoteliales mediante el tromboxano $A_2$ ($TXA_2$) y la prostaglandina $I_2$ ($PGI_2$). 1.** $TXA_2$ derivado de las plaquetas y $PGI_2$ derivada del endotelio mantienen el equilibrio entre la vasodilatación y la vasoconstricción. **2.** Durante la inflamación, el equilibrio normal se desplaza hacia la vasoconstricción, aumento de permeabilidad vascular, agregado plaquetario y respuestas de neutrófilos polimorfonucleares (PMN). **3.** Durante la reparación, predominan los efectos de la prostaglandina, inhibiendo las respuestas de PMN y promoviendo un riego sanguíneo normal. MB, membrana basal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 75 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



ta directamente la permeabilidad vascular. Además, el metabolito $TXA_2$ del ácido araquidónico producido por las plaquetas cumple un papel decisivo en la segunda ola de la agregación plaquetaria e influye en la constricción del músculo liso. Una vez que se activan las plaquetas, al igual que las células fagocitarias, secretan proteínas catiónicas que neutralizan las cargas negativas del endotelio y promueven el aumento de la permeabilidad.

## RECLUTAMIENTO LEUCOCITARIO EN LA INFLAMACIÓN AGUDA

Una característica fundamental de la inflamación es la acumulación de leucocitos, en particular PMN, en los tejidos afectados. El reclutamiento rápido requiere una respuesta orquestada por factores quimioatrayentes que inducen la migración dirigida de las células. En varios modelos de reclutamiento de neutrófilos, los mediadores lipídicos, los eicosanoides (como $LTB_4$ interactuando con el receptor neutrófilo BLT1), las proteínas séricas (productos complemento C3a, C5a, citocinas) y las quimiocinas funcionan secuencialmente para lograr respuestas óptimas (fig. 2-23). Una variación de estímulo inflamatorio, que incluye citocinas proinflamatorias, endotoxinas bacterianas y proteínas virales, estimula las células endoteliales, lo cual resulta en la pérdida de la función de barrera y el reclutamiento de leucocitos. Los leucocitos se adhieren al endotelio vascular y se activan durante el proceso. Luego se aplanan y migran desde la vasculatura, a través de la capa de células endoteliales, hacia los tejidos circundantes. En el tejido extravascular, los PMN ingieren el material extraño, los microbios y el tejido muerto (fig. 2-24).

### La adhesión de los leucocitos al endotelio refleja la interacción de moléculas de adhesión complementarias

El reclutamiento leucocitario hacia las vénulas poscapilares es un proceso de múltiples pasos que comienza con la expresión alterada de la adhesión molecular de células endoteliales. Después los leucocitos se unen a la selección de células endoteliales,

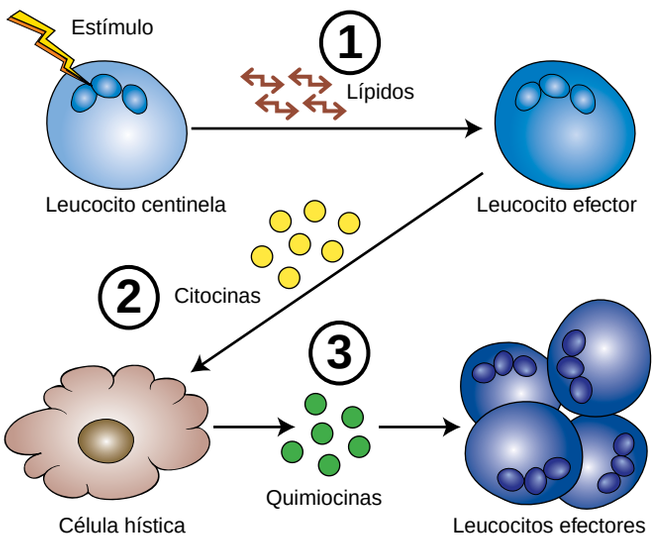



**FIGURA 2-23. Esquema de iniciación orquestada de respuestas inflamatorias. 1.** Lípidos mediadores (eicosanoides) son liberados de las células activadas, y dan lugar a un temprano reclutamiento de células de la medula ósea hacia el sistema vascular. **2.** Las citocinas proinflamatorias activan células residentes del tejido, que a su vez **(3)** liberan quimiocinas para amplificar el reclutamiento celular inflamatorio.

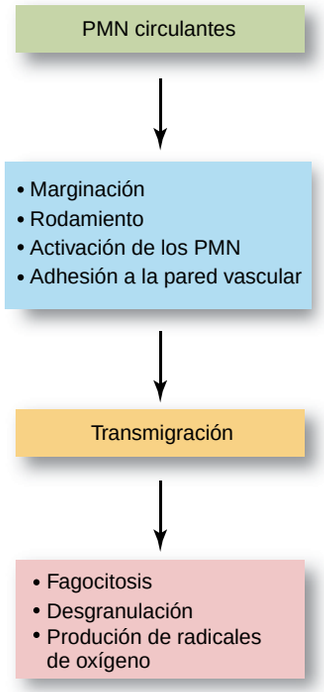



**FIGURA 2-24. Reclutamiento y activación leucocitarios.** PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

que se redistribuyen a las superficies celulares durante la activación. Este proceso, denominado **atracción**, lentifica los leucocitos en el flujo sanguíneo (figs. 2-25 y 2-26). A continuación, los leucocitos se mueven a lo largo de la superficie de las células endoteliales vasculares con un movimiento saltatorio que se designa **rodamiento.** Los PMN se activan debido a la proximidad del endotelio y a raíz de los mediadores inflamatorios, y se adhieren con firmeza a las moléculas de adhesión intercelular (ICAM, *intercellular adhesion molecules*) del endotelio **(paro leucocitario).** A medida que las células endoteliales se separan, los leucocitos **transmigran** a través de la pared vascular y, bajo la influencia de los factores quimiotácticos, acceden al espacio lesionado.

Los episodios de reclutamiento de leucocitos están regulados por una distribución temporal y espacial de fuerzas. Los efectos inflamatorios a favor y en contra de los microentornos de tejidos saludables y enfermos incluyen:

1. Mediadores inflamatorios que estimulan secuencialmente las células residentes de los tejidos, incluyendo células vasculares endoteliales; citocinas proinflamatorias que regulan al alza las moléculas endoteliales de adhesión celular; y citocinas antiinflamatorias como TGF-β que regulan a la baja a estas mismas moléculas de adhesión, así como citocinas proinflamatorias.
2. Los factores quimiotácticos, que atraen leucocitos a lo largo de un gradiente químico hacia el sitio de la lesión (fig. 2-25).
3. Expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales vasculares, que se unen con moléculas recíprocas en las superficies de los leucocitos circulantes. Las células endoteliales son activadas por exposición a citocinas proinflamatorias y a péptidos vasoactivos, y por patrones de flujo sanguíneo, como flujo turbulento o puro esfuerzo de estrés oscilatorio. Las vías de señalización de NFκB y c-Jun N-terminal cinasa-AP-1 (JNK-AP-1) producen un fenotipo proadhesivo, con una creciente transcripción de genes proinflamatorios y un aumento en la expresión de moléculas de adhesión celular. Las fuerzas antiadhesivas antagonistas incluyen el estrés

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 76 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





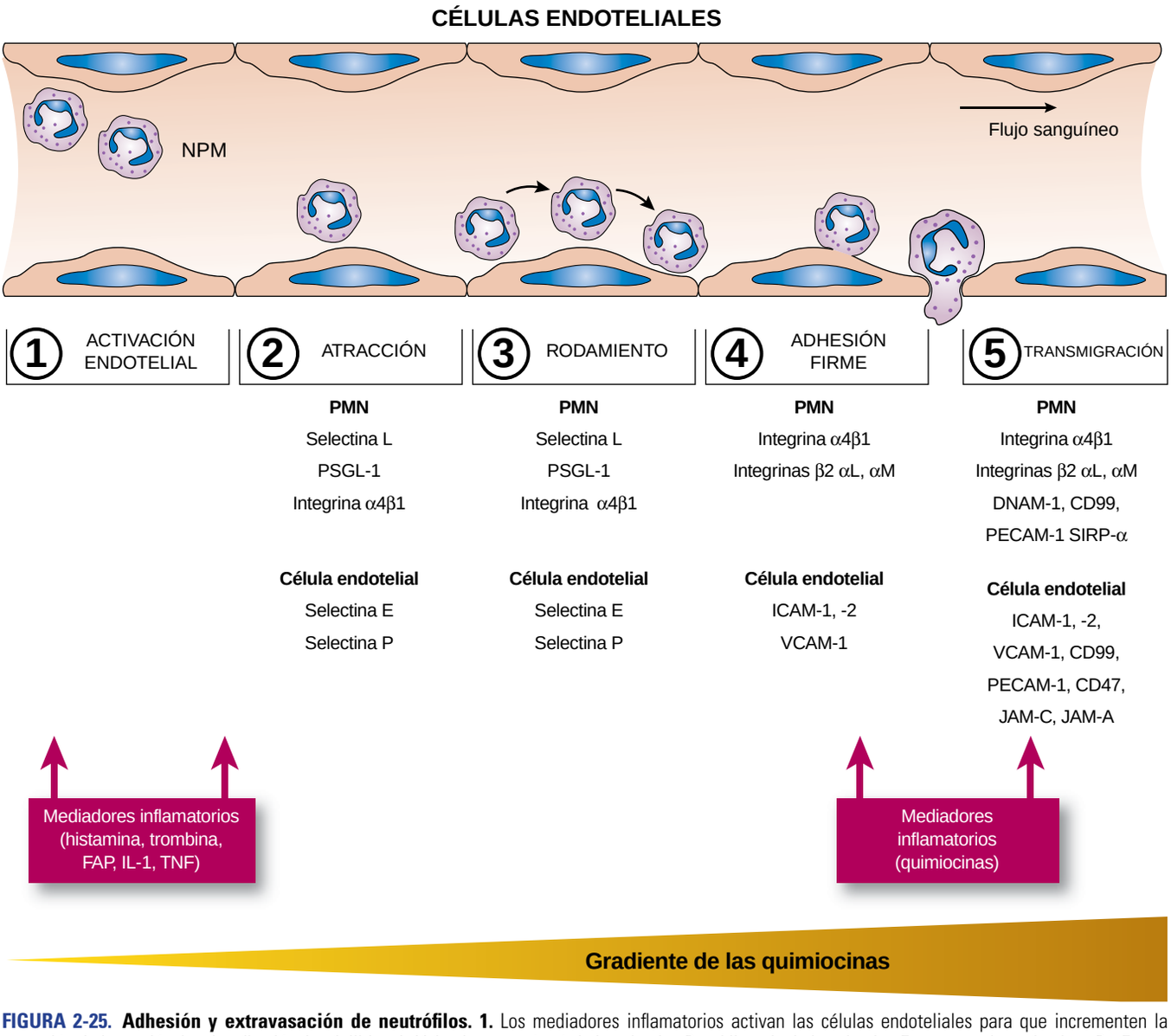



**FIGURA 2-25. Adhesión y extravasación de neutrófilos. 1.** Los mediadores inflamatorios activan las células endoteliales para que incrementen la expresión de las moléculas de adhesión. La sialil-Lewis X, la glucoproteína 1 de la selectina P y el ligando de la selectina E se unen a las selectinas P y E para facilitar **(2)** la atracción y **(3)** el rodamiento de los neutrófilos. Las integrinas aumentadas sobre los neutrófilos activados se unen a la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) de las células endoteliales para formar **(4)** una adhesión firme. **5.** Las adhesiones a las células endoteliales se liberan una a una, lo que posibilita que los neutrófilos pasen entre las células separadas para entrar en el tejido. CE, célula endotelial; IL, interleucina; FAP, factor de activación plaquetario; PECAM-1, molécula de adhesión a la plaqueta de la célula endotelial 1; PMN, neutrófilo polimorfonuclear; TNF, factor de necrosis tumoral.

fisiológico laminar y la expresión de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas. Estas fuerzas disparan la producción de superóxido dismutasa y NO, reduciendo así el $O_2^-$ y el estrés oxidativo, lo que inhibe la expresión de citocina proinflamatoria y suprime la formación de moléculas de adhesión específicas (fig. 2-26).

## Moléculas de adhesión

En el reclutamiento leucocitario participan cuatro familias de moléculas de adhesión: selectinas, adresinas, integrinas e inmunoglobulinas (fig. 2-27).

### Selectinas

La familia de la selectina incluye la selectina P, la selectina E y la selectina L, que se expresan en las superficies plaquetarias, endoteliales y leucocitarias, respectivamente. Las selectinas comparten una estructura molecular similar, que incluye una cadena de glucoproteínas transmembrana con un dominio extracelular unido a la lectina. Esta lectina dependiente del calcio o tipo C se une a los oligosacáridos sialilados, en particular la fracción sialil-Lewis X de las adresinas, cuya unión permite la rápida adhesión celular y rodamiento.

La **selectina P** (CD62P, GMP-140, PADGEM) se preforma y almacena dentro de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos α de las plaquetas. Bajo la estimulación con histamina, trombina o citocinas inflamatorias específicas, la selectina P se transporta con rapidez a la superficie celular, donde se une a la sialil-Lewis X de las superficies leucocitarias. La selectina P preformada puede liberarse con rapidez hacia la superficie celular, lo que permite la pronta interacción adherente entre las células endoteliales y los leucocitos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 77 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



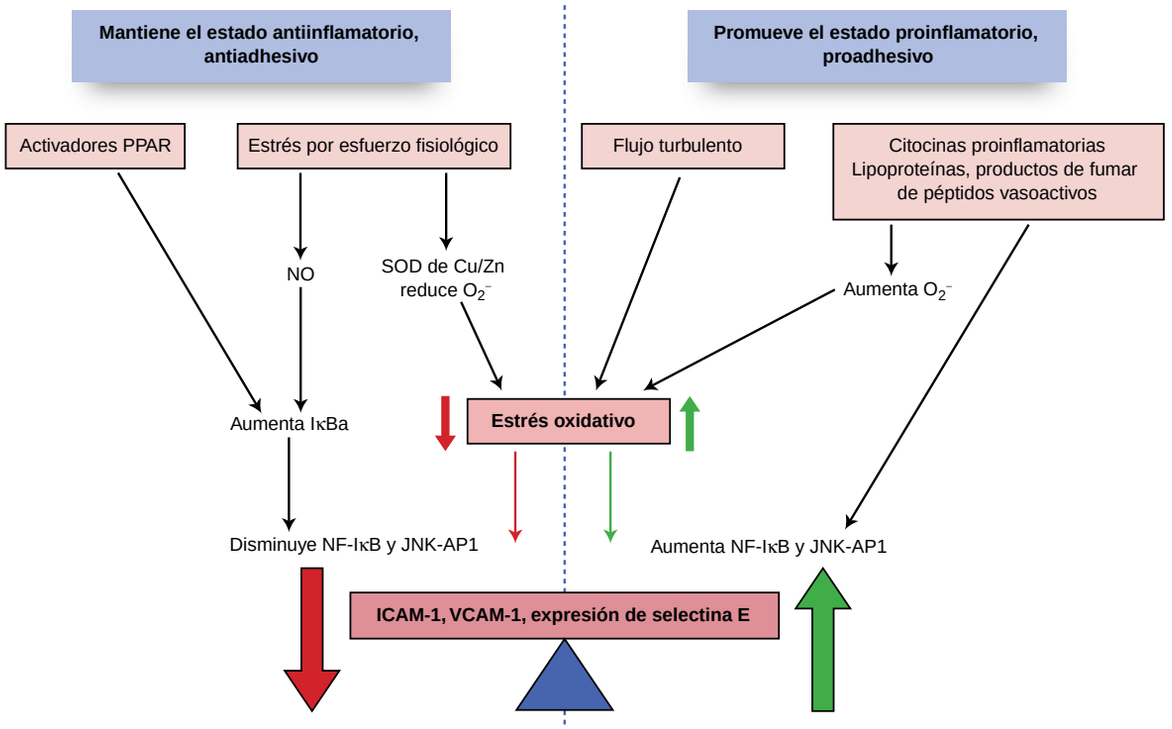



**FIGURA 2-26. Equilibrio de fuerzas pro y antiadhesivas en células endoteliales vasculares.** En condiciones fisiológicas de flujo vascular y expresión de receptores proliferador-activado de peroxisoma (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptors*), el estrés oxidativo y la expresión de adhesión molecular se mantienen bajo control. En presencia de mediadores proinflamatorios y flujo turbulento o estrés por esfuerzo oscilatorio, el estrés oxidativo aumenta, seguido del incremento de transcripción de genes proinflamatorios y aumento en la expresión de moléculas de adhesión. ICAM-1, molécula 1 de adhesión intercelular; NO, óxido nítrico; SOD, superóxido dismutasa; VCAM-1, molécula 1 de adhesión de células vasculares.

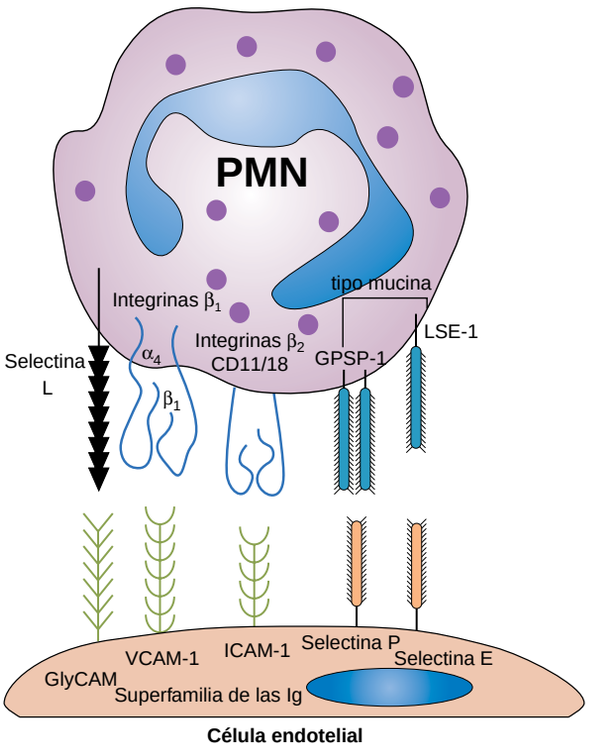



**FIGURA 2-27. Moléculas de adhesión de los leucocitos y de las células endoteliales.** GlyCAM, molécula de adhesión celular portadora de glucano; GPSP-1, glucoproteína 1 de la selectina P; ICAM-1, molécula 1 de adhesión intercelular; LSE-1, ligando de la selectina E 1; VCAM, molécula de adhesión de la célula vascular.

La **selectina E** (CD62E, ELAM-1) no se expresa de manera habitual sobre las superficies de las células endoteliales, pero los mediadores inflamatorios como las citocinas o el LPS bacteriano la inducen. La selectina E influye en la adhesión de neutrófilos, monocitos y ciertos linfocitos mediante la unión al factor de Lewis X o de Lewis A.

La **selectina L** (CD62L, LAM-1, Leu-8) se expresa en muchos tipos de leucocitos. De manera original, se la definió como el «receptor doméstico» de los linfocitos. Une los linfocitos a las vénulas de endotelio alto del tejido linfoide, y de este modo regula su tráfico. La selectina L se une a la molécula 1 de adhesión celular portadora de glucano (GlyCAM1), a la molécula 1 de adhesión celular de la adresina mucosa (MadCAM-1) y a CD34.

Esta interacción entre PMN y células endoteliales mediada por selectina a su vez mejora la activación de la proteína-G mediante quimiocinas endoteliales. La adhesión inducida por quimiocina implica la reorganización de actina y α-integrinas en las superficies de neutrófilos.

### Adresinas

Las adresinas vasculares son glucoproteínas similares a la mucina entre las que se incluyen la GlyCAM-1, la glucoproteína 1 de la selectina P (PSGL-1), el ligando de la selectina E (LSE-1) y CD34. Todas poseen sialil-Lewis X, que se une al dominio lectina de las selectinas. Las adresinas se expresan en las superficies leucocitarias y del endotelio. Regulan la localización de las subpoblaciones de leucocitos e intervienen en la activación linfocitaria.

### Integrinas

Las quimiocinas, los mediadores lipídicos y las moléculas proinflamatorias activan las células para que expresen las moléculas de adhesión de la familia de las integrinas (v. cap. 3). Las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 78 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





integrinas poseen cadenas α y β dispuestas como heterodímeros. Participan en las interacciones intercelulares, en la unión entre la célula y la MEC y en el reclutamiento de leucocitos. Las moléculas de activación muy tardía incluyen la número 4 ($\alpha_4\beta_1$) en los leucocitos y linfocitos que se unen a la molécula 1 de adhesión de células vasculares (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) de las células endoteliales. Las integrinas β2 (CD18) forman moléculas al asociarse con cadenas de integrinas α: $\alpha_1\beta_2$ y $\alpha_m\beta_2$ (también denominada CD11b/CD18 o CAM-1) se unen a ICAM-1 e ICAM-2, respectivamente. Las integrinas leucocitarias se encuentran en un estado de afinidad baja, pero pasan a un estado de afinidad alta mediante un cambio conformacional mediado por la proteína G. Esto da lugar a una transición de leucocito en rodamiento para una adhesión firme.

### Inmunoglobulinas

Las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas incluyen ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-1, y todas interactúan con integrinas de los leucocitos para influir en el reclutamiento. Se expresan sobre las superficies de las células endoteliales y algunos leucocitos estimulados por citocinas, así como en ciertas células epiteliales como las células alveolares del pulmón.

Las moléculas de adhesión de unión (JAM, *junctional adhesion molecules*) también son proteínas de la superfamilia de Ig. JAM-A, JAM-B y JAM-C se encuentran en células endoteliales, leucocitos y plaquetas. JAM-A une la integrina LFA-1; la molécula de activación muy tardía 4 se une a JAM-B; CAM-1 se conecta con JAM-C.

## Moléculas de adhesión que median la función de la barrera endotelial y el reclutamiento de leucocitos

Las células endoteliales se adhieren unas a otras para aislar el espacio vascular del tejido adyacente. El complejo vascular endotelio-cadherina forma uniones adherentes, y ocludinas, claudinas y JAM, PECAM-1 (molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria) y CD99, cada una de ellas adherente a moléculas homólogas en células endoteliales adyacentes, formando uniones estrechas. Juntas, estas moléculas crean una barrera para la transmigración de células del espacio vascular (fig. 2-28 A).

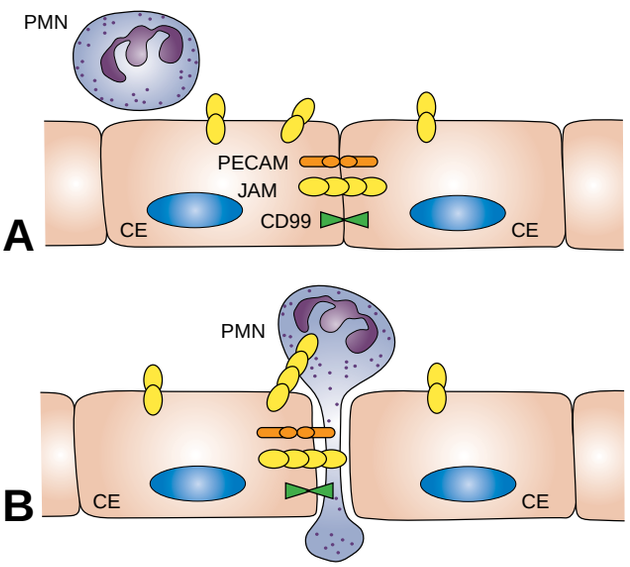



**FIGURA 2-28. Moléculas de unión de células endoteliales participan en el reclutamiento de leucocitos. A.** Moléculas de unión contribuyen a la adhesión entre células y al mantenimiento de la función de barrera endotelial. **B.** Estas mismas células regulan la transmigración paracelular de leucocitos. CE, célula endotelial; JAM, moléculas de adhesión de unión; PECAM, molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria, CD31; PMN, neutrófilo polimorfonuclear.

## La atracción, el rodamiento y la adhesión firme son prerrequisitos del reclutamiento de leucocitos en los tejidos

Las células endoteliales son activadas por patrones de flujo de la sangre y la exposición a citocinas proinflamatorias y péptidos vasoactivos. Esto dispara señales NFκB y JNK-AP-1 para producir un fenotipo proadhesivo, con incremento en las moléculas de adhesión de superficie (fig. 2-26). Citocinas y quimiocinas específicas del proceso de inflamación inducen adhesión molecular en el endotelio y leucocitos, y cambian su afinidad por sus ligandos.

Para que una célula rodante se adhiera, primero debe haber una reducción de la velocidad de rodamiento dependiente de la selectina. El aumento inicial del rodamiento depende de la selectina P, mientras que la selectina E inducida por las citocinas inicia la adhesión temprana. Los miembros de la familia de las integrinas funcionan en cooperación con las selectinas para facilitar el rodamiento y la subsiguiente adhesión firme de los leucocitos. Los integrinas leucocitarias $\beta_1$ y $\beta_2$ unen a sus contrarreceptores, la superfamilia Ig de ligandos (VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2, JAM) en el endotelio. Este proceso desacelera aún más a los leucocitos y aumenta el tiempo de exposición de cada leucocito al endotelio. Al mismo tiempo, la participación de las moléculas de adhesión activa la señal intracelular de transducción. En consecuencia, los leucocitos y las células endoteliales se activan de forma adicional, con la subsiguiente regulación al alza de la selectina L y unión a la integrina. El resultado neto es una adherencia firme.

El reclutamiento de subgrupos específicos de leucocitos hacia áreas de inflamación es una consecuencia de patrones exclusivos o de densidades relativas de las moléculas de adhesión en las superficies celulares. En los subgrupos de leucocitos, cada tipo celular puede expresar moléculas de adhesión específicas. La adhesión de leucocitos a las arteriolas y capilares también tiene diferentes requisitos, ya que las fuerzas hidrodinámicas en estos vasos difieren. El reclutamiento regional también está influido por las condiciones de flujo vascular, que alteran la expresión de moléculas de adhesión y la transmigración de leucocitos.

## Las moléculas quimiotácticas dirigen a los neutrófilos hacia los lugares dañados

Los leucocitos deben situarse de manera precisa en los lugares de la lesión inflamatoria para funcionar correctamente. Para que los subgrupos específicos de leucocitos lleguen de una manera oportuna, han de recibir instrucciones muy específicas. ***Los leucocitos son guiados a través de los espacios vascular y extravascular por una interacción compleja de moléculas atrayentes, repelentes y de adhesión.*** La **quimiotaxis** es un proceso dinámico y dependiente de energía que dirige la migración celular. Las células endoteliales liberan sustancias quimiotácticas para reclutar los leucocitos sanguíneos. Luego migran desde el endotelio hacia el tejido diana bajo el gradiente de una sustancia quimiotáctica en respuesta a un segundo gradiente quimiotáctico más distal.

Los PMN deben integrar las diversas señales para llegar al sitio correcto en el momento adecuado con el fin de realizar la tarea asignada. Los factores quimiotácticos más importantes para los PMN son C5a, productos bacterianos y mitocondriales (en especial, péptidos N-formilados de bajo peso molecular como la N-formil-metionil-leucil-fenilalanina), productos del metabolismo del ácido araquidónico (sobre todo $LTB_4$), productos de la degradación de la MEC y las quimiocinas. Estas últimas representan un mecanismo clave del reclutamiento leucocitario

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 79 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



debido a que originan un gradiente quimiotáctico al unirse a proteoglucanos de la MEC. Como resultado de ello, en los tejidos lesionados imperan altas concentraciones de quimiocinas. A su vez, los receptores específicos de los leucocitos migrantes se unen a quimiocinas enlazadas a la matriz, lo que mueve las células a lo largo del gradiente quimiotáctico hacia el lugar de la lesión.

También se producen factores quimiotácticos para los otros tipos celulares, como los linfocitos, los basófilos y los eosinófilos en los lugares del daño hístico y pueden secretarlos células endoteliales activadas, células de tejidos parenquimatosos u otros células inflamatorias. Estas incluyen al FAP, al factor del crecimiento transformante β (TGF-β), a las proteínas catiónicas neutrófilas y a las linfocinas. ***El coctel de quimiocinas que se presenta en un tejido determina en gran medida el tipo de leucocitos que se atraen hacia la zona.*** Cuando las células llegan a su destino deben ser capaces de detenerse allí. La guía por contacto, las moléculas de adhesión reguladas o las señales de inhibición determinan la detención final de células específicas en localizaciones hísticas determinadas.

### Los leucocitos atraviesan el endotelio para lograr el acceso a los tejidos

Los leucocitos adherentes al endotelio emigran por **diapédesis paracelular** (es decir, pasan entre células endoteliales adyacentes). En respuesta a los gradientes de las quimiocinas, los neutrófilos extienden sus seudópodos y los introducen entre las células endoteliales y hacia fuera del espacio intravascular.

Varias moléculas de adhesión, expresadas intercelularmente, contribuyen a estrechar la adhesión entre células endoteliales. Sin embargo, también se pueden liberar durante la transmigración de leucocitos o redistribuirse a la superficie celular para facilitar el reclutamiento de leucocitos (fig. 2-28). Las JAM son proteínas de la superfamilia de Ig. JAM-A, JAM-B y JAM-C son expresadas en células endoteliales, leucocitos y plaquetas. JAM, CD99 y PECAM-1 (CD31, molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria) en las superficies celulares endoteliales se unen entre sí para mantener las células juntas. Estas uniones se separan bajo la influencia de los mediadores inflamatorios, las señales intracelulares que se originan por las moléculas de adhesión y las señales de los neutrófilos adherentes. Los neutrófilos movilizan elastasa hacia la membrana de sus seudópodos, lo que provoca la separación y retracción de las células endoteliales a medida que avanza el borde del neutrófilo, un proceso que facilita el aumento del calcio intracelular de la célula endotelial que provoca el PMN. Al mismo tiempo, las JAM, y particularmente CD99 y PECAM, son integrales a la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales durante el proceso de transmigración.

Un método poco conocido de migración de neutrófilos a través de células endoteliales es la **diapédesis transcelular.** En tejidos que contienen microvasos perforados como la mucosa digestiva y las glándulas secretoras, los PMN pueden atravesar regiones delgadas del endotelio, llamadas **fenestras,** sin dañar las células endoteliales. En los microvasos sin fenestras, los PMN pueden cruzar el endotelio por medio de caveolas o vesículas pinocíticas de las células endoteliales, dando lugar a pequeños pasadizos unidos a la membrana a través de la célula.

## FUNCIONES DE LAS CÉLULAS INFLAMATORIAS EN LA INFLAMACIÓN AGUDA

### Fagocitosis de microorganismos y restos hísticos

Muchas células inflamatorias —como monocitos, macrófagos hísticos, células dendríticas y neutrófilos— reconocen, internalizan y digieren el material extraño, los microorganismos o los

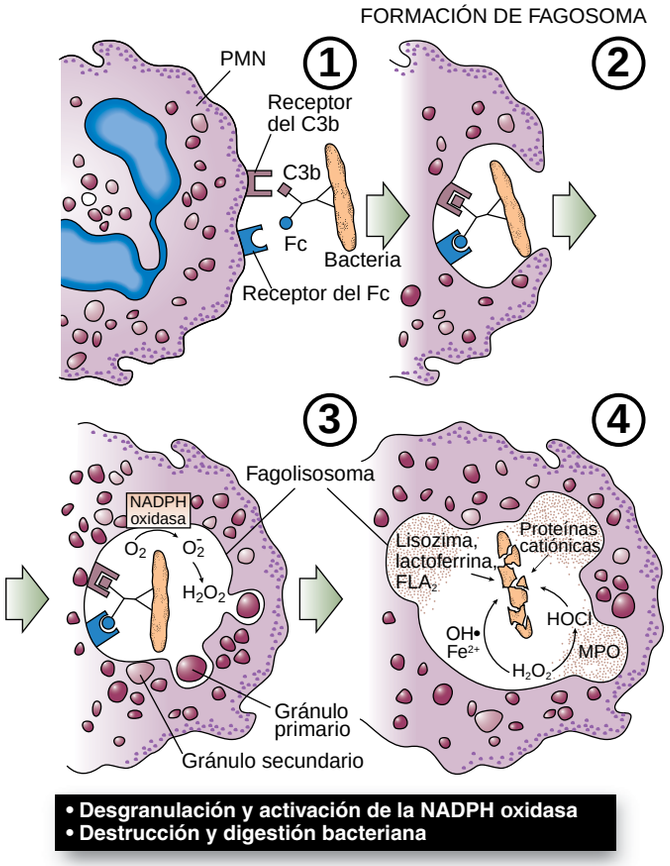



**FIGURA 2-29. Mecanismos de la fagocitosis bacteriana y la destrucción celular de los neutrófilos. 1.** Opsoninas como el C3b recubren la superficie de los microbios, lo que permite su reconocimiento por el receptor C3b del neutrófilo. **2.** El agrupamiento de receptores desencadena la señalización intracelular y el ensamblaje de la actina dentro del neutrófilo. Se forman seudópodos alrededor del microbio para encerrarlo dentro de un fagosoma. **3.** Los gránulos lisosómicos se fusionan con el fagosoma para formar un fagolisosoma, dentro del cual se liberan enzimas lisosómicas y radicales de oxígeno para **(4)** eliminar y degradar el microbio. $Fe^{2+}$, ion ferroso; $FLA_2$, fosfolipasa $A_2$; HOCl, ácido hipocloroso; MPO, mieloperoxidasa; PMN, neutrófilo polimorfonuclear.

restos celulares por el proceso de **fagocitosis.** Este término, usado por primera vez hace más de un siglo por Elie Metchnikoff, se redefine en el presente como la ingestión por las células eucariotas de grandes (en general, > 0,5 µm) partículas insolubles y microorganismos. Los **fagocitos** son las células efectoras. El complejo proceso incluye una secuencia de sucesos transmembrana y de señalización intracelular:

1. **Reconocimiento:** la fagocitosis se inicia cuando los receptores específicos de la superficie de las células fagocitarias reconocen su objetivo (fig. 2-29). La fagocitosis de la mayoría de los componentes biológicos se incrementa, si no depende del mismo, por su recubrimiento **(opsonización)** con componentes plasmáticos denominados **opsoninas,** principalmente inmunoglobulinas o C3b. Las células fagocitarias disponen de receptores opsónicos específicos, como aquellos para los Fcγ (FcR) de las inmunoglobulinas y los componentes del complemento. Muchos agentes patógenos han desarrollado mecanismos para evadir la fagocitosis leucocitaria. Las cápsulas de polisacáridos, la proteína A, la proteína M o los peptidoglucanos que rodean a las bacterias pueden evitar el depósito de complemento o el reconocimiento antigénico y la unión del receptor.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 80 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





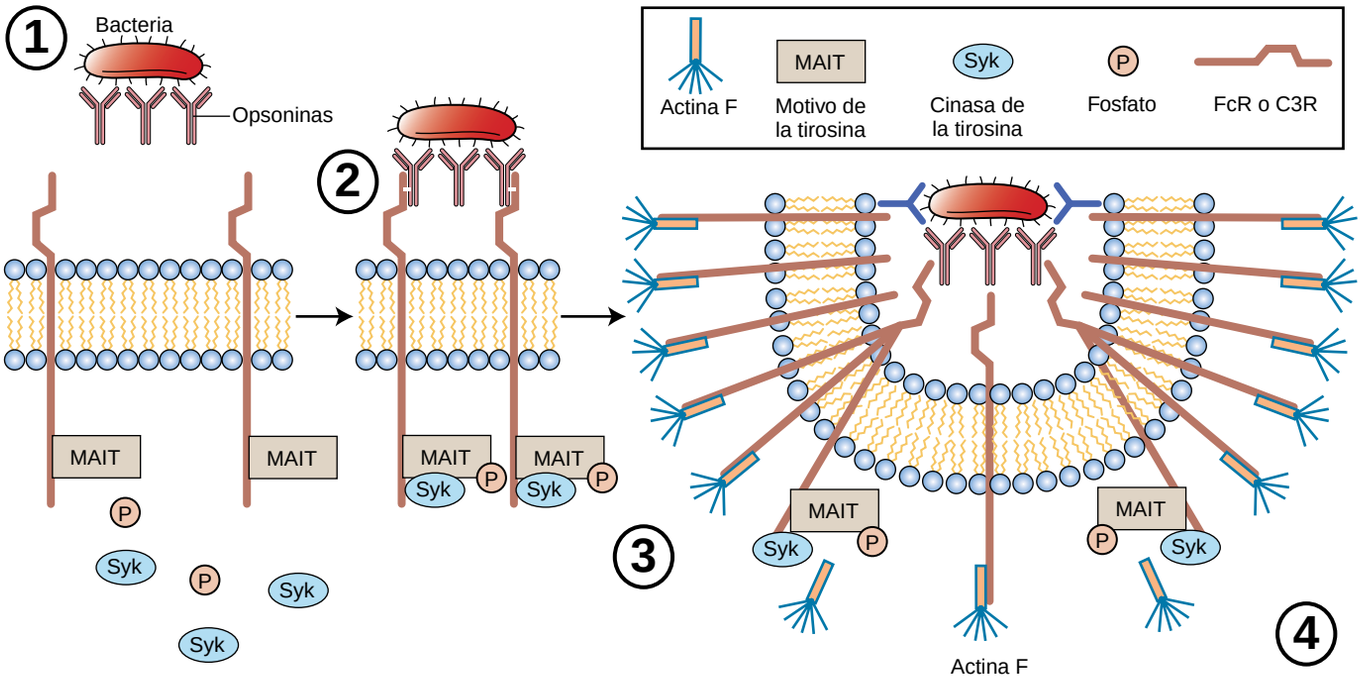



**FIGURA 2-30. Señalización intracelular durante la fagocitosis leucocitaria. 1.** Las opsoninas que recubren la superficie de los microbios o del material extraño son reconocidas por el receptor C3b de los neutrófilos. **2.** El agrupamiento de receptores desencadena (**3)** la fosforilación de los motivos de activación del inmunorreceptor basados en la tirosina (MAIT) y las tirosina cinasas inician la señalización intracelular. **4.** Los filamentos de actina polimerizados se agregan por debajo de la membrana plasmática para formar seudópodos que encierran el agente extraño.

2. **Señalización:** la aglutinación de las opsoninas en la superficie de las bacterias determina que los receptores Fcγ de membrana de los fagocitos formen racimos. La fosforilación subsiguiente de los motivos de activación basados en la tirosina de los inmunorreceptores, localizados en el dominio citosólico o subunidad γ del receptor, desencadena la señalización intracelular a través de las tirosina cinasas que están asociadas con el receptor Fcγ (fig. 2-30).
3. **Internalización:** para el receptor Fcγ o el CR3, el ensamblaje de la actina tiene lugar precisamente debajo del objetivo fagocitado. Los filamentos de actina polimerizados proyectan la membrana plasmática hacia delante. La membrana plasmática se remodela para aumentar el área de superficie y para formar seudópodos que rodean el material extraño. La copa fagocitaria resultante envuelve al agente extraño. En ese momento, la membrana se «cierra» alrededor de la partícula opsonizada para incluirla en una vacuola denominada **fagosoma** (fig. 2-29).
4. **Digestión:** el fagosoma con el material extraño se fusiona con los lisosomas citoplasmáticos para formar un **fagolisosoma,** dentro del cual se liberan las enzimas lisosómicas. El pH ácido del interior del fagolisosoma activa estas enzimas hidrolíticas, que degradan entonces el material fagocitado. Algunos microorganismos cuentan con mecanismos evolutivos para evadir la destrucción de los neutrófilos y que consisten en evitar la desgranulación lisosómica o inhibir las enzimas neutrófilas.

## Las enzimas de las células inflamatorias aportan defensa y desbridamiento antimicrobianos

Aunque los PMN son vitales para degradar microbios y restos celulares, también producen daño celular (fig. 2-31). La liberación del contenido de los gránulos de los PMN en los lugares dañados es un arma de doble filo. Por un lado, el desbridamiento de los tejidos lesionados mediante su degradación proteolítica facilita la reparación del tejido. Por otro lado, las enzimas degradativas pueden dañar las células endoteliales y epiteliales, y degradar el tejido conjuntivo.

Las células inflamatorias poseen el arsenal de enzimas usadas para degradar microbios y tejido. Los gránulos de neutrófilos primarios, secundarios y terciarios son morfológica y bioquímicamente distintos; cada uno tiene actividades únicas (fig. 2-17).

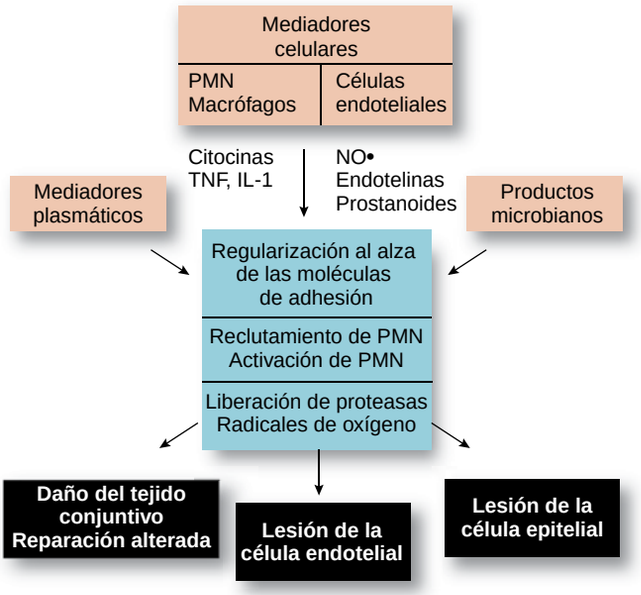



**FIGURA 2-31. Mecanismos de daño celular e hístico.** IL, interleucina; LPS, lipopolisacáridos; NO•, óxido nítrico; PMN, neutrófilo polimorfonuclear; TNF, factor de necrosis tumoral.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 81 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



- **Gránulos primarios (gránulos azurófilos):** la actividad antimicrobiana y de proteinasa de estos gránulos puede activar de manera directa otras células inflamatorias. Las potentes hidrolasas ácidas y las proteasas de serina neutras digieren varias macromoléculas. La lisozima y $PLA_2$ degradan las paredes de la célula bacteriana y las membranas biológicas y son importantes en la destrucción de las bacterias. La mieloperoxidasa, una enzima esencial en el metabolismo del peróxido de hidrógeno, origina ROS tóxicas. Los gránulos primarios tienen un mayor tamaño en comparación con el resto (secundarios y terciarios), y es precisamente por el tamaño como se reconocen.
- **Gránulos secundarios (gránulos específicos):** contienen $PLA_2$, lisozima y proteínas que inician la destrucción de células específicas. Además, su contenido incluye la proteína catiónica, la lactoferrina, una proteína que une vitamina $B_{12}$ y una metaloproteinasa de la matriz (colagenasa) específica para el colágeno tipo IV.
- **Gránulos terciarios (gránulos de almacenamiento pequeños, gránulos C):** estos gránulos se liberan en el frente principal de los neutrófilos durante la quimiotaxis. Son la fuente de enzimas que promueven la migración celular a través de la membrana basal y los tejidos e incluyen proteinasas, catepsina, gelatinasa y el activador del plasminógeno tipo urocinasa.

En los macrófagos, la diversidad específica de agentes liberados varía según la función de los macrófagos como pro o antiinflamatorios (figs. 2-17 C y 2-20).

## Proteinasas

Las enzimas proteolíticas (proteinasas) escinden los enlaces peptídicos de los polipéptidos; se almacenan en gránulos citoplasmáticos y vesículas secretoras de los neutrófilos. A medida que estas células abandonan la circulación, liberan proteinasas que les permiten penetrar en la MEC y migrar hacia los lugares dañados, donde degradan la matriz, los restos celulares y los agentes patógenos. Sin embargo, los neutrófilos no son la única fuente de proteinasas. Estas enzimas también son producidas por muchas células inflamatorias como los monocitos, los eosinófilos, los basófilos, los mastocitos y los linfocitos y las células hísticas como el endotelio vascular.

Por su actividad catalítica, las proteinasas se clasifican en grupos: las proteinasas de serina y las metaloproteinasas son enzimas neutras que funcionan en los espacios extracelulares; las proteinasas de cisteína y las aspárticas son ácidas y actúan en el medio ácido de los lisosomas (tabla 2-3). Estas enzimas se dirigen contra varias proteínas intracelulares y extracelulares, entre otras *1)* los productos inflamatorios; *2)* los restos de las células dañadas, las proteínas microbianas y las proteínas matriciales; *3)* los microorganismos; *4)* las proteínas plasmáticas, como los componentes del complemento, los factores de la coagulación, las inmunoglobulinas y las citocinas; *5)* las macromoléculas de la matriz (p. ej., colágeno, elastina, fibronectina y laminina), y *6)* linfocitos y plaquetas.

### Proteinasas de serina

Las proteinasas de serina degradan proteínas extracelulares, restos celulares y bacterias. La elastasa leucocitaria humana es la principal responsable de degradar la fibronectina. La catepsina G convierte la angiotensina I en angiotensina II y de ese modo participa en la contracción del músculo liso y la permeabilidad vascular. El activador del plasminógeno tipo urocinasa disuelve los coágulos de fibrina y genera plasmina en el lugar de la herida, degrada las proteínas de la MEC y activa las procolagenasas para crear una vía que facilite la migración leucocitaria. Aunque las proteinasas de serina son más importantes en la digestión de las moléculas de la MEC, también modifican la actividad de las citocinas puesto que solubilizan las citocinas y receptores unidos a la membrana al escindir las citocinas activas de los precursores inactivos. También separan los receptores de las citocinas de las superficies celulares y de este modo regulan la actividad de las citocinas.

**TABLA 2-3**
**PROTEINASAS EN LA INFLAMACIÓN**

| Clase de enzima | Ejemplos |
|---|---|
| **Proteinasas neutras** | |
| Proteinasas de serina | Elastasa leucocitaria humana<br>Catepsina G<br>Proteinasa 3<br>Activador del plasminógeno tipo urocinasa |
| Metaloproteinasas | Colagenasas (MPM-1, MPM-8, MPM-13)<br>Gelatinasas (MPM-7, MPM-9)<br>Estromelisinas (MPM-3, MPM-10, MPM-11)<br>Matrilisina (MMP-7)<br>Metaloelastasa (MPM-12)<br>ADDM-7, 9, 15, 17 |
| **Proteinasas ácidas** | |
| Proteinasas de cisteína | Catepsinas S, L, B, H |
| Proteinasas aspárticas | Catepsina D |

ADDM, proteína A con desintegrina y dominios de las metaloproteinasas; MPM, metaloproteinasa de la matriz;

### Metaloproteinasas

Hay cuando menos 25 miembros identificados (v. cap. 3). Las metaloproteinasas de la matriz (**MPM,** matrixinas) degradan todos los componentes de la MEC, incluidas las membranas basales. De acuerdo con la especificidad del sustrato, se subclasifican en colagenasas intersticiales, gelatinasas, estromelisinas, metaloelastasas y matrilisinas. Las proteínas con desintegrina y dominios de metaloproteinasa regulan la infiltración de los neutrófilos al actuar sobre las desintegrinas. Estas moléculas son polipéptidos que interrumpen las uniones intercelulares mediadas por integrina y con la MEC.

### Proteinasas de cisteína y proteinasas aspárticas

Principalmente, estas proteinasas ácidas funcionan dentro de los lisosomas leucocitarios para degradar las proteínas intracelulares.

## Inhibidores de las proteinasas

El entorno proteolítico se regula con una batería de inhibidores. Durante la cicatrización de la herida, estas antiproteasas protegen contra el daño hístico al limitar la actividad de las proteasas. La remodelación de la MEC tiene lugar en el contexto de un equilibrio entre enzimas y sus inhibidores. En las heridas crónicas, la influencia continua de neutrófilos, con sus proteasas y ROS, puede saturar e inactivar estos inhibidores y permitir que la proteólisis continúe (v. cap. 3). Entre los inhibidores conocidos de las proteinasas están:

- **Macroglobulina $\alpha_2$:** inhibidor inespecífico de todas las clases de proteinasas, se encuentra principalmente en el plasma.
- **Serpinas:** los principales inhibidores de las proteinasas de serina.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 82 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





- **Antiproteasas $\alpha_1$ ($\alpha_1$-antitripsina, $\alpha_1$-antiquimotripsina):** inhiben la elastasa leucocitaria humana y la catepsina G.
- **Inhibidor de la proteinasa leucocitaria secretora, elafina:** inhibe la proteinasa 3.
- **Inhibidores del activador del plasminógeno:** inhiben el activador del plasminógeno tipo urocinasa.
- **Inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (IHMP-1):** específicos contra las metaloproteinasas de la matriz hística.

## Las células inflamatorias destruyen a las bacterias por mecanismos ROS y no ROS

### Las especies de oxígeno destruyen bacterias

La fagocitosis se acompaña de reacciones metabólicas de las células inflamatorias que llevan a la producción de varios metabolitos del oxígeno (v. cap. 1). Estos ROS son más reactivos que el oxígeno y contribuyen a destruir las bacterias ingeridas (fig. 2-29).

- **Anión superóxido** ($O_2^-$): la fagocitosis activa una oxidasa de NADPH en la membrana celular de los PMN. La NADPH oxidasa es un complejo de transporte de electrones de múltiples componentes que reduce el oxígeno molecular a $O_2^-$. La activación de esta enzima aumenta en casos de exposición previa de las células al estímulo quimiotáctico o el LPS. La activación de la oxidasa de NADPH aumenta el consumo de oxígeno y estimula la derivación del monofosfato de hexosa. En conjunto, estas respuestas celulares se denominan **estallido respiratorio.**
- **Peróxido de hidrógeno** ($H_2O_2$): la superóxido dismutasa convierte con rapidez el $O_2^-$ en $H_2O_2$ en la superficie celular y en los fagolisosomas. El $H_2O_2$ es estable y sirve para generar oxidantes reactivos adicionales.
- **Ácido hipocloroso** (HOCl): la mieloperoxidasa, un producto de los neutrófilos con una carga catiónica muy alta, se secreta desde los gránulos durante la exocitosis. En presencia de un haluro, por lo general cloro, la mieloperoxidasa cataliza la conversión del $H_2O_2$ en HOCl. Este poderoso oxidante es un importante agente bactericida que producen las células fagocitarias. El HOCl también participa en la activación de la colagenasa y la gelatinasa derivadas de los neutrófilos, las cuales se secretan como enzimas latentes. El HOCl también inactiva la $\alpha_1$-antitripsina.
- **Radical hidroxilo** (OH•): la reducción del $H_2O_2$ mediante la reacción de Haber-Weiss forma el OH•, de gran reactividad. A un pH fisiológico, esta reacción se produce lentamente, pero en presencia de ion ferroso ($Fe^{2+}$) tiene lugar la reacción de Fenton, que convierte con celeridad el $H_2O_2$ en OH•, un radical con actividad bactericida potente. La reducción ulterior del OH• lleva a la formación de $H_2O$ (v. cap. 1).
- **Óxido nítrico** (NO•): los fagocitos y las células del endotelio producen NO• y sus derivados, los cuales tienen efectos diversos, tanto fisiológicos como no fisiológicos. El NO• y otros radicales libres interactúan para equilibrar sus efectos citotóxicos y citoprotectores. El NO• puede reaccionar con radicales de oxígeno para formar moléculas tóxicas como el peroxinitrito y los *S*-nitrosotioles, o pueden eliminar $O_2^-$, y así reducir la cantidad de radicales tóxicos.

Los monocitos, macrófagos y eosinófilos también producen radicales de oxígeno, de acuerdo con el estado de activación y el estímulo al que se expongan. La producción de ROS por estas células contribuye a su actividad bactericida y fungicida y a su capacidad para eliminar ciertos parásitos. La importancia de los mecanismos dependientes del oxígeno en la destrucción bacteriana se ejemplifica en la **enfermedad granulomatosa crónica** de la niñez. En esta deficiencia hereditaria de la oxidasa de NADPH, la dificultad para producir $O_2^-$ y $H_2O_2$ durante la fagocitosis hace a estas personas susceptibles a infecciones recurrentes, en especial por cocos grampositivos. Los pacientes con una deficiencia genética relacionada con la mieloperoxidasa son incapaces de producir HOCl, por lo que exhiben una susceptibilidad aumentada a las infecciones micóticas por *Candida* (tabla 2-4).

**TABLA 2-4**
**ENFERMEDADES CONGÉNITAS CON FUNCIÓN CELULAR FAGOCITARIA DEFECTUOSA QUE SE CARACTERIZAN POR INFECCIONES BACTERIANAS RECURRENTES**

| Enfermedad | Defecto |
|---|---|
| Deficiencia de la adhesión leucocitaria (DAL) | DAL-1 (expresión o función defectuosa de integrina $\beta_2$ [CD11/CD18])<br>DAL-2 (fucosilación defectuosa, unión de la selectina) |
| Síndrome de infección recurrente por hiper-IgE (síndrome de Job) | Quimiotaxis deficiente |
| Síndrome de Chediak-Higashi | Gránulos lisosómicos defectuosos, quimiotaxis deficiente |
| Deficiencia de gránulos específicos de neutrófilos | Gránulos de neutrófilos ausentes |
| Enfermedad granulomatosa crónica | Oxidasa de NADPH deficiente, sin producción de $H_2O_2$ |
| Deficiencia de mieloperoxidasa | Producción deficiente de HOCl |

$H_2O_2$, peróxido de hidrógeno; HOCl, ácido hipocloroso; Ig, inmunoglobulina; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina.

### Muerte bacteriana no oxidativa

Los fagocitos, en particular los PMN y los monocitos/macrófagos, tienen una actividad antimicrobiana que no depende del oxígeno sustancial. Fundamentalmente, esta actividad incluye proteínas bactericidas en los gránulos citoplasmáticos. Estas incluyen las hidrolasas ácidas lisosómicas y las proteínas no catalíticas especializadas exclusivas de las células inflamatorias.

- **Hidrolasas lisosómicas:** los gránulos primarios y secundarios de los neutrófilos y los lisosomas de los fagocitos mononucleares contienen hidrolasas, entre ellas sulfatasas y fosfatasas, y otras enzimas capaces de digerir polisacáridos y ADN.
- **Proteína bactericida que incrementa la permeabilidad:** esta proteína catiónica de los gránulos primarios de los PMN puede matar bacterias gramnegativas, pero es atóxica para las bacterias grampositivas o las células eucariotas. Esta proteína se inserta dentro de la membrana externa de la envoltura bacteriana e incrementa su permeabilidad. La activación de ciertas fosfolipasas y enzimas degrada entonces los peptidoglucanos bacterianos.
- **Defensinas:** los gránulos primarios de los PMN y los lisosomas de algunos fagocitos mononucleares contienen esta familia de proteínas catiónicas, que eliminan una extensa variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos y algunos virus con envoltura. Algunos de estos polipéptidos también pueden destruir células del huésped. Las defensinas son quimiotácticas para los fagocitos, células dendríticas inmaduras y linfocitos, de manera que ayudan a movilizar y amplificar la inmunidad antimicrobiana.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 83 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



- **Lactoferrina:** la lactoferrina es una glucoproteína que se une al hierro que se encuentra en los gránulos secundarios de los neutrófilos y en la mayor parte de los líquidos que secreta el cuerpo. Presenta capacidad quelante de hierro, lo que le permite entrar en competencia con las bacterias. Puede facilitar la muerte oxidativa de la bacteria al aumentar la formación de OH•.
- **Lisozima:** esta enzima bactericida se halla en muchos tejidos y líquidos corporales, en los gránulos primarios y secundarios de los neutrófilos y en los lisosomas de los fagocitos mononucleares. Los peptidoglucanos de las paredes de las células bacterianas grampositivas presentan sensibilidad a la degradación por la lisozima; habitualmente, las bacterias gramnegativas suelen ser resistentes a esta enzima.
- **Proteínas bactericidas de los eosinófilos:** los eosinófilos contienen numerosas proteínas catiónicas unidas a los gránulos, las más importantes de las cuales son la proteína básica principal y la proteína catiónica eosinófila. Ninguna de las dos proteínas es efectiva contra las bacterias, pero son potentes agentes citotóxicos contra muchos parásitos. La proteína básica principal representa alrededor de la mitad de todas las proteínas de los gránulos eosinófilos.

### Defectos en la función leucocitaria

La importancia de las células inflamatorias agudas en la protección contra la infección se demuestra en la frecuencia y gravedad de las infecciones en situaciones en las que los PMN están muy bajos o son defectuosos. ***La más habitual de tales deficiencias es la neutropenia yatrógena que resulta de la quimioterapia contra el cáncer.*** El deterioro funcional de los fagocitos puede presentarse en cualquier etapa de la secuencia: adhesión, emigración, quimiotaxis, fagocitosis o muerte. Este trastorno puede ser adquirido o congénito. Las enfermedades adquiridas, como la leucemia, la diabetes mellitus, la desnutrición, las infecciones virales y la sepsis, se acompañan con frecuencia de defectos en la función de las células inflamatorias. La tabla 2-4 muestra ejemplos representativos de enfermedades congénitas ligadas a una función fagocitaria defectuosa.

## REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA AGUDA

La infección, los agentes extraños y los tejidos lesionados son los desencadenantes de la respuesta inflamatoria aguda. La especificidad e intensidad de los mediadores inflamatorios, tanto humorales como celulares, afecta a la respuesta de los tejidos a los agentes agresores. Dejada a su suerte, la inflamación aguda puede causar una lesión hística seria y la muerte. Sin embargo, la regulación genética y bioquímica mitiga los efectos de la inflamación aguda y permite en consecuencia su resolución y reparación. La regulación positiva y negativa y la modulación de estas respuestas se producen en varios niveles, incluyendo: *1)* la liberación de mediadores pro y antiinflamatorios; *2)* vías de expresión de moléculas superficiales; *3)* vías de señalización intracelular por circuitos de retroalimentación positivos y negativos, y *4)* la expresión génica de moléculas involucradas en el proceso inflamatorio.

### Los mediadores solubles activan las vías intracelulares comunes

Los mediadores proinflamatorios plasmáticos y celulares amplifican las respuestas hísticas y representan un circuito de retroalimentación positiva, con amplificación progresiva de la respuesta y lesión hística resultante. Los factores del complemento, las citocinas proinflamatorias y, en ciertos casos, los complejos inmunitarios activan la señal de las vías de transducción que controlan la expresión génica de los mediadores proinflamatorios, como el TNF-α, la IL-1, las quimiocinas y las moléculas de adhesión. A continuación, las citocinas secretadas propagan la respuesta al activar otros tipos celulares por medio de estas vías o de otras similares. Este proceso mediante el cual estímulos diversos producen respuestas funcionales de las células inflamatorias se conoce como **acoplamiento estímulo-respuesta.** Los estímulos incluyen productos bacterianos y muchos de los mediadores inflamatorios plasmáticos o celulares descritos en este capítulo. Aunque las vías de señalización intracelular son complejas y varían según el tipo celular y el estímulo, algunas vías intracelulares comunes se relacionan con la activación de las células inflamatorias a través de mediadores solubles como la proteína G, las vías del receptor del TNF y la JAK-STAT (el transductor de la señal de Janus cinasa y activador de la transcripción) (figs. 2-32, 2-33 y 2-34, respectivamente).

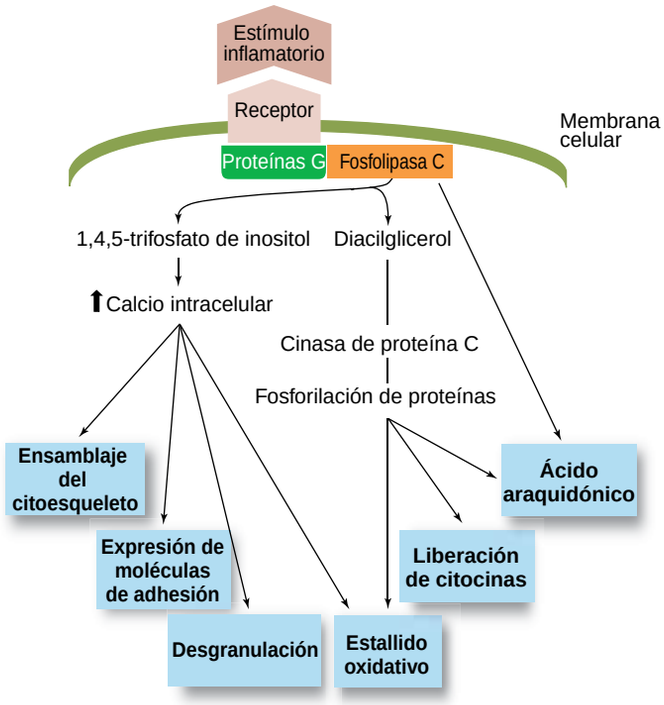



**FIGURA 2-32. Vía intracelular de transducción de señales mediada por la proteína G, común a muchos estímulos inflamatorios.**

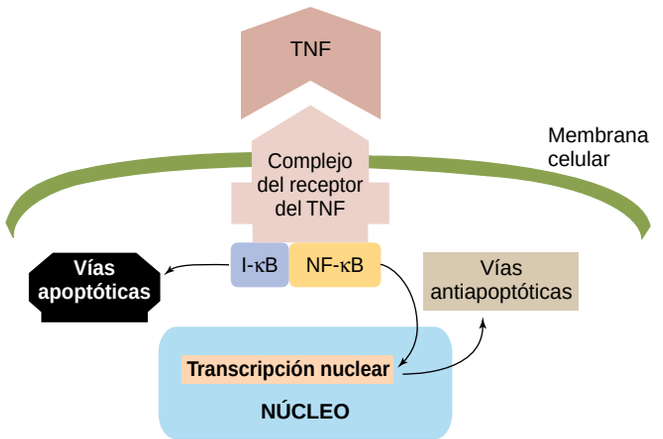



**FIGURA 2-33. Vía intracelular de transducción de señales mediada por el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF).**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 84 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





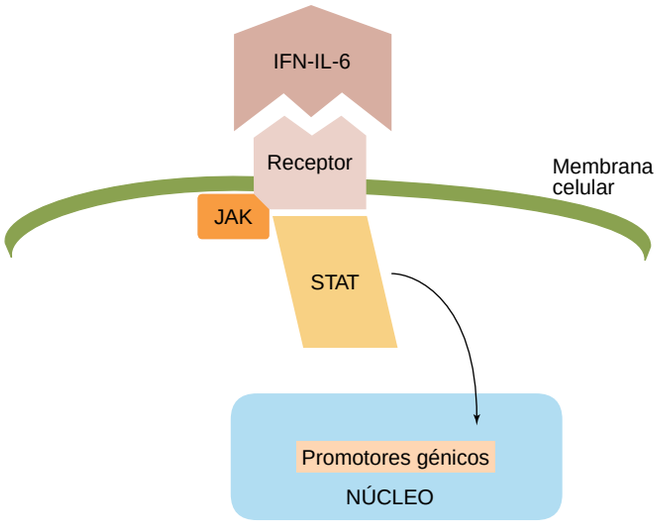



**FIGURA 2-34. Vía de transducción intracelular mediada por JAK-STAT.** IFN, interferón; IL, interleucina.

La respuesta inflamatoria está también regulada de manera que contenga la cascada descrita arriba y para limitar el daño hístico. Las citocinas inducibles, como IL-4, IL-10 y IL-12, bloquean la activación NFκB mediante la estabilización de su inhibidor, Iκb, y reducen así su respuesta. Los inhibidores de proteasa, como el inhibidor de la proteinasa leucocitaria secretora; los inhibidores de metaloproteasas (p. ej., inhibidor hístico de MPM [IHMP]); las enzimas antioxidantes (p. ej. peróxido dismutasa); las lipoxinas; los glucocorticoides y las fosfatasas, y los factores de regulación transcripcional, incluyendo supresores de señales de citocinas, inhiben la activación de factores proinflamatorios, oxidantes y vías de señalización.

### Vías de la proteína G

Muchas quimiocinas, hormonas, neurotransmisores y otros mediadores inflamatorios señalizan mediante las proteínas de unión G (fig. 2-32). Las vías de señalización secuencia abajo intracelulares de la proteína G varían, pero entre las actividades comunes se incluyen:

- **Unión ligando-receptor:** la unión de un factor estimulante a un receptor específico de la membrana celular origina un complejo ligando-receptor. El intercambio de difosfato de guanosina por trifosfato de guanosina activa la proteína G, la cual se disocia en subunidades que, a su vez, activan la fosfolipasa C y la fosfatidinositol-3-cinasa (PI3K).
- **Metabolismo de fosfolípidos de la membrana celular:** la fosfolipasa C hidroliza un fosfoinosítido de la membrana plasmática (bisfosfato de fosfatidilinositol [$PIP_2$]) y genera diacilglicerol y trifosfato de inositol ($IP_3$).
- **Calcio citosólico libre elevado:** el $IP_3$ induce la liberación del calcio intracelular almacenado. Junto con la entrada de iones de calcio desde el ambiente extracelular, el $IP_3$ aumenta el calcio libre citosólico, un acontecimiento clave de la activación de la célula inflamatoria.
- **Fosforilación y desfosforilación de proteínas:** tirosina cinasas específicas se unen al complejo ligando-receptor e inician una serie de fosforilaciones proteínicas.
- **Activación de la cinasa de proteína C:** la cinasa de proteína C y otras proteína cinasas activan diversas vías intracelulares de señalización, que con frecuencia llevan a activar la transcripción génica.

### Vías del receptor del factor de necrosis tumoral

El TNF-α es fundamental en el desarrollo de la inflamación y sus síntomas. Induce la apoptosis de la célula tumoral y regula las funciones inmunitarias (fig. 2-33). El TNF-α y las proteínas interrelacionadas actúan con dos receptores de la superficie celular para formar un complejo de señalización con múltiples proteínas en la membrana celular. Este complejo puede desencadenar: *1)* la liberación de enzimas relacionadas con la apoptosis, las **caspasas** (v. cap. 1); *2)* inhibidores de la apoptosis, o *3)* activación del factor de transcripción nuclear, **NFκB.** La activación de este factor se regula mediante la asociación y la disociación con IκB, el inhibidor del NFκB. La unión del IκB al NFκB evita la translocación de este último al núcleo, donde puede funcionar como un activador de la transcripción. Esta última vía es crítica para controlar los fenómenos regulados por el TNF durante la inflamación.

### Vía JAK-STAT

Esta vía suministra una ruta de señalización directa para los polipéptidos extracelulares (p. ej., factores de crecimiento) o las citocinas (p. ej., interferones o interleucinas) a través de los receptores de la célula hacia los promotores génicos del núcleo. Las interacciones ligando-receptor originan complejos de transcripción compuestos por JAK-STAT. Las proteínas STAT se translocan al núcleo, donde interactúan con los promotores génicos (fig. 2-34).

## Los patógenos y las células dañadas regulan la expresión génica

En la figura 2-35 se muestran cuatro fases de la expresión génica durante la inflamación.

1. **Iniciación** de la respuesta inflamatoria, con frecuencia a causa de productos microbianos.
2. **Activación génica** para inducir mediadores proinflamatorios.
3. **Reprogramación** para inactivar los genes proinflamación aguda y activar mediadores antiinflamatorios.
4. **Silenciamiento génico** para promover la resolución de la respuesta inflamatoria y permitir la recuperación de la integridad hística.

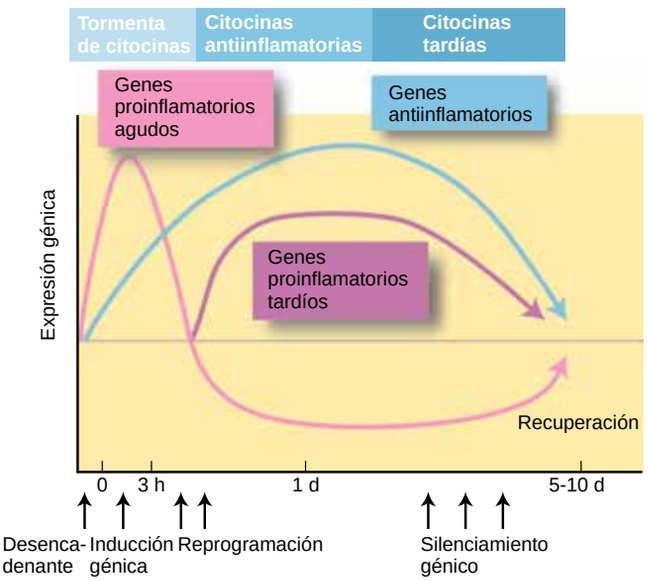



**FIGURA 2-35. Secuencia temporal de la expresión génica en las fases de activación y regulación de la respuesta inflamatoria aguda.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 85 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



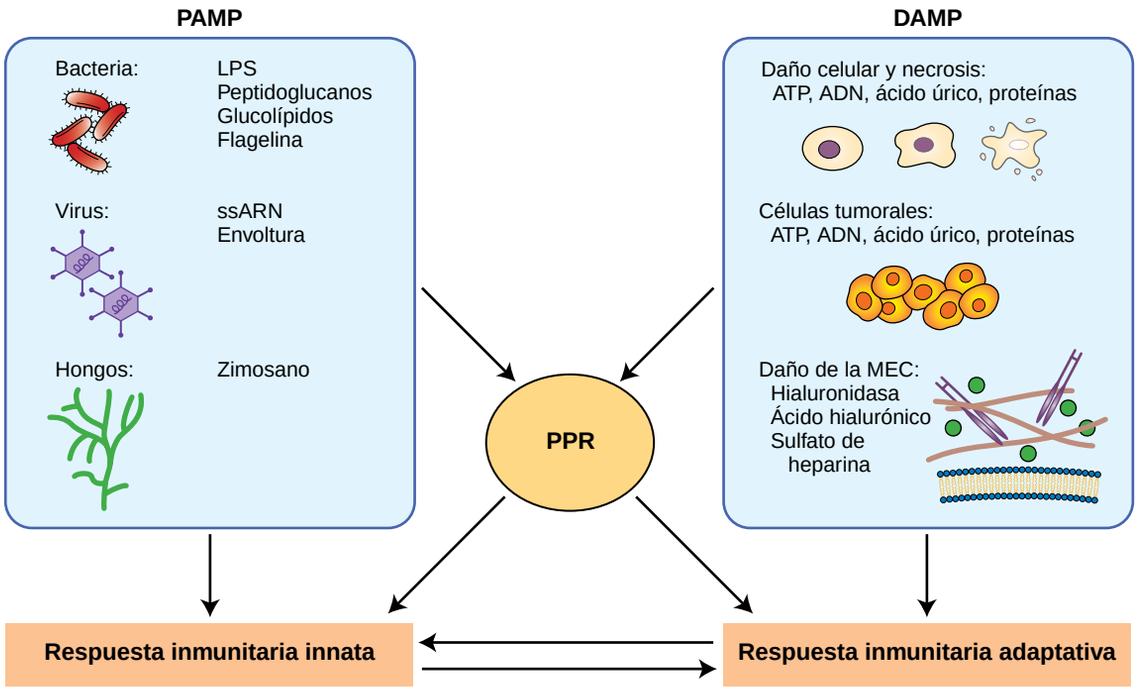



**FIGURA 2-36. El patrón microbiano relacionado con los patógenos (PAMP) y el patrón molecular relacionado con peligro (DAMP) inician respuestas inmunitarias adaptativas e innatas.** Los microbios liberan PAMP. Las células y el tejido dañado liberan DAMP. La unión a receptores que pertenecen a la familia de receptores de reconocimiento de patrón (PRR), interviene en las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas. MEC, matriz extracelular.

## Inicio de la inflamación

Un agente infeccioso o las células dañadas activan las vías de señalización que producen la respuesta inmune innata o adaptativa. Ante la presencia de infección, las familias de **receptores de reconocimiento de patrón** unidas a membrana reconocen **patrones microbianos relacionados con los patógenos.** Los **patrones moleculares relacionados con peligro** derivados de células dañadas son liberados extracelularmente tras una lesión hística y también son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrón localizados en la superficie celular e intracelularmente. Juntos, activan cascadas intracelulares para impulsar una respuesta inmunitaria coordinada (figs. 2-36 y 2-37).

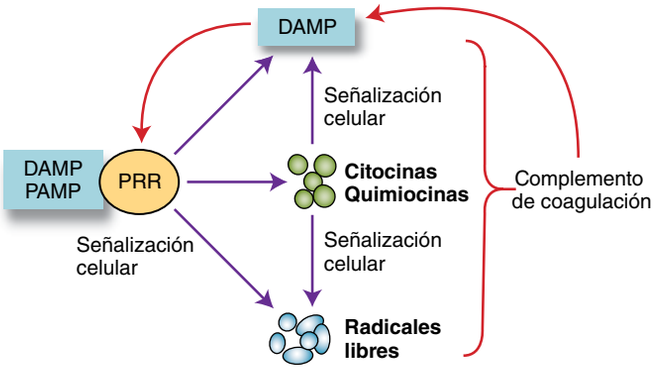



**FIGURA 2-37. El patrón molecular relacionado con peligro (DAMP) y el patrón microbiano relacionado con los patógenos (PAMP) conducen a la respuesta inflamatoria multifacética.** La interacción de PAMP y DAMP con los receptores de reconocimiento del patrón (PRR) inician la señalización celular, conduciendo a la activación aumentada de mediadores inflamatorios. Estas señales inflamatorias pueden llevar a más liberación de DAMP y al mantenimiento de respuesta inflamatoria.

Con la activación, la respuesta inflamatoria multifacética comienza y es amplificada por: *1)* liberación de citocinas y quimiocinas; *2)* activación de la coagulación y cascadas del complemento y *3)* liberación de productos de radicales libres (fig. 2-37).

## Receptores de reconocimiento de patrones

Cuatro familias de receptores de reconocimiento de patrón se encuentran en las células inflamatorias e inmunitarias: *1)* receptores tipo Toll; *2)* las proteínas del dominio de oligomerización de nucleótidos ricos en leucina de repetición (receptores tipo NOD, *nucleotide oligomerization domain*); *3)* activación de la caspasa citoplasmática y helicasas con dominio de reclutamiento y *4)* los receptores de lectina tipo C.

### Receptores tipo Toll

Los receptores tipo Toll (RTT) son una clase importante de receptores de reconocimiento de patrón que se encuentran en células inmunitarias, inflamatorias y de los tejidos, como los macrófagos, células endoteliales y epiteliales (tabla 2-5). Los RTT de la superficie celular reconocen los componentes de la pared celular bacteriana y los virus. Los polimorfismos genéticos de los RTT se relacionan con respuestas celulares específicas. Así, RTT específicos reconocen lípidos y carbohidratos en bacterias grampositivas, hongos, LPS de bacterias gramnegativas y ARN viral. Aunque la participación del RTT activa las vías intracelulares que defienden contra los microorganismos, también puede dar lugar a la activación excesiva de cascadas de citocinas y así contribuir de forma notable al desarrollo de un shock séptico (v. cap. 20). Así, la señalización de la IL-1 y el RTT toma parte en un espectro de enfermedades inflamatorias e infecciosas, y ha conducido al desarrollo de antagonistas del RTT.

### Receptores tipo NOD

Estas proteínas solubles intracelulares también actúan como sensores de los microbios (patrones microbianos relacionados con los agentes patógenos) y la lesión celular (patrones moleculares

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 86 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





**TABLA 2-5**
**RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DEL PATÓGENO**

| Receptor tipo Toll | Expresión celular | Reconocimiento del patógeno |
|---|---|---|
| TLR1 | Macrófagos<br>Neutrófilos | Lípidos y carbohidratos de bacterias grampositivas |
| TLR2 | Macrófagos<br>Basófilos<br>Neutrófilos | Lípidos y carbohidratos de bacterias grampositivas<br>Organismos fúngicos |
| TLR3 | Macrófagos | Ácido nucleico y derivados<br>ARN de doble cadena (ADN viral) |
| TLR4 | Macrófagos<br>Basófilos<br>Neutrófilos | Lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas |
| TLR5 | Macrófagos<br>Neutrófilos | Flagelina bacteriana |
| TLR6 | Macrófagos<br>Neutrófilos | Lípidos y carbohidratos de bacterias grampositivas |
| TLR7 | Macrófagos<br>Neutrófilos | Ácido nucleico y derivados (ADN viral) |
| TLR8 | Macrófagos<br>Neutrófilos | Ácido nucleico y derivados (ADN viral) |
| TLR9 | Macrófagos<br>Neutrófilos | Ácido nucleico y derivados<br>ADN bacteriano que contiene motivos CpG desmetilados |
| TLR10 | Macrófagos<br>Neutrófilos | Ligando desconocido |
| TLR11 (seudogén) | Macrófagos<br>Neutrófilos | Profilina bacteriana |

relacionados con peligro). Forman grandes complejos moleculares llamados **inflamasomas,** que se relacionan con la activación proteolítica de las citocinas proinflamatorias.

### Activación de caspasa citoplasmática y de helicasa con dominio de reclutamiento

Esta gran familia incluye receptores como los receptores inducibles similares al gen 1 del ácido retinoico expresados por los macrófagos, células dendríticas y los fibroblastos. Son helicasas de ARN citoplasmático que buscan microbios y reconocen el ARN viral en el citoplasma.

### Receptores de lectina tipo C

Las proteínas glucosiladas tienen funciones de reconocimiento de patógenos, además de su papel en la adhesión celular. Principalmente expresados en macrófagos y células dendríticas, estos receptores participan en el reconocimiento de hongos y la modulación de la inmunidad innata. Los integrantes incluyen receptores de manosa, no integrina fijadora de células dendríticas específicas ICAM-3, dectina 1, dectina 2 y colectinas. Cuando los patógenos unen estos receptores en las células epiteliales y endoteliales, los patrones moleculares relacionados con peligro adicionales son liberados. Esto estimula a las células inflamatorias y amplifica la activación de coagulación y la cascada del complemento. A su vez, esto retroalimenta positivamente la producción de mediadores inflamatorios (p. ej., citocina, quimiocinas y patrones moleculares relacionados con peligro) (fig. 2-37).

### Activación génica

La función principal de los receptores de reconocimiento de patrón es activar tres vías principales de señalización:

1. Vía del NFκB.
2. Vía de la cinasa de proteína activada por mitógenos/del activador de la proteína 1.
3. Vía del factor regulador del interferón.

La activación del NFκB conduce a la inducción de citocinas proinflamatorias. La cinasa de proteína activada por mitógenos activa la vía del activador de la proteína 1, lo que induce citocinas proinflamatorias. El factor regulador del interferón activa los IFN tipo 1 y mediadores proinflamatorios. A través de estas vías de transducción de señales, el reconocimiento microbiano lleva a la activación de factores de transcripción, los cuales a su vez se unen de manera específica a determinadas secuencias de los promotores génicos. El RTT ancla microbios y activa las células inmunitarias mediante la señalización desde la membrana plasmática a través del NFκB y la vía del activador de la proteína 1, y también envía señales desde los endosomas a través de la activación del factor regulador del interferón para inducir IFN-1. La activación del gen 1 inducible del ácido retinoico al unirse al ARN viral citoplasmático activa el NFκB y el factor regulador del interferón 3 para aumentar la transcripción de IFN. Los receptores inducibles similares al gen 1 del ácido retinoico citoplasmáticos solubles activan el NFκB, aumentando la producción de citocinas inflamatorias y de IFN.

## Reguladores negativos de la inflamación aguda

La resolución natural de la inflamación aguda implica la eliminación del estímulo inicial y la subsiguiente apoptosis de las células inflamatorias. La producción reducida de mediadores proinflamatorios y la expresión de mediadores antiinflamatorios detienen el proceso. La eliminación del tejido dañado y de los restos celulares permite que se produzca la cicatrización apropiada.

Sin embargo, la respuesta a la lesión es variable, y la genética, el sexo y la edad del paciente determinan la respuesta a la lesión, la extensión de la cicatrización y, en particular, la progresión a una enfermedad inflamatoria crónica. Entre los reguladores negativos de la inflamación se incluyen:

- **Reprogramación y silenciamiento génicos:** la inflamación se acompaña de reprogramación génica, la cual: *1)* anula la expresión génica proinflamatoria; *2)* aumenta la expresión génica antiinflamatoria y *3)* permite que el proceso inflamatorio avance hasta la resolución. Como hechos notables, hay represión de la transcripción y silenciamiento génico sostenido del TNF-α, la IL-1β y otros genes proinflamatorios, además de un aumento simultáneo en la expresión génica de factores antiinflamatorios como el antagonista del receptor de la IL-1 y de los receptores de TNF-α, IL-6 e IL-10.
- **Citocinas:** varias interleucinas (IL-6, IL-10, IL-11, IL-12 y IL-13) limitan la inflamación al reducir la producción de TNF-α. Esto podría ocurrir preservando IκB, con el consiguiente bloqueo de la activación de células y la liberación de mediadores inflamatorios.
- **Inhibidores de las proteasas:** el inhibidor de la proteinasa leucocitaria secretora y el IHMP-2 son de particular importancia para reducir las respuestas de una variedad de tipos celulares, como los macrófagos y las células endoteliales, y para disminuir el daño del tejido conjuntivo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 87 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



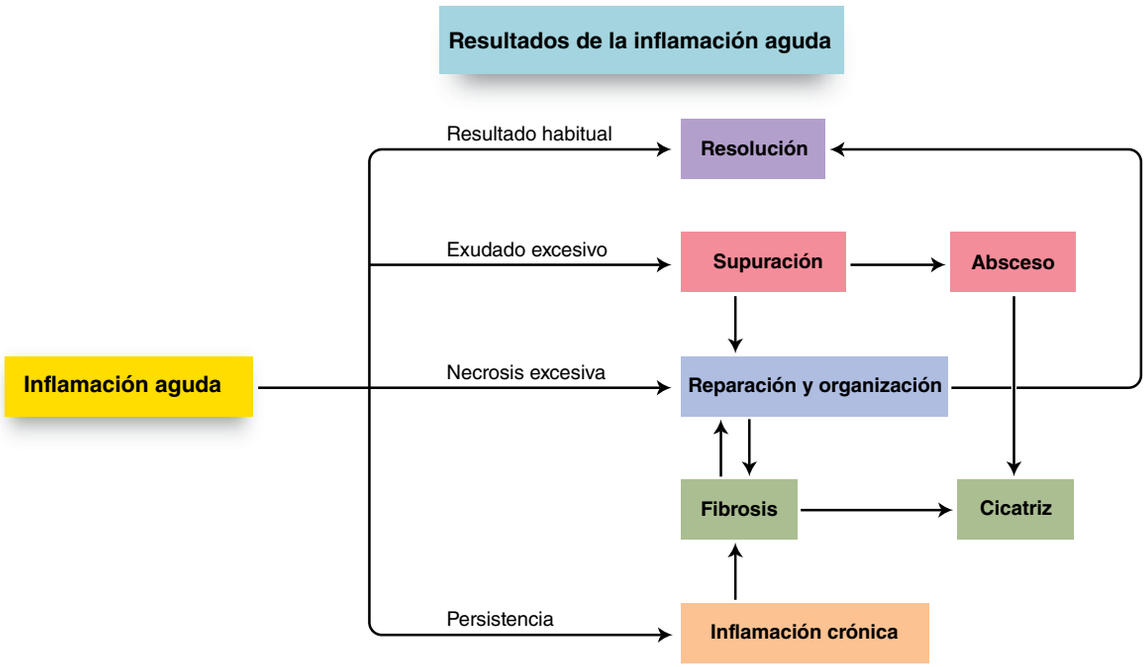



**FIGURA 2-38. Resultados de la inflamación aguda.**

- **Lipoxinas:** las lipoxinas y las lipoxinas que se originan bajo el estímulo del ácido acetilsalicílico son mediadores lipídicos antiinflamatorios que inhiben la biosíntesis de leucotrienos.
- **Glucocorticoides:** la estimulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal conduce a la liberación de glucocorticoides inmunodepresores. Estos ejercen efectos depresores transcripcionales y postranscripcionales sobre los genes de la respuesta inflamatoria.
- **Cininasas:** las cininasas en plasma y en sangre degradan el potente mediador proinflamatorio bradicinina.
- **Fosfatasas:** uno de los mecanismos más habituales usado en la transducción de señales para regular la señalización celular inflamatoria es la rápida y reversible fosforilación de proteínas. Las fosfatasas y las proteínas reguladoras asociadas suministran un equilibrio al sistema desfosforilante.
- **Factor de crecimiento transformante β (TGF-β):** las células apoptóticas, en especial los neutrófilos, inducen la expresión del TGF-β. El TGF-β inhibe las citocinas y quimiocinas proinflamatorias, induce un cambio en los mediadores derivados del ácido araquidónico hacia la producción de lipoxina y resolvina (productos de interacción de la fase de resolución; ácidos grasos poliinsaturados omega 3), causa reconocimiento y depuración de células apoptóticas y restos celulares por parte de los macrófagos y estimula las citocinas antiinflamatorias y la fibrosis.

## RESULTADOS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

La combinación de las actividades reguladoras y de la corta vida de los neutrófilos limita la duración de las reacciones inflamatorias agudas. Al eliminarse la fuente lesiva de los tejidos, la inflamación cede y se restaura la arquitectura normal de los tejidos, así como su función. El resultado de la inflamación** depende del equilibrio entre reclutamiento celular, división celular, emigración celular y muerte celular. En los tejidos que recuperan la normalidad, este proceso puede revertirse: el estímulo lesivo se elimina, las señales proinflamatorias se desactivan, la entrada de células inflamatorias agudas concluye, el equilibrio de líquidos hísticos se restaura, los restos celulares e hísticos se eliminan, la función vascular normal se recupera, las barreras epiteliales se reparan y la MEC se regenera. A medida que las señales de inflamación aguda disminuyen, la apoptosis de los PMN limita la respuesta inmunitaria y comienza la resolución.

Sin embargo, las respuestas inflamatorias pueden conducir a otros resultados (fig. 2-38):

- **Cicatriz:** aunque el cuerpo puede eliminar el agente agresor, si un tejido padece un daño irreversible, una cicatriz suele reemplazar a la arquitectura normal (v. cap. 3).
- **Absceso:** si el área de inflamación aguda es amurallada por las células inflamatorias y la fibrosis, los productos de los PMN destruyen el tejido y forman un absceso (v. cap. 1).
- **Linfadenitis:** la inflamación aguda y crónica localizada puede causar la inflamación secundaria de los conductos linfáticos **(linfangitis)** y de los nódulos linfáticos **(linfadenitis).** Los conductos linfáticos inflamados de la piel se ven como rayas enrojecidas, mientras los nódulos linfáticos están agrandados y son dolorosos. Los nódulos linfáticos afectados muestran hiperplasia de los folículos linfoides y proliferación de los fagocitos mononucleares en los senos **(histiocitosis sinusal).**
- **Inflamación persistente:** el fracaso en eliminar la agresión patológica o la incapacidad para generar la resolución condiciona una inflamación persistente. Esto puede evidenciarse como una respuesta aguda prolongada, con llegada continua de neutrófilos y destrucción hística o, como sucede de manera más frecuente, bajo la forma de una inflamación crónica.

## INFLAMACIÓN CRÓNICA

En la inflamación crónica, las células inflamatorias persisten, el estroma se vuelve hiperplásico y la destrucción hística y la

**Nota del revisor: mundialmente se resume el resultado de la inflamación en tres: *1)* resolución completa, cuando no existe huella o rastro del proceso; *2)* reparación (cicatriz), o *3)* persistencia, cuando se produce inflamación crónica (en cuanto inicia la reparación).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 88 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





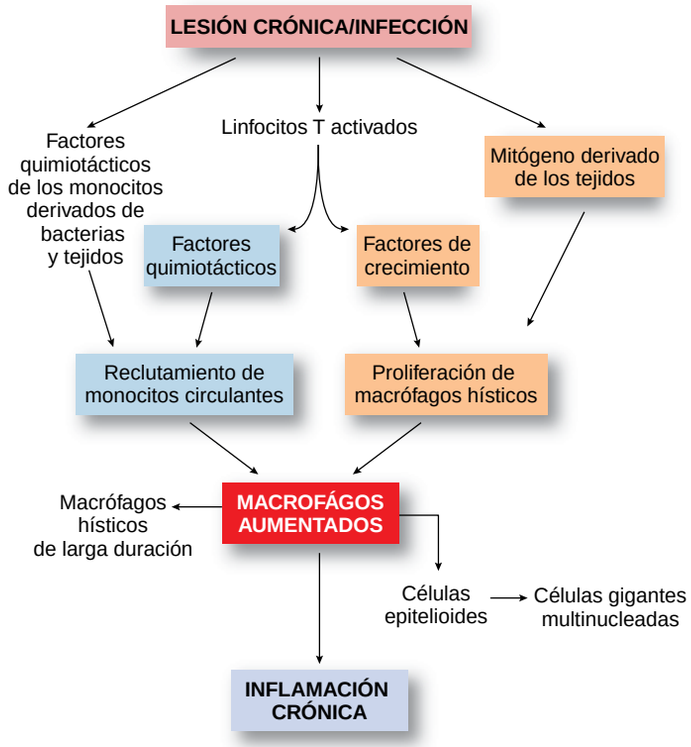



**FIGURA 2-39. La acumulación de macrófagos es clave en el desarrollo de la inflamación crónica.**

cicatrización pueden llevar a la disfunción orgánica. El proceso puede localizarse, pero es más frecuente que progrese hasta causar enfermedades incapacitantes como una enfermedad pulmonar crónica, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedades granulomatosas, enfermedades autoinmunitarias y dermatitis crónica. La inflamación aguda y la crónica son el final de un proceso continuo dinámico con superposición de características morfológicas como: *1)* inflamación con reclutamiento continuo de células inflamatorias crónicas; seguida por *2)* lesión hística debida a la prolongación de la respuesta inflamatoria, y *3)* un intento con frecuencia desordenado de restaurar la integridad hística. Los macrófagos son la clave determinante en los resultados (fig. 2-39).

Los sucesos producen respuestas inflamatorias amplificadas que recuerdan a las de la inflamación aguda en varios aspectos:

- Los **desencadenantes específicos,** como los productos bacterianos o una lesión, inician la respuesta.
- Los **mediadores químicos** dirigen el reclutamiento, activación e interacción de las células inflamatorias. La activación de las cascadas de la coagulación y del complemento origina péptidos pequeños que prolongan la respuesta inflamatoria. Las citocinas, de manera específica la IL-6 y RANTES, regulan un cambio de las quimiocinas, de modo que las células mononucleares se dirijan hacia el lugar del daño. Otras citocinas (p. ej., el IFN-γ) promueven la proliferación y activación de los macrófagos.
- Las **células inflamatorias** se reclutan de la sangre. Las interacciones entre linfocitos, macrófagos, células dendríticas y fibroblastos producen respuestas específicas contra los antígenos. Los macrófagos juegan un papel fundamental de control, produciendo mediadores inflamatorios que activan a otros macrófagos, linfocitos y fibroblastos hísticos (fig. 2-39), ya sea para favorecer la resolución de la lesión o mantenerla.
- Los **patrones moleculares relacionados con peligro** y los **microbianos relacionados con los agentes patógenos** conducen a **respuestas inflamatorias multifacéticas.** La interacción de patrones microbianos relacionados con los agentes patógenos, patrones moleculares relacionados con peligro y receptores de reconocimiento de patrón incrementa la activación de mediadores de la inflamación. Esto puede causar mayor liberación de patrones moleculares relacionados con peligro y el mantenimiento subsecuente de la respuesta inflamatoria, incluso después de que la incitación inicial haya pasado (fig. 2-37).
- La **activación de las células del estroma** y la **remodelación de la MEC** afectan a la respuesta inmunitaria celular. Pueden resultar grados variables de fibrosis según la extensión de la lesión hística y la persistencia de la lesión e inflamación. La presencia de material extraño (vidrio, queratina, etc.) también hace que persista la respuesta inflamatoria.

Inflamación crónica no es sinónimo de infección crónica, pero si la respuesta inflamatoria es incapaz de eliminar un agente lesivo, la infección puede perdurar. Una inflamación crónica no requiere por fuerza una infección, ya que puede seguir a una respuesta inflamatoria aguda o a una respuesta inmunitaria a un antígeno extraño. Las señales que provocan una respuesta extensa incluyen:

- **Bacterias, virus y parásitos:** estos agentes pueden proporcionar señales que apoyan la persistencia de las respuestas inflamatorias, las cuales se pueden dirigir al aislamiento del invasor del huésped.
- **Apoptosis:** dado que los PMN apoptóticos inducen una respuesta antiinflamatoria, los defectos en el reconocimiento o en la respuesta a estas células remanentes puede conducir a la inflamación crónica.
- **Silenciamiento génico defectuoso:** la expresión retardada o persistente de genes proinflamatorios tardíos contribuye a prolongar el ambiente inflamatorio. En este caso, no se produce la etapa de silenciamiento génico, el ataque de las citocinas persiste y se desarrolla la inflamación patológica.
- **Traumatismos:** el daño hístico extenso libera mediadores capaces de prolongar el ambiente inflamatorio.
- **Cáncer:** las células inflamatorias crónicas, sobre todo los macrófagos y los linfocitos T, pueden ser reclutados por tumores para alimentar y estimular el crecimiento de la célula tumoral (v. cap. 5). La quimioterapia puede limitar la inflamación e incrementar la susceptibilidad a la infección.
- **Factores inmunitarios:** muchas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la tiroiditis crónica y la cirrosis biliar primaria, se caracterizan por respuestas inflamatorias crónicas de los tejidos afectados. Estas pueden acompañarse de la activación de la inmunidad dependientesde anticuerpos y mediada por células (v. cap. 4). Tales anormalidades autoinmunitarias pueden representar lesiones permanentes en los órganos afectados.

## Las células mononucleares son las participantes principales en la inflamación crónica

Los componentes celulares de las respuestas inflamatorias crónicas son reclutados de la circulación (macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, células dendríticas y eosinófilos) y de los tejidos afectados (fibroblastos, células endoteliales).

### Monocitos/macrófagos

***Los macrófagos activados y sus citocinas son fundamentales en la inflamación y en la prolongación de las respuestas que conduce a la inflamación crónica.*** Los macrófagos hísticos son estimulados y proliferan como monocitos circulantes, son reclutados y diferenciados en macrófagos hísticos (fig. 2-39). Bajo la influencia del microambiente, los macrófagos hísticos residentes se vuelven fenotípicamente polarizados en macrófagos M1

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 89 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



activados de forma clásica y macrófagos M2 activados de forma alternativa (figs. 2-19 y 2-20). Los macrófagos producen mediadores inflamatorios e inmunitarios y regulan las reacciones que llevan a la inflamación crónica. Asimismo, regulan las respuestas de los linfocitos a los antígenos y secretan otros mediadores que modulan la proliferación y actividades de fibroblastos y células endoteliales.

En los diferentes tejidos, los macrófagos residentes difieren en su arsenal de enzimas y pueden responder a las señales inflamatorias locales. Los gránulos de los monocitos sanguíneos contienen proteinasas de serina como las que se encuentran en los PMN. Los monocitos circulantes sintetizan enzimas adicionales, principalmente MPM. Cuando los monocitos entran en los tejidos y se diferencian en macrófagos, adquieren la capacidad de producir MPM adicionales y proteinasas de cisteína, pero pierden la capacidad de producir proteinasas de serina. La actividad de estas enzimas es central en la destrucción de los tejidos que se puede suscitar durante la inflamación crónica. Por ejemplo, en el enfisema, los macrófagos residentes originan proteinasas, en especial proteinasas, sobre todo MMP con actividad elastolítica, las cuales destruyen las paredes alveolares y reclutan monocitos desde la sangre hacia el pulmón. ***Otros productos de los macrófagos son los metabolitos del oxígeno, los factores quimiotácticos, las citocinas y los factores de crecimiento*** (fig. 2-17 C).

### Linfocitos

Los linfocitos vírgenes recalan en órganos linfoides secundarios, donde encuentran células presentadoras de antígenos y se convierten en linfocitos específicos de antígeno. Las células plasmáticas y los linfocitos T abandonan los órganos linfoides secundarios para circular en el sistema vascular, de donde son reclutados hacia los tejidos periféricos.

Los linfocitos T regulan la activación y el reclutamiento de los macrófagos mediante la secreción de mediadores específicos (linfocinas), modulan la producción de anticuerpos y la citotoxicidad mediada por células y mantienen la memoria inmunitaria (fig. 2-40 A). Los linfocitos citolíticos naturales, así como otros subtipos linfocitarios, ayudan a la defensa contra las infecciones virales y bacterianas.

### Células plasmáticas

Las células plasmáticas son ricas en retículo endoplasmático rugoso y son la fuente principal de anticuerpos (fig. 2-40 B). La producción de anticuerpos contra antígenos específicos en lugares de inflamación crónica es importante para la neutralización de antígenos, para la depuración de antígenos y partículas extraños y para la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (v. cap. 4).

### Células dendríticas

Las células dendríticas son células destinadas de manera específica a la presentación de antígenos, que es lo que desencadena la respuesta inmunitaria a un antígeno (v. cap. 4). Fagocitan los antígenos y migran hacia los nódulos linfáticos, donde presentan esos antígenos. El reconocimiento de los antígenos y otras moléculas coestimulantes por parte de los linfocitos T tiene como

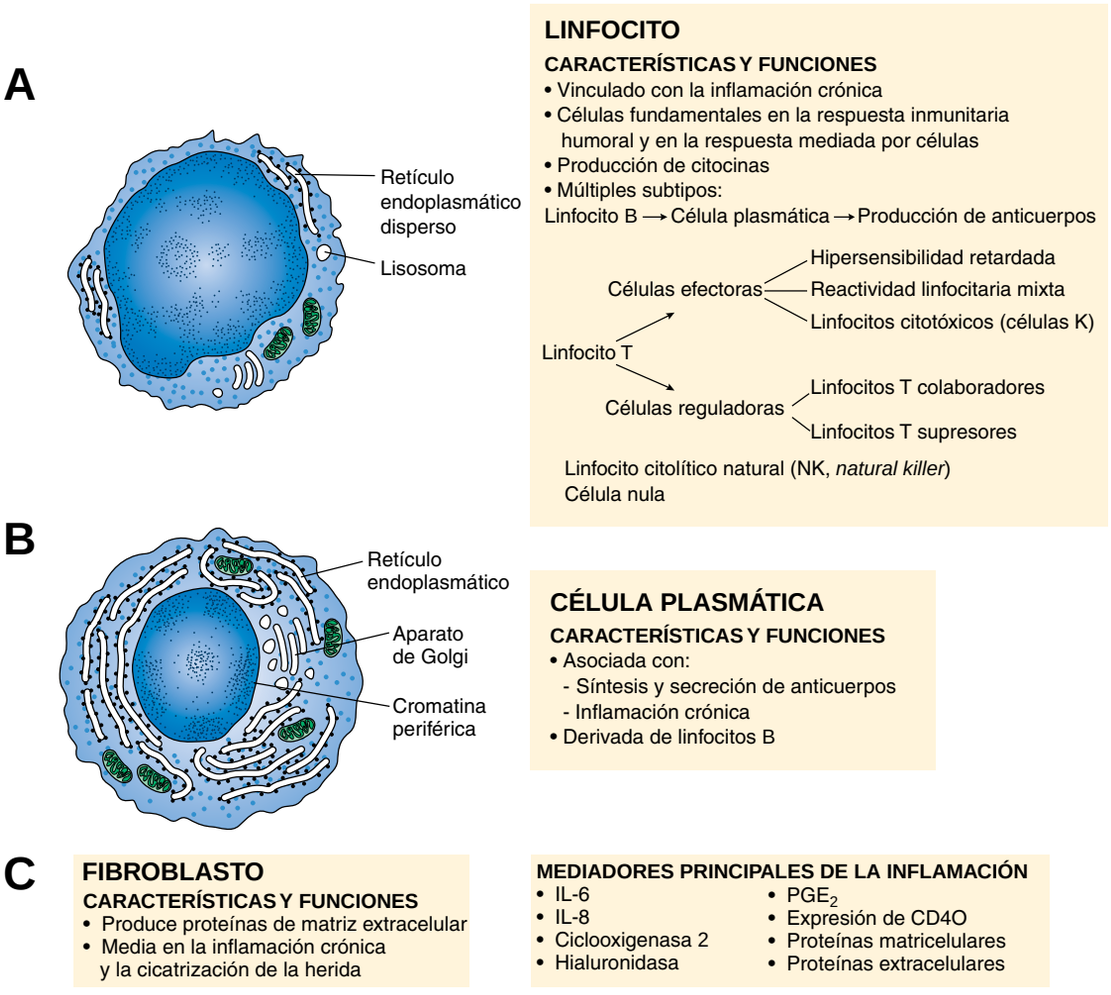



**FIGURA 2-40. Más células de la inflamación: morfología y función. A.** Linfocito. **B.** Célula plasmática. **C.** Fibroblasto.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 90 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





consecuencia el reclutamiento de subgrupos celulares específicos para el proceso inflamatorio. Durante la inflamación crónica, las células dendríticas están presentes en los tejidos inflamados, donde ayudan a prolongar las respuestas.

### Células inflamatorias agudas

Los neutrófilos participan característicamente en la inflamación aguda, pero también pueden estar presentes en la inflamación crónica si existe una infección en curso y daño hístico. Los eosinófilos muestran una presencia importante en las reacciones de tipo alérgico y en las infestaciones parasitarias.

### Fibroblastos

Los fibroblastos son células de larga vida, ubicuas, cuya función principal consiste en producir componentes de la MEC (fig. 2-40 C). Derivan del mesodermo o de la cresta neural y pueden diferenciarse en otras células del tejido conjuntivo (p. ej., condrocitos, adipocitos, osteocitos y células de músculo liso). Los fibroblastos son los «albañiles» de los tejidos, reconstruyen el andamiaje bajo el cual estos se restablecen.

Los fibroblastos no se limitan a responder a las señales inmunitarias que provocan su proliferación y activación, sino que son también participantes activos en la respuesta inmunitaria. Interactúan con las células inflamatorias, en particular con los linfocitos, mediante moléculas y receptores superficiales de ambas células. Por ejemplo, cuando la CD40 de los fibroblastos se une a su ligando linfocitario, se activan ambas células. Los fibroblastos activados producen citocinas, quimiocinas y prostanoides que generan un microambiente hístico encargado de regular adicionalmente el comportamiento de las células inflamatorias en el tejido dañado. Este proceso da lugar a la resolución y subsecuente cicatrización de la herida o inflamación crónica persistente (v. cap. 3.)

## DAÑO Y REPARACIÓN EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

La inflamación crónica se ve influida por mecanismos inmunitarios y no inmunitarios, y se observa con frecuencia junto con respuestas reparadoras, a saber, tejido de granulación y fibrosis.

### Una respuesta inflamatoria extensa puede provocar una lesión persistente

La función principal de los PMN en la inflamación es la defensa del huésped y el desbridamiento de los tejidos dañados. Sin embargo, la respuesta del neutrófilo es un arma de doble filo. Los productos neutrófilos protegen al huésped al intervenir en la defensa antimicrobiana y el desbridamiento de los tejidos dañados; pero, si no se regulan de manera apropiada, estos mismos productos pueden prolongar el daño a los tejidos y promover una inflamación crónica. Las enzimas de los PMN son beneficiosas cuando digieren los microorganismos fagocitados intracelularmente, pero pueden ser destructivas si se liberan y actúan fuera de las células. Por consiguiente, cuando los PMN se acumulan, el tejido conjuntivo puede ser digerido por sus enzimas.

La lesión hística persistente que producen las células inflamatorias es importante en la patogenia de muchas enfermedades (p. ej., enfisema, artritis reumatoide, ciertas enfermedades por complejos inmunitarios, gota y síndrome de dificultad respiratoria aguda). La adhesión de las células fagocitarias, la fuga de ROS y la liberación de enzimas lisosómicas incrementan juntos la citotoxicidad y degradación de los tejidos. La actividad de las proteinasas aumenta significativamente en las heridas crónicas y crea un ambiente proteolítico que impide la cicatrización.

### Mecanismos de reparación alterados evitan la resolución

Los procesos reparadores que se inician como parte de la inflamación pueden restaurar la arquitectura y función normales. Sin embargo, si la inflamación se prolonga o se vuelve desmesurada, la reparación puede ser incompleta y causar una alteración de la arquitectura hística y una disfunción del tejido (v. fig. 2-38). Entonces:

- La proliferación en curso de las células epiteliales puede causar metaplasia (v. cap. 1). La metaplasia de las células caliciformes, por ejemplo, es característica de las vías aéreas de los fumadores.
- La proliferación y activación de los fibroblastos incrementa la MEC. Debido a que los componentes de la MEC como el colágeno ocupan un espacio que de manera habitual se destina a las células hísticas, la función orgánica se altera (v. cap. 3).
- La MEC puede ser anómala. La degradación y producción de la matriz cambia la mezcla normal de proteínas extracelulares. Por ello, la degradación de la elastina es importante en el desarrollo del enfisema.
- La MEC alterada (p. ej., la fibronectina) puede convertirse en un quimiotáctico de las células inflamatorias y presentar un andamiaje alterado a las células.

## INFLAMACIÓN GRANULOMATOSA

Los PMN eliminan agentes que incitan la respuesta inflamatoria aguda. Sin embargo, a veces estas células no pueden digerir esas

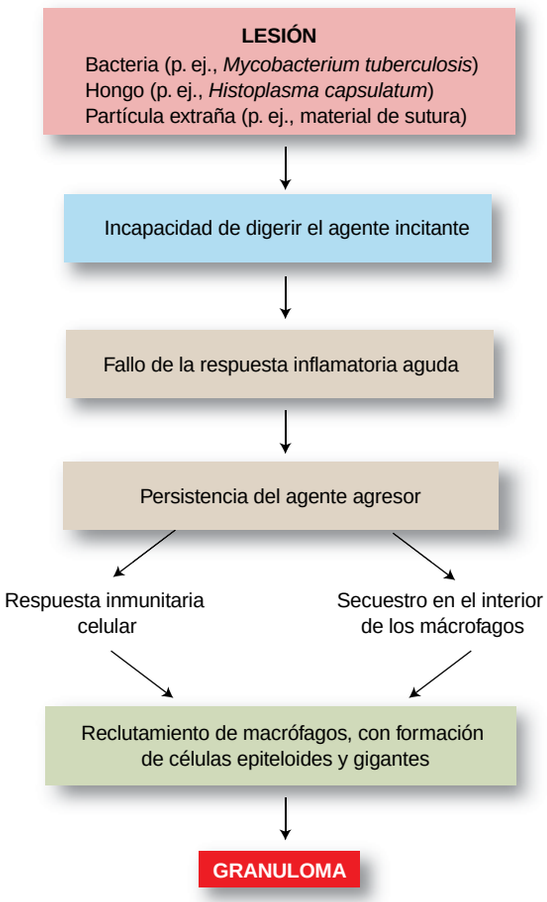



**FIGURA 2-41. Mecanismo de formación del granuloma.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 91 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



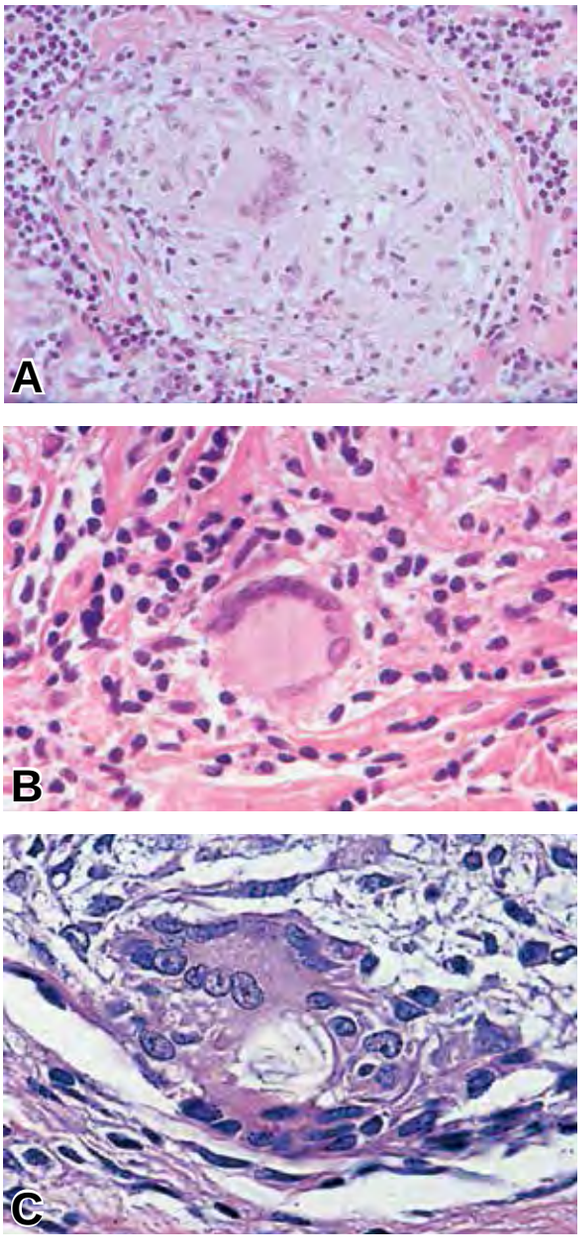



**FIGURA 2-42. Tipos de granulomas. A.** Granuloma con una célula gigante multinucleada entre numerosas células epitelioides pálidas. **B.** Célula gigante de Langhans que muestra núcleos dispuestos en la periferia de un citoplasma abundante. **C.** Célula gigante de cuerpo extraño con numerosos núcleos dispuestos de forma aleatoria en el citoplasma y material extraño en el centro.

sustancias. Tales situaciones encierran un peligro potencial, ya que pueden llevar a un círculo vicioso de: *1)* fagocitosis; *2)* fallo digestivo; *3)* muerte del neutrófilo; *4)* liberación del agente provocador sin digerir, y *5)* refagocitosis por un nuevo neutrófilo reclutado (fig. 2-41). ***La formación de un granuloma constituye una respuesta a la infección crónica (p. ej., infecciones micóticas, tuberculosis) o a la presencia de material extraño (p. ej., material de sutura o talco). Aísla un agente agresor persistente, previene su diseminación y reduce la inflamación, protegiendo así los tejidos del huésped.*** Algunas enfermedades autoinmunitarias también se relacionan con granulomas (p. ej., enfermedad de Crohn). En algunos casos como la sarcoidosis, todavía no se ha identificado ningún agente incitante.

Las principales células participantes en la inflamación granulomatosa son los macrófagos y los linfocitos (fig. 2-42). Los macrófagos son células móviles que migran de manera continua a través de los tejidos conjuntivos extravasculares. Después de acumular sustancias que no pueden digerir, estos pierden su motilidad y se juntan en el lugar de la lesión para formar acumulaciones nodulares de células pálidas, epitelioides: los **granulomas,** constituidos por un centro de células fagocíticas (macrófagos y células epitelioides) y rodeados por linfocitos y células plasmáticas. Las células gigantes multinucleadas se forman por la fusión citoplasmática de los macrófagos. Cuando los núcleos de tales células gigantes se disponen alrededor de la periferia celular en un patrón de herradura, la célula se llama **célula gigante de Langhans** (fig. 2-42 B). Un agente extraño (p. ej., sílice o una espora de *Histoplasma*) u otro material indigerible se identifican dentro del citoplasma de una célula gigante multinucleada, en cuyo caso se usa el término **célula gigante de cuerpo extraño** (fig. 2-42 C). Las células gigantes de cuerpo extraño tienden a presentar núcleos más centrales. Los granulomas también se clasifican por la presencia o ausencia de necrosis. Ciertos agentes infecciosos como *Mycobacterium tuberculosis* producen de forma característica granulomas necrosantes, cuyos centros están llenos con una mezcla amorfa de residuos y de microorganismos y células muertos. Otras enfermedades como la sarcoidosis se caracterizan por granulomas sin necrosis.

Los granulomas inmunitarios, que se forman durante las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado, contienen linfocitos T y macrófagos activados, que inician la constitución del granuloma. Después, los linfocitos T $CD4^+$ reclutan y organizan células en el sitio, para lo cual utilizan quimiocinas CXCL si han de desarrollar granulomas tipo Th1 y quimiocinas CCL para desarrollar granulomas tipo Th2. Varias citocinas del linfocito T estimulan la función macrofágica (p. ej., el IFN-γ), mientras que otras inhiben la activación del macrófago (p. ej., IL-4, IL-10). Por lo tanto, los linfocitos son imprescindibles para regular el desarrollo y la resolución de la respuesta inflamatoria.

El resultado de la reacción granulomatosa depende de la toxicidad e inmunogenicidad del agente incitante. La respuesta inmunitaria celular a un agente incitante puede modificar la reacción granulomatosa mediante el reclutamiento y activación de más macrófagos y linfocitos. Por último, bajo la influencia de citocinas del linfocito T como la IL-13 y el TGF-β, el granuloma se puede fundir y convertirse en un nódulo fibrótico.

## INFLAMACIÓN CRÓNICA Y TUMOROGÉNESIS

Varias enfermedades infecciosas crónicas se relacionan con el desarrollo de tumores malignos, de manera que la inflamación crónica puede provocar tumorogénesis. Por ejemplo, la esquistosomiasis de la vejiga urinaria favorece el desarrollo del carcinoma de células escamosas de ese órgano. La inflamación que no se relaciona directamente con una infección también puede ser un factor de riesgo de cáncer. Los pacientes con reflujo gastroesofágico o colitis ulcerosa se hallan en un riesgo más alto de adenocarcinoma en esos órganos. El entorno que genera la inflamación crónica promueve la transformación cancerígena por una serie de mecanismos (v. cap. 5):

- **Proliferación celular aumentada:** la división celular estimulada de manera crónica aumenta la probabilidad de mutaciones transformantes en las células en proliferación.
- **Metabolitos del oxígeno y de NO•:** los metabolitos inflamatorios, como las nitrosaminas, pueden causar daño genómico (v. cap. 5).
- **Activación inmunitaria crónica:** la exposición crónica a antígenos altera el entorno de citocinas al suprimir las respuestas inmunitarias celulares. Esto crea un ambiente más permisivo para el crecimiento maligno.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 92 11/10/16 13:38

booksmedicos.org





- **Angiogenia:** el crecimiento de nuevos vasos se asocia con la inflamación y la cicatrización de heridas, y es necesaria para mantener las lesiones neoplásicas.
- **Inhibición de la apoptosis:** la inflamación crónica suprime la apoptosis. El aumento de la división celular y la reducción de la apoptosis facilitan la supervivencia y expansión de las poblaciones celulares mutadas.

## MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE INFLAMACIÓN

Una respuesta inflamatoria efectiva: *1)* limitará el área de lesión; *2)* eliminará el agente patológico incitante y el tejido dañado, y *3)* restaurará la función hística. Sin embargo, en ciertas condiciones, la lesión local puede provocar efectos sistémicos marcados que en sí mismos pueden resultar debilitantes. Estos efectos pueden surgir cuando un agente patógeno entra en la circulación sanguínea, otra condición independiente que se produce de manera sinérgica, y la combinación del daño local con el daño sistémico causa directa o indirectamente los efectos tanto locales como sistémicos de la inflamación. Los síntomas dependientes de la inflamación, como fiebre, mialgia, artralgia, anorexia y somnolencia, se atribuyen a estas citocinas. Las manifestaciones sistémicas más acentuadas de la inflamación, denominadas **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica,** son la activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, la leucocitosis y la respuesta de fase aguda, fiebre y shock.

### Eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

Muchos de los efectos sistémicos de la inflamación son mediados a través del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, un integrante clave en la respuesta a la inflamación crónica y a la enfermedad inmunitaria crónica. La inflamación provoca la liberación de glucocorticoides antiinflamatorios desde la corteza suprarrenal. La pérdida de la función suprarrenal puede aumentar la gravedad de la inflamación.

#### Leucocitosis

La leucocitosis, definida como un incremento de los leucocitos circulantes, forma parte habitual de la inflamación aguda. También pueden verse PMN inmaduros (formas «en banda») en la sangre periférica (v. cap. 26). La leucocitosis se suele relacionar con las infecciones bacterianas y las lesiones hísticas, y su causa es la liberación de mediadores específicos de los macrófagos y tal vez de otras células. Estos mediadores aceleran la liberación de PMN, aunque estén inmaduros, desde la médula ósea. A continuación, los macrófagos y los linfocitos T son estimulados para que produzcan un grupo de proteínas (llamadas *factores estimulantes de colonias*) que inducen la proliferación de las células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. En ocasiones, si los valores circulantes de los PMN y sus precursores son muy altos, puede suscitarse una **reacción leucemoide** (es decir, **parecida a la leucemia**), que puede confundirse con una leucemia verdadera (v. cap. 26).

En contraste con las infecciones bacterianas, las infecciones virales (incluida la mononucleosis infecciosa) se caracterizan por **linfocitosis,** un aumento en el número de linfocitos circulantes. Las infestaciones parasitarias y ciertas reacciones alérgicas causan eosinofilia (es decir, aumento de los eosinófilos en sangre).

#### Leucopenia

La leucopenia es una disminución absoluta de los leucocitos circulantes. Se ve en ocasiones durante la inflamación crónica, sobre todo en pacientes con desnutrición o que sufren una enfermedad debilitante crónica como un cáncer diseminado. La leucopenia también puede ser causada por la fiebre tifoidea y ciertas infecciones virales y rickettsiales.

**TABLA 2-6**
**PROTEÍNAS DE FASE AGUDA**

| Proteína | Función |
|---|---|
| Proteína de unión de manosa | Opsonización/activación del complemento |
| Proteína C reactiva | Opsonización |
| $\alpha_1$-antitripsina | Inhibidor de la proteasa de serina |
| Haptoglobina | Une la hemoglobina |
| Ceruloplasmina | Antioxidante, une cobre |
| Fibrinógeno | Coagulación |
| Proteína A amiloide sérica | Apolipoproteína |
| Macroglobulina $\alpha_2$ | Antiproteasa |
| Inhibidor de la proteasa de cisteína | Antiproteasa |

### Respuesta de fase aguda

La respuesta de fase aguda es una reacción fisiológica regulada que se produce en afecciones inflamatorias. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por fiebre, leucocitosis, apetito reducido y patrones del sueño alterados, y desde el punto de vista químico por cambios en los niveles plasmáticos de las proteínas de fase aguda. El hígado es el que sintetiza principalmente estas proteínas (tabla 2-6) y las libera en grandes cantidades a la circulación en respuesta a un cuadro inflamatorio agudo. Los cambios en los niveles plasmáticos de las proteínas de fase aguda tienen la mediación principal de la IL-1, la IL-6 y el TNF-α. Los valores plasmáticos elevados de algunas proteínas de fase aguda aumentan la **velocidad de sedimentación globular** lo que representa un índice cualitativo que se usa en el contexto clínico para monitorizar la actividad de muchas enfermedades inflamatorias.

#### Fiebre

La fiebre es la marca distintiva de la inflamación. La liberación de **pirógenos** (moléculas que causan fiebre) por bacterias, virus o células lesionadas puede afectar directamente a la termorregulación hipotalámica. Más aún, estos estimulan la producción de pirógenos endógenos, a saber, citocinas —como la IL-1α, la IL-1β, IL-6 y TNF-α— e interferones. La IL-1 estimula la síntesis de prostaglandinas en los centros termorreguladores hipotalámicos, y de ese modo altera el «termostato» que controla la temperatura corporal. Los inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej., el ácido acetilsalicílico) bloquean la respuesta febril al inhibir la síntesis de $PGE_2$ estimulada por la IL-1 en el hipotálamo. El TNF-α y la IL-6 también elevan la temperatura corporal mediante una acción directa en el hipotálamo. Los escalofríos (la sensación de frío), la rigidez (escalofríos profundos con temblores y piloerección) y los sudores (permiten la disipación del calor) son síntomas que acompañan a la fiebre.

#### Dolor

El dolor en las reacciones de fase aguda se relaciona con: *1)* **nocicepción** (es decir, la detección de estímulos nocivos y la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 93 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



transmisión de esta información al cerebro); *2)* percepción del dolor, y *3)* sufrimiento y sensación dolorosa. La nocicepción es sobre todo una respuesta neural que inician en los tejidos lesionados por nociceptores específicos, que son receptores de umbral alto para los estímulos térmicos, químicos y mecánicos. La mayoría de los mediadores químicos de inflamación descritos en este capítulo —como iones, cininas, histamina, NO, prostanoides, citocinas y factores de crecimiento— activan nociceptores periféricos de manera directa o indirecta. Las cininas, en particular la bradicinina, se forman después de un traumatismo hístico y en la inflamación; activan neuronas sensoriales primarias a través de receptores $B_2$ para propiciar la transmisión del dolor. Otra cinina, la bradicinina des-arg, activa los receptores $B_1$ para producir dolor sólo durante la inflamación. Las citocinas, en especial el TNF-α, la IL-1, la IL-6 y la IL-8, producen hipersensibilidad dolorosa a los estímulos mecánicos y térmicos. Las prostaglandinas y los factores de crecimiento pueden activar directamente los nociceptores, pero parecen ser más importantes a la hora de aumentar la sensibilidad de estos. Se origina una percepción dolorosa y el comportamiento subsiguiente en respuesta a esta sensibilidad aumentada tanto a los estímulos nocivos como a los inocuos normales.

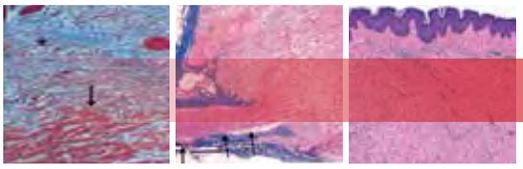
### Shock

Bajo condiciones de lesión hística masiva o infección que se disemina en la sangre (sepsis) pueden enviarse cantidades significativas de citocinas, en especial TNF-α, y otros mediadores químicos de inflamación a la circulación. La persistencia de tales mediadores afecta al corazón y al sistema vascular periférico al causar vasodilatación generalizada, aumento de la permeabilidad vascular, pérdida de volumen intravascular y depresión miocárdica, y gasto cardíaco disminuido (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) (v. cap. 7). Como consecuencia, el gasto cardíaco puede ser insuficiente para satisfacer las necesidades de oxígeno y nutrientes del cuerpo **(descompensación cardíaca).** En los casos graves, la activación de las vías de la coagulación puede causar microtrombos a lo largo del cuerpo que consumen los componentes de la coagulación y predisponen a la hemorragia. Esta complicación se llama **coagulación intravascular diseminada.** El resultado final es una disfunción orgánica multisistémica y la muerte (v. cap. 20).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH002.indd 94 11/10/16 13:38

booksmedicos.org



3

# Reparación, regeneración y fibrosis

Gregory C. Sephel ■ Jeffrey M. Davidson

**Procesos básicos de cicatrización**
Migración de células
Matriz extracelular
Remodelación
Proliferación celular

**Reparación**
Reparación, restauración y regeneración
Cicatrización de heridas

**Regeneración**
Blastocisto
Células diferenciadas
Proliferación celular

**Condiciones que modifican la reparación**
Factores locales
Patrones de reparación
Reparación subóptima de la herida

La reparación del tejido dañado, bien por cicatrización o por regeneración, pretende asegurar la supervivencia inmediata del organismo. Las observaciones con respecto a la reparación de las heridas (es decir, la cicatrización de la herida) se retraen a registros médicos del antiguo Egipto y a cirujanos militares de la Grecia clásica. El coágulo de sangre que previene la exanguinación se reconoció como el primer hecho necesario para la cicatrización de la herida. Con la llegada del microscopio, estudios de infección de la herida llevaron a descubrir que las células inflamatorias son los actores principales en el proceso de reparación. La antisepsia tiene una gran importancia para que sanen las heridas y, sin embargo, hoy en día se da por sentado. Ya en el s. II con el médico grecorromano Galeno, y hasta en los trabajos de Pasteur y Lister a finales del s. XIX, se consideraba buena la presencia de pus en una herida, incluso se llegó a llamar la «pus loable». En 1876, el médico británico Joseph Lister fue nombrado presidente de la sección quirúrgica del International Medical Congress, en Filadelfia. Cinco años más tarde, el presidente Garfield moría a causa de un disparo, pero no por la lesión producida por la bala, sino que ocurrió varios meses más tarde a causa del pus y la sepsis, pues sus médicos desconfiaban de la teoría de los gérmenes y los métodos antisépticos. La importancia de la matriz extracelular, y específicamente del colágeno, en la integridad hística y la cicatrización de la herida se reconoció primero a través de estudios sobre el escorbuto, una enfermedad que se cobró la vida de millones de seres humanos (v. cap. 8). En mayo de 1747, el Dr. James Lind, un cirujano de la Armada Real Inglesa, condujo lo que se considera como el primer ensayo clínico. A bordo del HMS Salisbury, separó a los marineros con escorbuto en seis grupos de tratamiento y observó que aquellos que recibían naranjas y limones obtenían el mayor beneficio, ya que se prevenía la reapertura de las heridas y la pérdida de dientes. En 1907, el papel de la vitamina C comenzó a esclarecerse con los noruegos Axel Holst y Theodor Frölich al descubrir que las cobayas, al igual que los humanos, eran incapaces de sintetizar la vitamina C (ácido ascórbico). Al final se encontró que el ascorbato es necesario para la prolilhidroxilasa, una enzima requerida en el plegamiento y estabilización apropiados de la hélice triple del colágeno, un paso importante en la estabilidad de los tejidos y en la producción de una cicatriz firme.

El asunto de la regeneración indujo a considerar los platelmintos, estrellas de mar y anfibios. No obstante, la capacidad del hígado humano de regenerarse ha sido reconocida como la base del mito griego de Prometeo, cuyo hígado se regeneraba a diario. Los conceptos modernos de regeneración y diferenciación celular progresaron en la segunda mitad del s. XX. En la década de 1950, John Gurdon determinó que incluso los núcleos celulares somáticos trasplantados en un huevo de Xenopus podían formar un organismo adulto normal, y su trabajo fue un precedente de las tecnologías actuales que producen blastocitos pluripotenciales inducibles de muchos tejidos. Los estudios actuales sobre el control epigenético de la expresión génica, de la biología de los blastocitos y las células progenitoras y del control dirigido de los patrones de diferenciación de las células están avanzando con rapidez en los campos de la cicatrización regenerativa y de la ingeniería de tejidos.

El estudio de la cicatrización de la herida incluye una variedad de células, proteínas de la matriz, factores de crecimiento y citocinas, los cuales regulan y modulan el proceso reparador. Casi cada etapa del proceso de reparación tiene un control redundante y no hay un paso que limite la velocidad, excepto la infección descontrolada. La matriz extracelular estará presente aquí en detalle ya que ocupa un papel central en la reparación y en la regeneración. El depósito de la matriz es un proceso clave en la reparación de tejidos y la composición de la matriz es un factor funcional importante en el ambiente del nicho que preserva los blastocitos y las células progenitoras durante la regeneración, y en el microambiente hístico donde los blastocitos y las células progenitoras se diferencian. En el adulto, ***la curación exitosa mantiene la función hística y repara las barreras de tejido, lo que evita la pérdida de sangre y la infección, pero habitualmente se logra a través del depósito de colágeno o de la cicatrización (fibrosis).*** Los avances en la comprensión de los factores de crecimiento, de la matriz extracelular y de la biología del blastocito han mejorado la cicatrización, y ofrecen la posibilidad de restaurar los tejidos lesionados con su arquitectura normal y la creación de tejidos de reemplazo.

La reparación exitosa depende de un equilibrio crucial entre el *yin* del depósito de la matriz y el *yang* de su degradación. ***La regeneración se favorece cuando la composición de la matriz y su arquitectura se conservan sin cambios.*** Por lo tanto, las he-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 95 11/10/16 13:39

booksmedicos.org



ridas que no cicatrizan pueden reflejar un exceso de actividad de la proteinasa, una señalización reducida, disminución de la acumulación de matriz o un ensamblaje alterado de la matriz. Por el contrario, la fibrosis y la cicatrización pueden ser el resultado de una actividad reducida de la proteinasa o de una acumulación excesiva de la matriz. Mientras la formación de colágeno nuevo es precisa durante la reparación para aumentar la fuerza del área de la cicatriz, la fibrosis crónica es una de las principales complicaciones de las enfermedades que incluyen una lesión crónica.

## PROCESOS BÁSICOS DE CICATRIZACIÓN

Muchos de los mecanismos celulares y moleculares básicos que son precisos en la cicatrización de la herida se encuentran en otros procesos que incluyen cambios hísticos dinámicos, como el desarrollo y el crecimiento tumoral. Tres mecanismos celulares básicos son necesarios para la cicatrización de la herida:

- **Migración celular.**
- **Organización y remodelación de la matriz extracelular.**
- **Proliferación celular.**

### Migración de células que inician la reparación

#### Células que migran a la herida

La migración de células dentro de una herida y la activación de las células locales son iniciadas por mediadores que liberan *de novo* las células residentes o las reservas almacenadas en los gránulos de las **plaquetas** y los **basófilos.** Estos gránulos contienen citocinas, sustancias quimiotácticas, proteasas y mediadores de la inflamación, que unidos controlan el desarrollo vascular, degradan el tejido dañado e inician la cascada de la reparación. Las plaquetas se activan cuando se unen al colágeno localizado en zonas de daño endotelial, y su consiguiente agregación, en combinación con el entrecruzamiento de la fibrina, limita la pérdida de sangre. Las plaquetas activadas liberan factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y otras moléculas que facilitan la adherencia, la coagulación, la vasoconstricción, la reparación y la resorción del coágulo. Los **mastocitos** son células derivadas de la médula ósea cuyos gránulos contienen altas concentraciones de heparina, histamina y proteinasas. Residen en el tejido conjuntivo cercano a los vasos sanguíneos pequeños y responden a los antígenos extraños mediante la liberación del contenido de sus gránulos, muchos de los cuales son angiogénicos. Los **macrófagos residentes**, las células mesenquimatosas fijas al tejido y las células epiteliales también liberan mediadores que contribuyen a perpetuar la respuesta inicial. Sus cifras se incrementan a través de la proliferación y el reclutamiento hacia el lugar dañado (fig. 3-1). ***Los tipos celulares característicos de las heridas en la piel son:***

- Los **leucocitos** llegan al lugar de la herida temprano, mediante la adherencia al endotelio activado, salen de la circulación y migran con rapidez hacia el tejido al formar pequeñas adherencias focales con moléculas de la matriz como fibrina, fibronectina y colágeno. Una familia de pequeños péptidos quimiotácticos **(quimiocinas)** es capaz de restringir o ampliar el reclutamiento de determinados subtipos de leucocitos (v. cap. 2).
- Los **leucocitos polimorfonucleares** de la médula ósea invaden el lugar de la herida en cuestión de horas. Después degradan y destruyen el tejido inviable y los organismos infecciosos a través de la liberación del contenido de sus gránulos y de la generación de especies reactivas de oxígeno antes de entrar en apoptosis y ser digeridos por macrófagos.
- Los **monocitos/macrófagos** mantienen una población en los tejidos. Poco después de la entrada de los neutrófilos, se reclutan en mayor número de la médula ósea y el bazo por un tiempo breve. Durante el tiempo más largo que residen en las heridas fagocitan los residuos y establecen el desarrollo del tejido de granulación y cicatrización (curación) al liberar citocinas y sustancias quimiotácticas.
- Las **células dendríticas** son células residentes presentadoras de antígeno que regulan la inmunidad innata y adaptativa. Pueden proliferar en algunos tejidos como la piel. También se reclutan de la médula ósea o son diferenciados de macrófagos muy parecidos.
- Los **fibroblastos, miofibroblastos, pericitos y células de músculo liso** representan un grupo de células mesenquimatosas que se reclutan a nivel local y también provienen de las células progenitoras mesenquimatosas de la médula ósea. Migran y se propagan mediante señales emitidas por factores de crecimiento y productos de la degradación de la matriz, y poblan las heridas de la piel alrededor del día 3 o 4. Estas células median en la síntesis de tejido conjuntivo (fibroplasia), la remodelación hística, la integridad vascular, la contracción de la herida y la resistencia de la herida.
- Las **células endoteliales** salen de las vénulas poscapilares y también las distribuyen las células progenitoras circulantes que provienen de la médula ósea. Los capilares nuevos responden a los factores de crecimiento y son visibles en el tejido de granulación de la herida junto con los fibroblastos después del tercer día. El desarrollo de capilares es necesario para el intercambio gaseoso, la liberación de nutrientes y la entrada de células inflamatorias.
- Las **células epidérmicas** se mueven a través de la superficie de la herida cutánea (fig. 3-1.5). La reepitelización se retrasa si la migración de células epiteliales debe reconstituir una membrana basal dañada. En las heridas abiertas, los queratinocitos migran entre la matriz provisional (v. a continuación) y el colágeno normal preexistente o de reciente formación, que es recubierto con glucoproteínas plasmáticas, fibrinógeno y fibronectina. El fenotipo de la capa epitelial se altera si falta la membrana basal.
- Los **blastocitos** de la médula ósea y, con respecto a la piel, los blastocitos o las **células progenitoras** de los folículos pilosos y de la capa epidérmica basal proporcionan fuentes renovables de células epidérmicas y dérmicas capaces de diferenciarse, proliferar y migrar. Los blastocitos para la regeneración epidérmica residen en la protuberancia del folículo piloso y en la epidermis interfolicular (fig. 3-1.4). Las progenitoras dérmicas también se relacionan con la parte más baja del tallo piloso y con el bulbo folicular. Las células progenitoras derivadas de la médula y las multipotenciales de los fibroblastos y del endotelio son asimismo reclutadas hacia los lugares lesionados (fig. 3-1.1), aunque parecen jugar un papel temporal en la reparación. Estas células forman nuevos vasos sanguíneos y nuevo epitelio y regeneran las estructuras de la piel, como los folículos pilosos y las glándulas sebáceas.

#### Mecanismos de migración celular

La migración celular utiliza los mecanismos más importantes de la cicatrización de las heridas, respuestas mediadas por receptor a señales químicas **(citocinas)** y sustratos insolubles de la matriz extracelular. La locomoción ameboide de los leucocitos de rápida migración se logra a través de extensiones membranosas similares a ondas denominadas **lamelipodios.** Las células de movimiento más lento, como los fibroblastos, muestran protrusiones de la membrana parecidas a dedos y más estrechas denominadas **filopodios.** La polarización celular y las extensiones de la membrana se inician por factores de crecimiento o quimiocinas, los cuales desencadenan una respuesta al unirse a sus receptores específicos sobre la superficie celular. Las **fibrillas de actina** se polimerizan y forman una red en el borde anterior

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 96 11/10/16 13:39

booksmedicos.org



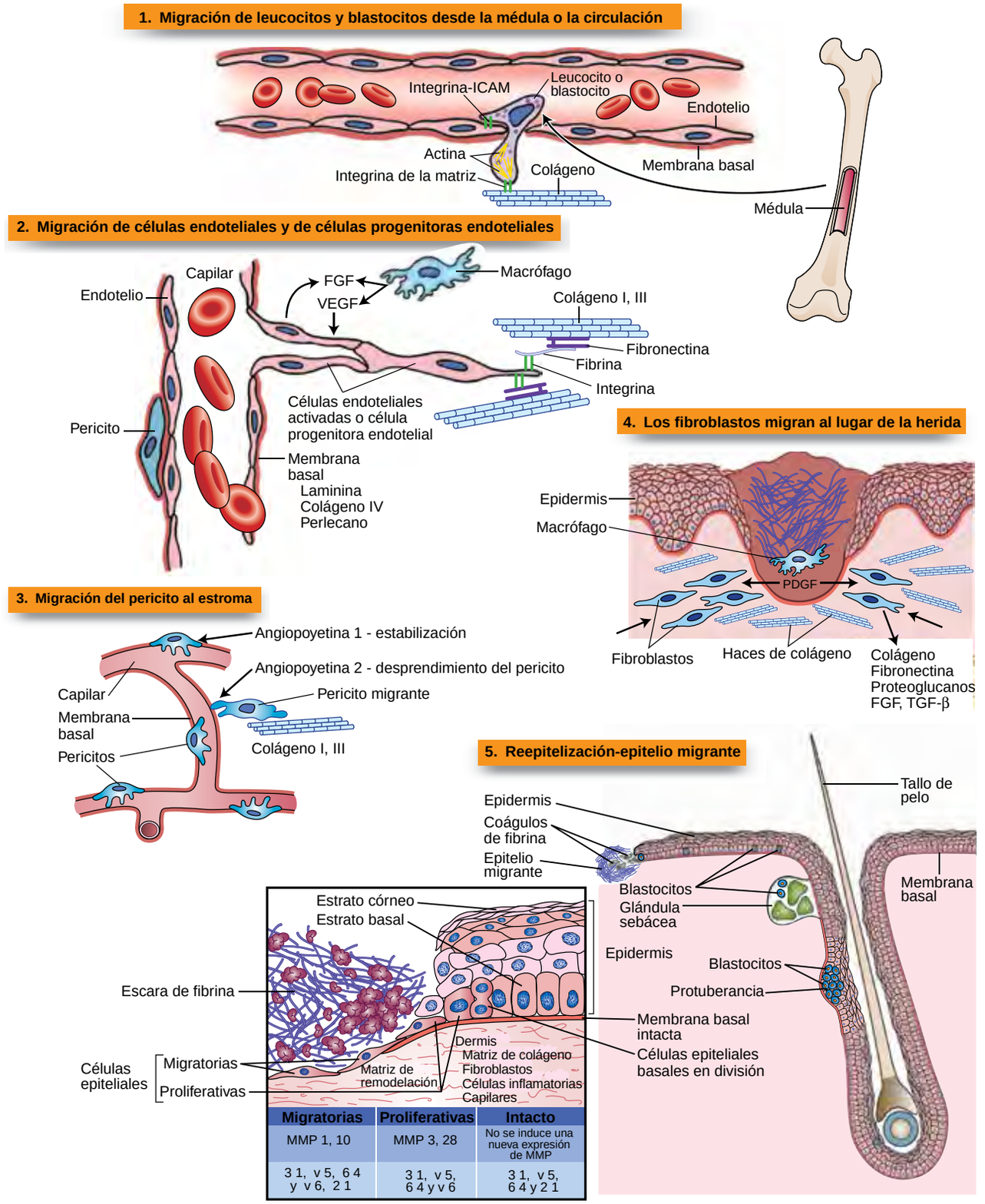



**FIGURA 3-1. Las células residentes y las migrantes inician la reparación y la regeneración. 1.** Después de la activación de las citocinas del endotelio capilar, los leucocitos y los blastocitos circulantes derivados de la médula ósea se fijan y migran entre las células endoteliales de los capilares; penetran la membrana basal, e ingresan en la matriz intersticial en respuesta a señales quimiotácticas. **2.** Bajo la influencia de factores angiógenos, las células del endotelio capilar pierden sus conexiones con la membrana basal y migran a través de la matriz para formar nuevos capilares. Los pericitos y las membranas basales se requieren para estabilizar las nuevas estructuras capilares y las existentes. **3.** Los pericitos se despegan de las células endoteliales capilares y de sus membranas basales para migrar a la matriz. **4.** Bajo la influencia de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), los fibroblastos y los miofibroblastos que contienen actina de músculo liso se vuelven bipolares y migran a través de la matriz hasta el sitio lesionado. **5.** Durante la reepitelización, grupos de queratinocitos basales se extienden por debajo de la epidermis de múltiples capas y las membranas basales, y migran entre la escara de fibrina y el tejido de granulación por encima de la herida dérmica. Las células migratorias cambian a un conjunto diferente de receptores de matriz tipo integrina que reconocen la matriz provisional y el colágeno estromal (tipo I), y también modifican sus metaloproteinasas para favorecer la migración y la remodelación de matriz. FGF, factor de crecimiento del fibroblasto; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 97 11/10/16 13:39

booksmedicos.org



de la membrana, el cual proyecta los lamelipodios y filopodios hacia delante, y producen tracción al hacer contacto con el sustrato de la matriz extracelular. Algunas proteínas relacionadas con la actina modulan el ensamblaje de esta, y numerosas proteínas que unen la actina actúan como rompecabezas moleculares y producen, estabilizan y desestabilizan con rapidez las redes de actina.

El borde anterior de la membrana celular impacta contra la matriz extracelular adyacente y se adhiere a esta mediante receptores de adherencia de la membrana denominados **integrinas** (v. cap. 2). Estas moléculas muestran redundancia significativa; muchas de las combinaciones diferentes de heterodímeros de la integrina presentes en vertebrados reconocen los mismos componentes matriciales (es decir, colágeno, laminina y fibronectina), sin embargo muestran especificidad en la distinción de la membrana basal, provisional y matrices estromales. Se desarrollan contactos focales mediante la adherencia del dominio extracelular de la integrina de la matriz provisional o el estroma del tejido conjuntivo. *In vitro,* las adherencias focales se forman debajo del cuerpo celular, mientras que se forman algunos contactos focales más pequeños en el borde anterior de las células migrantes. El contacto focal fija fibras de tensión de la actina, de las cuales tiran las miosinas para extender o contraer el cuerpo celular. A medida que la célula se mueve hacia delante, las adherencias más antiguas de la región posterior se debilitan o desestabilizan, lo que permite que el borde posterior se retraiga.

Cientos de proteínas se han relacionado con la formación de las placas de adherencia. El dominio citoplasmático de las integrinas es el desencadenante de una cascada de proteínas que fijan fibras de tensión de actina. La familia Rho de las trifosfatasas de guanosina (GTPasa; Rho, Rac, Cdc42) es un interruptor molecular que interactúa con los receptores superficiales para regular el ensamblaje de la matriz, generar adherencias locales y organizar el citoesqueleto de actina.

***Las integrinas transmiten señales intracelulares que también regulan la supervivencia, proliferación y diferenciación celular.*** Hay receptores de la matriz adicionales que afectan a las funciones de las integrinas. Se trata de productos como los receptores de colágeno relacionados con dominio de discoidina, tetraspaninas y otros activadores celulares (p. ej., factores de crecimiento y quimiocinas). Estas moléculas alteran la avidez de unión de la porción extracelular de las integrinas al señalarlas mediante la activación de sus colas citoplasmáticas (señalización de dentro hacia fuera). Por lo tanto, las citocinas también pueden influir en la organización y la tensión en la matriz y el tejido. La unión de las integrinas es también esencial para muchos procesos de señalización de los receptores de factores de crecimiento. Los factores de crecimiento e integrinas comparten varias vías de señalización en común, pero las integrinas tienen una habilidad única para organizar y anclar el citoesqueleto. Las conexiones del citoesqueleto se regulan por medio de las interacciones entre célula y célula y entre células y matriz, y determinan la forma y diferenciación entre las células epiteliales, endoteliales y otras. No es de extrañar que estas mismas conexiones citoesqueléticas sean focos de cambio durante la transición epitelio-mesénquima que se producen durante la reepitelización de la superficie de la herida.

## La matriz extracelular sostiene el proceso de reparación

La matriz extracelular se presenta con cierta profundidad, ya que es crucial para la reparación y regeneración, dado que proporciona los componentes fundamentales del tejido cicatricial y el nicho del blastocito. Tres tipos de matrices extracelulares contribuyen a la organización, propiedades físicas y función del tejido:

- **Membrana basal.**
- **Matriz provisional.**
- **Tejido conjuntivo (matriz intersticial o estroma).**

### Membrana basal

La **membrana basal**, también llamada **lámina basal,** es una capa delgada y bien definida de matriz extracelular especializada que separa las células que la sintetizan del tejido conjuntivo intersticial adyacente (fig. 3-2). Representa una banda de soporte y biológica importante en el desarrollo, cicatrización y regeneración, ya que es proveedora de señales importantes para la diferenciación y polaridad celular y contribuye a la organización del tejido. La membrana basal también es una característica estructural y funcional clave de la sinapsis neuromuscular. Se observa como una lámina delgada que se tiñe con la coloración del ácido peryódico de Schiff, debido a su alto contenido en glucoproteínas. Ciertas membranas basales exclusivas se forman debajo de capas epiteliales diferentes y alrededor de conductos epiteliales y túbulos de la piel, órganos y adipocitos; cubren las células de músculo liso y esquelético, y las células de Schwann del nervio periférico, y rodean el endotelio capilar y los pericitos asociados.

- Las membranas basales están formadas por moléculas matriciales extracelulares especiales, como las isoformas del colágeno IV, y las isoformas de la glucoproteína laminina, entactina/nidógeno y perlecano, un proteoglucano de sulfato de heparano (tabla 3-1). Todas ellas se autoensamblan dentro de una estructura parecida a un emparedado, con una red de colágeno tipo IV asociada de manera covalente, construida sobre una red de laminina asociada de manera no covalente.
- En tejidos diferentes y durante el desarrollo, la expresión de miembros o isoformas exclusivas del colágeno IV y de las familias de la laminina proporcionan diversidad a la membrana basal y a las diversas estructuras y funciones a las que dan apoyo.
- Las membranas basales apoyan la diferenciación celular y actúan como filtros, como fijaciones celulares y como una superficie para la migración de las células epidérmicas después de una lesión. También ayudan a reformar las uniones neuromusculares después de un daño nervioso. Las membranas basales determinan la forma de las células, contribuyen a la

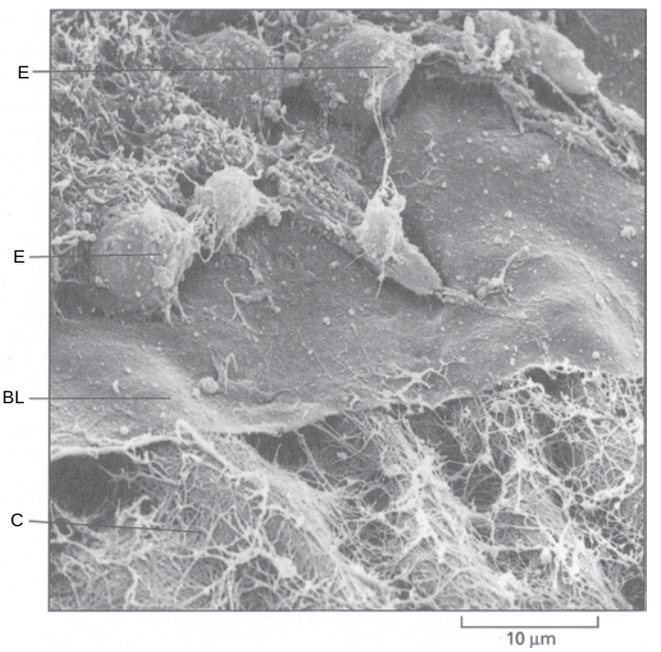



**FIGURA 3-2. Micrografía electrónica por rastreo de la membrana basal.** Membrana basal (BL, lámina basal) separando las células epiteliales (E) de la córnea del embrión de pollo del tejido conjuntivo estromal subyacente con fibrillas de colágeno (C).

booksmedicos.org

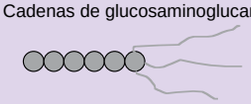
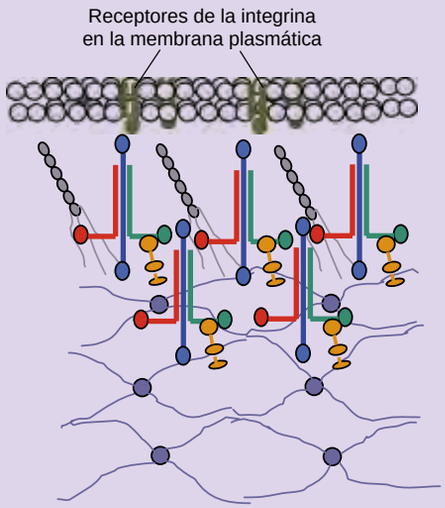
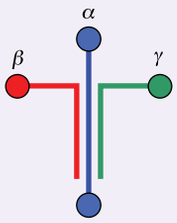
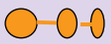
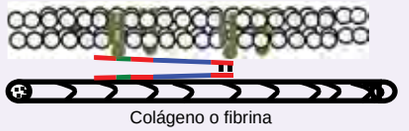
Rubin7e9788416654505-CH003.indd 98 11/10/16 13:39

booksmedicos.org





**TABLA 3-1**
**CONSTITUYENTES Y ORGANIZACIÓN DE LA MEMBRANA BASAL**

| Componentes de la membrana basal | Cadenas | Estructura molecular | Asociaciones moleculares | Forma de los agregados de la membrana basal |
|---|---|---|---|---|
| **Perlecano (proteoglucano de sulfato de heparano)** | 1 proteína central<br>3 cadenas de glucosaminoglucanos de sulfato de heparano | Cadenas de glucosaminoglucanos  | Laminina, colágeno IV, fibronectina, factores de crecimiento (VEGF, FGF), quimiocinas |   |
| **Laminina** | 16 isoformas<br>Heterotrímeros con cadenas α, β y γ<br>5 cadenas α,<br>3 cadenas β,<br>3 cadenas γ |   | Integrinas, distroglucano y otros receptores en una variedad de células (epitelio, endotelio, músculo, células de Schwann, adipocitos)<br>Forman redes autoasociadas no covalentes que organizan las membranas basales<br>Laminina, nidógeno/entactina, perlecano, agrina, fibulina | |
| **Nidógeno/entactina** | 2 miembros de la familia de monómeros |  | Colágeno IV, laminina, perlecano fibulina<br>Estabiliza la membrana basal a través de la asociación de la laminina y las redes de colágeno IV | |
| **Colágeno IV** | ≥3 miembros de la familia<br>Heterotrímeros<br>Cadenas seleccionadas de 2 o 3 de 6 cadenas α exclusiva | 3 cadenas simples forman las regiones de colágeno de la cola α-helicoidal y la asociación de las 3 regiones globulares | Receptores de la integrina sobre muchas células<br>Forma redes autoasociadas de manera covalente<br>Colágeno IV, perlecano, nidógeno/entactina, PASRC |   |

FGF, factor de crecimiento del fibroblasto; PASRC, proteína ácida secretada y rica en cisteína; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

morfogénesis del desarrollo y reponen, de manera notable, factores de crecimiento y péptidos quimiotácticos.

## Matriz provisional

La **matriz provisional** es la organización extracelular temporal de las proteínas matriciales derivadas del plasma y de los componentes hísticos que se acumulan en el área dañada (p. ej., ácido hialurónico, tenascina y fibronectina). Estas moléculas se asocian con la matriz del estroma preexistente y sirven para detener la pérdida de sangre y de líquidos. La matriz provisional apoya la migración de leucocitos, células endoteliales y fibroblastos hacia el lugar de la herida. ***Las proteínas de la matriz provisional derivadas del plasma incluyen fibrinógeno, fibronectina, trombospondina y vitronectina.*** El trombo plaquetario también contiene numerosos factores de crecimiento, aunque predomina el factor de crecimiento derivado de plaquetas de manera marcada. La fibrina insoluble se genera a través de la cascada de la coagulación, tras lo cual estabiliza la matriz provisional internamente y la une a la matriz del estroma adyacente, a lo que también contribuyen los entrecruzamientos generados por la transglutaminasa (factor XIII). Además de la estabilización mediante el factor XIII al coágulo de fibrina, las transglutaminasas hísticas 1 y 2 también están activas durante la remodelación de las heridas y la regeneración cutánea.

## Matriz del estroma (tejido conjuntivo intersticial)

El tejido conjuntivo forma una capa continua entre elementos hísticos como el epitelio, los nervios y los vasos sanguíneos y proporciona protección física al conferir resistencia a la compresión y a la tensión. El estroma del tejido conjuntivo es también importante para la migración celular y como un medio para almacenar e intercambiar proteínas bioactivas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 99 11/10/16 13:39

booksmedicos.org



El tejido conjuntivo contiene elementos de la matriz extracelular y células individuales que sintetizan la matriz. Las células son en primer lugar de origen mesenquimatoso e incluyen fibroblastos, miofibroblastos, adipocitos, condrocitos, osteocitos y células endoteliales. Las células derivadas de la médula ósea (p. ej., mastocitos, macrófagos, leucocitos en tránsito) también están presentes.

La matriz extracelular del tejido conjuntivo, también llamada **estroma** o **intersticio,** se define por fibras formadas a partir de una gran familia de moléculas de colágeno (tabla 3-2). De los colágenos fibrilares, el colágeno tipo I es el constituyente principal del hueso. Los colágenos de tipo I y III abundan en la piel; el colágeno de tipo II predomina en el cartílago. Las fibras elásticas, que proporcionan elasticidad a la piel, a los grandes vasos sanguíneos y a los pulmones, son estructuras compuestas por elastina y proteínas microfibrilares como la fibrilina y la fibulina. La así llamada **sustancia fundamental** representa a varias moléculas, como los glucosaminoglucanos, proteoglucanos, proteínas matricelulares y fibronectina, las cuales son importantes en muchas funciones biológicas del tejido conjuntivo y en el apoyo y modulación de la fijación celular.

### Colágenos

El colágeno es la proteína más abundante del reino animal; es esencial para la integridad estructural de los tejidos y los órganos. Si su síntesis se reduce, se retrasa o es anormal, la herida falla en su cicatrización, como en el escorbuto o en las **heridas que no cicatrizan.** El exceso en el depósito de colágeno produce **fibrosis.** La fibrosis es la base de enfermedades del tejido conjuntivo como la esclerodermia y los queloides, y de la función hística inhibida que se ve en el daño crónico a muchos órganos, entre ellos el riñón, el pulmón, el corazón y el hígado.

La superfamilia del colágeno de proteínas extracelulares insolubles es el constituyente principal del tejido conjuntivo en todos los órganos, en particular en la córnea, las arterias, la dermis, cartílagos, tendones, ligamentos y huesos. Existen al menos 28 moléculas de colágeno diferentes (designadas con números romanos I-XXVIII), cada una formada por tres cadenas α de colágeno que forman triple hélices de homotrímeros o heterotrímeros. Algunos tipos de colágeno tienen múltiples cadenas α y, por lo tanto, también isoformas diferentes. Otras proteínas, no clasificadas como colágenos, también tienen dominios de colágeno de distintas longitudes y continuidad. Todas las cadenas de colágeno α tienen al menos un dominio con un segmento α helicoidal que se repite. Este se compone en gran medida de glicina, prolina e hidroxiprolina, y cada tercer aminoácido es glicina (Gly-X-Y). La formación de la estructura de triple hélice depende de este dominio primordial de colágeno, con su repetición de glicina y de la formación postranslacional de hidroxiprolina dependiente del ascorbato. Los residuos de lisina, hidroxilisina e histidina forman entrecruzamientos intermoleculares e intramoleculares covalentes específicos de cada tejido. Una organización triple helicoidal de cadenas α continua, no interrumpida es la estructura predominante de los colágenos fibrilares rígidos y tiesos. Los colágenos no fibrilares contienen dominios interrumpidos, flexibles, no colagenosos, que podrían llegar a tener una mayor proporción en la proteína. Los miembros de la familia de los colágenos tienen funciones estructurales importantes, pero también afectan a la diferenciación de las células, su crecimiento, migración y la morfogénesis de la matriz mediante la interacción con dominios de receptores transmembrana de integrina y discoidina.

La síntesis de colágeno ejemplifica la complejidad de la modificación proteínica postraduccional. Cada molécula se forma por autoasociación de tres cadenas α, que se enrollan alrededor de las otras para dar lugar a la triple hélice. La triple hélice se forma a partir de un homotrímero de cadena α (colágenos XII-XXVIII), o de homo o heterotrímeros de tipos específicos de una familia de cadenas α que es exclusiva para cada tipo de colágeno. El colágeno IV es el predominante de la membrana basal, se ensambla en isoformas de, como mínimo, 3 heterotrímeros diferentes que contienen distintas combinaciones de sus 6 cadenas α. Las moléculas de colágeno pierden estabilidad térmica cuando la secuencia Gly-X-Y se altera por mutaciones, en cuyo caso la región de la triple hélice se vuelve inestable (desnaturalizada) y es más vulnerable a la actividad de la proteinasa.

La síntesis exitosa de colágeno fibrilar suele resultar de una serie de modificaciones postraduccionales: *1)* la selección de tres cadenas, con la ayuda de secuencias de reconocimiento de cadenas α e prolil hidroxilación, que conducen a la alineación y asociación específica de las cadenas; *2)* la hidroxilación de la prolina y la lisina dependiente del ascorbato; *3)* la formación de la triple hélice; *4)* el empaquetamiento en vesículas COPII para su transporte desde el retículo endoplasmático hasta el aparato de Golgi para su glucosilación; *5)* la separación de los péptidos terminales no colagenosos; *6)* el alineamiento molecular y la asociación microfibrilar, y *7)* el entrecruzamiento covalente mediado por la enzima dependiente de cobre lisil oxidasa. Los subproductos o los productos de residuo resultantes de la síntesis y el remodelado, incluyendo entrecruzamientos específicos y péptidos, se utilizan clínicamente para evaluar las modificaciones de los tejidos asociadas con la fibrosis y la osteoporosis. Las mutaciones de los colágenos fibrilares causan enfermedades óseas (osteogénesis imperfecta), cartilaginosas (acondroplasias o hipocondrogénesis, condroplasias o displasias epifisarias), de la piel, de las articulaciones y de los vasos sanguíneos (síndrome de Ehlers-Danlos) (v. caps. 6 y 30).

Los **colágenos fibrilares** incluyen los tipos I, II, III, V y XI. Los tipos I, II y III son los más abundantes y tienen apariencia de fibrillas continuas. Están formados por un paquete escalonado en cuartos de moléculas de colágeno entrecruzadas cuya triple hélice es ininterrumpida (tabla 3-2). Estos colágenos fibrilares sufren un recambio lento en la mayoría de los tejidos y son muy resistentes a la digestión de la proteinasa, excepto por las metaloproteinasas específicas de la matriz (MMP). El tamaño y la estructura de las fibrillas de tipo I pueden modificarse al incorporar moléculas del tipo V, que nuclean la formación de las fibrillas de tipo I, o asociarse con moléculas de tipo III, mientras que el colágeno de tipo XI nuclea fibrillas de tipo II. Las interrupciones mutantes de la triple hélice de los colágenos fibrilares provocan enfermedades mortales a menores y afectan a la piel, los vasos sanguíneos, el hueso o el cartílago. El tipo I es el colágeno más abundante y las mutaciones en los genes de esta molécula causan defectos en el ensamblaje de la triple hélice que pueden conducir al incremento de las fracturas óseas, a ligamentos y dermis hiperextensibles o a la fácil formación de hematomas (v. cap. 6).

Los colágenos **no fibrilares** (tabla 3-2) contienen dominios globulares además de los dominios helicoidales triples. La interrupción de los segmentos de triple hélice confiere variabilidad estructural y una flexibilidad que no posee el colágeno fibrilar. Los dominios no helicoidales permiten que los pequeños colágenos (IX, XII) se asocien con los colágenos fibrilares y modulen el empaquetamiento fibroso de un colágeno lineal. El colágeno VI, que forma estructuras filamentosas en forma de cuentas (VI) y rodean los colágenos fibrilares I y II, se encuentra cerca de las células y se asocia con la elastina en las fibras elásticas; las mutaciones se relacionan con ciertas miopatías, ya que ayudan a unir las células musculares a la membrana basal. Otros colágenos no fibrilares actúan como proteínas **transmembrana** (XVII) en los hemidesmosomas que fijan las células epidérmicas a la membrana basal y son **fijaciones fibrilares** (VII) que enlazan los hemidesmosomas y la membrana basal con el estroma subyacente. Las mutaciones en estos colágenos causan ampollas leves a graves en la epidermólisis ampollosa distrófica y juntural (v. cap. 28). Los **colágenos formadores de redes** facilitan la formación de redes flexibles tipo «malla de alambre» del colágeno de la mem-

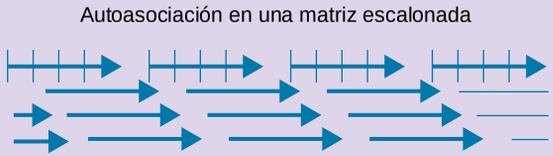
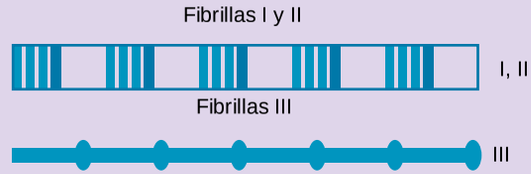
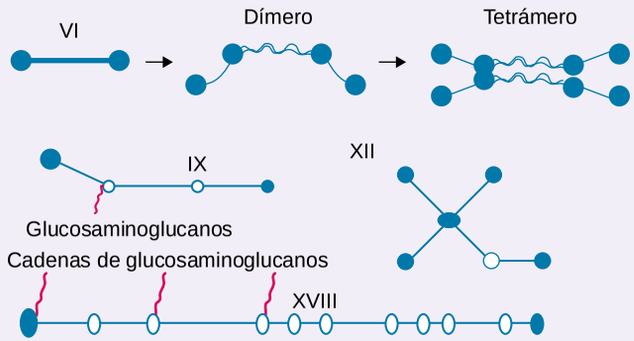
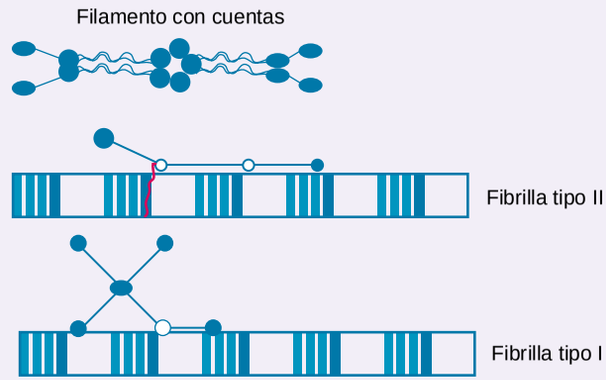
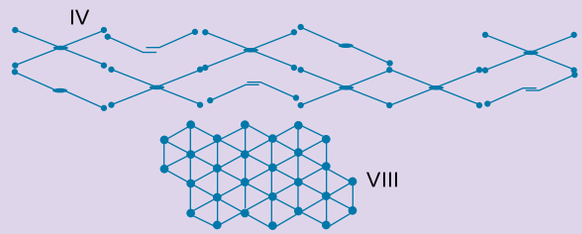
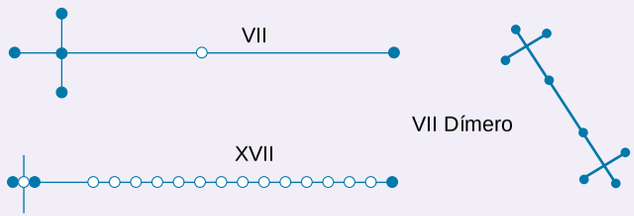
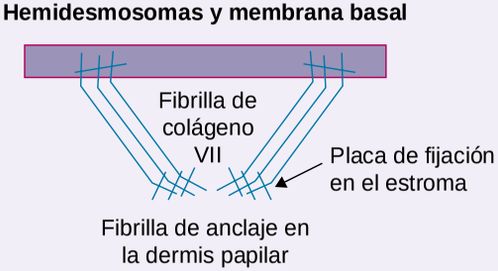
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 100 11/10/16 13:39

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 101

**TABLA 3-2**

## COMPOSICIÓN MOLECULAR Y ESTRUCTURA DEL COLÁGENO

| Tipo | Asociación macromolecular | Forman agregados |
|---|---|---|
| **A. Forman fibrillas**<br>**I**<br>**II** (cartílago)<br>**III**<br>**V, XI** |  |  |
| **B. No forman fibrillas**<br>(interrupción de los dominios que no pertenecen al colágeno)<br>**VI**<br>**IX** (cartílago, también proteoglucanos)<br>**XII**<br>**XV y XVIII** (también proteoglucanos) |  |  |
| **Formación de la red**<br>**IV** (lámina basal)<br>**VIII**<br>**X** (cartílago hipertrófico) | |  |
| **Anclaje** (epitelio)<br>**VII**<br>**Transmembrana**<br>**XVII** (BP180, BPAG2) |  |  |

booksmedicos.org

booksmedicos.org





11/10/16 13:39

booksmedicos.org



brana basal (IV) o redes hexagonales más ordenadas (VIII, X) en otros tejidos. Las mutaciones en algunas isoformas del colágeno IV provocan la membrana basal glomerular anómala que se ve en el síndrome de Alport (v. cap. 22). Los fragmentos proteolíticos de las proteínas de la matriz con actividad biológica se conocen como *matricinas* o *matriciptinas.* Muchas se derivan de colágenos de la membrana basal y exhiben un conjunto diferente de propiedades biológicas que actúan durante el desarrollo y la restauración de tejidos asociados con el cáncer o con la reparación. Por ejemplo, los fragmentos de colágenos de membrana IV, XV y XVIII inhiben la angiogénesis y el crecimiento de tumores. Los colágenos XV y XVIII se encuentran en la interfaz de la membrana basal con el estroma.

Los colágenos se denominaron **escleroproteínas** ('esclero' significa 'blanco y duro'); sin embargo, en la córnea, las capas de colágeno pueden ser transparentes. La córnea consiste en de 10 a 20 capas en disposición ortogonal de compuestos de colágeno de tipo I y V (fig. 3-3), las fibrillas son uniformes y de tamaño inferior al compuesto de fibras de colágeno de tipo I y III que predomina en la piel. Cada capa tiene fibras paralelas de tamaño uniforme que se orientan en ángulos rectos con respecto a la capa subyacente, produciendo una matriz extracelular transparente. Después de una infección o una lesión grave, las córneas lesionadas forman cicatrices de colágeno blanco desorganizadas, que son opacas e interfieren con la visión. La estructura de la córnea es singular en comparación con la del colágeno dérmico, que suele ser laxa, de disposición aleatoria y entrelazada o la estructura de la matriz paralela de colágeno de los tendones y ligamentos. Sin embargo, la orientación estructurada del colágeno en la piel humana se conoce desde hace tiempo. Los cirujanos plásticos utilizan las líneas de las arrugas (Langer), que indican la orientación principal del colágeno dérmico subyacente, para promover la cicatrización ordenada. La fuerza de tensión de la piel que se corta de manera paralela a los surcos y las líneas de las arrugas supera a la que se corta perpendicular a estas líneas, lo que además sugiere una orientación estructurada del colágeno dérmico. Las cicatrices tienen un ordenamiento inapropiado de fibras de colágeno gruesas mal entrelazadas.

### Elastina y fibras elásticas

La elastina es una proteína secretada de la matriz que, a diferencia de otras proteínas del estroma, no está glucosilada (tabla 3-3). La elastina permite que los tejidos deformables como la piel, el útero, los ligamentos, los pulmones, el cartílago elástico y la aorta se estiren y doblen y se recuperen. Su carencia de carbohidratos, sus extensos entrecruzamientos covalentes y su secuencia de aminoácidos hidrófobos la convierten en la proteína más insoluble de los vertebrados. La fibra elástica es crucial para la función de varios tejidos vitales, aunque no se reemplaza eficazmente durante la reparación de la piel y el pulmón. El enfisema se caracteriza por la pérdida de la retracción elástica pulmonar a causa de la degradación de la elastina alveolar sin un reemplazo funcional. La ausencia, el ensamblaje alterado o la acumulación lenta de elastina funcional después del daño de la piel o los pulmones se contrarrestan por el hecho de que, una vez polimerizada en fibras, la elastina se degrada con dificultad y su recambio se produce lentamente. No obstante, las fibras elásticas se dañan y, en la piel, disminuyen debido a una reducción de la capacidad de regeneración por el envejecimiento. Este efecto provoca atrofia dérmica, arrugas y pérdida de la flexibilidad de la piel. La exposición excesiva al sol provoca un aumento de material elástico anómalo que, con la pérdida de colágeno asociada a la edad, predomina en el tejido conjuntivo dérmico y deriva en un engrosamiento de la piel y la formación de surcos gruesos.

La estabilidad de la elastina resulta de su *1)* hidrofobia; *2)* extenso entrecruzamiento covalente (mediado por la lisil oxidasa, la misma enzima que entrecruza el colágeno), y *3)* resistencia a la mayoría de las enzimas proteolíticas. A diferencia del daño en la piel y el pulmón, la pared arterial puede formar con rapidez nuevos anillos concéntricos de láminas elásticas en respuesta a la hipertensión y algunos traumatismos. Las venas que se trasplantan en la operación de revascularización arterial coronaria generan con rapidez nuevas láminas elásticas en el proceso de arterialización. Esta observación ilustra la diferencia en las capacidades sintéticas de la elastina de las células de músculo liso vascular y las de los fibroblastos dérmicos o pulmonares. Aun así, la elastina que se forma durante la reparación puede ser menos funcional y, con la edad, disminuye su función debido a la degradación y a las modificaciones químicas.

Las fibras elásticas se forman a partir de la condensación de un precursor soluble de la elastina en un complejo de varias glucoproteínas microfibrilares. La proteína microfibrilar mejor caracterizada es la **fibrilina** (tabla 3-3). Cuando está mutada, la fibrilina anómala muestra una unión disminuida y una activación reducida del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), lo que conduce al síndrome de Marfan, con manifestaciones pleomór-

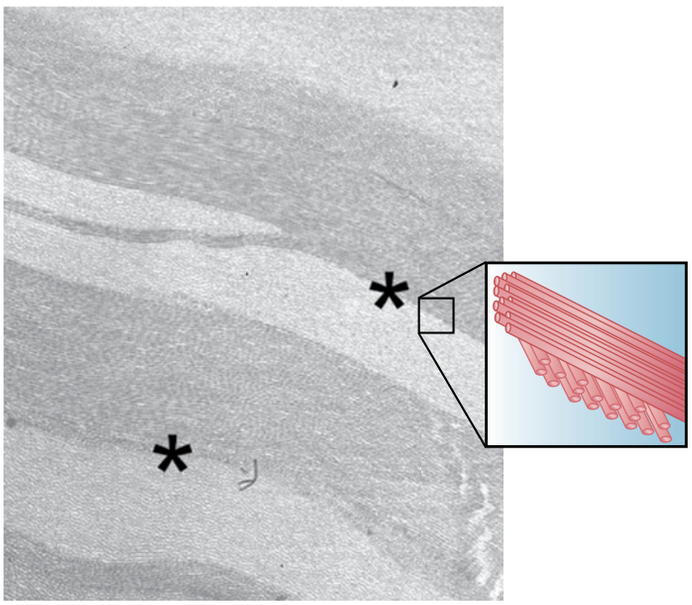


**FIGURA 3-3. Córnea humana, cerca del centro.** Las fibras de colágeno están muy organizadas en la córnea. Agrupamientos múltiples similares a la madera terciada de fibras de colágeno son de un ancho similar y las capas están demarcadas de manera precisa entre asteriscos (*). Esta organización de la matriz, única y precisa, que está formada por capas de haces de colágeno altamente ordenados en ángulos oblicuos, casi perpendiculares, es crucial para la transparencia y el índice de refracción de la córnea.

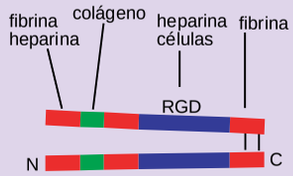
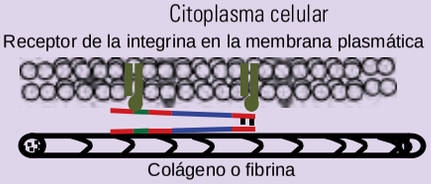
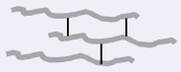
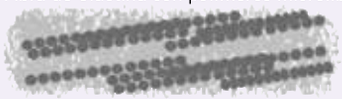
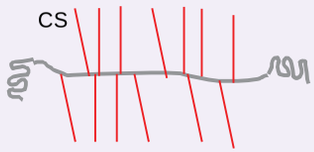
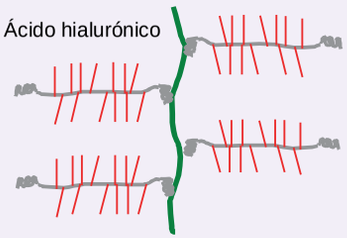
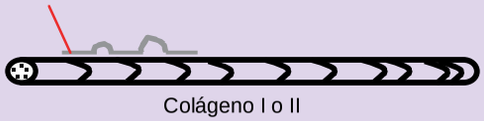
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 102 11/10/16 13:39

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 103

**TABLA 3-3**

## CONSTITUYENTES NO COLÁGENOS DEL ESTROMA DE LA MATRIZ

| Componentes del estroma de tejido conjuntivo | Cadenas | Estructura molecular | Asociaciones moleculares | Estructuras hísticas |
|---|---|---|---|---|
| **Fibronectina** | Proteína dímera<br>Las cadenas se eligen de ~20 variantes de empalmes de un gen |  | Receptores de la integrina de muchas células (lugar de unión de RGD)<br>La fibronectina plasmática es soluble<br>La fibronectina celular puede autoasociarse dentro de fibrillas en la superficie celular y también unirse a colágeno, heparina, decorina, fibrina, a ciertas bacterias (opsonina), LTBP |  |
| **Elastina** | Monómero con numerosas variables del empalme de un gen |  | Autoasociación para formar fibras amorfas entrecruzadas<br>Formada en andamios de polímeros microfibrilares | Fibra de elastina con polímeros microfibrilares<br>  |
| **Fibrilinas** | Glucoproteínas grandes: las microfibrillas más comunes necesarias para ensamblar fibras de elastina | | Forma polímeros con cuentas<br>Otras proteínas microfibrilares: LTBP, fibulinas, emilinas, MAGP 1 y 2, lisil oxidasa | |
| **Versicano** (proteoglucanos que unen ácido hialurónico | Familia de cuatro genes relacionados<br>El agrecano se encuentra en el cartílago<br>Proteína central decorada con 10-30 cadenas de glucosaminoglucanos de sulfato de condroitina y sulfato de dermatano |  | Proteoglucanos enlazados al ácido hialurónico a través de la proteína de enlace para formar estructuras compuestas muy grandes |  |
| **Decorina** (pequeños proteoglucanos ricos en leucina) | 1 proteína central, 1 gen<br>Una cadena de glucosaminoglucanos con sulfato de condroitina o sulfato de dermatano<br>Biglucano y fibromodulina relacionados estructuralmente, aunque desde el punto de vista genético son distintos | | Colágeno I y II, fibronectina, TGF-β, trombospondina |  |

LTBP, proteínas de unión del factor de crecimiento transformante β latente; MAGP, proteína de crecimiento asociada a la microfibrilla; RGD, Arg-Gly-Asp; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

booksmedicos.org

booksmedicos.org





11/10/16 13:39

booksmedicos.org



ficas entre las que se incluye el aneurisma disecante de la aorta (v. cap. 6). Las mutaciones en la **fibulina** pueden dar lugar a un defecto generalizado de la elastina, conocido como *cutis laxa.*

### Glucoproteínas de la matriz

Las glucoproteínas de la matriz, algunas veces denominadas como *proteínas matricelulares,* contribuyen a funciones biológicas esenciales de la membrana basal y del tejido conjuntivo del estroma. En general, son proteínas grandes (150 000-1 000 000 kD), multímeras y con múltiples dominios, con ramificaciones largas que se unen a otras moléculas matriciales y dan apoyo o modulan la fijación celular. Las glucoproteínas de la matriz ayudan a: *1)* organizar la topografía hística; *2)* promover la migración celular; *3)* orientar las células, y *4)* inducir el comportamiento celular. La principal glucoproteína de la matriz de la membrana basal es la **laminina**, y la del tejido conjuntivo del estroma es la **fibronectina.**

***LAMININAS:*** las lamininas son una familia versátil de glucoproteínas de la membrana basal cuya estructura entrecruzada está formada por productos de sus familias de genes relacionados para formar heterodímeros α, β y γ (tabla 3-1). Existen 18 isoformas conocidas de laminina, las cuales se forman a partir de combinaciones variables de cinco cadenas α, tres cadenas β y tres γ. Una vez secretados, algunos trímeros de laminina se procesan más extensamente mediante proteinasas. Las moléculas de laminina se autopolimerizan en láminas que inician la formación de la membrana basal al asociarse con láminas de colágeno tipo IV y otras moléculas de la membrana basal. La expresión de las isoformas de la laminina en tejidos específicos contribuye a la heterogeneidad de la morfología y funciones hísticas, en parte al soportar la fijación de las células mediante la unión a los glucolípidos sulfatados de la membrana o a los receptores de transmembrana. Los accesorios de la célula concentran laminina y construyen el entramado en el cual otras moléculas de la membrana basal se acumulan. La laminina se une tanto a proteoglucanos sulfato de heparano en las membranas basales como a las cadenas de sulfato de heparano en los receptores sindecanos. Las células también se unen a la laminina mediante varias integrinas y receptores distroglucanos de células musculares y receptores de grupo sanguíneo Lutheran, que en los glóbulos rojos pueden estar involucrados en la liberación desde la médula ósea durante la hematopoyesis. El complejo receptor distroglucano de las células musculares une la laminina de la membrana basal, y las mutaciones, ya sea en la laminina o en el receptor, contribuyen a diferentes formas de distrofia muscular (v. cap. 31). El procesamiento proteolítico apropiado de la isoforma de la laminina epidérmica es determinante para la función epidérmica normal y la reepitelización de las heridas. La integridad epidérmica depende de los hemidesmosomas, los cuales se desarrollan a partir de la unión de la laminina de la membrana basal con la integrina (integrina $\alpha_6\beta_4$) y forman parte el colágeno XVII y al colágeno VII. Este último constituye las fibrillas de fijación que conectan la célula epidérmica y la membrana basal al tejido conjuntivo dérmico. Las mutaciones en la laminina epidérmicas, integrina, colágeno VII o colágeno XVII producen diferentes variantes de una enfermedad por vesiculación de la piel potencialmente mortal que se denomina **epidermólisis ampollosa.**

***FIBRONECTINAS:*** las fibronectinas son glucoproteínas versátiles, adherentes, de amplia distribución en el tejido conjuntivo del estroma y que se depositan en la matriz provisional de la herida (tabla 3-3). Las cadenas de la fibronectina forman un homodímero o heterodímero en forma de V unido al carbono terminal por medio de dos enlaces de disulfuro. Los dominios específicos de la fibronectina se unen a bacterias, colágeno, heparina, fibrina, fibrinógeno y al receptor de la integrina de la matriz celular. De hecho, la familia del receptor de la integrina se ha definido parcialmente por estudios que demuestran su unión específica a la fibronectina. El dímero multifuncional une moléculas de la matriz entre sí o a otras células. Los trombos soportan la migración celular por la alta concentración de fibronectina derivada del plasma que une cadenas de fibrina. El complejo se estabiliza mediante el entrecruzamiento del factor XIII (transglutaminasa) con otros componentes provisionales de la matriz dérmica.

Un único gen forma dos clases de fibronectina pero de fuentes diferentes: *1)* la forma celular insoluble, y *2)* una forma derivada del hepatocito, soluble en plasma. Se pueden formar hasta 24 variables de la fibronectina por empalmes alternativos. La fibronectina unida al coágulo fomenta la adherencia plaquetaria y también puede interactuar con el colágeno para promover la fijación del queratinocito y su migración durante la reepitelización de las heridas corneales y cutáneas al ayudar al colágeno. La fibronectina sintetizada por células mesenquimatosas como los fibroblastos se ensambla en fibrillas insolubles con la ayuda de receptores de la integrina y fibrillas de colágeno. La fibronectina celular polimerizada se encuentra en el tejido de granulación y en el tejido conjuntivo laxo. La coagulación y reepitelización de la herida por escisión no se ven afectadas por la inactivación experimental de la fibronectina plasmática, lo que sugiere que la fibronectina celular y otros factores pueden compensar su ausencia.

### Glucosaminoglucanos

Los glucosaminoglucanos (conocidos históricamente como *mucopolisacáridos*) son polímeros lineales largos de disacáridos específicos repetidos, que contienen ácido urónico. Las cadenas de los glucosaminoglucanos se nombran por las subunidades de disacáridos del polímero. Están cargadas negativamente debido a la presencia de grupos carboxilo y, excepto para el ácido hialurónico, a la fijación de disacáridos modificados con grupos sulfatos unidos a N o a O. Los glucosaminoglucanos tienen el potencial para la excepcional diversidad y especificidad biológicas debidas a la epimerización y variabilidad en las modificaciones (p. ej., acetilación y sulfatación). Cuando las cadenas sulfatadas de los glucosaminoglucanos están unidas al O de los residuos de serina de los centros proteínicos se llaman **proteoglucanos** (v. a continuación). Los trastornos del almacenamiento de los glucosaminoglucanos son debidos a deficiencias autosómicas recesivas (ligadas al X) de una o varias hidrolasas lisosómicas que degradan glucosaminoglucanos, provocando una acumulación intracelular dentro de los lisosomas. Las 12 mucopolisacaridosis conocidas son trastornos que inhiben lentamente el tejido conjuntivo y disminuyen de manera significativa la expectativa de vida. Afectan a la osificación del cartílago, la estructura esquelética, la estatura y la facies, y pueden causar problemas psicomotores o incluso retraso mental ligero.

### Ácido hialurónico

El ácido hialurónico, el único glucosaminoglucano que no presenta uniones covalentes con una proteína, es un polímero lineal de 2 000 a 25 000 disacáridos de glucosamina y ácido glucurónico. Su carga negativa hace que el ácido hialurónico sea muy hidrófilo. El ácido hialurónico puede asociarse con los centros proteínicos de los proteoglucanos (que se definen a continuación), los cuales poseen regiones que se unen al ácido hialurónico, y con proteínas de unión de ácido hialurónico de la superficie celular. Ciertos proteoglucanos se unen de forma no covalente mediante una proteína de enlace a lo largo del eje del ácido hialurónico para formar compuestos grandes de ácido hialurónico/proteoglucano, como el **agrecano** y el **versicano** (tabla 3-3), moléculas que se encuentran en el tejido cartilaginoso y del estroma. La viscosidad del ácido hialurónico libre hidratado proporciona resistencia y lubricación a las articulaciones y el tejido conjuntivo, y la acumulación pericelular de estas moléculas facilita la migración celular a través de la matriz extracelular. El ácido hialurónico es muy prevalente en el estroma

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 104 11/10/16 13:39

booksmedicos.org





durante el desarrollo embrionario, y es una adición temprana a la matriz provisional. La columna de carboxilatos con carga negativa del ácido hialurónico une grandes cantidades de agua, lo que genera un gel viscoso que otorga turgencia a la matriz. En su calidad de biomaterial, el ácido hialurónico puede modificarse químicamente para usarlo como un relleno dérmico temporal, como lubricante articular o como un reemplazo del humor vítreo. A diferencia de otras macromoléculas secretadas, su síntesis se produce en la superficie celular, y las células expresan diversos tipos de receptores del ácido hialurónico. Las concentraciones del ácido hialurónico pericelular son más altas durante el cambio hístico dinámico que acompaña a la inflamación, la reparación de heridas, la morfogénesis o el cáncer. La resolución del proceso de curación de la herida recae en monocitos inflamatorios con receptores CD44 que se unen y retiran la matriz pericelular de hialuronano y el exceso de hialuronano en la matriz, en concordancia con la acción de las hialuronidasas. La actividad reducida de las hialuronidasas en las heridas fetales puede reducir la inflamación y favorecer una menor formación de cicatrices.

### Proteoglucanos

Los proteoglucanos son una familia diversa de proteínas con número, tipo y tamaño variables de cadenas de glucosaminoglucanos anexas ligadas por enlaces glucósidos O a serinas o treoninas. Tienen un contenido más alto en carbohidratos que las glucoproteínas de la matriz y aunque no tienen ramas muestran diversidad sustancial a través de numerosas modificaciones en los carbohidratos como la sulfatación, enlaces exclusivos y secuencias diversas. Los proteoglucanos individuales difieren en tamaño, proteínas centrales, elección de las cadenas de los glucosaminoglucanos y distribución hística.

Los proteoglucanos participan en la organización de la matriz, en la integridad estructural y en la fijación celular. Aunque con frecuencia su proteína central tiene actividad biológica, las propiedades de numerosos proteoglucanos son influidas en gran medida por las propias cadenas de glucosaminoglucanos. Las cadenas de glucosaminoglucanos del sulfato de heparano de la membrana basal (perlecano, colágeno XVIII) y los proteoglucanos relacionados con la célula (sindecano, glipicano) modulan la disponibilidad y acciones de los factores de crecimiento que se unen a la heparina, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento del fibroblasto (FGF) y el factor de crecimiento epidérmico unido a la heparina (HB-EGF). El PDGF también se une con mayor debilidad a estas moléculas con carga muy alta. Un grupo de proteoglucanos pequeños, los cuales comparten un dominio con la proteína central de repeticiones ricas en leucina, regula el TGF-β y la formación de fibrillas en los colágenos I y III (tabla 3-3). Los factores de crecimiento secuestrados se liberan cuando los proteoglucanos son degradados por la heparanasa y otras hidrolasas.

***La expresión hística de las proteínas de la matriz extracelular y de los proteoglucanos se muestra en la tabla 3-4.***

## La remodelación es la fase de la reparación de duración más prolongada

Conforme la reparación avanza, las células inflamatorias se reducen en número y la formación de los capilares se completa. En la remodelación, el equilibrio entre el depósito de colágeno y su degradación se restaura. Las MMP son las principales enzimas remodeladoras, pero las catespinas de neutrófilos y las proteasas de serina también están presentes en la fase temprana de desbridamiento de la herida. A diferencia de las proteinasas de las células inflamatorias, la actividad de las proteasas MMP y ADAM está altamente localizada. La superfamilia de proteinasas con presencia de zinc en el sitio catalítico (metzincinas) incluye a las MMP y otras subfamilias que incluyen ADAM (una disintegrina y metaloproteinasa) y ADAM con motivos de trombospondina (ADAMTS). Los miembros de la superfamilia de la metzincina son reguladores clave en el tejido en épocas de cambio como el desarrollo o la remodelación. La actividad de estas proteasas es controlada, en parte, por una familia de moléculas de base hística conocidas como *inhibidores hísticos de las metaloproteinasas* (TIMP).

Las MMP son una gran familia de 25 proteinasas con especificidades que se sobreponen unas con otras. Facilitan la migración de las células a través del estroma al degradar las proteínas de la matriz y, por lo tanto, son fundamentales en la curación de las heridas (tabla 3-3). Participan en la comunicación intracelular y en la activación o inactivación de las moléculas bioactivas (p. ej., componentes del sistema inmunitario, fragmentos de la matriz, factores de crecimiento) e influyen en el crecimiento y apoptosis celular. Las MMP se sintetizan como proenzimas inactivas (cimógenos) y muchas de las MMP que se secretan requieren la activación extracelular por parte de las MMP ya activadas, como MMP-3, MMP-14, o por proteinasas de serina. Las seis MMP ancladas a la membrana se activan antes de su localización en la superficie de la célula. Se adjuntan mediante una pequeña cola citoplasmática o, para dos de ellas, por medio de una fijación de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Las MMP secretadas se denominan de forma secuencial (p. ej., MMP-1, MMP-2), y las MMP de membrana también tienen una designación secundaria (p. ej., MT1-MMP, MT2-MMP). Las actividades en la superficie de la célula de las MT1-MMP y MT2-MMP son importantes para la migración e invasión celular. Originalmente, las MMP se denominaban de acuerdo con los sustratos de sus matrices (p. ej., colagenasa, estromelisina y gelatinasa). Sin embargo, las MMP escinden diversos sustratos extracelulares, muchos de los cuales son degradados por más de una MMP. Al igual que con las integrinas, esta redundancia enfatiza la importancia de estas moléculas en el control regulatorio a través de la activación, desactivación y desprendimiento de los sustratos. ***La lista de moléculas necesarias para la cicatrización de la herida es indistinguible de la lista de sustratos de las MMP.*** Estas incluyen:

- Factores de coagulación.
- Proteínas de la matriz extracelular.
- Factores de crecimiento latentes y proteínas unidas a factores de crecimiento.
- Receptores de moléculas de la matriz y de moléculas de adherencia intercelular.
- Componentes del sistema inmunitario.
- Otras MMP, otras proteinasas e inhibidores de la proteinasa.
- Moléculas quimiotácticas.

La mayoría de las MMP se regula de manera estrecha transcripcionalmente, excepto la MMP-2 (gelatinasa A), la cual a menudo se expresa de forma constitutiva y es activada en la superficie celular por MT1-MMP (MMP-14). La transcripción está regulada por: *1)* señalización de la integrina; *2)* señalización de citocinas y factores de crecimiento; *3)* unión a ciertas proteínas de la matriz, o *4)* fuerzas de tensión sobre la célula. Las MMP tienen un número de actividades que soportan las fases de remodelado y resolución de la curación de las heridas. MT1-MMP y MT2-MMP pueden asociarse con integrinas para apoyar la migración e invasión celular, o activar TGF-β. MMP-1 se asocia con la integrina $\alpha_2\beta_1$, facilitando la migración celular de queratinocitos dérmicos en el colágeno durante la reepitelización de la superficie de la herida. La integrina fija la célula al sustrato de colágeno y la MMP-1 escinde el colágeno para permitir la liberación y migración celular. Los proteoglucanos asociados a membrana (sindecanos, CD44) también almacenan y regulan la disponibilidad y la actividad de las MMP. Además de afectar a la adhesión célula-célula y a su liberación, las MMP activan o desactivan las moléculas bioactivas almacenadas en

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 105 11/10/16 13:39

booksmedicos.org



**TABLA 3-4**
**EXPRESIÓN HÍSTICA DE LAS MOLÉCULAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR**

| Tejido o líquido corporal | Célula mesodérmica primaria | Tipos de colágeno destacados | Proteínas de la matriz no colágenas | Glucosaminoglucanos proteoglucanos |
|---|---|---|---|---|
| **Plasma** | | | Fibronectina, fibrinógeno, vitronectina | Ácido hialurónico |
| **Dermis Reticular/papilar Unión epidérmica** | Fibroblasto | I, III, V, VI, XII, XXIV, XXIX, VII, XVII (BP 180), fibrillas de fijación, hemidesmosomas | Fibronectina, elastina, fibrilina | Ácido hialurónico, decorina, biglucano, versicano |
| **Músculo** | Célula muscular | I, III, V, VI, VIII, XII, XV, XXII | Fibronectina, elastina, fibrillina | Ácido hialurónico, decorina, biglucano, versicano |
| **Perimisio, epimisio Capa media/ adventicia aórticas** | Fibroblasto | | | |
| **Tendón** | Fibroblasto | I, III, V, VI, XII, XXII | Fibronectina, tenascina (unión miotendinosa), elastina, fibrilina | Decorina, biglucano, fibromodulina, lumicano, versicano |
| **Ligamento** | Fibroblasto | I, III, V, VI | Fibronectina, elastina, fibrilina | Decorina, biglucano, versicano |
| **Córnea** | Fibroblasto | I, II, III, V, VI, XII, XXIV | | Lumicano, queratocano, mimecano, biglicano, decorina |
| **Cartílago** | Condrocito del cartílago hipertrófico | II, IX, VI, VIII, X, XI, XXVII | Anchorina CII, fibronectina, tenascina | Ácido hialurónico, agrecano, biglucano, decorina, fibromodulina, lumicano, perlecano (menor) |
| **Hueso** | Osteocito | I, V, XXIV, XIII | Osteocalcina, osteopontina, sialoproteína ósea, PASRC (osteonectina) | Decorina, fibromodulina, biglicano |
| **Sistema nervioso: SNC, SNP (incluye célula de Schwann de la membrana basal)** | Neuronas, células neurológicas | I-IX; XI-XIX; XXI-XXIII; XXV, XXVII, XXVIII, XXIX | Lamininas, nidógeno/ entactina, tenascina, tromboespondina | Sulfato de condroitina que contiene proteoglucanos, sulfato de heparano que contiene proteoglucanos (agrina, perlecano) |
| **Zonas de la membrana basal** | Adipocitos epiteliales (la mayoría de órganos, p. ej., riñón), endoteliales (capilares), célula de Schwann, células musculares (endomisio), pericitos (unión neuromuscular) | IV, XV, XVIII | Laminina, nidógeno/ entactina | Proteoglucanos de sulfato de heparano, perlecano<br>Colágeno XVIII (vascular), agrina (uniones neuromusculares) |

PASRC, proteína ácida secretada y rica en cisteína; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

la matriz. Estas incluyen factores de crecimiento, quimiocinas, proteínas que fijan factores de crecimiento, factores angiogénicos/antiangiogénicos y fragmentos crípticos bioactivos de colágenos y proteoglucanos. Los fragmentos se liberan cuando sus moléculas progenitoras de la matriz se degradan **(matricinas).**

Una vez que se han secretado, las MMP actúan principalmente cerca de la superficie celular, su actividad se confina mediante difusión/secuestro, activación reducida, especificidad de los sustratos e inhibidores peptídicos. Este último grupo incluye a la familia de las TIMP y al inhibidor general de proteinasas, derivado del plasma, la $\alpha_2$-macroglobulina. Las ADAM se encargan de desprender ectodominios de factores de crecimiento, quimiocinas y receptores en la superficie de la célula o de sus vecinas. Los miembros de la familia ADAMT se liberan y activan a través de la escisión del dominio de trombospondina (TS), con lo que se genera la escisión de sustratos como agrecano, un gran proteoglucano del cartílago, y factor von Willebrand.

## Las citocinas y la matriz provocan la proliferación celular

Al principio de la lesión hística hay un aumento dramático transitorio en la celularidad, que aumenta la supervisión inmunológica y reemplaza (a algunas) células dañadas. La proliferación celular también inicia y perpetúa el **tejido de granulación,** un tejido vascular especializado que se forma de manera transitoria durante la reparación (v. a continuación). Las células del tejido de granulación derivan de poblaciones celulares transitorias, entre las que se incluyen leucocitos circulantes, y de células

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 106 11/10/16 13:39

booksmedicos.org





endoteliales de capilares residentes y células mesenquimatosas (fibroblastos, miofibroblastos, pericitos y células del músculo liso). Las células progenitoras locales y derivadas de la médula ósea, que comparten algunas propiedades con los leucocitos, pueden también poblar las heridas, donde se diferencian en (transitorias) poblaciones endoteliales y fibroblásticas. Las células con diferenciación terminal (p. ej., miocitos cardíacos, neuronas) no contribuyen en gran medida a reparar o regenerar los tejidos (v. a continuación).

Los factores de crecimiento y los pequeños péptidos quimiotácticos (quimiocinas) proporcionan señales solubles autocrinas y paracrinas para proliferación, diferenciación y migración celulares. Las señales de los factores solubles y de la matriz extracelular también actúan colectivamente para influir en el comportamiento celular.

Los comportamientos celulares en la cicatrización de las heridas —proliferación, migración y expresión génica alterada— se inician en gran medida a causa de tres sistemas de receptores que comparten las vías de señalización integradas:

- **Receptores de la proteína tirosina cinasa** para los factores de crecimiento peptídicos.
- **Receptores acoplados a la proteína G** para las quimiocinas y otros factores.
- **Receptores de la integrina** para la matriz extracelular.

Los receptores de tirosina cinasa, los receptores de la integrina para los factores de crecimiento matriciales y los receptores acoplados a la proteína G actúan de manera concertada para dirigir el comportamiento celular. Principalmente, mediante la fijación por integrinas a la matriz extracelular, estas diferentes familias de receptores reciben la influencia del entorno mecánico. Aunque unen distintos ligandos, transmiten señales dentro de una red de cascadas e intersecciones de las vías de señalización que amplifican los mensajes, y a menudo activan procesos similares que afectan a la organización citoesquelética y la expresión genética. Incluso procesos diferentes, como la proliferación, la diferenciación y la migración, pueden compartir señales, como aquellas que inician los cambios citoesqueléticos. El sinnúmero de mecanismos de señalización intracelulares que regulan el crecimiento celular, la supervivencia y la proliferación de las células está más allá del alcance de este capítulo. No obstante, es importante reconocer que la respuesta hística está gobernada por la integración de señales de todos estos sistemas.

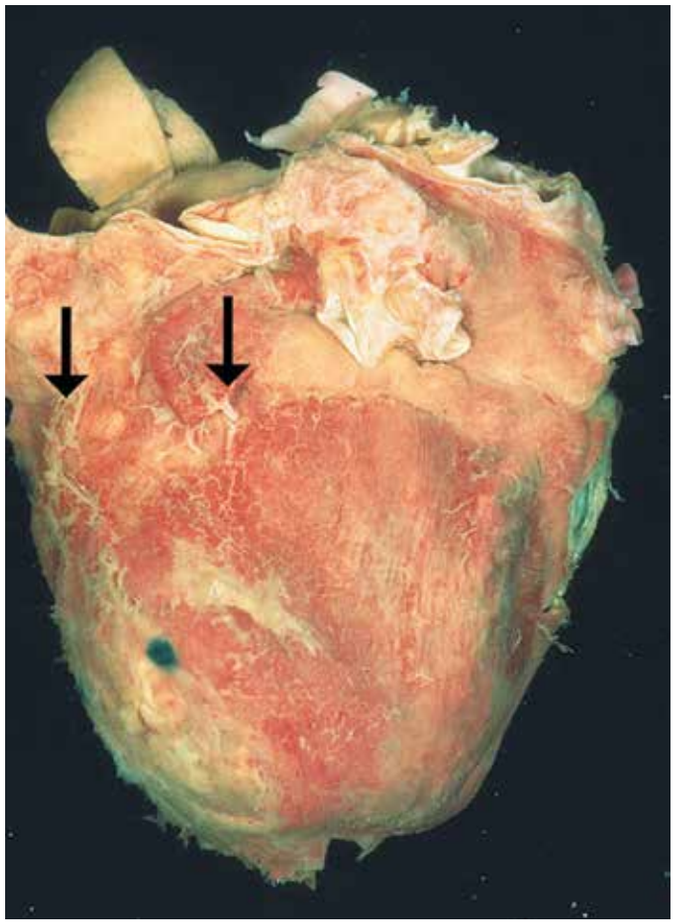


**FIGURA 3-4. Hebras organizadas de colágeno en la pericarditis constrictiva** *(flechas).* El exceso de colágeno distorsiona las propiedades biomecánicas del corazón.

## REPARACIÓN

### Los resultados de la lesión incluyen la reparación con restauración o regeneración

La reparación y la regeneración siguen a las respuestas inflamatorias; de hecho, la inflamación en sí misma representa la primera respuesta a la lesión hística (v. cap. 2). Para comprender de qué manera la inflamación influye en la reparación, es útil revisar los diferentes resultados posibles de la inflamación aguda. La inflamación aguda *transitoria* puede resolver por completo la lesión con los elementos parenquimatosos locales que resultaron lesionados y regenerar la zona sin cicatrización significativa. Así, tras una quemadura solar moderada, células inflamatorias agudas ocasionales pueden acompañar a la vasodilatación transitoria que se produce bajo la epidermis dañada por el sol. En contraste, la inflamación aguda *progresiva,* con infiltrados permanentes en los que predominan los macrófagos, es crucial para la secuencia de elaboración de colágeno y reparación. La regeneración completa, a diferencia de la reparación más común, la estructura hepática normal se restaura después de varias agresiones hepáticas autolimitadas.

La **organización** es el resultado patológico de la fuga de fibrinógeno desde los vasos sanguíneos durante una respuesta inflamatoria. Se produce en cavidades serosas, como el peritoneo, cuando las hebras de fibrina no se degradan y forman una matriz provisional. La conversión de la matriz provisional en tejido fibroso (granulación) ocurre después de la invasión de las células del tejido conjuntivo, células inflamatorias y capilares. En la pericarditis, los fibroblastos invaden la matriz de fibrina provisional, y secretan y organizan una matriz de colágeno extracelular entre las hebras de fibrina con lo que unen el pericardio visceral con el parietal (fig. 3-4). Esto restringe el llenado ventricular del corazón y puede precisar una intervención quirúrgica. Las hebras de fibrina pueden organizarse en la cavidad peritoneal después de una operación intraabdominal. Estas adherencias (hebras de colágeno) pueden atrapar asas intestinales y causar una obstrucción intestinal.

### La cicatrización de las heridas presenta una secuencia definida

La curación de la herida que tiene como resultado la formación de una cicatriz es el modo predominante de reparación en adultos. Dado que las heridas de la piel y las extremidades son de fácil acceso, han sido estudiadas extensamente como modelos. La cicatrización dentro de una víscera hueca y en las cavidades del cuerpo, aunque menos accesible para su estudio, sigue en general paralelamente la secuencia reparadora de la piel, como se ilustra en las figuras 3-5 y 3-6.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 107 11/10/16 13:39

booksmedicos.org



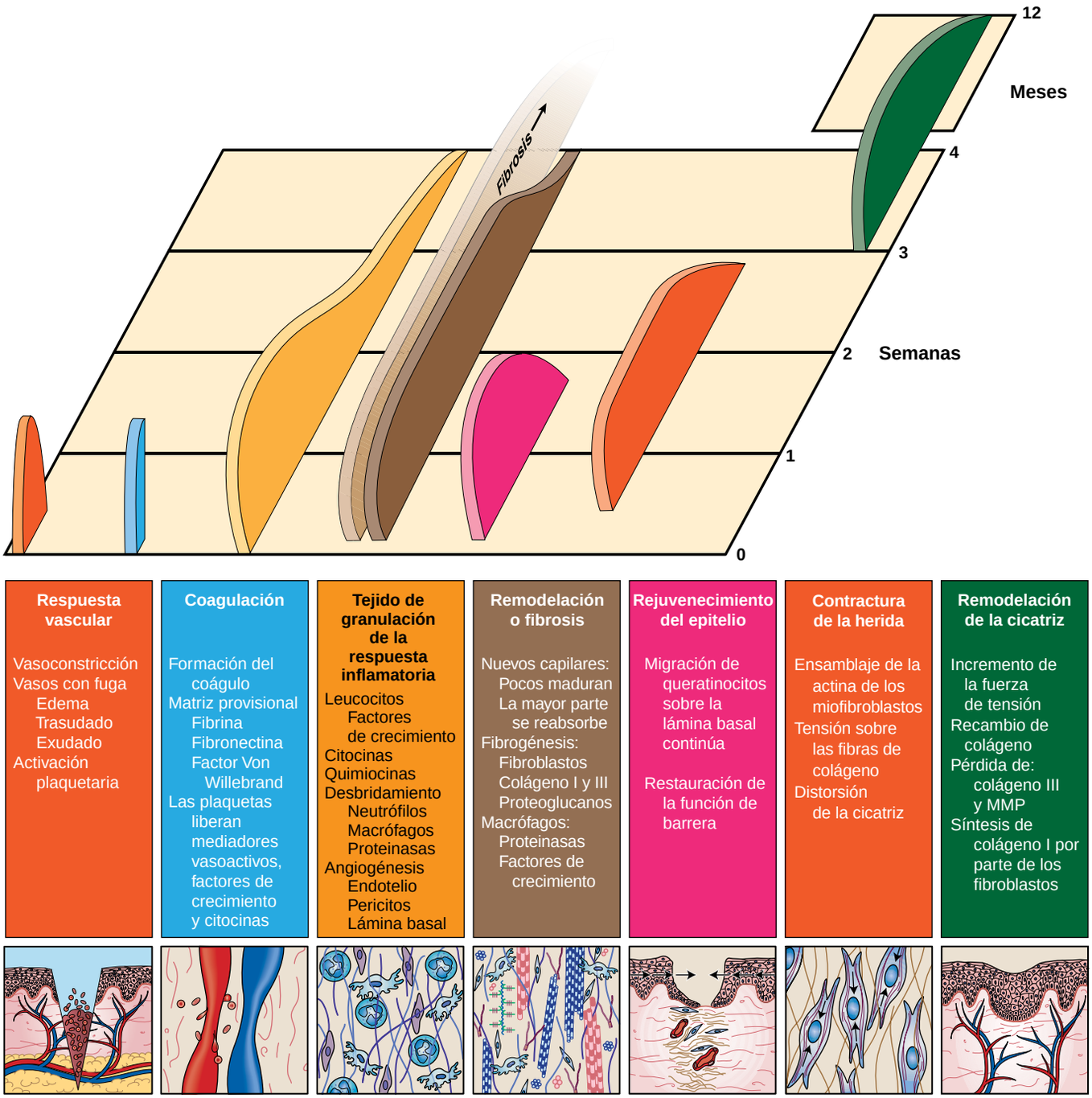



**FIGURA 3-5. Fases secuenciales del proceso de cicatrización.**

## Trombosis

Un trombo (coágulo) —que se transforma en una **costra** o **escara** después de secarse— forma sobre la piel herida una barrera contra los microorganismos invasores. Esta barrera también evita la pérdida de plasma y de líquidos hísticos. Formado principalmente a partir de una matriz provisional que incluye fibrina plasmática, el trombo es rico en fibronectina. Asimismo, el trombo también contiene plaquetas contráctiles, cuya agregación produce una explosión inicial de factores de crecimiento almacenados. En el sitio de la lesión, la fibrina se liga a fibronectina y se entrecruza de manera progresiva mediante el factor XIII (FXIII), una transglutaminasa que forma entrecruzamientos de glutamil-lisina entre las proteínas que forman el coágulo y las proteínas de la matriz extracelular. El entrecruzamiento favorece la retracción del coágulo. La transglutaminasa 2 (transglutaminasa hística) favorece la adhesión celular, la migración y la organización de la matriz extracelular de la herida al: *1)* entrecruzar proteínas de la matriz, como fibrinógeno, fibronectina, colágeno y vitronectina; *2)* proporcionar resistencia local a la tracción, y *3)* mantener el cierre durante la evolución de la matriz extracelular nueva. El exceso de transglutaminasa puede causar una cicatriz desproporcionada. En cambio, las deficiencias de factor XIII están asociadas con una curación débil de la herida, así como sangrados. La porción interna (no disecada) de la matriz provisional se transforma en tejido de granulación por invasión de células mononucleares, células del tejido conjuntivo y vasculares, mientras que la porción más externa (escara) es un

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 108 11/10/16 13:39

booksmedicos.org



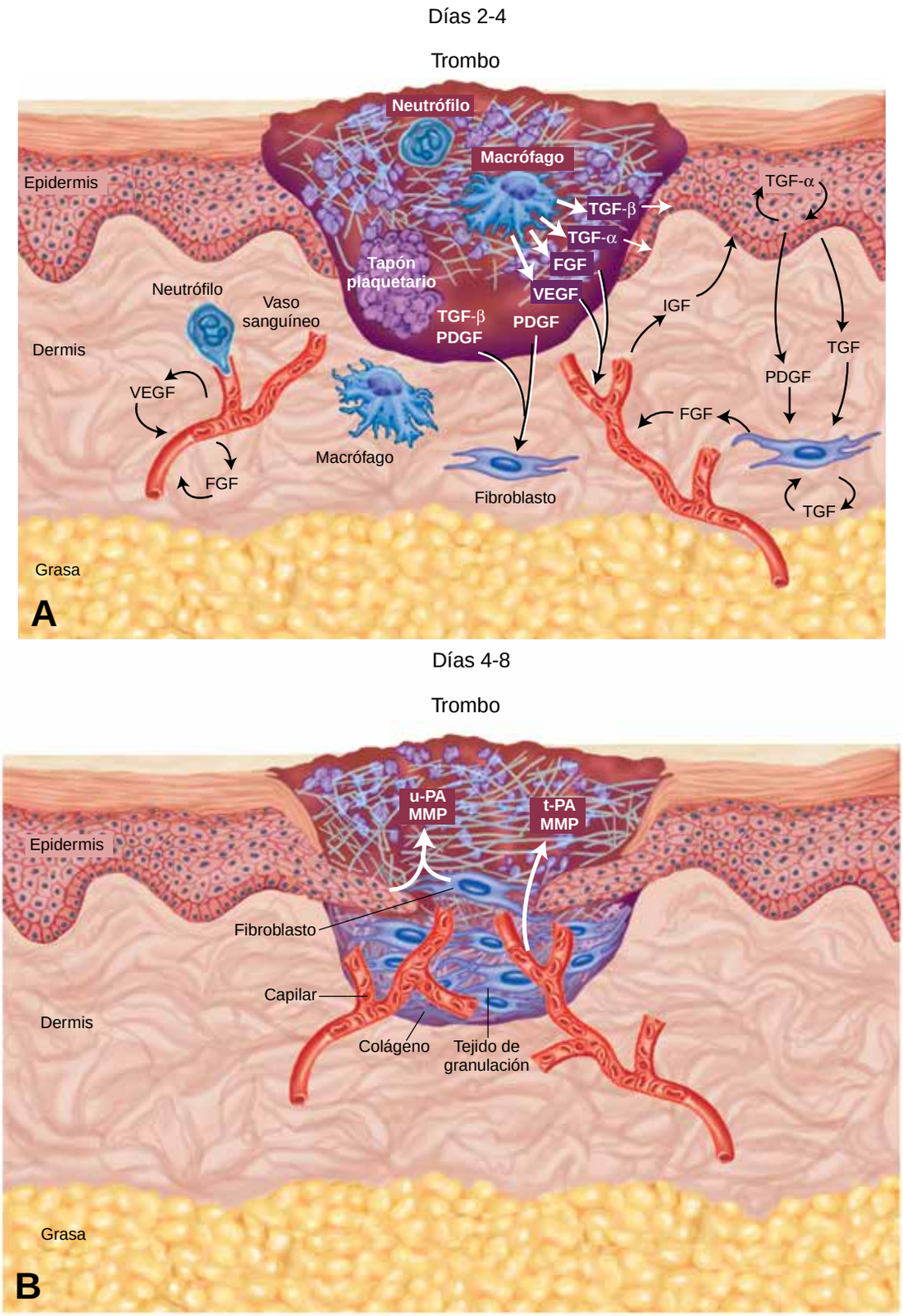



**FIGURA 3-6. Cicatrización de una herida cutánea. A. Días 2 a 4.** Los factores de crecimiento controlan la migración de las células como se ilustra. La redundancia extensa está presente, y no hay factor de crecimiento limitante de la velocidad. La mayoría de los factores tiene múltiples efectos, como se listan en la tabla 3-6. Las señales de los factores de crecimiento se originan en primer lugar en las plaquetas, pero los macrófagos activados, las células residentes de los tejidos y la matriz por sí misma liberan un complejo de señales que interactúan. **B. Días 4 a 8.** Los vasos sanguíneos capilares proliferan y los queratinocitos epidérmicos penetran a lo largo del tejido de granulación por debajo del trombo. La porción superior acelular de la superficie se convierte en una escara o costra. Los fibroblastos depositan una matriz rica en colágeno. FGF, factor de crecimiento del fibroblasto; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; MMP, metaloproteinasas de la matriz; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; t-PA, activador tisular del plasminógeno; u-PA, activador del plasminógeno tipo urocinasa; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 109 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



déposito temporal de los neutrófilos utilizados y de las bacterias muertas. Mientras el tejido de granulación se separa de la escara por medio de la migración epidérmica durante la curación normal, la porción del trombo que no queda repoblada por tejido nuevo es digerida. Entonces es cuando la costra se separa.

## Inflamación

Las áreas de reparación varían en la cantidad de destrucción hística local. Por ejemplo, la escisión quirúrgica de una lesión de la piel produce poco o ningún tejido desvitalizado. La necrosis demarcada y localizada acompaña a los infartos de miocardio de tamaño mediano. En contraste, la necrosis mal definida y de amplia diseminación es una característica de las quemaduras grandes de tercer grado. Inicialmente, los neutrófilos dominan la respuesta inflamatoria aguda, que licúa el tejido necrótico. La inflamación aguda persiste tanto como sea necesario, ya que el material necrótico debe ser retirado para que la reparación progrese. Antes de que aparezca el tejido de granulación, los neutrófilos gastados, exudativos, pueden formar pus o quedar atrapados en la escara. La fibronectina, las matricriptinas, las quimiocinas y los restos celulares son elementos quimiotácticos para los macrófagos y los fibroblastos (figs. 3-5 y 3-7). En los tejidos epiteliales como la piel, una población de células tipo γδT conocidas como células T dendríticas epidérmicas (DETC) reconoce la lesión adyacente y ayuda a iniciar la respuesta celular. También promueve la proliferación y la supervivencia de los queratinocitos al secretar factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas. ***El proceso reparador comienza cuando los macrófagos predominan en la zona lesionada*** (fig. 3-8). Los macrófagos hísticos locales se han reportado como capaces de proliferación en algunas configuraciones hísticas. Sin embargo, la inflamación detona un reclutamiento significativo de células inflamatorias, incluyendo monocitos macrófagos. Las quimiocinas facilitan la movilización de monocitos desde la médula ósea y la reserva del bazo. Las quimiocinas y los contenidos granulares de los neutrófilos entonces atraen a los monocitos circulantes al sitio de la lesión. Los monocitos reclutados: *1)* inicialmente se mueven al tejido; *2)* se transforman en macrófagos; *3)* ingieren los restos de neutrófilos, y *4)* secretan metaloproteinasas de matriz, con una actividad degradativa ulterior que facilita la licuefacción. La clasificación de los subtipos celulares de macrófagos y células dendríticas, o incluso la distribución entre estos dos tipos celulares, provoca problemas, ya que se entrecruzan los marcadores celulares que se utilizan hoy en día para su clasificación. Sin embargo, es importante reconocer la plasticidad y variedad funcional de estos tipos de células y su importancia en la inflamación, la inmunidad, la reparación y la regeneración. Los macrófagos pueden asumir fenotipos proinflamación (M1) o antiinflamación (M2), aunque, si se aborda de manera práctica, existe una infinidad de fenotipos de macrófagos con un cambio de equilibrio durante el proceso de la herida. los M1, los macrófagos activados de la forma clásica, secretan factores de crecimiento inflamatorios, citocinas, quimiocinas y MMP. Los M2, macrófagos antiinflamación activados de manera alternativa, secretan factores que estimulan la proliferación de fibroblastos, la secreción de colágeno, la neovascularización y la resolución de la herida. La fagocitosis por macrófagos de los neutrófilos apoptóticos favorece su transición de inflamatorios a antiinflamatorios. Las células dendríticas regulatorias o los macrófagos regulatorios, que pueden derivar de macrófagos M2, suprimen aún más la respuesta inflamatoria, apoyando así la resolución de la herida. Las células dendríticas clásicas también se reclutan de la médula ósea y migran a los nódulos linfáticos, donde presentan antígenos y activan los linfocitos T cooperadores. TIP-DC (factor de necrosis tumoral [TNF] y células dendríticas inflamatorias productoras de sintasa óxido nítrico [NO]) se diferencian de los macrófagos inflamatorios reclutados.

## Tejido de granulación

***El tejido de granulación es el órgano transitorio y especializado de la reparación que reemplaza a la matriz provisional.*** Como la placenta, sólo está presente donde y cuando se necesita. Es engañosamente simple, de un aspecto brillante con guijarros (fig. 3-9). Al microscopio, una mezcla de fibroblastos y eritrocitos aparece en primer lugar, seguido del desarrollo de una matriz extracelular y patente, de capilares permeables revestidos por una sola capa celular, los cuales están rodeados por pericitos y proporcionan un suministro de sangre a los fibroblastos y a las células inflamatorias.

Un paso decisivo en este proceso es el reclutamiento de monocitos hacia el lugar dañado a través de quimiocinas y fragmentos de la matriz dañada. Más tarde, son sobresalientes las células plasmáticas, e incluso predominan. Los macrófagos activados liberan factores de crecimiento y citocinas (tabla 3-5, v. a continuación) que dirigen la angiogénesis, y activan fibroblastos para que formen un nuevo estroma y continúen la degradación y el borrado de la matriz provisional.

El tejido de granulación es rico en líquidos y sus constituyentes celulares aportan inmunoglobulinas, péptidos antibacterianos **(defensinas)** y factores de crecimiento. Es muy resistente a la infección bacteriana, lo que permite al cirujano crear anastomosis en zonas no estériles como el colon, en el cual un tercio del contenido fecal consiste en bacterias.

Los fibroblastos también se encuentran en la respuesta temprana de las lesiones. Estas células secretoras de colágeno (fig. 3-10) son activadas por citocinas, particularmente PDGF, FGF, TGF-β y el entorno bioquímico. Los fibroblastos están involucrados en las fases inflamatoria, proliferativa y de remodelación de la reparación. Estas células son capaces de una diferenciación ulterior en miofibroblastos contráctiles (fig. 3-11), que se caracterizan por tener una gran cantidad de fibras de estrés de actina que contienen actina de músculo liso. La médula ósea también produce células mononucleares que pueden asumir un fenotipo de fibroblasto. Este tipo de células incluyen blastocitos mesenquimatosos y fibrocitos; se ha sugerido que esto último pueda contribuir a la fibrosis y a la formación de cicatrices. Aunque las células tipo fibroblastos provenientes de la médula se reclutan hacia las heridas, no parecen convertirse en parte permanente del tejido conjuntivo.

## Proliferación de fibroblastos y acumulación de la matriz

La matriz del tejido de granulación inicial contiene ácido hialurónico, proteoglucanos, glucoproteínas y finas fibras de colágeno que consisten principalmente en colágeno tipo III (figs. 3-5 y 3-6). Las citocinas liberadas por las células del área dañada causan fuga vascular y atraen células inflamatorias y células vasculares endoteliales. Alrededor de 2-3 días tras la lesión, se observan fibroblastos activados y brotes capilares. Los fibroblastos de la herida cambian de ovales a bipolares a medida que comienzan a producir colágeno (figs. 3-7 y 3-10) y otras proteínas de la matriz, como la fibronectina, y desarrollan propiedades contráctiles. La secreción de colágeno de tipo III predomina inicialmente, pero es superado con rapidez por la incorporación del colágeno de tipo I, el cual forma fibrillas de gran diámetro con mayor fuerza de tensión. Al final, la matriz recupera su composición original, en la que predomina el colágeno de tipo I y con un 15-20 % de colágeno de tipo III.

La acumulación de la matriz alcanza su pico a los 5-7 días, dependiendo del tejido. Este proceso recibe una fuerte influencia de la producción de TGF-β, que aumenta la síntesis de colágeno, fibronectina, TIMP y otras proteínas de la matriz, mientras que disminuye la transcripción de MMP y la degradación de la matriz. El entrecruzamiento extracelular del colágeno recién sintetizado aumenta la fuerza de la herida de manera progresiva.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 110 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



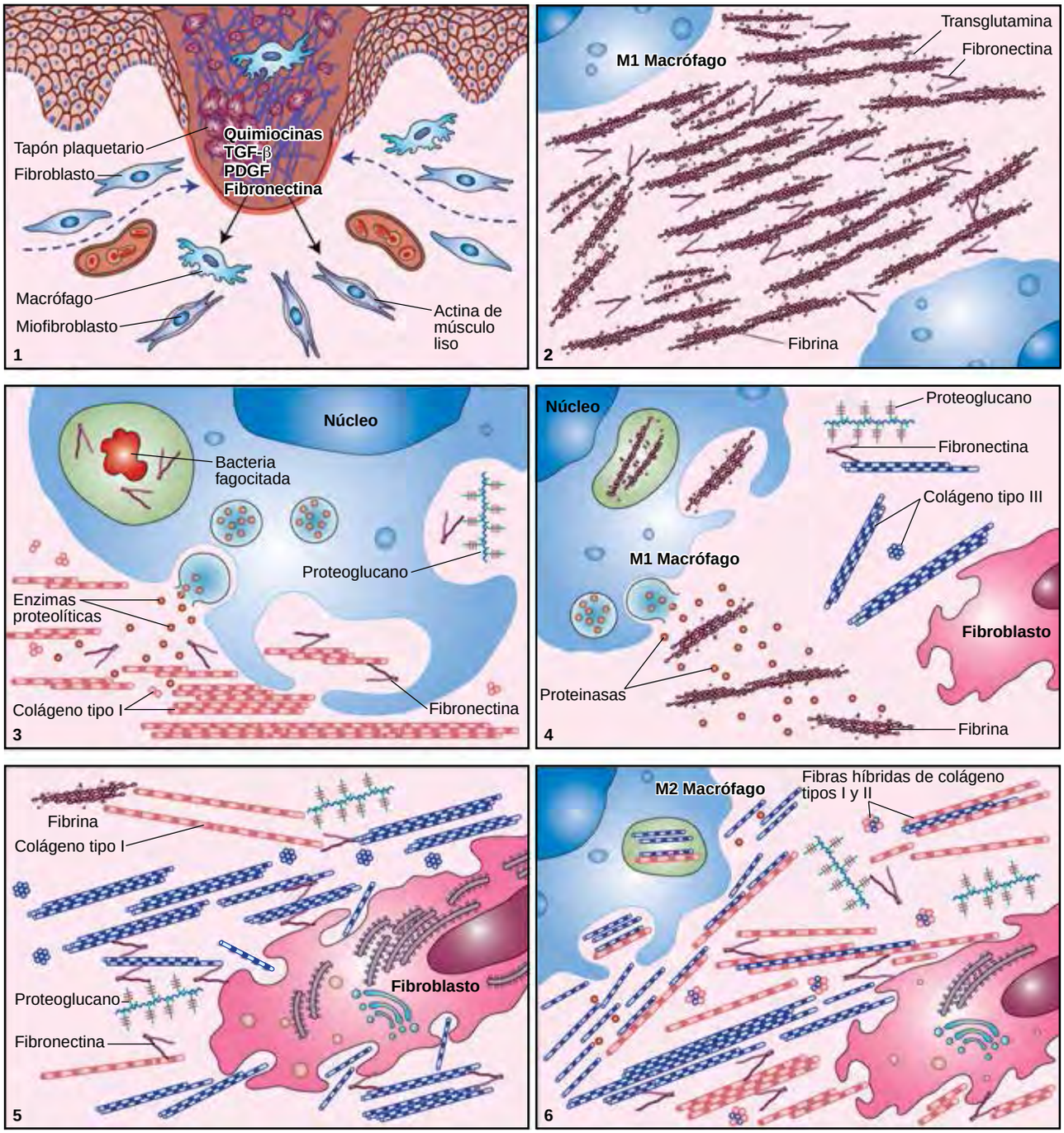



**FIGURA 3-7. Resumen del proceso de cicatrización. 1. Migración de células inflamatorias.** Vista a pequeño aumento del sitio de la herida en la que se representa la migración de los macrófagos, fibroblastos y miofibroblastos que contienen actina de músculo liso a medida que migran hacia la herida desde los tejidos circundantes hacia la matriz provisional. La fibronectina, factores de crecimiento, quimiocinas, restos celulares y productos bacterianos son quimioatrayentes para una variedad de células que se reclutan hacia la herida (días 2 a 4). La fase inicial de la reacción de reparación comienza de manera típica con una hemorragia dentro de los tejidos. **2.** Se forma un **coágulo de fibrina** a partir del plasma y las plaquetas que cierra la brecha creada por la herida. La fibronectina del plasma extravasado une fibrina, colágeno y otros componentes de la matriz extracelular dentro de hebras de fibrina que se entrecruzan por la acción de la transglutaminasa (factor XIII). Este entrecruzamiento proporciona una estabilización mecánica provisional de la herida (horas 0 a 4). Los neutrófilos se infiltran con rapidez en presencia de bacterias o de tejido dañado. **3.** Los **macrófagos** reclutados hacia la herida procesan remanentes celulares adicionales y matriz extracelular dañada. La unión de la fibronectina a las membranas celulares, colágenos, proteoglucanos, DNA y bacterias (opsonización) facilita la fagocitosis de los macrófagos y contribuye a la remoción de los residuos (días 1 a 3). **4.** Durante la fase intermedia de la reacción de reparación, los **fibroblastos** reclutados depositan en el sitio de la herida una nueva matriz extracelular de fibras de colágeno tipo III que de manera primaria son más pequeñas, mientras una combinación de enzimas proteolíticas extracelulares y fagocitosis (días 2 a 4) lisa el coágulo inicial de fibrina. **5.** Junto con la eliminación de la fibrina que llevan a cabo los macrófagos, hay una producción de fibroblastos continua de una **matriz temporal** en la que se incluyen proteoglucanos, glucoproteínas como la fibronectina celular polimerizada y fibras enriquecidas con colágeno tipo III (días 2 a 5). Los receptores de la integrina actúan para formar polímeros de fibronectina, y las integrinas y la fibronectina ayudan a formar fibrillas de colágeno. **6. Fase final de la reacción de reparación.** De manera gradual, los fibroblastos dejan de producir las fibras temporales enriquecidas con colágeno tipo III más delgadas y comienzan a producir las fibras de colágeno más gruesas ricas en colágeno tipo I, lo que lleva a una matriz definitiva más fuerte (día 5 a semanas). Muchas otras moléculas de la matriz están involucradas en el ensamblado de la red de colágeno.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 111 11/10/16 13:40

booksmedicos.org

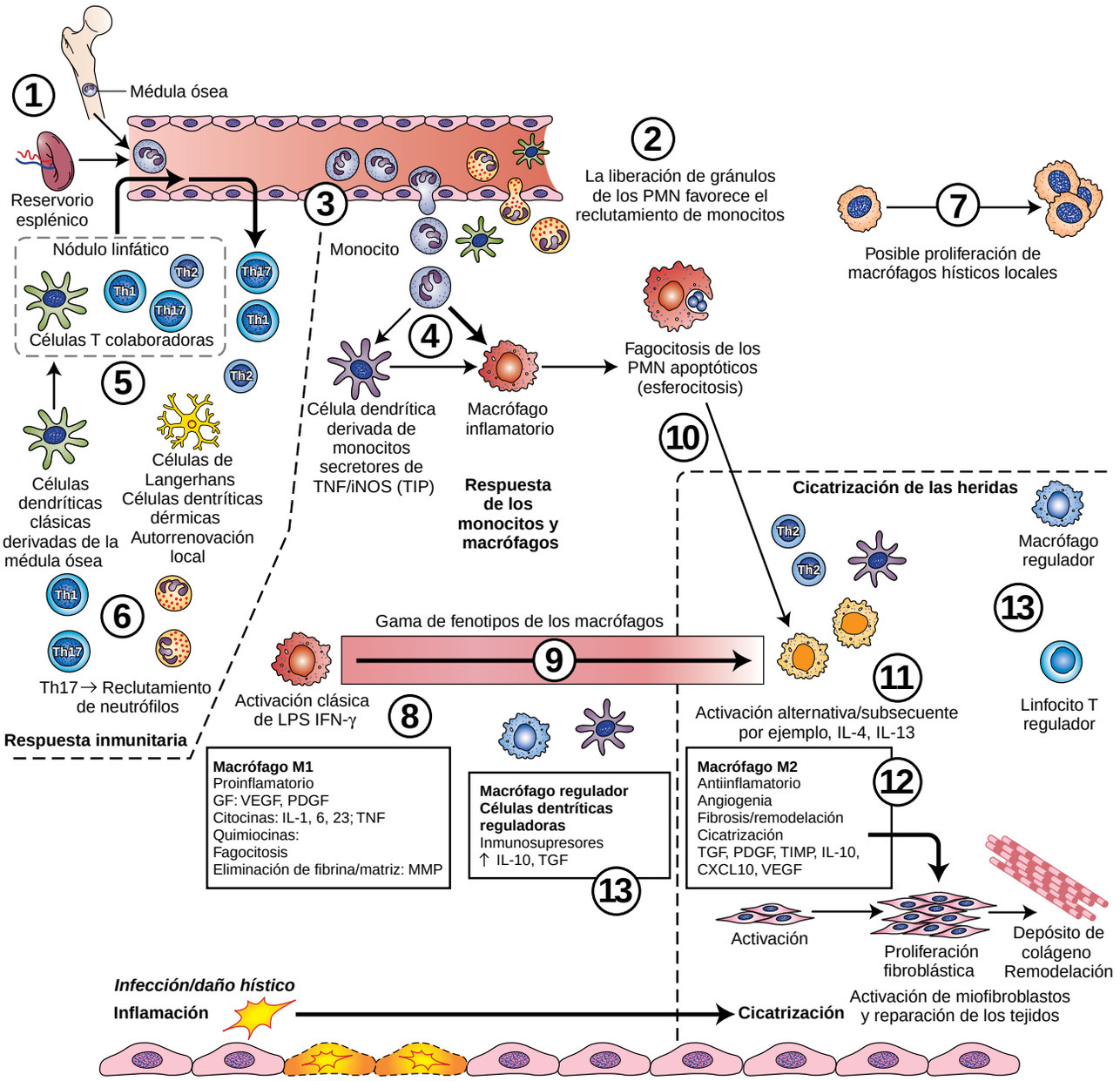



**FIGURA 3-8. Reclutamiento de macrófagos y su función en el lugar de la herida.** En condiciones normales, un 5 % de los leucocitos circulantes son monocíticos. Algunos de ellos reptan a lo largo del endotelio vascular, al parecer para vigilar la vasculatura hística en búsqueda de lesiones. La liberación de quimiocinas, provocada por la inflamación, estimula la liberación de neutrófilos y monocitos de la médula ósea (1). Los monocitos también pueden reclutarse de una reserva en la pulpa roja subcapsular del bazo (1). La liberación de los gránulos de neutrófilos ayuda a atraer monocitos al lugar de la lesión (2). Los monocitos y las células dendríticas (CD) tienen vías de diferenciación separadas y comunes, y a menudo tienen marcadores en común, aunque tienen diferentes funciones; la plasticidad es una característica de ambos tipos celulares. Las células dendríticas clásicas poblan el tejido desde la médula ósea. En la piel vive una población de células dendríticas residentes conocida como células de Langerhans, que se parecen a los macrófagos hísticos residentes y surgen de forma prenatal de una población de macrófagos. Las células dendríticas se renuevan de manera local y no es tan probable que migren hacia los nódulos linfáticos como lo hacen las CD clásicas, a menos que las activen los antígenos. Los monocitos que entran al tejido (3) desarrollan el fenotipo de un macrófago inflamatorio M1 o TIP-CD (factor de necrosis tumoral y óxido nítrico sintasa inducible, que producen CD inflamatorias) (4). Como parte de la respuesta inmune innata, las células dendríticas fagocitan al antígeno y migran (5) hacia un nódulo linfático local, donde se encuentran con cientos de linfocitos T, con la consiguiente activación de aquellos que pueden reconocer al antígeno. Entonces, los linfocitos T cooperadores/células efectoras (Th1 o Th17) regresan al tejido para apoyar en la respuesta inmune. Durante la respuesta temprana, las células Th17 secretan interleucina 17, con lo que atraen más neutrófilos (6). Se ha demostrado que los macrófagos hísticos residentes proliferan en algunos tejidos (7); sin embargo, la mayoría de los macrófagos migran desde la circulación hasta el lugar de la lesión. Los macrófagos reclutados son macrófagos M1, activados por interferón y partículas infecciosas. Son proinflamación y secretan citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas y metaloproteinasas de matriz (8) para atraer más células inflamatorias y estimular el desprendimiento y la eliminación de los agentes infecciosos y los residuos. Los macrófagos que están en el sitio de la herida son una mezcla de (9) fenotipos transicionales, con predominio de células M1 durante las etapas tempranas (8). Conforme los macrófagos fagocitan a los neutrófilos apoptóticos (10) y el ambiente de citocinas transita de citocinas inflamatorias a inmunosupresoras mientras aumentan los factores de crecimiento, empiezan a predominar los macrófagos M2, antiinflamatorios (11). Bajo esta influencia, prevalecen la angiogénesis y la fibrogénesis y el proceso de restauración se inicia. Los fibroblastos se acumulan, y bajo la influencia del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), una porción de estas células se transforma en miofibroblastos, y conduce a un aumento de la síntesis de colágeno y de matriz, y de la tracción y contracción de la herida (12). Los linfocitos T reguladores y los macrófagos (13) ayudan al desarrollo y mantenimiento de un fenotipo inmunosupresor en presencia de interleucina 10 (IL-10) y TGF-β, y la herida evoluciona hacia la remodelación de la matriz temprana.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 112 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





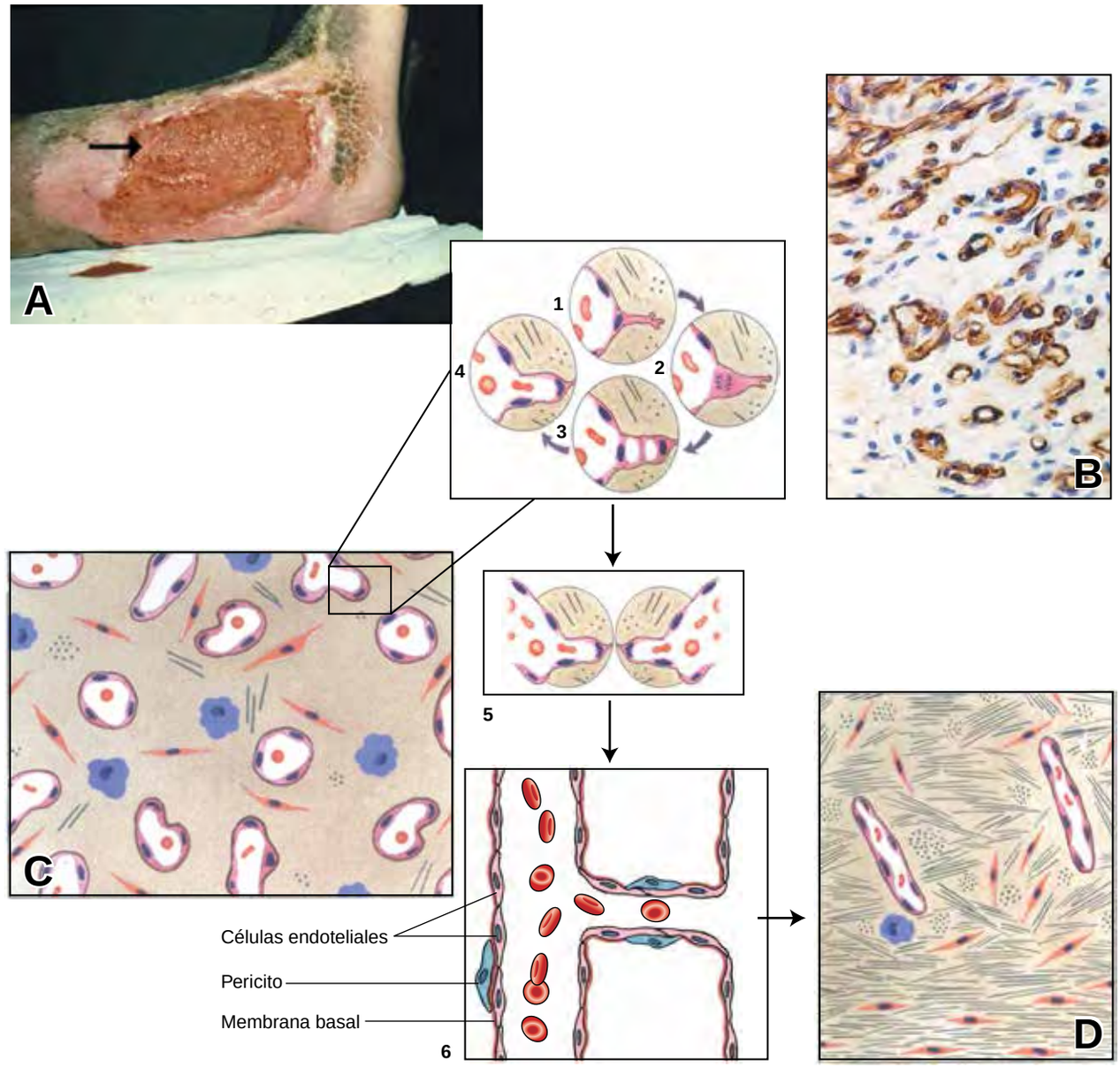



**FIGURA 3-9. Tejido de granulación. A.** Una estasis venosa en una úlcera de la pierna ilustra el tejido de granulación expuesto. **B.** Una fotomicrografía del tejido de granulación muestra brotes capilares de pared delgada inmunoteñidos para destacar el colágeno de la membrana basal. Los capilares infiltrantes penetran en una matriz de tejido conjuntivo laxo que contiene células mesenquimatosas y células inflamatorias ocasionales. **C.** El tejido de granulación tiene dos componentes principales: células estromales y capilares en proliferación. De manera inicial, los brotes capilares del tejido de granulación son una característica crucial, y desarrollan una matriz laxa en presencia de fibroblastos, miofibroblastos y macrófagos. Los macrófagos derivan de la migración de monocitos hacia el sitio de la herida. Los fibroblastos derivan del tejido adyacente o de fibrocitos circulantes; los miofibroblastos derivan de los fibroblastos, de blastocitos mesenquimatosos o de pericitos, y los capilares se originan de manera primaria de los vasos adyacentes por la división de las células endoteliales de revestimiento (pasos 1 a 6), en un proceso denominado ***angiogenia.*** Las células endoteliales emiten extensiones celulares denominadas ***seudópodos,*** que crecen hacia el sitio de la herida. El crecimiento citoplasmático agranda los seudópodos y al final la célula se divide. Las vacuolas que se forman en las células hijas acaban por fusionarse y crear una nueva luz. El proceso completo continúa hasta que los brotes encuentran otro brote capilar, con el cual se conectan. En este punto, el tejido de granulación es el tejido de vascularización más rica del cuerpo. **D.** Cuando se alcanza la reparación, la mayoría de los capilares de reciente formación se reabsorbe, lo que conduce a una escara avascular y pálida rica en colágeno.

## Factores de crecimiento y fibroplasia

El descubrimiento del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y la identificación tardía de, al menos, otros 20 factores de crecimiento han contribuido a definir los mecanismos de señalización que cambian rápidamente la trayectoria de la reparación y la regeneración. La redundancia e interacción entre los factores de crecimiento, otras citocinas y las MMP se ilustran en las tablas 3-6 y 3-7. Cada señal tiene una función predominante en la reparación, pero los estudios de deleción genética en ratones revelan que la redundancia tiene muchos caminos. A menudo, la eliminación condicional de los genes es necesaria debido al papel esencial de un factor durante el desarrollo fetal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 113 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



**TABLA 3-5**
**SEÑALES EXTRACELULARES EN LA REPARACIÓN DE LA HERIDA**

| Fase | Factores | Fuente | Efectos |
|---|---|---|---|
| Coagulación | XIIIa | Plasma | Entrecruzamiento de fibrinas del trombo |
| | TGF-α, TGF-β, PDGF, ECGF, FGF | Plaquetas | Quimiotaxis y activación de células subsiguientes |
| Inflamación | TGF-β, quimiocinas | Neutrófilos, macrófagos M1, células endoteliales | Atrae monocitos y fibroblastos; diferencia fibroblastos y blastocitos |
| | TNF-α, IL-1, IL-6, CXCL12, CX3CL1, PDGF | | |
| Formación del tejido de granulación | FGF-2, TGF-β, HGF | Queratinocitos, monocitos y luego fibroblastos | Varios factores están unidos a la matriz de proteoglucano |
| Angiogénesis | VEGF, FGF, HGF, angioproteína-1/-2 | Monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales | Desarrollo de vasos sanguíneos |
| | PDGF | | Crecimiento de pericitos |
| Contracción | TGF-β1, β2 | Macrófagos, fibroblastos, queratinocitos | Diferencia miofibroblastos, que se unen entre ellos, al colágeno y se contraen |
| Reepitelización | KGF (FGF-7), HGF, EGF, HB-EGF, TGF-α, activina, TGF-β3, CXCL10, CXCL11 | Macrófagos M2, plaquetas, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales | Proliferación, migración y diferenciación epitelial |
| Maduración, fibroplasia, detención de la proliferación | TGF-β1, PDGF, CTGF, IL-27, IL-4, CX3CL1, tromboespondina | Macrófagos, fibroblastos, queratinocitos | Acumulación de matriz extracelular, fibrosis, fuerza de tensión |
| | Proteoglucano de sulfato de heparano (HSPG) | Endotelio | HSPG: captura de TGF-β , VEGF y FGF básico en la membrana basal |
| | | Fibroblastos secretores | |
| | Proteoglucano de decorina | | Decorina: captura de TGF-β estabilización de la estructura del colágeno, regulación a la baja de la migración, proliferación |
| | Interferón, CXCL10, CXCL11 | Monocitos plasmáticos | Inhibe la proliferación de fibroblastos y células endoteliales, y la acumulación de colágeno |
| | Aumento del oxígeno local, mecanotransducción baja | Proceso de reparación | Inhibe la liberación de citocinas |
| Resolución y remodelación | PDGF-FGF, TGF-β, interleucinas | Plaquetas, fibroblastos, queratinocitos, macrófagos | Regulación de MMP y TIMP |
| | | | Remodelación mediante reestructuración de MEC (p. ej., reemplazo de colágeno III por colágeno I) |
| | MMP, t-PA, u-PA | Brotes capilares, células epiteliales, fibroblastos | |
| | Inhibidores tisulares de las MMP | Local, sin definición adicional | Equilibra los efectos de las MMP en el sitio de reparación afectado |
| | Señales para el paro: | Queratinocitos basales | |
| | CXCL11 o IP-9, | Endotelio neovascular | Señales CXCR3 de reducción de celularidad |
| | CXCL10 o IP-10 | | Reducción en la migración y proliferación de fibroblastos, células endoteliales, aumento en la migración de queratinocitos |

CTGF, factor de crecimiento del tejido conjuntivo; ECGF, factor de crecimiento de la célula endotelial; EGF, factor de crecimiento epidérmico; FGF, factor de crecimiento del fibroblasto; HB-EGF, heparina unida al EGF; HGF, factor de crecimiento del hepatocito; IL, interleucina; KGF, factor de crecimiento del queratinocito (KGF-7); MEC, matriz extracelular; MPP, metaloproteinasas de la matriz; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SDF-1, factor 1 derivado de la célula estromal; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral; t-PA, activador tisular del plasminógeno; u-PA, activador del plasminógeno de tipo urocinasa; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

La especificidad deriva de: *1)* la expresión selectiva de miembros de grandes familias (p. ej., FGF y TGF-β); *2)* la expresión temporal de diferentes receptores e isotipos de tirosina cinasa en poblaciones celulares sin relación; *3)* la variación en las vías de respuesta o la intensidad de los diferentes receptores, y *4)* la latencia o activación de los factores de crecimiento (tabla 3-5). Las tablas 3-6 y 3-7 muestran de qué manera los factores de crecimiento controlan los acontecimientos específicos de la reparación.

Varios ligandos de los factores de crecimiento se presentan a sus receptores de la tirosina cinasa mientras se enlazan a componentes de la matriz extracelular como los proteoglucanos de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 114 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





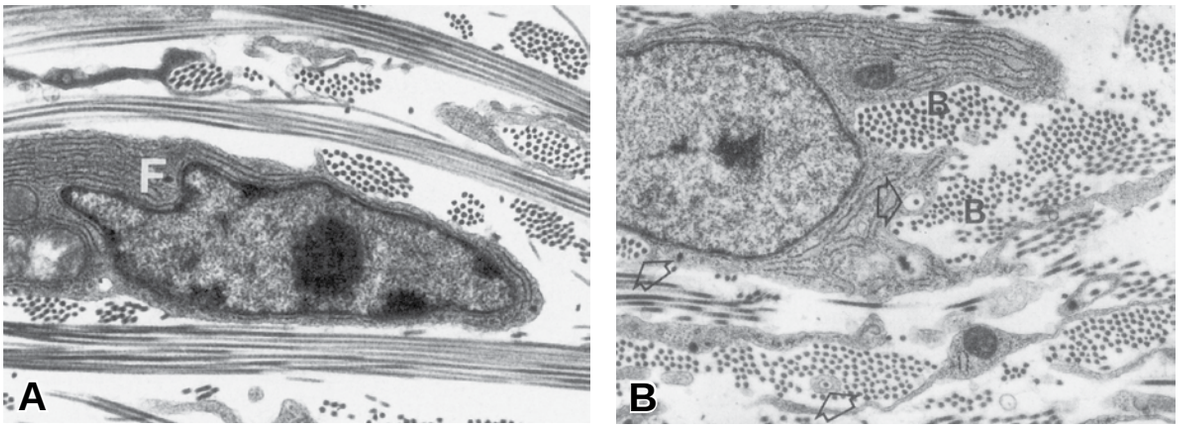



**FIGURA 3-10. Fibroblastos y fibras de colágeno. Micrografías electrónicas. A.** Fibroblastos (F) de embrión de pollo yacente entre fibras de colágeno. Las fibras de colágeno se ven como hebras entrecruzadas que atraviesan el campo a lo largo del eje mayor, en ángulo recto, como puntos. **B.** Fibroblasto dérmico de embrión de pollo con abundante retículo endoplasmático consistente con una actividad secretoria y haces de fibrillas de colágeno asociados a la superficie celular (B); algunos haces son envueltos por la membrana y el citoplasma del fibroblasto, lo que indica que las fibras de colágeno pueden ensamblarse y extruirse desde los procesos celulares largos *(flechas).* Las fibrillas se visualizan sobre el eje largo como puntos.

sulfato de heparano y proteínas matricelulares y microfibrilares. Hay algunos dominios en las moléculas de la matriz de las familias de la laminina, colágenos, tenascina y la decorina que se unen débilmente a los receptores de factores de crecimiento. La presencia de proteoglucanos en la superficie celular es también muy importante en la señalización de factores de crecimiento. Estos alteran levemente la molécula que señala. También lo son las integrinas, que ponen en contexto bioquímico a las uniones de receptores al enlazar a la matriz extracelular con el interior de la célula. A diferencia de las hormonas, las señales que se generan en estas interacciones están confinadas, son persistentes y están concentradas.

Los factores de crecimiento que se expresan inicialmente en las respuestas a la herida (VEGF, FGF, PDGF, EGF, factor de

**TABLA 3-6**
**LOS FACTORES DE CRECIMIENTO CONTROLAN VARIAS ETAPAS DE LA REPARACIÓN**

| Atracción de monocitos/ macrófagos | PDGF, FGF, TGF-β, MCP-1 (CCL2) |
|---|---|
| Atracción de fibroblastos | PDGF, FGF, TGF-β, CTGF, EGF, SDF-1 |
| Proliferación de fibroblastos | PDGF, FGF, EGF, IGF, CTGF |
| Angiogénesis | VEGF, FGF, HGF |
| Síntesis de colágeno | TGF-β, PDGF, IGF, CTGF |
| Secreción de colágeno | PDGF, FGF, CTGF |
| Migración y proliferación epitelial | KGF, TGF-α, HGF, IGF de epitelio-epidermis |
| Resolución de la reparación | IP-9 (CXCL11), IP-10 (CXCL10) |

CTGF, factor de crecimiento del tejido conjuntivo; EGF, factor de crecimiento epidérmico; FGF, factor de crecimiento del fibroblasto; HGF, factor de crecimiento del hepatocito; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; IP-9/10, proteína 9/10 inducible por el interferón gamma; KGF, factor de crecimiento del queratinocito; MCP-1, proteína 1 quimiotáctica del macrófago; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; SDF-1, factor 1 derivado de la célula estromal; TGF, factor de crecimiento transformante; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

**TABLA 3-7**
**FACTORES DE CRECIMIENTO, ENZIMAS Y OTROS FACTORES REGULAN LA PROGRESIÓN DE LA REPARACIÓN Y LA FIBROSIS**

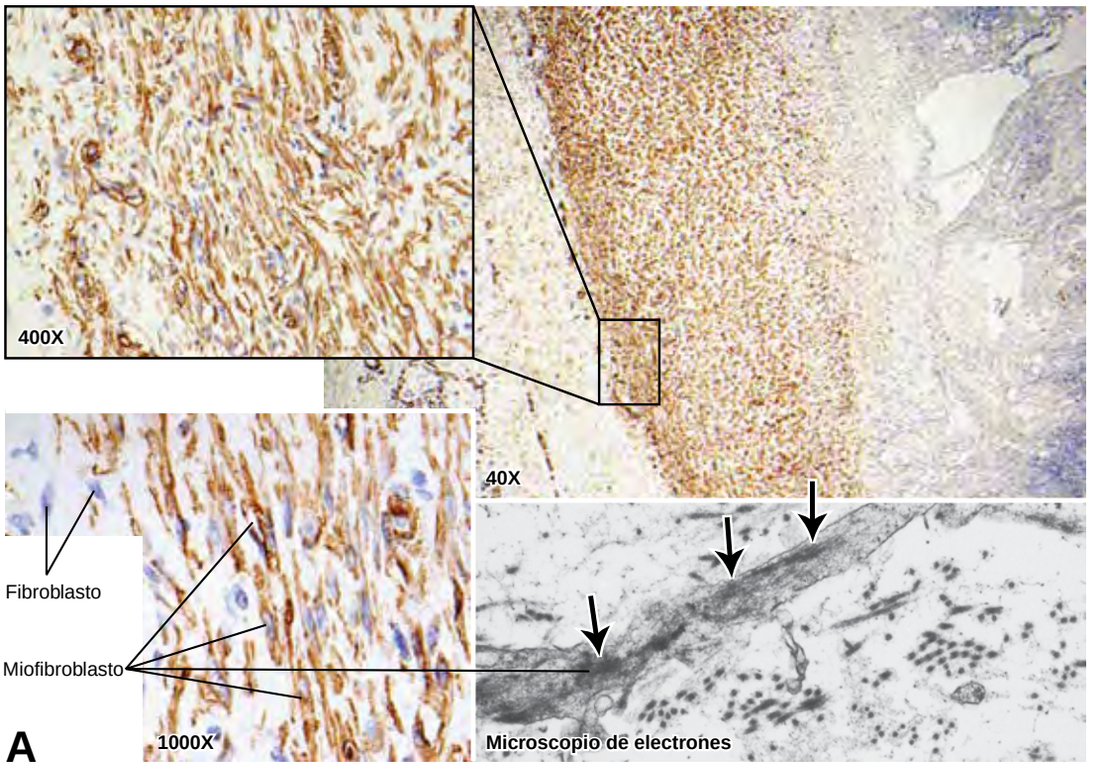
| Secreción de colagenasa | PDGF, EGF, IL-1, TNF, proteasas |
|---|---|
| Movimiento de las células superficiales y estromales | t-PA (activador tisular del plasminógeno)<br>u-PA (activador del plasminógeno tipo urocinasa)<br>Elastasa<br>MMP (metaloproteinasas de la matriz)<br>MMP-1 (colagenasa 1)<br>MMP-2 (gelatinasa A)<br>MMP-3 (estromelisina 1)<br>MMP-8 (colagenasa 2)<br>MMP-9 (gelatinasa B)<br>MMP-13 (colagenasa 3)<br>MT1-MMP (MMP-14; unida a la membrana)<br>MMP-19 |
| Maduración o estabilización de los vasos sanguíneos | Angiopoyetinas (Ang1, Ang2); PDGF; HIF-1 |
| Inhibición de la producción de colagenasa | TGF-β |
| Incremento en la producción de TIMP | |
| Reducción en la producción y recambio del colágeno | Reducción de la retroalimentación de mecanotransducción y liberación/activación de TGF-β latente |
| Entrecruzamiento y maduración del colágeno | Lisil oxidasa, receptores de la integrina, polímeros de fibronectina, proteoglucanos pequeños |

EG, factor de crecimiento epidérmico; HIF-1, factor inducible por hipoxia; IL, interleucina; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF, factor de crecimiento transformante; TIMP, inhibidor tisular de las proteinasas; TNF, factor de necrosis tumoral.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 115 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



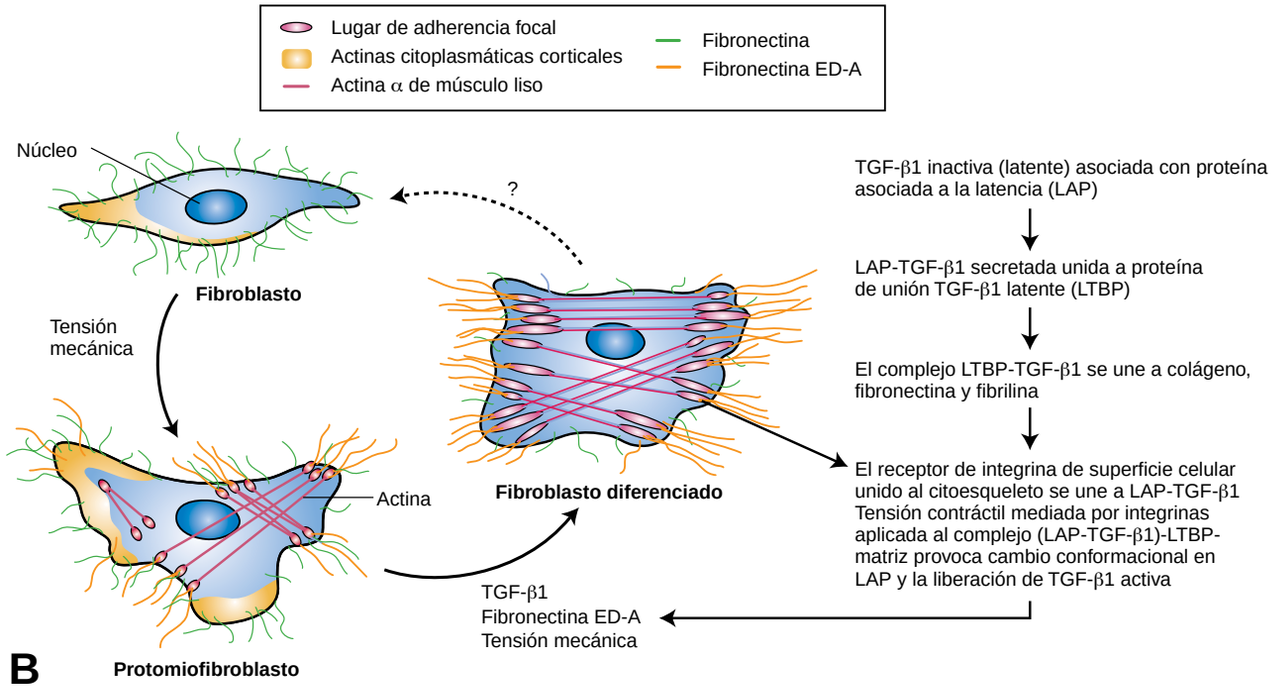




**FIGURA 3-11. Miofibroblastos.** Los miofibroblastos desempeñan un papel importante en la reacción de reparación. Estas células derivan de pericitos o fibroblastos, con características intermedias entre las células de músculo liso y los fibroblastos, y han sido caracterizados por la presencia de haces discretos de actina α de músculo liso en el citoplasma *(flechas)*. Sus receptores de integrina agrupados se adhieren débilmente y ayudan en la formación de fibrillas insolubles de fibronectina celular, la cual alinea el citoesqueleto y une fibras de colágeno, lo que genera las importantes fuerzas contráctiles de contracción de la herida. **A. Los miofibroblastos teñidos con antiactina de músculo liso** pueden observarse con microscopio de luz con diferentes aumentos. Una banda de células (los núcleos teñidos de azul, la actina α de músculo liso teñida de marrón) teñidas en la dermis papilar de una herida cutánea ulcerada. Pericitos que rodean a los capilares y también contienen actina α de músculo liso, que se observa como haces densos en el microscopio de electrones *(flechas)*. **B. Desarrollo de miofibroblastos** a partir de fibroblastos y de un modelo que afecta a una producción de matriz elevada y rigidez de la matriz, que conduce a un aumento de la contractilidad del citoesqueleto que activa el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) unido a la matriz, creando así un sistema de retroalimentación positivo que incrementa la deposición y contractilidad de la matriz. Se cree que este ciclo normalmente es interrumpido por el fenómeno de homeostasis tensional, un punto de regulación bioquímica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 116 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





crecimiento del queratinocito [KGF, FGF7] y otros) apoyan la migración, el reclutamiento y la proliferación de las células que intervienen en la fibroplasia, la reepitelización y la angiogénesis. Los factores de crecimiento que llegan a su pico más tarde (TGF-β, factor de crecimiento insulinoide I [IGF-I]) sostienen la fase de maduración y de remodelación del tejido de granulación. La regeneración hística también es dirigida por redes de señalización, las cuales, en cooperación con la matriz, apoyan a la autorrenovación, el mantenimiento y la diferenciación de las células progenitoras.

Los resultados de la herida pueden mejorar después de que los factores de crecimiento exógenos se añadan a heridas experimentales. El PDGF es efectivo para acelerar la cicatrización de las úlceras neuropáticas del pie diabético. Sin embargo, la aplicación tópica en forma de bolo de un solo factor de crecimiento no evita por lo general las escaras y no acelera de manera consistente ni mejora la cicatrización, comparada con los métodos aceptados de tratamiento de la herida crónica. El escaso éxito se debe, en parte, a la falta de capacidad de respuesta del tejido diana y al diagnóstico de la herida. El progreso en los cultivos celulares y los avances en la biología enfocada al estudio de la matriz y de los factores de crecimiento ha permitido avances importantes en la ingeniería de cultivos de sustitutos de la piel que expresan o pueden modificarse genéticamente para expresar muchos factores de crecimiento, los cuales —combinados— pueden mejorar los resultados clínicos de las heridas crónicas.

La participación de los factores de crecimiento en las fases iniciales de la reparación se comprende razonablemente bien, pero los mecanismos para limitar y concluir la reparación no están bien definidos. La anoxia disminuye a medida que la reparación progresa y la reducción del recambio de la matriz puede desencadenar el desenlace del proceso de reparación. Datos recientes sugieren que las citocinas que se unen al receptor CXCR3 pueden ser importantes en la regresión del tejido de granulación y en la limitación de la cicatriz. Por último, el almacenamiento incrementado y la liberación disminuida de factores de crecimiento pueden estabilizar la matriz, que tiene entonces la posibilidad de transmitir señales mecánicas que reduzcan los efectos de los factores de crecimiento. El tejido de granulación finalmente se convierte en tejido cicatricial, a medida que el equilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno se alcanza semanas después de la lesión. Los fibroblastos continúan modificando el aspecto de la cicatriz durante varios años.

## Angiogénesis

### El crecimiento de los capilares

En su pico, el tejido de granulación tiene más capilares por unidad de volumen que cualquier otro tejido. El crecimiento de nuevos capilares es esencial para aportar oxígeno y nutrientes. Los nuevos capilares formados por angiogénesis (es decir, los brotes de células endoteliales que se producen a partir de las vénulas capilares preexistentes) (fig. 3-9) originan el aspecto granular del que ha recibido su nombre el tejido de granulación. Con menos frecuencia, los nuevos vasos sanguíneos se forman *de novo* a partir de hemangioblastos (células progenitoras endoteliales). Este último proceso, conocido como **vasculogénesis,** se relaciona en primer lugar con la ontogenia.

En la reparación de la herida, la angiogénesis recibe una regulación estrecha. Las células endoteliales capilares quiescentes se activan por la pérdida de la membrana basal y la liberación local de citocinas y factores de crecimiento. La interrupción o escasez de las membranas basales alrededor de las células endoteliales y pericitos predice los sitios en que las células endoteliales brotarán en la matriz provisional. El paso endotelial a través de la matriz es un proceso invasivo que requiere la cooperación de los activadores del plasminógeno, receptores de la MMP de la matriz y de la integrina. El crecimiento de los nuevos capilares se apoya en la proliferación y fusión de las células endoteliales (fig. 3-9), y algunos estudios recientes sugieren que números limitados de células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea también pueden ser reclutadas, al menos de manera transitoria, para dar apoyo al crecimiento de los vasos.

Los ligandos (moléculas pequeñas) solubles dirigen la migración de las células al lugar de la herida. Procede mientras las células siguen las señales de citocina (por **quimiotaxis**) y las señales inherentes de los sustratos de la matriz (por **haptotaxis**), junto con señales adhesivas y mecánicas provenientes de la matriz (**durotaxis** o **mecanotaxis**). Cuando las células endoteliales capilares se inmovilizan, se forman contactos intercelulares y en el exterior de los capilares nacientes se desarrolla una membrana basal organizada. Las interacciones entre las células endoteliales y los pericitos ocurren durante la angiogénesis. La asociación con pericitos y las señales de angiopoyetina I, TGF-β y PDGR establecen un fenotipo vascular maduro y ayudan a formar capilares impermeables. Los nuevos capilares que no han madurado pueden presentan fugas, provocan hemorragias o edemas y pueden entrar en apoptosis.

Por medios experimentales, la estimulación de la angiogénesis en los cultivos celulares requiere matriz extracelular y factores de crecimiento, sobre todo VEGF. La pérdida de incluso un alelo del VEGF causa efectos mortales en la vasculatura embrionaria. *In vivo,* la hipoxia y una redundancia de citocinas, factores de crecimiento y varios lípidos inician la angiogénesis, a lo cual estimula o regula el VEGF. El factor de transcripción HIF-1α (v. cap. 1), cuya estabilidad cuenta con una regulación exquisita por parte de la tensión del oxígeno hístico, es el principal desencadenante de la expresión del VEGF. La expresión de micro-ARN (miARN) recibe influencia directa e indirecta de la herida y de los niveles de oxigenación del tejido. Esto varía según las fases curativas de manera que pueden ser específicas para cada tipo de célula y tejido. Los macrófagos activados del tejido de granulación y las células endoteliales producen FGF básicos (FGF-2) y VEGF, y las células epidérmicas de la herida liberan VEGF en respuesta al KGF (FGF-7) que es expresado por células dérmicas. Debido a que el objetivo principal del VEGF son las células endoteliales, este factor es crítico para el desarrollo vascular y la angiogénesis embrionarios, la supervivencia endotelial, la diferenciación y la migración. Ciertas variantes del empalme del VEGF se concentran a lo largo de gradientes solubles y unidos a la matriz para asegurar el surgimiento apropiado de ramas vasculares.

La unión de los factores de crecimiento angiogénicos a las cadenas de glucosaminoglucanos que contienen sulfato de heparano en proteoglucanos de la membrana basal y receptores sindecanos es crucial para la angiogénesis. La asociación con las cadenas de sulfato de heparano afecta a la disponibilidad y acción de los factores de crecimiento y la formación de patrones vasculares por: *1)* creación de un reservorio de almacenamiento del VEGF y de FGF básico en las membranas basales capilares, y *2)* uso de receptores de proteoglucanos de la superficie celular para regular la congregación de receptores del VEGF y del FGF, así como la liberación e intensidad de las señales.

### Comunicación cruzada entre la angiogenia y el receptor

Los receptores superficiales de la integrina son sensibles a los cambios en la matriz extracelular y pueden reaccionar modulando las respuestas celulares a los factores de crecimiento. Esta reacción condicionada es posible debido a que las señales de la integrina y de los factores de crecimiento convergen para desencadenar muchas de las mismas cascadas de señalización que apoyan la supervivencia, proliferación, diferenciación y migración celulares. A diferencia de los factores de crecimiento, los receptores de la integrina dirigen la locomoción celular al organizar cambios del citoesqueleto en la membrana. Cuando

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 117 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



se exponen a los factores de crecimiento o a la pérdida de una membrana basal organizada, las células endoteliales quiescentes expresan nuevas integrinas que modulan su migración sobre las proteínas de la matriz. Los brotes capilares dependen sobre todo de las integrinas de tipo $\beta_1$, aunque la supervivencia y la organización espacial de la red capilar están reguladas por otras integrinas como la $\alpha_V\beta_3$, en respuesta a la composición y estructura de sus ligandos de la matriz extracelular. Sin una matriz apropiada o suficiente señalización de factores de crecimiento, las células endoteliales son vulnerables a las señales apoptóticas.

## Reepitelización

La epidermis se renueva de manera constante por sí misma mediante mitosis de los queratinocitos de la capa basal. A continuación, las células escamosas se cornifican o queratinizan a medida que maduran, y se mueven hacia la superficie de donde se desprenderán unos pocos días después. La maduración requiere una capa intacta de células basales que estén en contacto directo con otras células similares y con la membrana basal (fig. 3-1.5). Si el contacto intercelular se interrumpe, las células epiteliales basales se dividen para restablecer el contacto con otras células basales. En las heridas de la piel de profundidad parcial en las que la epidermis ha quedado destruida, las células progenitoras de los folículos capilares son una fuente primaria en la regeneración epitelial (fig. 3-1.5). Una vez que se restablece, la barrera epitelial marca la costra de la herida con la reciente cubierta formada por tejido de granulación. Cuando la continuidad epitelial se restablece, la epidermis recupera su ciclo normal de maduración y descamación.

La integridad epidérmica protege contra la infección y la pérdida de líquidos. Las células epiteliales en la piel y muchos órganos huecos cubren o cierran las heridas mediante la migración para recubrir la superficie dañada o, con menos frecuencia en abrasiones menores, mediante un proceso de aseguramiento denominado **cierre en bolsa de tabaco,** que aumenta la contracción de la herida dependiente de fibroblastos y miofibroblastos. La piel proporciona el ejemplo mejor estudiado de reparación epitelial, ya que hay patrones de diferenciación complejos en la propia superficie epidérmica, los folículos capilares y las glándulas sudoríparas. Los **queratinocitos epidérmicos de la capa basal** contribuyen de manera importante con citocinas (interleucina 1 [IL-1], VEGF, TNF-α, PDGF, TGF-β) que inician la cicatrización y las respuestas inmunitarias locales como parte del sistema inmunitario innato. Para comenzar la migración, los queratinocitos, como el endotelio capilar, deben diferenciarse de forma transitoria en un fenotipo celular migratorio antes de formar una nueva cubierta sobre la herida. Estas células se unen habitualmente a la laminina de la membrana basal subyacente mediante desmosomas de complejos proteínicos que contienen integrina $\alpha_6\beta_4$. Numerosos miembros de la familia del colágeno, por ejemplo el colágeno de tipo XVII (BP-180) y el colágeno de tipo VII, también denominado **fibrilla de anclaje** (tabla 3-2), se relacionan con el complejo hemidesmosómico. Las fibrillas de fijación conectan al complejo que forman el hemidesmosoma y la membrana basal a las fibras colágenas del tejido conjuntivo dérmico. Las mutaciones en el colágeno XVII, en la laminina de la membrana basal epidérmica, en la integrina $\alpha_6\beta_4$ o en el colágeno VII producen una enfermedad ampollosa de la piel potencialmente mortal que se conoce como **epidermólisis ampollosa,** mientras que los anticuerpos contra el colágeno XVII transmembrana (BP-180, BPAG-2) causan trastornos vesiculantes adquiridos como el **penfigoide ampolloso** (v. cap. 28).

Las células epiteliales se conectan en sus bordes laterales mediante **uniones estrechas** y **uniones adherentes** compuestas de receptores de cadherina. Las cadherinas son proteínas de membrana integrales dependientes del calcio que forman conexiones extracelulares entre las células y fijan las conexiones del citoesqueleto intracelular. En las uniones adherentes, unen fascículos de actina estable a un complejo citoplasmático de las cateninas α, β y γ. La capa de actina que rodea el citoplasma epitelial crea tensión y fuerza laterales y se denomina **cinturón de adherencia.** ***La forma y la fuerza de las láminas epiteliales resultan de la tensión de las conexiones citoesqueléticas con la membrana basal y de las conexiones intercelulares.***

*La migración celular es el medio predominante a través del cual las superficies de la herida se reepitelizan.* Grupos de queratinocitos basales y suprabasales se originan en el borde de la herida y migran a lo largo de la matriz provisional, mientras que células progenitoras de la membrana basal adyacente, de los folículos pilosos o las glándulas sudoríparas entran en mitosis, lo que produce un engrosamiento e hipertrofia epidérmicos. Con la pérdida de la membrana basal, las células se ponen en contacto con estroma o componentes de la matriz provisional que les resultan extraños, lo cual estimula la locomoción celular y la expresión de la proteinasa. Como consecuencia, las integrinas $\beta_1$ que reconocen los colágenos del estroma se desplazan de la superficie epitelial lateral a la basal. Los queratinocitos del borde frontal de la herida se vuelven migratorios y secretan MMP que facilita su desprendimiento de la membrana basal y la remodelación de la superficie del tejido de granulación. Se piensa que las células migran a lo largo de un gradiente químico soluble **(quimiotaxis)** debido a la concentración o a la adherencia de la matriz **(haptotaxis),** y a la flexibilidad o rigidez de la matriz **(durotaxis).**

La motilidad epitelial es activada por el ensamblaje de las fibras de actina en las adherencias focales organizadas por los receptores de la integrina. Diferentes grupos de integrinas se unen a los componentes de la herida, del estroma o de la matriz de la membrana basal y dirigen a las células migrantes a lo largo de los bordes de la dermis viable. El movimiento a través de la fibrina entrecruzada que recubre la dermis también requiere la activación de la plasmina a partir del plasminógeno para degradar la fibrina. Además de la degradación del fibrinógeno en fibrina, la plasmina activa MMP específicas. La lesión proteolítica de los colágenos del estroma I y III y de la laminina en los contactos de adherencias focales puede liberar adherencias o permitir la migración de los queratinocitos. Los queratinocitos migrantes que han pasado por esta **transición epitelial-mesenquimatosa** (v. cap. 5) terminan por recuperar su fenotipo normal y ser menos hipertróficos después de reformar una capa confluente y fijarse a su membrana basal de nueva formación.

## Contracción de la herida

A medida que cicatriza, la herida abierta se contrae y deforma, dependiendo del grado de fijación a las estructuras de tejido conjuntivo subyacentes. Un papel central en la contracción de la herida lo desempeña una célula especializada del tejido de granulación, el **miofibroblasto** (fig. 3-11). Sin una inmunotinción especial esta célula de tipo fibroblasto modificada es indistinguible de los fibroblastos secretores de colágeno. Los miofibroblastos contienen un gran número de fibras de estrés de actina (a menudo se trata de actina α de músculo liso), desmina, vimentina y una variante particular del empalme de la fibronectina (ED-A) que forma fibronectina celular polimerizada. Los miofibroblastos responden a agentes que causan que las células de músculo liso se contraigan o relajen. En resumen, tienen el aspecto de fibroblastos pero se comportan como células de músculo liso. Además de diferenciarse de los fibroblastos, se postula que los miofibroblastos de las heridas derivan de los fibrocitos circulantes, derivados de la médula y de transición epitelial-mesenquimatosa del pulmón y del riñón. Los miofibroblastos también pueden surgir de células relacionadas muy cercanamente en el entorno de la herida, como los pericitos perivasculares o perisinusoidales, células mesangiales

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 118 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





en el glomérulo y células radiadas en el hígado. ***Junto con los fibroblastos, los miofibroblastos contribuyen a la contracción normal de la herida y aumentan en número cuando la herida se contrae y deforma patológicamente.*** Los miofibroblastos suelen aparecer alrededor del tercer día de la cicatrización de la herida, paralelamente a la aparición súbita de fuerzas contráctiles, que disminuirán de manera gradual a lo largo de las siguientes semanas. Estas células están asociadas con un aumento de colágeno tipo I y son prevalentes en la fibrosis y en cicatrices hipertróficas, particularmente en las producidas por quemaduras. Los miofibroblastos y los fibroblastos (y otras células mesenquimatosas) son sensibles a la tensión que ejerce la rigidez de la matriz extracelular sobre los receptores de integrina. Este efecto dispara la contracción de los miofibroblastos por medio de fibras intracelulares de estrés de actina. La acción de la contracción celular en la matriz extracelular mediante integrinas facilita la activación de TGF-β, que entonces refuerza la respuesta fibrótica. Los miofibroblastos extienden sus efectos contráctiles por medio de interconexiones específicas entre célula y célula, mientras que los fibroblastos están distribuidos ampliamente en la matriz extracelular. Estas últimas células carecen de actina α del músculo liso y están rodeadas de fibras de colágeno, pero con menos fibronectina de la variable ED-A.

### Fuerza de la herida

Las incisiones en la piel y en las anastomosis quirúrgicas de las vísceras huecas acaban por desarrollar el 75% de la fuerza del área indemne. A pesar del incremento rápido de la fuerza de tensión a los 7-14 días, al final de las 2 semanas la herida cuenta todavía con una alta proporción de colágeno de tipo III, que representa sólo un 20% de su fuerza final. La mayor parte de la fuerza de las heridas cicatrizadas resulta de la síntesis y del entrecruzamiento interno molecular del colágeno de tipo I durante la fase de remodelación. Una incisión de 2 meses de antigüedad, aunque esté cicatrizada, todavía es obvia. Las líneas de incisión y las marcas de sutura son evidentes, vasculares y rojas. Alrededor 1 año después, la incisión es blanca y avascular, pero todavía suele ser identificable. Conforme la cicatriz se desvanece más, con frecuencia se deforma lentamente hacia una línea irregular por las tensiones de la piel.

## REGENERACIÓN

***La regeneración es la restauración de un tejido dañado o de un anexo perdido a su estado original.*** La regeneración y el mantenimiento hístico requieren una población de blastocitos o células precursoras que puedan diferenciarse y replicarse.

El cuerpo humano del adulto está hecho de muchos cientos de tipos de células bien diferenciadas, que no obstante mantienen un potencial extraordinario para reconstruirse a sí mismas mediante la reposición de las células muertas y para curarse a sí mismas mediante el reclutamiento o activación de células que reparan o regeneran el tejido dañado. Las células epiteliales de la piel y del tubo digestivo se recambian con rapidez, pero en su mayoría la remodelación hística es mucho más lenta en tejidos adultos. Algunas formas de regeneración pueden ser vistas como una recapitulación parcial de la morfogénesis embrionaria de los blastocitos pluripotenciales. En la mayoría de los casos, parece que la inflamación y la fibrosis sobrepasan la regeneración en los adultos. El poder para reponer o regenerar tejido se deriva de un pequeño número de células no especializadas de larga vida, o **blastocitos,** exclusivas en su capacidad para tener una tasa lenta de replicación, capacidad de autorregeneración y producción de progenie clonal que rápidamente se divide y diferencia en tipos más especializados de células. Los blastocitos, en la mayoría de los tejidos, incluso en la médula ósea, la epidermis, el intestino e hígado, mantienen una plasticidad de desarrollo suficiente como para regenerar un tejido específico.

### Los embrioblastocitos y los blastocitos son esenciales para la regeneración

Los **embrioblastocitos,** hasta la etapa del blastocisto previo a la implantación, pueden diferenciarse en todas las células del organismo adulto *y* preservar pequeñas poblaciones de blastocitos más restringidas. Por tanto, estas células son pluripotenciales. Los blastocitos/células progenitoras posnatales, que son capaces de dividirse indefinidamente sin diferenciación terminal, residen en muchos tejidos del adulto, y han sido identificadas en tejidos que no se sabe si se regeneran. Estos **blastocitos adultos** pueden residir en un tejido específico o ser reclutados hacia el sitio de la herida por células circulantes que se originan en la médula ósea. En cualquier caso, del reciente reconocimiento de la presencia de blastocitos en muchos tejidos destaca la importancia de un ambiente permisivo y de soporte para la regeneración dirigida de blastocitos (tabla 3-8). Los blastocitos pluripotenciales de los tejidos del adulto tienen un espectro más restringido de diferenciación celular que los embrioblastocitos y pueden aislarse de tejidos autólogos, lo que reduce la preocupación por el rechazo inmunitario después del implante. En fechas más recientes, los reguladores de los patrones de transcripción activos de los embrioblastocitos han sido utilizados para inducir pluripotencialidad en células de los tejidos del adulto (blastocito pluripotencial inducido [iPS]).

Es todo un reto identificar y categorizar a los blastocitos en el adulto porque: *1)* cualquier órgano o tejido puede contener más de un tipo de blastocito; *2)* pueden encontrarse blastocitos similares en diferentes órganos, y *3)* un blastocito encontrado en un tejido pudo haberse originado en la médula ósea. Los blastocitos pueden definirse de manera más general por propiedades comunes que reflejan su exquisita regulación, entre las que se incluyen:

- Capacidad ilimitada para dividirse, evitar el envejecimiento y mantener la integridad genómica.
- Capacidad para dividirse intermitentemente o permanecer sin movimiento.
- Capacidad para propagarse por autorrenovación y diferenciación de las células hijas.
- Ausencia de marcadores de clase.
- En algunos casos, localización anatómica específica.
- Presencia compartida de marcadores del crecimiento y la transcripción común a las células no comprometidas.

### Autorrenovación

La autorrenovación es la propiedad que define a los blastocitos y a los embrioblastocitos iniciales *in vivo.* La definición de un blastocito depende de la habilidad de la célula de diferenciarse en distintos tipos de célula, *in vitro* o *in vivo*. Los blastocitos logran la autorrenovación mediante la división celular asimétrica, que produce un nuevo blastocito y una célula hija que puede proliferar de manera transitoria y se puede diferenciar. En contraste con los blastocitos, estas células **progenitoras** (células amplificadoras de tránsito) tienen muy poca o nula capacidad de autorrenovación.

### Potencial de diferenciación del blastocito

La capacidad de los embrioblastocitos para diferenciarse en todas las clases disminuye a medida que el embrión se desarrolla. Las células del cigoto y de las primeras divisiones del huevo fertilizado son **totipotenciales:** pueden formar cualquiera de los aproximadamente 200 diferentes tipos celulares del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 119 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



**TABLA 3-8**
**BLASTOCITOS ADULTOS DESCRITOS EN MAMÍFEROS**

| Tipo de célula | Fuente celular y estabilidad | Tejido y papel de la célula madre |
|---|---|---|
| **Blastocitos derivados de la médula ósea** | Blastocitos hematopoyéticos (HSC)<br>Blastocitos mesenquimatosas (MSC) | HSC:hematopoyesis, formación de todas las células del sistema sanguíneo<br>MSC: reponen las células no sanguíneas del hueso y la médula ósea, proporcionan un nicho para los HSC y son una fuente potencial de células progenitoras para otros tejidos |
| **Blastocitos de tejidos adultos excepto del tejido conjuntivo (algunos pueden derivar de la médula ósea)** | *Células en renovación constante (lábiles)*<br>– Células epiteliales y similares de la epidermis e intestino (derivadas del ectodermo o del endodermo) | *Epidermis:* blastocito del queratinocito basal unipotencial y blastocitos pluripotenciales de la región abultada del folículo piloso y las glándulas sebáceas<br>*Intestino:* células columnares multipotenciales de la base de la cripta del intestino grueso y delgado<br>*Córnea:* los blastocitos epiteliales de la córnea se localizan en la capa basal del limbo entre la córnea y la conjuntiva (los blastocitos estromales de la córnea se localizan de manera similar, pero debajo de la membrana basal epitelial) |
| | *Células persistentes (estables) en los tejidos con menos recambio*<br>– Epiteliales, parenquimatosas, neurales (derivadas del endodermo o el ectodermo) | *Hígado:* hiperplasia compensadora del hepatocito para el mantenimiento, la regeneración y en respuesta a una resección quirúrgica (otras células hepáticas también se dividen); blastocitos hepáticos, en estudios de retención se pueden ver marcadores de ADN en células de los canales de Hering, en células del conducto biliar intralobular, células nulas peribiliares y hepatocitos peribiliares<br>*Pulmón:* células progenitoras o blastocitos bronquioalveolares adaptadas del pulmón que forman las células bronquiolares de Clara y posiblemente las células alveolares. Hay algunas evidencias de células progenitoras alveolares epiteliales tipo II<br>*Oído:* no se sabe que la cóclea de los mamíferos regenere las células vellosas sensoriales, aunque algunos vertebrados no mamíferos sí lo hacen. Los blastocitos mesenquimatosos humanos se han diferenciado en células capilares y neuronas auditivas *in vitro*<br>*Blastocitos neurales:* pluripotenciales, aunque se cree que son células ependimarias o astrocitos; la zona subventricular del ventrículo lateral (posiblemente inactivas en los humanos adultos); zona subgranular del giro dentado del hipocampo. Otros sitios potenciales son el bulbo olfativo y la zona subcallosa debajo del cuerpo calloso |
| **Tejido conjuntivo o blastocitos mesenquimatosos fuera de la médula ósea** | *Derivadas del mesodermo*<br>Células progenitoras del tejido conjuntivo; aisladas de numerosos tejidos, aunque el origen en la médula ósea no puede excluirse<br>*Células musculares* | *Esqueléticos:* células satélites —entre el sarcolema y superpuestas a la membrana basal de las miofibrillas— también derivan de los pericitos o de blastocitos mesenquimatosos de la médula ósea<br>*Adiposo:* la grasa es una fuente abundante de células mesenquimatosas multipotenciales<br>*Renal:* hay hallazgos que apoyan la existencia de blastocitos/células progenitoras en el podocito epitelial tubular y parietal de los riñones (cápsula de Bowman). Las células renales son de origen mesodérmico, con la posible excepción de las células endoteliales<br>*Cardíacos:* células progenitoras o blastocitos cardíacos (cardiomiocitos multipotenciales capaces de diferenciarse de forma limitada y de proliferar después de la lesión isquémica; blastocitos mesenquimatosos de la médula ósea) |

[a] Estas pueden ser las mismas que las células progenitoras multipotenciales del adulto (MAPC), las cuales representaron células estromales de la médula ósea cuya diferenciación es influenciada por las condiciones de crecimiento in vitro. Estas células son capaces de sembrar tejidos externos a la médula ósea por uno o más de varios procesos posibles: *a)* progenitoras específicas o progenitoras multipotenciales, *b)* transdiferenciación, *c)* fusión celular y *d)* desdiferenciación.

cuerpo del adulto y las células de la placenta. Los núcleos de las células somáticas del adulto pueden ser totipotenciales, como lo demuestra sorprendentemente el trasplante nuclear en los experimentos de clonación en anfibios y ahora en diversas especies de mamíferos domesticados, pero esto no debe confundirse con la potencia del blastocito. Ahora las células somáticas se pueden convertir en la célula iPS totipotencial, con el potencial de suministrar nuevos tejidos del mismo individuo. Postembriológicamente, los embrioblastos implantados también pueden formar teratomas debido a una diferenciación no regulada. Los embrioblastocitos que derivan de la masa celular interna del blastocisto son **pluripotenciales**, lo que significa que pueden diferenciarse en casi todas las clases celulares de cualquiera de las tres capas germinales. Los blastocitos pluripotenciales del cigoto posterior a la fertilización, como las células de la cresta neural, pueden diferenciarse en muchos tipos celulares, pero no son totipotenciales. Aquellas células del adulto que deben autorrenovarse a lo largo de la vida del organismo son **multipotenciales,** o capaces de diferenciarse en diversos tipos celulares dentro de una clase o en una de las capas germinales. Por ejemplo,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 120 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





los blastocitos hematopoyéticos son blastocitos pluripotenciales restringidos a la clase: pueden formar todas las células que se encuentran en la sangre (tabla 3-8). Las células del estroma medular (también conocidas como blastocitos mesenquimatosos) son blastocitos pluripotenciales de la médula ósea que pueden movilizarse hacia la corriente sanguínea y ser reclutados hacia los tejidos (dañados). Pueden inducirse para que se diferencien en múltiples tipos celulares *in vitro* (adipocitos, condrocitos, osteoblastos, mioblastos), derivados de una sola clase celular, la capa germinal mesodérmica. Los blastocitos mesenquimatosos también se han aislado de la sangre de cordón umbilical y otros muchos tejidos conjuntivos.

**Las células específicas de los tejidos permiten la renovación como blastocitos pluripotenciales o como células progenitoras.** Estas últimas son **células estables** que se distinguen de los blastocitos debido a que carecen de la capacidad para autorrenovarse; sin embargo, mantienen el potencial de diferenciación y proliferación rápida. A veces se denominan blastocitos **unipotenciales**, como lo ejemplifica el queratinocito basal interfolicular de la piel, aunque otras células de la piel pueden ser multipotenciales u oligopotenciales. Un ejemplo de esto son los blastocitos masivos del folículo capilar, que son más versátiles y capaces de reconstituir el folículo capilar y la glándula sebácea, y contribuir a la reparación de la epidermis.

Además de las vías de diferenciación normal en un tejido dado, las células de un tejido pueden **transdiferenciarse** en células de otros tejidos. En el adulto, el epitelio lesionado (en los túbulos renales, en los pulmones) puede tener la habilidad de transformarse en fibroblastos bajo la influencia de citocinas como la TGF-β, contribuyendo a la cicatrización y la fibrosis; las células endoteliales cardíacas pueden tener la misma capacidad.

La médula ósea contiene blastocitos hematopoyéticos, mesenquimatosos y endoteliales, lo que le proporciona una capacidad regenerativa polifacética. Los blastocitos de la médula ósea, que quedaron en reserva durante el desarrollo embrionario, restablecen la población hematopoyética y mesenquimatosa de la médula ósea. Los blastocitos endoteliales de la médula ósea han participado en la angiogénesis hística y pueden complementar a la hiperplasia endotelial durante la regeneración de los vasos sanguíneos. Del mismo modo, los blastocitos mesenquimatosos derivados de la médula ósea pueden poblar los tejidos en reparación en otras partes del cuerpo (tabla 3-8).

El epitelio de la capa córnea de la piel y los folículos pilosos de la epidermis basal se regeneran a partir de blastocitos de la epidermis basal y de la región abultada del folículo piloso. El epitelio intestinal se recambia con rapidez y se repone mediante blastocitos intestinales que residen en las criptas de Lieberkühn. La reconstitución hepática después de una hepatectomía parcial es una respuesta hiperplásica de hepatocitos diferenciados maduros de los lóbulos remanentes y no se piensa que incorpore blastocitos. Sin embargo, hay evidencia de que los blastocitos o las células progenitoras dirigen la regeneración hepática cuando los hepatocitos están dañados por hepatitis viral o toxinas. Se considera que esta regeneración se origina a partir de las «células ovales» de los pequeños conductos biliares. Estos blastocitos adaptados tienen características de los hepatocitos (α-fetoproteína y albúmina) y de las células de los conductos biliares (γ-glutamiltransferasa y citoqueratinas ductales) y pueden residir con las células ductales terminales del canal de Hering.

### Influencia del ambiente sobre los blastocitos

Los blastocitos existen en **microambientes** o en **nichos** que proveen señales sostenidas desde la matriz extracelular y células cercanas para limitar su diferenciación y asegurar su perpetuación, al mismo tiempo que aportan mecanismos de retroalimentación que controlan el número de células, su destino y su motilidad. Las moléculas de la matriz de membrana basal y la proximidad de las células mesenquimatosas, quimiocinas y factores de crecimiento y diferenciación específicos son características importantes de varios nichos de blastocitos. La sola presencia de blastocitos o células progenitoras adultas es insuficiente para la regeneración hística cuando un tejido está dañado. Muchos tejidos contienen células progenitoras residentes, pero no sanan por regeneración. El método de reparación también recibe la influencia del entorno de la lesión, es decir, de los factores de crecimiento, citocinas, proteinasas y composición de la matriz extracelular. El hecho de que una herida se repare por regeneración o cicatrización y fibrosis está al menos parcialmente determinado por la concentración, duración y composición de las señales ambientales presentes durante la inflamación. El mantenimiento de la regeneración de la epidermis o del epitelio intestinal del adulto se produce sin inflamación presente y sin una matriz extracelular innata. En tales circunstancias, las estructuras y la arquitectura normal se ensamblan sin fibrosis ni cicatriz. Eventualmente, las heridas provocan una respuesta inflamatoria y cambios en la matriz que hacen énfasis en la protección (cicatrización) en lugar de la perfección (regeneración). La lesión de la médula espinal, por ejemplo, representa un desafío de particular dificultad. Las reacciones celulares inducidas por la lesión conducen a la muerte de las neuronas, células gliales y oligodendrocitos. El daño inflamatorio lleva al desarrollo de cicatriz glial por astrocitos, que liberan proteoglucanos de sulfato de condroitina y proteínas que bloquean el crecimiento axónico. Las estrategias actuales para la regeneración se apoyan en la posibilidad de que el trasplante de una población de blastocitos adecuada podría restablecer la función hística normal y prevenir una cicatriz. La fibrosis, una respuesta urgente para prevenir la integridad mecánica tras el daño hístico, es un impedimento decisivo para la regeneración.

### Las células diferenciadas pueden revertirse a la pluripotencialidad

La diferenciación de las células incluye la regulación controlada de la expresión génica dentro de la secuencia del ADN existente. Lo anterior se consigue a través de *1)* **modificaciones epigenéticas** al ADN sin cambios ni reordenamientos de la secuencia; *2)* expresión reducida de los genes que limitan la pluripotencialidad, en la que se incluyen las proteínas del grupo Polycomb, y *3)* expresión aumentada de los genes del desarrollo de la clase. Las modificaciones epigenéticas incluyen modificaciones del ácido nucleico dentro de la secuencia del ADN, como la metilación, la presencia de proteínas asociadas a la cromatina y la modificación de las proteínas histonas (v. cap. 5).

Los modificadores epigenéticos establecen estados de transcripción necesarios para la diferenciación celular y son heredables o hereditarios por progenie **(impronta).** La interacción entre los modificadores epigenéticos y los factores de transcripción que determinan la clase es necesaria para los estados de diferenciación progresivos de una clase celular. La diferenciación se controla a muchos niveles. Esto puede incluir contacto intercelular y señales extracelulares, pero la coactivación y la corregulación de los factores de la transcripción relacionados con la potencia o la clase y las modificaciones epigenéticas son también decisivas para el estado final de las células.

### Las células pueden clasificarse por su potencial proliferativo

Las poblaciones celulares se dividen a diferentes velocidades. Algunas células maduras no se dividen en absoluto, mientras que otras tienen ciclos repetidos.

***CÉLULAS LÁBILES:*** las células lábiles se encuentran en tejidos que se hallan en un estado constante de renovación. Los tejidos en los que más del 1,5% de las células están en mitosis en cualquier momento están compuestos por células lábiles. Sin

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 121 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



embargo, no todas las células de estos tejidos están en un ciclo continuo. Las células estables también son constituyentes de los tejidos lábiles que están programados para dividirse de manera continua. Los tejidos lábiles se renuevan constantemente y de manera típica forman barreras físicas entre el cuerpo y el ambiente externo. Entre estos se incluyen el epitelio del intestino, la piel, la córnea, las vías respiratorias, las vías reproductoras y las vías urinarias. Las células hematopoyéticas de la médula ósea y de los órganos linfoides implicadas en la defensa inmunitaria también son lábiles. Los nucleocitos polimorfonucleares y los reticulocitos son células diferenciadas de manera terminal que se renuevan con rapidez. ***Bajo condiciones apropiadas, los tejidos compuestos por células lábiles se regeneran después de la lesión, siempre que haya suficiente remanente de blastocitos.***

***CÉLULAS ESTABLES:*** habitualmente, los tejidos poblados por células estables se renuevan de manera muy lenta, pero están poblados con células progenitoras capaces de una renovación más rápida después de la pérdida del tejido. El hígado, el hueso y los túbulos renales proximales son ejemplos de poblaciones celulares estables. Los tejidos poblados con células estables presentan menos del 1,5% de las células en mitosis. Los tejidos estables (p. ej., glándulas endocrinas, endotelio e hígado) no tienen blastocitos notables. En su lugar, sus células requieren un estímulo apropiado para dividirse. ***El potencial para replicarse, y no el número real de mitosis en estado estable, determina la capacidad de un órgano para regenerarse.*** Por ejemplo, el hígado, un tejido estable con menos de una mitosis por cada 15 000 células, se recupera a través de una rápida hiperplasia de los hepatocitos después de perder hasta el 75% de su masa.

***CÉLULAS PERMANENTES:*** son las que están diferenciadas de manera definitiva, tienen pérdida total de su capacidad de regeneración y no entran en el ciclo celular. Tradicionalmente, las neuronas, condrocitos, miocitos cardíacos y células del cristalino se consideraron células permanentes. Estudios recientes confirman que, de perderse, los miocitos cardíacos y las neuronas pueden ser reemplazados por células progenitoras, pero no a partir de la división de los miocitos cardíacos existentes o de neuronas maduras. Las células permanentes no se dividen, pero la mayoría de ellas renuevan sus orgánulos. El ejemplo extremo de células permanentes es el cristalino del ojo. Cada célula del cristalino generada durante el desarrollo embrionario y la vida posnatal se preserva en el adulto sin recambio de sus constituyentes.

## SITUACIONES QUE MODIFICAN LA REPARACIÓN

### Los factores locales pueden influir en la cicatrización

#### Ubicación de la herida

Además de su tamaño y su forma, la ubicación de una herida también afecta a la cicatrización. Una herida en la piel no puede contraerse en los lugares donde la piel está separada de los huesos por escaso tejido (p. ej., sobre la cara anterior de la tibia). Las lesiones cutáneas en tales zonas, en especial las quemaduras, requieren a menudo injertos de piel debido a que sus bordes no pueden unirse. Las complicaciones u otros tratamientos, como la infección, la obesidad, la diabetes, la quimioterapia, los glucocorticoides o las radiaciones ionizantes, también retardan los procesos de reparación.

#### Riego sanguíneo

Las heridas de las extremidades inferiores de los diabéticos a menudo cicatrizan mal o incluso pueden requerir la amputación debido a la ateroesclerosis avanzada en las piernas (enfermedad vascular periférica), donde la angiogénesis defectuosa compromete el suministro de sangre e impide la reparación. Las venas varicosas de las piernas lentifican el retorno venoso, pueden causar edema, formación de manguitos gruesos (fibrina) alrededor de los microvasos, ulceración e impedir la cicatrización (úlceras por estasis venosa). Las úlceras por presión (úlceras de decúbito) son el resultado de la compresión prolongada, localizada y persistente, lo cual reduce el flujo de sangre arterial y venosa y resulta en isquemia intermitente. El cartílago articular es en gran parte avascular y tiene capacidad de difusión limitada. Muchas veces no puede organizar una respuesta inflamatoria aguda, por lo que el cartílago articular se repara de manera deficiente frente al deterioro y desgarro progresivos relacionados con la edad.

#### Factores sistémicos

No se encontró ningún efecto específico de la edad sobre la reparación dependiente, aunque hay pruebas de que las reservas de blastocitos se reducen conforme pasa el tiempo (v. cap. 10). La cicatrización alcanza su máximo durante la adolescencia y disminuye con la edad. La cicatrización también disminuye en las mujeres posmenopáusicas. Aunque el colágeno y la elastina reducidos pueden determinar que la piel de una persona de 90 años de edad sea frágil y cicatrice con lentitud, la resección del colon o la extracción de una catarata de una persona de esa edad cicatriza con normalidad porque el intestino y el ojo prácticamente no se ven afectados por el envejecimiento.

Los defectos de la coagulación, la trombocitopenia y la anemia impiden la reparación. La trombosis local disminuye la activación plaquetaria al reducir el suministro de factores de crecimiento y limitar la cascada de la cicatrización. La disminución de oxígeno hístico que acompaña a la anemia grave también interfiere con la reparación. Los corticoesteroides exógenos retrasan la reparación de la herida al inhibir la síntesis de proteínas y colágeno, y al suprimir los aspectos tanto destructivos como constructivos de la inflamación.

### Contraste entre fibrosis y cicatrización

La reparación exitosa de la herida que lleva a la cicatrización localizada y transitoria promueve una resolución rápida de la lesión local. Las cicatrices reflejan un cambio alterado de las matrices en comparación con el tejido normal que se encuentra alrededor. Pueden variar de tamaño y pueden ser más grandes que el sitio de la herida, dependiendo de la naturaleza de la herida o de su tratamiento. Esto ocurre sobre todo cuando hay un mayor movimiento mecánico y tensión, como es el caso de las articulaciones de las extremidades. La cicatrización es una respuesta típica a la isquemia hística o al infarto, ya que no se pueden reemplazar las células residentes. Por el contrario, en muchas enfermedades crónicas de la piel y de órganos parenquimatosos, incluidas varias enfermedades autoinmunes (p. ej., escleroderma), la inflamación persiste. Entonces, evoluciona a **fibrosis** difusa y progresiva, o a una **continua y excesiva deposición de proteínas de matriz,** particularmente colágeno. La inhalación de humo o de las partículas de sílice causa inflamación crónica en los pulmones, mientras que otras perturbaciones de la homeostasis de las células alveolares epiteliales tipo II anuncian el desarrollo de una fibrosis idiopática pulmonar que puede ser mortal. La inflamación innata y adaptativa mediada inmunológicamente, como se da en el caso de las articulaciones en la artritis reumatoide, conduce a la diferenciación y activación de fibroblastos. Los factores inflamatorios y no inflamatorios provocan fibrosis en el corazón, hígado, pulmones y riñones. Por ejemplo, la glomuroesclerosis del riñón es resultado de infecciones, hipertensión o diabetes.

El traumatismo o la inflamación permanente, mediados por la interacción de macrófagos M1 y linfocitos T cooperadores (Th2, Th17), producen concentraciones persistentemente altas de citocinas (IL-1β, IL-6, TNF-α), factores de crecimiento fibrogénicos (TGF-β) y enzimas localmente destructivas, como

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 122 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





las metaloproteinasas de la matriz. La resolución de una respuesta fibrogénica se asocia con los macrófagos M2 y, según algunos estudios, células reguladoras Th1 y T. La reacción fibrótica, una vez que comienza, puede resolverse con la eliminación temprana de los detonadores inflamatorios o no inflamatorios. La propia fibrosis altera aún más la composición de la matriz, la rigidez y la tensión mecánica, propagando así la conversión de los fibroblastos en miofibroblastos y en más producción de matriz. La composición de la matriz cambia de ser provisional durante la fibrogénesis y el remodelado, permitiendo oportunidades para que haya una matriz que soporte fibrosis continua. La fibrosis no controlada se autoperpetua, a pesar de la ausencia de inflamación continua; se caracteriza por miofibroblastos que producen matriz extracelular.

La proteína osteonectina/BM-40/SPARC (proteína ácida secretada y rica en cisteína) es una proteína de matriz extracelular no estructural secretada en el espacio (proteína matricelular) durante el desarrollo y la fibrosis. SPARC disocia colágeno de la superficie celular al competir con la unión de colágenos fibrilares al receptor celular de dominio de discoidina y puede favorecer que haya más secreción y deposición de colágeno. De manera similar, la osteopontina se asocia con la fibrosis persistente en varios órganos. Sin importar el mecanismo subyacente, la fibrosis de órganos parenquimatosos como el corazón, los pulmones, los riñones o el hígado altera la arquitectura normal e impide el buen funcionamiento. La unidad funcional (músculo liso, alvéolos, lóbulo hepático, o glomérulo o túbulo renales) se reemplaza con colágeno desordenado. Este tipo de fibrosis y la consiguiente disfunción son en gran medida irreversibles. La corrección requiere de la eliminación del estímulo inicial mediante tratamiento, como es el caso de la artritis reumatoide, para que se suprima la inflamación y se minimice el daño hístico. De otra manera, la arquitectura hística y su mecánica quedan tan dañadas que los procesos regenerativos ya no pueden revertir el daño.

***La fibrosis es la consecuencia patológica de la lesión persistente y causa pérdida de la función.*** La fibrosis es un proceso anómalo que se desarrolla a partir de procesos normales persistentes o desregulados. A menudo es el resultado final común de diversas enfermedades o lesiones, cuyas causas no pueden determinarse a partir del resultado final. Por ejemplo, no se puede identificar la causa específica de las cicatrices de glomérulos que han sufrido un daño previo, si se desarrolla una lesión bacteriana o inmunitaria en los riñones. La cicatrización, sin embargo, suele ser beneficiosa; restaura la integridad estructural (aunque no necesariamente la funcional) de la zona de la lesión.

La prevención de la fibrosis requiere bloquear el estímulo de producción de la matriz o aumentar el nivel de degradación de esta. El TGF-β y el factor de crecimiento hístico conjuntivo (CTGF, CCN-2) son reguladores de la producción de la matriz y se asocian con las enfermedades del tejido conjuntivo fibroso. El proceso también es regulado por citocinas, factores de crecimiento, señalización por Wnt/β-catenina y miARN.

Los esfuerzos para el control de la progresión de la fibrosis a enfermedad renal terminal se han centrado en los factores profibróticos como el TGF-β y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Si se inhibe el PAI-1, se provoca la activación del plasminógeno. Como resultado, la degradación de la plasmina de la matriz extracelular es mayor, directamente o mediante la activación de las MMP. Se reduce el depósito de la matriz en el glomérulo, y así se protege a los glomérulos de la cicatrización y la destrucción. De manera interesante, la inhibición del PAI también podría reducir la incidencia de **adherencias intraabdominales,** un problema persistente de la cirugía abdominal y la causa principal de obstrucción intestinal. Las adherencias se inician por el depósito de fibrina donde el revestimiento mesotelial se interrumpe o cicatriza de forma ineficaz. Si la matriz de fibrina no es disuelta por la plasmina a los pocos días, la matriz provisional es invadida por fibroblastos y termina por transformarse en una adhesión fibrótica permanente con colágeno, capilares y nervios.

Existen pruebas suficientes de que la resolución del proceso fibrótico puede no derivar sólo de la reducción de las señales de activación o del desarrollo de un adecuado nivel de fuerza de tensión y elasticidad. Los miembros de la familia de las citocinas CXCL-3, que incluyen a las proteínas 9 (IP-9 o CXCL11) e IP-10 (o CXCL10) inducibles por el interferón γ, son producidos por los fibroblastos y las células epiteliales, entre otros tipos de células. Los incrementos en estas proteínas se acompañan de la reducción de la fibrosis, mientras que su ausencia puede conducir a una cicatrización exagerada.

## Lugares específicos muestran diferentes patrones de reparación

### Piel

La curación de la piel implica tanto la reparación, sobre todo la cicatrización dérmica, y la regeneración, en particular de la epidermis y sus apéndices, inervación y vascularización. Las características más destacadas de la cicatrización primaria y secundaria se proporcionan en la figura 3-12.

La **cicatrización primaria** se produce cuando el cirujano aproxima mucho los bordes de una herida. Las acciones de los miofibroblastos se minimizan debido a la falta de tensión mecánica, y la regeneración de la epidermis es óptima, ya que las células epidérmicas necesitan migrar una distancia mínima.

La **cicatrización secundaria** tiene lugar cuando una gran área de hemorragia y necrosis no puede corregirse con medios quirúrgicos por completo. En esta situación, los miofibroblastos contraen la herida y refuerzan la curación con matriz extracelular extensiva. La cicatrización resultante repara el daño.

El éxito y el método de cicatrización después de una quemadura dependen de la profundidad de la lesión. Si es superficial o no se extiende más allá de la dermis superior, los blastocitos de las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos regeneran la epidermis. Si está afectada la dermis profunda, se destruyen los elementos de regeneración y es necesaria la operación con injertos de queratinocitos o epidérmicos para cubrir o reparar el lugar de la herida y reducir las contracturas graves. En este caso, los apéndices epidérmicos (folículos, glándulas sudoríparas) no se regeneran, pero las citocinas producidas por la epidermis injertada pueden contribuir a un mejor resultado.

### Córnea

La córnea se diferencia de la piel en su organización del estroma, su vascularidad y su celularidad. Como en la piel, una población de blastocitos renueva de manera continua el epitelio corneal escamoso estratificado en la periferia del limbo corneal. El daño epitelial que no involucra al estroma se cura mediante la migración y replicación de queratinocitos sin cicatrización. Una lesión de origen químico, infeccioso, quirúrgico o traumático en la córnea desemboca en una cicatrización deformante debido a la distorsión de las fibras de colágeno, que están dispuestas con precisión, y produce ceguera. Como comentario al margen, por su relativa avascularidad, la córnea fue el primer órgano o estructura anatómica que se trasplantó con éxito. El tracoma, una enfermedad infecciosa humana causada por una respuesta inflamatoria a la infección por *Chlamydia trachomatis,* es la causa mundial más común de ceguera, como consecuencia de la cicatrización y la opacidad de la córnea (v. fig. 33-1).

### Hígado

El hígado tiene una capacidad regenerativa muy importante, aunque el hígado normal carece casi por completo de mitosis

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 123 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



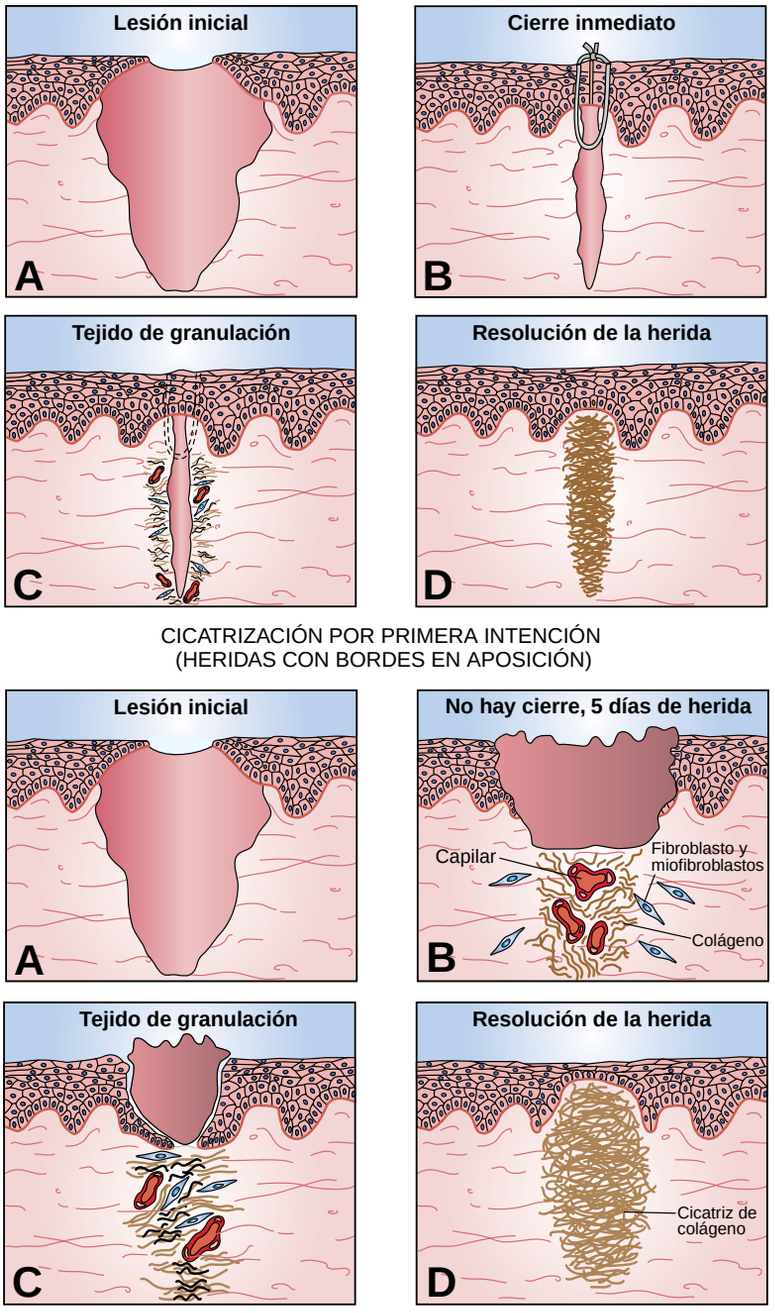



**FIGURA 3-12. Parte superior. Cicatrización por primera intención. A.** Herida inicial abierta con una incisión quirúrgica **(B)** cuyos bordes se hallan en estrecha oposición unidos con una sutura y pérdida mínima de tejido. **C.** Hay tejido de granulación reducido. Este tipo de herida requiere proliferación celular y neovascularización mínimas para sanar. **D.** El resultado es una cicatriz estrecha y lineal. **Parte inferior. Cicatrización por segunda intención. A.** Herida en sacabocados que permanece o se deja abierta en la que los bordes están muy alejados y hay pérdida importante de tejido. **B.** El proceso de cicatrización requiere contracción de la herida (resistencia mecánica), proliferación celular extensa, acumulación de matriz y neovascularización (tejido de granulación) para sanar. **C.** La herida se reepiteliza desde los bordes, y se depositan fibras de colágeno en todo el tejido de granulación. **D.** El tejido de granulación acaba por reabsorberse, lo que deja una gran cicatriz de colágeno que es imperfecta desde el punto de vista funcional y estético.

y prácticamente todos los hepatocitos están en la fase $G_0$ del ciclo celular. Después de la resección, el hígado se regenera por hiperplasia compensadora de los hepatocitos. Las condiciones necesarias para la regeneración hepática son complejas (v. cap. 20). Basta decir que la regeneración cesa cuando la relación normal del hígado con el peso total del cuerpo se restablece; el interruptor molecular que regula esta relación es desconocido, pero puede implicar a la vía de señalización *Hippo*, una cascada de cinasas que controla el tamaño de los órganos.

Una lesión química aguda o la hepatitis viral fulminante causan necrosis generalizada de los hepatocitos. Sin embargo, si el estroma del tejido conjuntivo, la vasculatura y los conductos biliares sobreviven, el parénquima del hígado se regenera, y se restauran la forma y función normales. Hay evidencia de que los blastocitos del hígado pueden ser capaces de llevar a cabo la regeneración en el canal de Hering, dentro o en la periferia de los conductos biliares intralobulares, y entre los hepatocitos peribiliares (tabla 3-8). Por el contrario, en una lesión crónica por hepatitis viral o alcoholismo, se desarrollan amplias cicatrices de colágeno en el parénquima hepático, llamadas **cirrosis** del hígado (fig. 3-13). Los hepatocitos forman nódulos de regeneración que carecen de venas centrales y se expanden para obstruir los vasos sanguíneos y el flujo de bilis. A pesar de que exista un número suficiente de hepatocitos regenerados, el desorden arquitectónico afecta a la función hepática y los pacientes sufren insuficiencia hepática.

### Riñón

A pesar de que el riñón tiene una capacidad regenerativa limitada, la extracción de un riñón (nefrectomía) va seguida por una

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 124 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





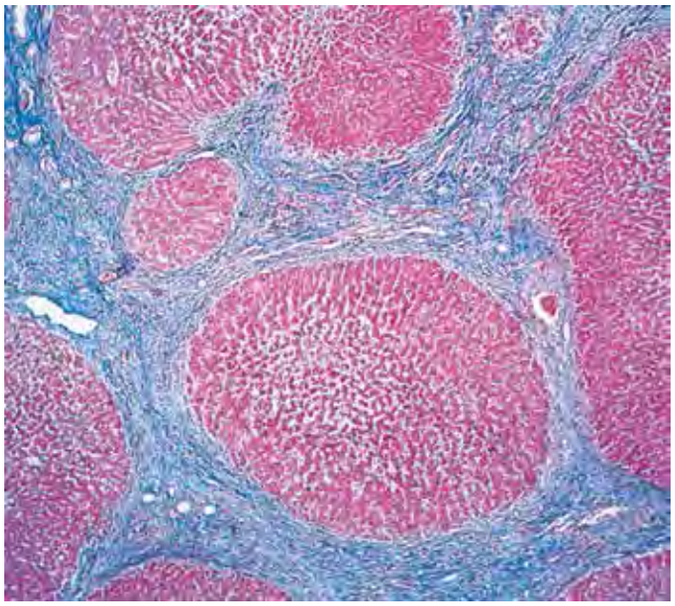


**FIGURA 3-13. Cirrosis del hígado.** La consecuencia de una lesión hepática crónica es la formación de nódulos de regeneración separados por bandas fibrosas. Una sección microscópica muestra nódulos de regeneración *(rojo)*, rodeados de bandas de tejido conjuntivo *(azul)*.

hipertrofia compensadora por parte del riñón restante. Si la lesión renal no es muy amplia, como la lesión renal aguda debida a nefrotoxinas o isquemia, y la estructura de la matriz extracelular, particularmente la membrana basal, no se destruye, el epitelio tubular se regenerará. En la mayoría de las enfermedades renales, sin embargo, la matriz se altera, lo que da lugar a la regeneración incompleta con formación de cicatrices. La capacidad de regeneración del tejido renal es máxima en los túbulos corticales y menor en los túbulos medulares. La hipertrofia o regeneración de los podocitos parece ser una posibilidad en algunas enfermedades como la diabetes o la nefropatía crónica, en las que la cicatrización y la enfermedad se revierten con trasplantes pancreáticos o con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina. Datos recientes sugieren que la reparación tubular no se produce a partir de células procedentes de la médula ósea sino como consecuencia de la proliferación de células progenitoras renales endógenas, blastocitos tubulares pluripotenciales endógenas.

### Túbulos renales corticales

Habitualmente, el epitelio tubular re renueva y las células se desprenden en la orina. No se identifica ninguna célula de reserva, y el reemplazo depende de una simple división celular. El resultado de la lesión depende de la integridad de la membrana basal tubular. Siempre y cuando la membrana basal sea continua, las células tubulares supervivientes en las proximidades de una herida se aplanan, adquieren un aspecto escamoso y migran al área de la lesión en la membrana basal. Las mitosis son frecuentes, y ocasionales agrupaciones de células epiteliales se proyectan hacia la luz. Las células aplanadas pronto se hacen más cúbicas, y aparecen los elementos citoplasmáticos diferenciados. La morfología y la función tubulares vuelven a la normalidad en 3 o 4 semanas.

## Tubulorrexis

Después de la tubulorrexis, o rotura de la membrana basal tubular, los resultados se parecen a los daños tubulares con una membrana basal intacta, a excepción de que los cambios intersticiales son más marcados. Los fibroblastos proliferan, el aumento de la matriz extracelular se deposita y las luces tubulares se colapsan. Algunos túbulos se regeneran y otros se vuelven fibróticos con las consiguientes pérdidas focales de nefronas funcionales.

### Túbulos renales medulares

Las enfermedades medulares del riñón suelen asociarse con necrosis extensa, que involucra a los túbulos, el intersticio y los vasos sanguíneos. El tejido necrótico se inunda con la orina. La curación por fibrosis produce obstrucción urinaria intrarrenal. Aunque existe alguna proliferación epitelial, no hay una regeneración significativa.

### Glomérulos

A diferencia de los túbulos, los glomérulos no se regeneran. La necrosis de las células endoteliales o epiteliales glomerulares, ya sea focal, segmentaria o difusa, sana por cicatrización (fig. 3-14). Las células mesangiales están relacionadas con las células de músculo liso y parecen tener cierta capacidad de regeneración. Después de una nefrectomía unilateral, los glomérulos del riñón restante se agrandan por hipertrofia e hiperplasia. Las células progenitoras de los podocitos de la cápsula de Bowman pueden reemplazar los podocitos perdidos.

## Pulmón

El epitelio que reviste el tracto respiratorio puede regenerarse hasta cierto punto, si no se destruye la estructura de la matriz

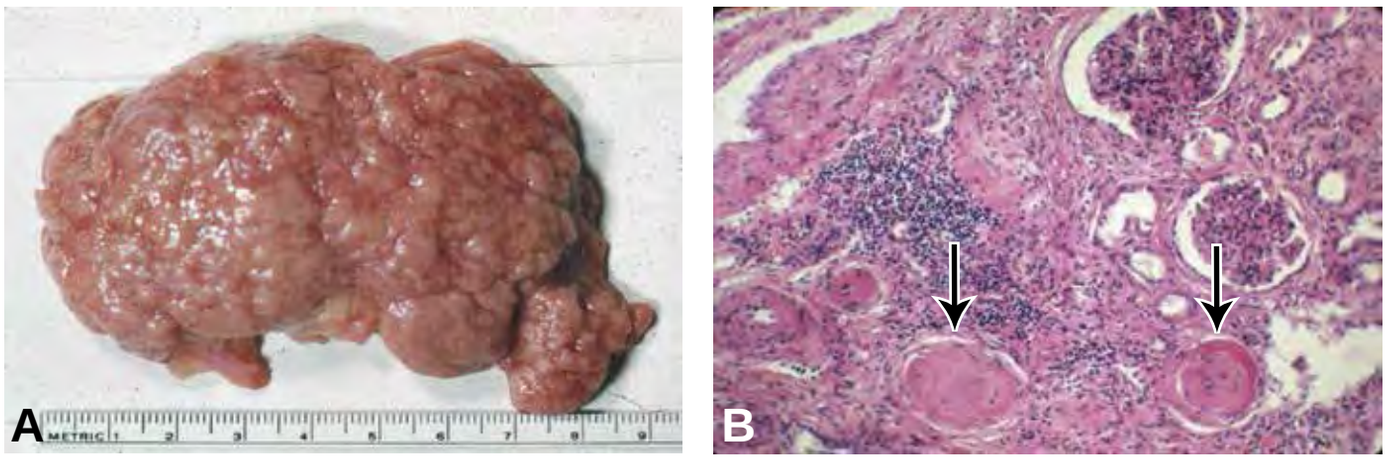



**FIGURA 3-14. Riñón cicatrizado. A.** Infecciones bacterianas repetidas de las vías urinarias dieron lugar a las múltiples cicatrices en el riñón. **B.** Se han destruido muchos glomérulos, que aparecen como cicatrices circulares *(flechas)*.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 125 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



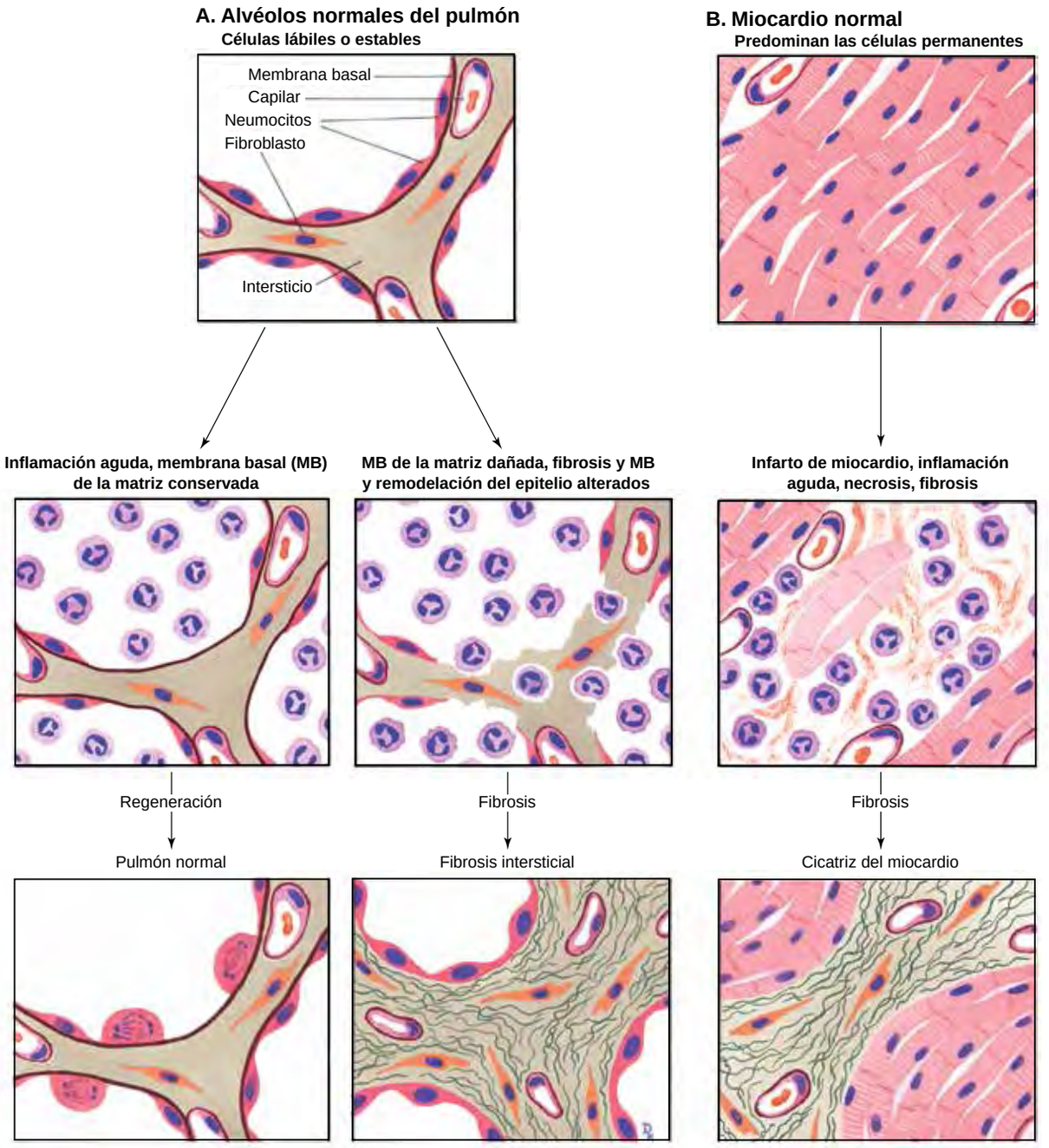



**FIGURA 3-15. Ejemplos de reparación fibrótica y regenerativa. A.** Los alvéolos pulmonares están revestidos con células epiteliales de tipo I y tipo II (neumocitos), que se encuentran sobre una membrana basal. Si la membrana basal permanece intacta después del daño pulmonar, hay rápida reepitelización y recuperación de la arquitectura pulmonar normal. Si la membrana basal está dañada, las células epiteliales de tipo II proliferan en la matriz extracelular subyacente, mientras que fibroblastos y miofibroblastos son reclutados para que depositen una matriz rica en colágeno que conduce a la fibrosis. **B.** Aunque se han descrito pequeñas cantidades de blastocitos cardíacos, rara vez se observa la regeneración del miocardio. Los cardiomiocitos en general son células que presentan una diferenciación terminal y, por consiguiente, les resulta imposible renovarse. El daño miocárdico causado por un infarto e inflamación aguda se repara mediante fibrosis y formación de cicatrices, lo que aumenta las posibilidades de arritmia o insuficiencia cardíaca.

extracelular subyacente. Las lesiones superficiales en los epitelios traqueal y bronquial cicatrizan por regeneración a partir del epitelio adyacente. La célula progenitora no se identificó con claridad, aunque se han propuesto como responsables los blastocitos broncoalveolares, y hay evidencia de una progenitora tipo II alveolar epitelial. Los blastocitos derivados de la médula ósea también pueden ser residentes en el pulmón. El resultado de la lesión alveolar va desde una regeneración completa de la estructura y la función hasta la fibrosis incapacitante. Al igual que con el hígado, el grado de necrosis celular y la magnitud de los daños a la estructura de la matriz extracelular determinan el resultado (fig. 3-15).

### Lesión alveolar con membranas basales intactas

Una lesión alveolar consecuencia de, por ejemplo, infecciones, un shock o intoxicación por oxígeno produce necrosis variable

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 126 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





de las células alveolares. Los alvéolos se inundan con un exudado inflamatorio rico en proteínas del plasma. Siempre y cuando la membrana basal alveolar esté intacta, la curación es por regeneración. Los neutrófilos y macrófagos limpian el exudado alveolar pero, si no lo hacen, el tejido de granulación lo organiza y sobreviene la fibrosis intraalveolar. Las células epiteliales o neumocitos alveolares de tipo II (células de la reserva alveolar) migran a las zonas vacías y se dividen para formar células con características intermedias entre los neumocitos tipo I y tipo II. Estas células cubren la superficie alveolar y establecen contacto con otras células epiteliales. La mitosis se detiene y las células se diferencian en neumocitos tipo I. Las células derivadas de la médula ósea o las presuntas células madre o progenitoras bronquioalveolares pueden participar al diferenciarse en las células bronquiales de Clara y en células alveolares (tabla 3-8).

### Lesión alveolar con membranas basales rotas

Un daño considerable a las membranas basales alveolares provoca cicatrización y fibrosis. Las células mesenquimatosas de los tabiques alveolares proliferan y se diferencian en fibroblastos y miofibroblastos. El papel de los productos de los macrófagos en la inducción de la proliferación de fibroblastos en el pulmón está bien documentado. Los miofibroblastos y fibroblastos migran hacia los espacios alveolares, donde secretan componentes de la matriz extracelular, sobre todo colágeno tipo I y proteoglucanos, para producir fibrosis pulmonar. La enfermedad pulmonar crónica más habitual es el enfisema, que incluye el agrandamiento del espacio aéreo y la destrucción de las paredes alveolares. El reemplazo ineficaz de la elastina va seguido de la pérdida irreversible de la resiliencia y la función del tejido.

## Corazón

Los miocitos cardíacos se consideran desde hace mucho tiempo células permanentes, que no se dividen, diferenciadas de forma permanente. Existen pruebas recientes de que los miocitos cardíacos, aunque carecen de capacidad suficiente para reparar el miocardio lesionado, pueden regenerarlo a una velocidad muy baja y mantener la homeostasis de los miocitos durante las tasas bajas de renovación de estos. El origen de estas células, bien residan en el miocardio como progenitores de cardiomiocitos o migren hasta allí desde la médula ósea o desde lugares desconocidos, no se ha resuelto. A efectos prácticos, la necrosis miocárdica, por cualquier causa, se cura a través de la formación de tejido de granulación y cicatrización final (figs. 3-15 y 3-16). La cicatrización del miocardio no sólo da como resultado la pérdida de elementos contráctiles, sino que también el tejido fibrótico disminuye la eficacia de la contracción en el miocardio que sobrevive. En la isquemia o el infarto cardíaco, como es a menudo el caso en otros órganos, la curación produce cicatrices a pesar de la presencia en el tejido de blastocitos o células progenitoras.

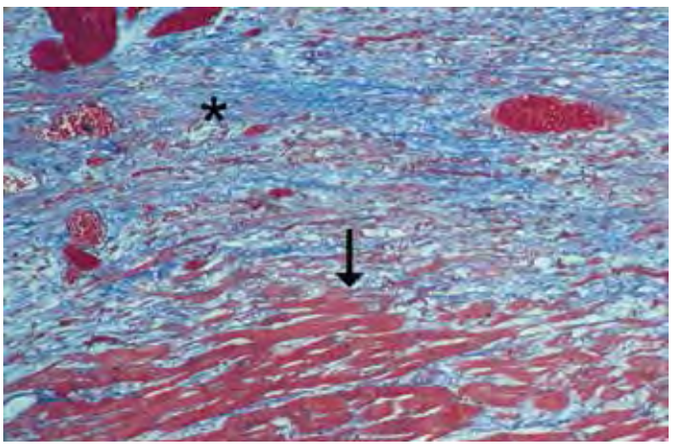


**FIGURA 3-16. Infarto miocárdico.** Una sección a través de un infarto miocárdico con cicatriz muestra fibrosis madura (*) y fibras miocárdicas interrumpidas *(flecha).*

## Sistema nervioso

Las neuronas maduras han sido consideradas históricamente como células permanentes y posmitóticas. Hay una capacidad de regeneración limitada en el cerebro desde blastocitos derivados de la médula ósea y tal vez de otras fuentes. Sin embargo, con la escasa capacidad de reparación del sistema nervioso está bien documentada. Después de un traumatismo, únicamente el rebrote y la reorganización de los procesos celulares de las neuronas supervivientes pueden restablecer las conexiones neuronales. Aunque el sistema nervioso periférico tiene capacidad de regeneración axónica, el sistema nervioso central carece de esta capacidad. Ahora se sabe que el bulbo olfativo y las regiones de la circunvolución dentada del hipocampo del cerebro de un mamífero adulto se regeneran a través de los precursores neuronales o blastocitos. También se han observado células precursoras pluripotenciales en otras partes del cerebro, lo que aumenta la esperanza de que la reparación de los circuitos neuronales puede llegar a ser posible (tabla 3-8).

### Sistema nervioso central

El daño en el cerebro o la médula espinal es seguido por un crecimiento de los capilares y gliosis (es decir, respuesta celular inmunitaria inflamatoria, la proliferación de astrocitos y microglia). La gliosis en el sistema nervioso central equivale a la formación de cicatrices en otras partes, y una vez establecida es permanente. En las lesiones de la médula espinal, la regeneración axónica puede verse a las 2 semanas de la lesión. Después de estas 2 semanas, se produce la gliosis y los intentos de regeneración axónica acaban, ya que es inhibida por la liberación de moléculas como la glucoproteína asociada con la mielina y los proteoglucanos de sulfato de condroitina. En el sistema nervioso central, la regeneración axónica sólo se produce en la región hipotálamo-hipofisaria, donde las barreras gliales y capilares no interfieren.

### Sistema nervioso periférico

Las neuronas del sistema nervioso periférico pueden regenerar axones y, bajo circunstancias ideales, la interrupción en la

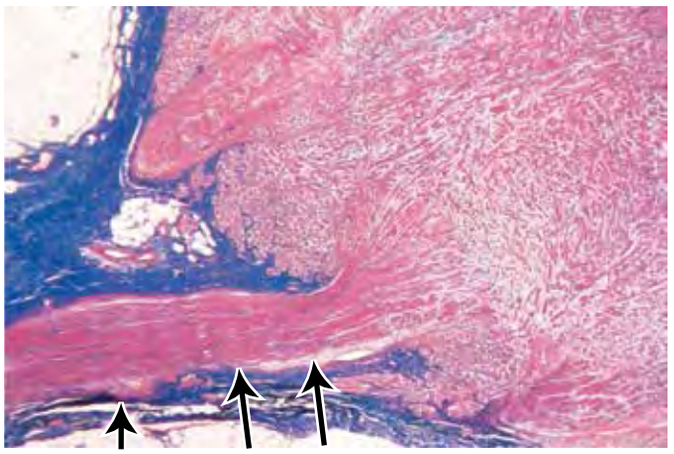


**FIGURA 3-17. Neuroma traumático.** En la fotomicrografía, el nervio original *(flechas)* entra en el neuroma. El nervio está rodeado por tejido colagenoso denso, que aparece de color azul oscuro con la tinción tricrómica. La reparación excesiva impide la reconexión axónica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 127 11/10/16 13:40

booksmedicos.org



continuidad de un nervio periférico puede lograr una recuperación funcional completa. Sin embargo, si los extremos del corte no están perfectamente alineados o se les impide establecer la continuidad por una inflamación o una cicatriz, se produce un neuroma traumático (fig. 3-17). Esta lesión bulbosa consiste en axones desorganizados y la proliferación de células de Schwann y fibroblastos. La capacidad de regeneración del sistema nervioso periférico se puede atribuir a: *1)* el hecho de que la barrera entre sangre y nervio, que aísla a los axones periféricos de los líquidos extracelulares, no se restaura hasta 2-3 meses, y *2)* la presencia de células de Schwann con membranas basales. La laminina, un componente de la membrana basal, y el factor de crecimiento nervioso (NGF) guían y estimulan el crecimiento de las neuritas.

### Efectos de la cicatrización

En ausencia de la capacidad para formar cicatrices, la supervivencia de los mamíferos sería casi imposible. Sin embargo, la cicatrización en los órganos parenquimatosos modifica su compleja estructura y nunca mejora su función. Por ejemplo, en el corazón, la cicatriz de un infarto de miocardio sirve para impedir una rotura del órgano, pero reduce la cantidad de tejido contráctil. Si presenta la suficiente amplitud, puede causar insuficiencia cardíaca congestiva o dar lugar a un aneurisma ventricular (v. cap. 17). Del mismo modo, una aorta que está debilitada y cicatrizada por la ateroesclerosis es propensa a dilatarse como un aneurisma (v. cap. 16). Las cicatrices de las válvulas mitral y aórtica dañadas por fiebre reumática son a menudo estenóticas, insuficientes o ambas, lo cual condiciona una insuficiencia cardíaca congestiva. La inflamación persistente en el pericardio produce adherencias fibrosas, que se traducen en pericarditis constrictiva e insuficiencia cardíaca.

La fibrosis alveolar pulmonar provoca insuficiencia respiratoria. La infección en el peritoneo o incluso la exploración quirúrgica pueden dar lugar a adherencias y obstrucción intestinal. La lesión inmunitaria conduce a la sustitución de los glomérulos renales por cicatrices de colágeno y, si es extensa, a insuficiencia renal. La formación de cicatrices excesivas de la piel después de una quemadura o una intervención quirúrgica produce resultados cosméticos insatisfactorios y puede limitar seriamente la movilidad. Un objetivo importante de la intervención terapéutica es crear condiciones óptimas para la cicatrización «constructiva» y prevenir el «exceso» patológico de este proceso.

## La reparación de heridas suele ser subóptima

Las anomalías en cualquiera de los tres procesos de la cicatrización —reparación, contracción y regeneración— tienen como resultado una curación de la herida fallida o prolongada. La habilidad del cirujano es a menudo de una importancia fundamental.

### Cicatrización deficiente

La formación inadecuada de tejido de granulación o la incapacidad para formar una matriz extracelular apropiada conducen a la formación deficiente de cicatrices y sus complicaciones.

#### Dehiscencia de la herida y eventraciones

La **dehiscencia** (la separación de los bordes de una herida) es más frecuente después de una operación abdominal y puede ser mortal. El aumento de la tensión mecánica sobre una herida abdominal por vómito, tos u obstrucción del intestino puede provocar la dehiscencia de esa herida. Los factores sistémicos que predisponen a la dehiscencia son la deficiencia metabólica, la hipoproteinemia y la inanición en general, que a menudo acompañan al cáncer metastásico. Las **eventraciones** de la pared abdominal son los defectos causados por cicatrices quirúrgicas débiles debidas al depósito insuficiente de matriz extracelular o al entrecruzamiento inadecuado de la matriz de colágeno. Las asas intestinales pueden quedar atrapadas dentro de las eventraciones.

#### Ulceración

Las heridas pueden ulcerarse si el riego sanguíneo intrínseco es inadecuado o si la vascularización es insuficiente durante la cicatrización. El fallo de las válvulas venosas en la parte inferior de la pierna produce edema hístico, manguitos de fibrina pericapilar y generación de úlceras por estasis venosa, a menudo en el lado interno de la parte inferior de la pierna. Esta es la herida crónica más habitual en la sociedad occidental. La arteroesclerosis severa o la enfermedad arterial periférica pueden producir la formación de úlceras arteriales en el lado exterior de la sección inferior de la pierna o el pie. Las úlceras de pie diabético son provocadas por una combinación de falta de riego sanguíneo arterial y capilar, que puede acompañarse de una **neuropatía diabética periférica** que vuelve al paciente insensible respecto al progreso de la úlcera. La diabetes también reduce la expresión de factores de crecimiento, así como la respuesta celular a los mismos, con lo que se dificulta la estimulación del proceso de curación. Esta forma de ulceración, si se deja desatendida, conduce a la infección del hueso subyacente **(osteomielitis)** y a la pérdida progresiva de la extremidad. Asimismo, en las áreas que han perdido sensibilidad debido a algún traumatismo o presión, también pueden desarrollarse heridas no curables. Este tipo de **úlceras de decúbito** se ven a menudo en los pacientes que están inmovilizados, ya sea en una cama o en una silla de ruedas. La presión constante sobre la piel en un proceso óseo puede producir un infarto local en tan sólo 2 o 3 h. Estas úlceras pueden ser tanto amplias como profundas, y la infección penetra profundamente en el tejido conjuntivo.

### Formación de cicatrices excesivas en la piel

Un depósito excesivo de matriz extracelular, en especial de excesivo colágeno, en el lugar de la herida tiene como resultado una cicatriz hipertrófica y queloides. Los **queloides** son cicatrices exuberantes que tienden a avanzar más allá del lugar del daño inicial y a reaparecer después de su escisión (fig. 3-18), con propiedades similares a las de un tumor benigno. Los queloides son antiestéticos; los intentos de reparación mediante cirugía son siempre problemáticos, y a menudo lo único que se logra es que la cicatriz queloide sea aún más grande. Los queloides suelen estar restringidos a la adolescencia y la edad adulta temprana y a la parte superior del tronco, cuello y cabeza, con excepción del cuero cabelludo. Este aspecto refleja la heterogeneidad (epigenética) de las poblaciones de fibroblastos en las distintas ubicaciones. Afectan con mayor frecuencia a las personas de piel oscura, lo que sugiere una base genética para esta enfermedad. A diferencia de las cicatrices normales, los queloides no reducen la síntesis de colágeno si se administran glucocorticoides.

Por el contrario, las **cicatrices hipertróficas** no guardan relación con la raza o la herencia, pero la gravedad de las cicatrices puede disminuir con la edad. La cicatriz está confinada dentro de los márgenes de la herida, y su desarrollo de se asocia a menudo con el estrés mecánico sin aliviar. Las cicatrices hipertróficas suelen tener una apariencia enrojecida que indica hipervascularidad. Además, son pruriginosas, lo que sugiere la activación de mastocitos productores de histamina. A nivel histológico, ambos tipos de cicatrices muestran haces de colágeno extensos e irregulares, con más capilares y fibroblastos de lo normal en una cicatriz de la misma antigüedad. La tasa de síntesis de colágeno y el número de entrecruzamientos reducibles permanecen elevados. Esta situación sugiere una «detención de la maduración», o un bloqueo del proceso de curación. La sobreexpresión de fibronectina apoya esta hipótesis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 128 11/10/16 13:40

booksmedicos.org





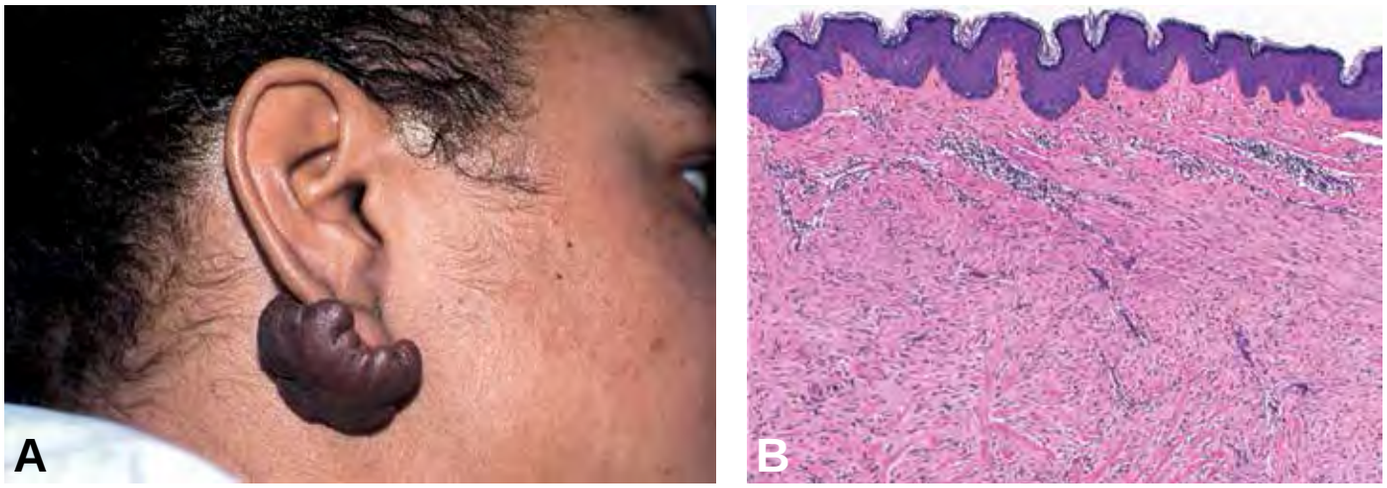



**FIGURA 3-18. Queloide. A.** Una mujer de piel negra clara desarrolló un queloide como una reacción contra la perforación del lóbulo de la oreja. **B.** Al microscopio, la dermis se observa muy engrosada por la presencia de haces de colágeno con una orientación aleatoria y células abundantes.

### Contracción excesiva

La disminución en el tamaño de una herida depende de la presencia de miofibroblastos, el desarrollo de los contactos célula-célula y la contracción celular sostenida. Una exageración de estos procesos se denomina **contractura** y tiene como resultado una deformación importante de la herida y los tejidos circundantes. Como dato curioso, las regiones que de manera habitual muestran una contracción mínima de la herida (p. ej., las palmas, las plantas del pie y la cara anterior del tórax) son a menudo propensas a las contracturas. Las contracturas son particularmente conspicuas cuando las quemaduras graves cicatrizan, y pueden ser lo suficientemente importantes como para comprometer la movilidad de las articulaciones. En el tubo digestivo, una contractura (estrechez) puede obstruir el paso de los alimentos por el esófago o bloquear el flujo de los contenidos intestinales.

Varias enfermedades se caracterizan por una contractura y fibrosis irreversible de la fascia superficial, como la contractura de Dupuytren (contractura palmar), la enfermedad de Lederhosen (contractura plantar) y la enfermedad de Peyronie (contractura de los tejidos cavernosos del pene). En estas enfermedades, no se conoce ninguna lesión desencadenante, a pesar de que el proceso básico es similar a la contractura durante la cicatrización de las heridas.

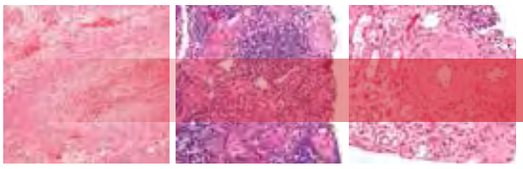
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH003.indd 129 11/10/16 13:40

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org



4

# Inmunopatología

Jeffrey S. Warren ■ David S. Strayer

**BIOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO**

**Inmunidad innata y adaptativa**
Inmunidad innata

**Células y tejidos del sistema inmunitario**
Los BHP son los progenitores de las células del sistema inmunitario
Estructura de los tejidos del sistema inmunitario
Anticuerpos y receptores de linfocitos T

**Complejo principal de histocompatibilidad**
Moléculas del CPH clase I
Moléculas del CPH clase II

**Mecanismos efectores de células inmunitarias**

**Respuestas inmunitarias integradas**

**Lesión hística de mediación inmunitaria**

**Enfermedades por inmunodeficiencia**
Enfermedades por deficiencia de anticuerpos
Inmunodeficiencias del linfocito T
Inmunodeficiencias combinadas

**Autoinmunidad**
Enfermedad autoinmunitaria

**Inmunología en trasplantes**
Rechazo hiperagudo
Rechazo agudo
Rechazo crónico
Enfermedad de injerto contra huésped

**INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)**

**La aparición del SIDA**
Primeras infecciones humanas por VIH
Transmisión del VIH

**Biología del VIH-1 y comportamiento**
Biología del VIH-1
Infecciones oportunistas
Esfuerzos en inmunizaciones
VIH-2

**Tratamiento antirretroviral y consecuencias**
Tratamiento antirretroviral combinado
El VIH-1 reduce la cantidad de linfocitos T

## Biología del sistema inmunitario

El multifacético e integrado sistema inmunitario de los vertebrados superiores ha evolucionado para proteger al huésped de la invasión de agentes extraños. Las toxinas, sustancias químicas, drogas, virus, microorganismos, parásitos multicelulares y tejidos trasplantados extraños pueden provocar inmunidad. Las respuestas se caracterizan por su capacidad para distinguir lo propio de lo ajeno, discriminar entre invasores (especificidad) y generar memoria inmunitaria y asas de amplificación (es decir, para recordar las exposiciones anteriores y montar una respuesta intensificada-**anamnésica** en exposiciones posteriores).

### INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

Los seres humanos poseen barreras físicas como *1)* un epitelio con adaptaciones regionales (p. ej., piel gruesa, epitelio respiratorio); *2)* recubrimientos de superficie químico-mecánicos (p. ej., péptidos antibacterianos y moco), y *3)* flora microbiana nativa que compite con los agentes patógenos potenciales. El patrón de las respuestas, los sistemas con mediadores relacionados con la superficie celular y solubles (p. ej., sistema del complemento) y los fagocitos (p. ej., neutrófilos) que se unen a las dianas a través de mecanismos que no son específicos del antígeno son integrales para la **defensa del huésped** (v. cap. 2). Las defensas del huésped que no son específicas contra el antígeno constituyen el del **sistema inmunitario «innato».**

El sistema inmunitario específico del antígeno, o **«adaptativo»,** incluye células especializadas presentadoras de antígenos (CPA) (p. ej., células dendríticas), linfocitos clonales (linfocitos B y T) que expresan y/o segregan moléculas (receptor de linfocitos T [TCR, *T-cell receptor*]), anticuerpos que se unen específicamente a estructuras extrañas, y una gran cantidad de reguladores de la superficie celular y solubles. El sistema adaptativo también abarca los órganos linfoides generativos (médula ósea, timo) que producen las células inmunitarias, estructuras secundarias linfoides (nódulos linfáticos, el bazo, los tejidos linfoides regionalmente adaptados) que facilitan la localización y la exposición concentrada de antígenos extraños a células del sistema inmunitario a través de un sistema de tráfico de células y la recirculación (a través de los vasos linfáticos y el sistema vascular) orquestada por factores quimiotácticos solubles, y las moléculas de adhesión intracelular específicos de su ubicación. Estos sistemas integrados permiten que los relativamente pocos linfocitos expresen un antígeno particular del receptor para interactuar eficazmente con las moléculas diana específicas e individuales entre una gran variedad de antígenos nuevos. La capacidad de las CPA para interactuar con los linfocitos T para estimular la respuesta inmunitaria y de los linfocitos T citotóxicos efectores específicos de antígeno para destruir a las células huésped (p. ej., infectadas por virus), es mediada por **moléculas de histocompatibilidad** de la superficie celular (antígenos de leucocitos humanos) codificado por los genes del **complejo principal de histocompatibilidad** (CPH).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 131 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



Es importante considerar los componentes del sistema inmunitario bajo los aspectos generales de la inflamación aguda y crónica, la lesión celular y la muerte celular (v. cap. 2). Las respuestas inmunitarias están involucradas en la patología de tejido y de órganos específicos, ya sea en el contexto de las infecciones, reacciones de hipersensibilidad, enfermedades autoinmunitarias o trasplantes.

## La inmunidad innata implica un patrón de respuestas de reconocimiento

El sistema inmunitario innato es la defensa «de primera línea» frente a los agentes extraños. A diferencia de las respuestas de adaptación, que se desarrollan durante un período de varios días, las células y mediadores solubles del sistema innato son completamente funcional o bien son activados rápidamente (minutos a horas) tras la exposición a los invasores. El sistema innato apareció al inicio de la evolución y evolucionó al mismo tiempo que los microorganismos conforme estos últimos desarrollaron mecanismos novedosos para eludir las defensas del huésped. La inmunidad innata consta de varias capas. Las barreras epiteliales y las moléculas de defensa superficiales retardan la entrada de microbios en el huésped. Los fagocitos, tanto residentes como reclutados, responden rápidamente a los agentes que han penetrado la defensa exterior, y un conjunto redundante de mediadores solubles y fagocitos circulantes atacan a los agentes que han entrado. El sistema innato distingue lo propio de lo ajeno de forma menos precisa que la inmunidad adaptativa. Unos receptores codificados en la línea germinal reconocen y se unen a una categoría de estructuras **(patrones moleculares asociados a patógenos** [PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*]) presentes en las superficies de los microbios, pero no en las células huésped. Los **receptores de reconocimiento de patrones** (RRP) muestran mucho menos diversidad (cientos de patrones) que los anticuerpos y los TCR (millares de especificidades) y no son clonales (es decir, cada uno es idéntico en todos los tipos de células). Los RRP del sistema innato son diversos, redundantes y han evolucionado para contrarrestar ambos invasores extracelulares e intracelulares. Por último, el sistema innato está funcionalmente vinculado con muchas partes del sistema adaptativo.

Como se ha señalado, los primeros niveles de la inmunidad innata abarcan las barreras epiteliales mecánicas, las defensas químicas y las células de defensa del huésped. Ya sean cutáneas, respiratorias, gastrointestinales o uroteliales, las células epiteliales de barrera se mantienen unidas por uniones estrechas y presentan adaptaciones específicas de la región (p. ej., las capas de queratina, los cilios y la producción de moco) que mejoran sus funciones de defensa. Las defensas químicas incluyen pH bajo (p. ej., la piel y el jugo gástrico), así como la secreción de **defensinas** y **catelicidinas.** Las defensinas son péptidos catiónicos de entre 18 y 45 aminoácidos, clasificadas en familias α, β y θ con base en la ubicación de seis residuos de cisteína conservados que forman enlaces disulfuro internos. Se producen por una variedad de leucocitos y células epiteliales (piel y aparatos respiratorio y gastrointestinal) y se unen a los microbios formando defectos superficiales tipo poro. Las catelicidinas son péptidos de 12 a 80 aminoácidos producidos por neutrófilos, macrófagos activados y células de barrera. Las barreras físicas y químicas de la inmunidad innata están respaldados por los fagocitos (neutrófilos, monocitos, macrófagos y células presentadoras de antígeno [p. ej., células dendríticas]), así como por células no fagocíticas asesinas naturales, mastocitos y linfocitos especializados con diversidad limitada del receptor de antígeno. Los linfocitos que tienen receptores de antígenos con menos diversidad que los linfocitos B y T son las linfocitos T γ δ, los linfocitos T intraepiteliales con receptores α/β de linfocitos T, los linfocitos T citolíticos naturales, los linfocitos B1 y B, y los linfocitos B de las zonas marginales.

**TABLA 4-1**
**PATRONES MOLECULARES ASOCIADOS A PATÓGENOS (PAMP) Y AL DAÑO (DAMP)**

| | Radicales moleculares (ejemplos) | Tipo de microbio |
|---|---|---|
| **PAMP** | | |
| Lípidos de la pared celular | Lipopolisacáridos (LPS)<br>Ácido teicoico | Bacterias gramnegativas<br>Bacterias grampositivas |
| Carbohidratos de la pared celular | Mananos<br>Glucanos | Hongos |
| Proteínas de la superficie celular | Flagelina<br>Pilina | Bacterias |
| Ácidos nucleicos microbianos | ARNss<br>ARNds<br>secuencias CpG | Virus<br>Microorganismos |
| **DAMP** | | |
| Proteínas inducidas por el estrés | Proteínas de shock térmico (PCT) | N/A |
| Proteínas nucleares | Cuadro de grupo de alta movilidad 1 | N/A |
| Cristales (exterior) | Urato monosódico | N/A |

CpG, nucleótidos de citidina-guanosina; ARNds, ARN de doble cadena; N/A, no aplicable; ARNss, ARN de cadena simple.

Los RRP reconocen los a PAMP. Estos son radicales bioquímicos expresados por microbios, pero no por las células de mamíferos y, por lo tanto, son «vistos» como ajenos (tabla 4-1). Un conjunto separado de radicales endógenos, producidos por células huésped lesionadas o moribundas, constituyen los **patrones moleculares asociados al daño** (DAMP, *damage-associated molecular patterns*) (tabla 4-1). Los receptores del grupo heterogéneo de RRP reconocen a los PAMP y/o los DAMP. Los RRP se codifican por genes no recombinantes de la línea germinal que, en contraste con las inmunoglobulinas y los receptores de linfocitos T, presentan variabilidad estructural limitada y por lo tanto exhiben un repertorio más limitado de especificidades. Por ejemplo, un patrón receptor de reconocimiento en particular puede reconocer la mayoría o todos los lipopolisacáridos. Varios lipopolisacáridos exhiben diferencias químicas, pero todos tienen una estructura categórica parecida y se encuentran en la superficie de casi todas las bacterias gramnegativas. Las células dañadas o moribundas por una infección, traumatismo u otras lesiones exhiben los DAMP. Además de sus diversas estructuras, los RRP pueden ser solubles, asociados a la membrana celular externa, asociados a la membrana endosomal o al citosol (tabla 4-2). Esta distribución anatómica de los RRP refleja sus diversos papeles en la defensa innata del huésped. Los RRP solubles y extracelulares proporcionan una defensa contra los microorganismos extracelulares (p. ej., bacterias piógenas), mientras que los RRP endosomales o citosólicos juegan un papel importante en la defensa contra los virus y las bacterias intracelulares. Las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 132 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





**TABLA 4-2**
**MOLÉCULAS DE RECONOCIMIENTO DE PATRÓN**

| | Localización celular/anatómica | Ejemplos |
|---|---|---|
| **Asociadas a la membrana** | | |
| Receptores tipo Toll (TLR) | Membranas plasmáticas<br>Endosoma | TLR1, 2, 4, 5, 6<br>TLR3, 7, 8, 9 |
| Receptores similares a la lectina de tipo C | Membrana plasmática | Receptor de manosa |
| Receptores fagocitarios | Membrana plasmática | CD36 (plaquetas gpIIb) |
| Receptores de péptidos N-formilo | Membrana plasmática | Receptores de péptidos N-formilo |
| **Citosólicas** | | |
| Receptores tipo NOD | Citosol | NOD1/2 |
| Receptores tipo RIG | Citosol | RIG-1 |
| **Solubles** | | |
| Anticuerpos naturales (IgM) | Plasma | Inmunoglobulina M antifosforilcolina |
| Complemento | Plasma | C3, C1qrs[a] |
| Pentraxinas | Plasma | Proteína C reactiva |
| Colectinas | Plasma/alvéolos | Lectina de unión a manosa<br>Proteína surfactante, SP-A |
| Ficolinas | Plasma | Ficolina |

IgM, inmunoglobulina M; NOD, dominio de oligomerización para la unión a nucleótidos; RIG, receptor ácido retinoico inducible del gen 1.
[a]C1qrs se une a abarcar dos dominios Fc de moléculas de inmunoglobulina fijos y directamente a algunos patrones moleculares asociados a patrón.

relaciones entre las localizaciones celulares de los RRP y varios tipos de infecciones (p. ej., piógena-bacteriana frente a viral) se reflejan por los tipos de infecciones observadas entre los pacientes con diversos trastornos de inmunodeficiencia.

## Receptores tipo Toll

Los receptores tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*) son receptores transmembrana ricos en leucina que se encuentran en todo el reino animal (fig. 4-1). Existen nueve tipos humanos de TLR. Todos ellos forman dímeros que reconocen los PAMP y, como se ha indicado en la tabla 4-2, se expresan específicamente en las membranas plasmáticas o del endosoma. Los TLR de la membrana plasmática (TLR1, 2, 4, 5, 6) reconocen fracciones superficiales de los microbios extracelulares (p. ej., lipopéptidos bacterianos, lipopolisacáridos, flagelina, peptidoglucano bacteriano), mientras que los TLR endosomales (TLR3, 7, 8, 9) reconocen fracciones de ácidos nucleicos microbianos (p. ej., ARN de doble cadena [ARNds], ARN de cadena simple [ARNss], ADN CpG). A su vez, el acoplamiento de TLR por los invasores extraños, ya sea extracelular o intracelular, conduce a eventos de transducción de señal que culminan en la expresión de genes proinflamatorios (p. ej., citocinas, quimiocinas, moléculas de

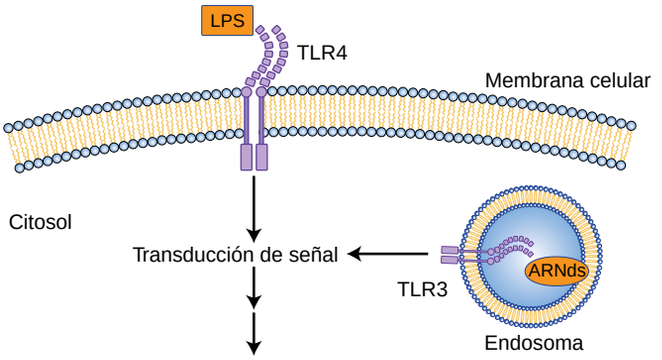



**FIGURA 4-1. Los receptores tipo Toll (TLR) forman dímeros transmembrana que se unen a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) en las superficies externas de las células y en las superficies internas de los endosomas fagocíticos.** Los TLR de la membrana plasmática (p. ej., TLR4) regulan la defensa contra patógenos extracelulares (p. ej., bacterias piógenas), mientras que los TLR endosómicos (como TLR3) controlan la defensa contra patógenos intracelulares (como los virus). En ambos casos, la transducción de señal conduce a una variedad de respuestas proinflamatorias y/o celulares antivirales. Los dominios de TLR extracelular e intraendosomal que reconocen y se unen a los PAMP contienen secuencias repetitivas ricas en leucina.

adhesión endoteliales, moléculas coestimuladoras) y/o genes antivirales (p. ej., interferones tipo I). En algunos casos, la activación de las células TLR mediada por un PAMP se ve reforzada por moléculas accesorias (p. ej., proteína de unión a lipopolisacárido, CD14 y MD2).

La mayoría de categorías adicionales de RRP de la superficie celular participan en la defensa innata del huésped. A través de un mecanismo dependiente de calcio, receptores de lectina de tipo C se unen a fracciones de carbohidratos (p. ej., β-glucanos, manosa, glucosa, N-acetilglucosamina) características de microorganismos pero no de los mamíferos, lo que permite reconocer lo propio de lo ajeno. Los receptores de lectina tipo C mejor estudiados son dectina 1, dectina 2 y el receptor de manosa (CD206). Dectina 1 y dectina 2 unen β-glucano y oligosacáridos ricos en manosa, que se expresan por medio de las formas de levadura e hifas, respectivamente, de la *Candida albicans*. Diversos receptores fagocitarios unen una serie de fracciones de la superficie celular, median la absorción de las lipoproteínas oxidadas y llevan a cabo fagocitosis microbiana. Por último, los receptores de péptidos N-formilo son proteínas de unión trifosfato de guanosina (GTP) expresadas por los fagocitos. Solo las bacterias producen péptidos N-formilo (y dentro de las mitocondrias). El acoplamiento de estos receptores induce la activación celular y la quimiotaxis.

## Receptores NOD y RIG

Los receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NOD, *nucleotide oligomerization domain-containing protein*) y el receptor ácido retinoico inducible del gen I (RIG, *retinoic acid-inducible gene I*) para PAMP y DAMP son receptores citosólicos que se diferencian de los receptores de la superficie celular y endosomal. Controlan el compartimiento citosólico (tabla 4-2) y están vinculados a las vías de activación de la inflamación y/o generación de interferón de tipo I. Se han identificado casi dos docenas de receptores NOD, agrupados en tres subfamilias. La mayoría de proteínas de los receptores tipo NOD tiene un dominio de reconocimiento microbiano rico en leucina, como los TLR. Otros dominios funcionales permiten la formación de oligómeros y de complejos de señalización de múltiples unidades. NOD1 y NOD2 (expresados en células epiteliales gastrointestinales y fagocitos) juegan un papel importante en las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 133 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



respuestas innatas a los patógenos gastrointestinales *Helicobacter pylori* y *Listeria monocytogenes*. Las mutaciones que afectan el dominio efector pirina del receptor NOD P3 están asociados con síndromes hereditarios de fiebre periódica. Por último, algunas sustancias cristalinas, como el urato monosódico, también actúan a través de los receptores NOD para desencadenar una respuesta inflamatoria y el montaje y la activación del «inflamasoma» (v. cap. 1). Los receptores RIG detectan ARN viral citosólico y median la generación de los interferones de tipo I antivirales.

La tabla 4-2 enumera también cinco grupos de moléculas solubles de reconocimiento de patrones. Los miembros de cada grupo son activos en el plasma y fluido del tejido extracelular, poseen altos pesos moleculares y contienen varios dominios PAMP de unión a ligandos. **Los anticuerpos naturales de la inmunoglobulina M** (IgM) y el complejo de proteínas del complemento C1qrs, son los más conocidos. El complemento C1qrs abarca dominios Fc adyacentes de moléculas de inmunoglobulinas unidas a la superficie, iniciando así la vía clásica del complemento, uniendo funcionalmente el sistema inmunitario adaptativo (anticuerpos) al sistema de complemento. **C1qrs** y **C3** también se unen directamente a las estructuras microbianas y sirven como componentes de la inmunidad innata. Las **pentraxinas,** incluyendo la proteína C reactiva, contienen cinco dominios de unión ampliada. Las **colectinas** incluyen lectina de unión a manosa, un mediador clave de la tercera vía del complemento (no clásica, no alternativa) y las proteínas surfactantes pulmonares alveolares, SP-A y SP-D. Las **ficolinas** poseen homología estructural con ambos, C1qrs y colectinas, que se unen a una variedad de PAMP localizados en las superficies de las bacterias grampositivas.

Las vías activadas del sistema innato facilitan la respuesta inflamatoria aguda, que desempeña un papel importante en la defensa del huésped. La inflamación aguda se caracteriza por un conjunto de cambios vasculares que incluyen vasodilatación, disminución del flujo de sangre, pérdida de líquido en el espacio extravascular, concentración de leucocitos y un conjunto ordenado de activación leucocitaria endotelial, unión y eventos de reclutamiento/extravasación (v. cap 2). El sistema inmunitario innato también participa en la defensa del huésped a través de la respuesta antiviral. Una variedad de PRR (*pattern recognition receptors*), entre los que hay varios TLR, NLR y RLR, median la producción de interferones de tipo I. Los interferones α y β se clasifican como interferones de tipo I. Estos regulan positivamente a las moléculas de clase I CPH en las células diana potenciales para los linfocitos T citotóxicos, aumentan las actividades citotóxicas de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y linfocitos T citotóxicos, facilitan la conversión de los linfocitos T vírgenes a linfocitos Th1 colaboradores, aumentan la retención de linfocitos intranodales y, a través del receptor de interferón tipo I, induce resistencia de la célula huésped a la infección viral. Finalmente, el sistema inmunitario innato activado también facilita la respuesta inmunitaria adaptativa a través de la inducción de la «segunda señal» (p. ej., CD80 [B7-1], CD86 [B7-2]) necesaria en las respuestas inducidas por antígenos, a través de la conversión de linfocitos T colaboradores vírgenes en células efectoras Th1 y Th17, y a través de la estimulación de la proliferación y diferenciación de los linfocitos por medio de la inducción de diversas citosinas.

## CÉLULAS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las células que conforman los sistemas inmunitario y hematopoyético derivan de **blastocitos hematopoyéticos** (BHP) pluripotenciales. Hacia el final del primer mes del período embrionario, los BHP aparecen en islotes eritropoyéticos extraembrionarios adyacentes al saco amniótico. A las 6 semanas, el lugar originario de hematopoyesis se desplaza al hígado fetal y luego a la médula ósea. Este último proceso comienza a los 2 meses y al cabo de 6 meses se desplaza por completo a la médula ósea. Si bien los cambios secuenciales en el sitio primario de la hematopoyesis están bien definidos, hay periodos de solapamiento. Hacia la octava semana de gestación, los **progenitores linfoides** derivados del BHP circulan hacia el timo, donde se diferencian en linfocitos T maduros pero vírgenes («virgen» significa que los linfocitos no han sido expuestos a antígenos extraños). Los progenitores linfoides destinados a convertirse en linfocitos B se diferencian primero en el hígado fetal (8 semanas) y más tarde dentro de la médula ósea (12 semanas). En el desarrollo de los linfocitos T derivados del timo y de los linfocitos B derivados de la médula ósea, el microambiente (es decir, el epitelio tímico, las células estromales de la médula ósea y los factores de crecimiento) es esencial. El timo y la médula ósea son órganos linfoides «generadores», mientras que los tejidos linfoides periféricos (nódulos linfáticos, bazo y áreas regionales adaptadas) son «secundarios». Los linfocitos maduros salen del timo y la médula ósea y «recalan» en los tejidos linfoides periféricos (es decir, nódulos linfáticos, bazo, piel y mucosas). La colonización de los tejidos linfoides periféricos por linfocitos maduros T y B y el rápido desarrollo y recirculación de los linfocitos maduros hacia zonas diferentes, y con frecuencia remotas del sistema inmunitario son específicos desde el punto vista anatómico. El hecho de hacer escalas y volver a circular de los linfocitos depende de una serie de moléculas superficiales leucocíticas y endoteliales denominadas **selectinas y adresinas** (v. más abajo). Los procesos del desarrollo linfocítico y las acciones de escala y vuelta a circular son importantes para comprender las respuestas inmunitarias, los estados de inmunodeficiencia, la defensa regional del huésped y las bases de los tratamientos modernos (p. ej., trasplante de BHP).

Las células del sistema inmunitario expresan una gran cantidad de moléculas de superficie que son importantes en la diferenciación celular y en la comunicación intercelular. Estas moléculas superficiales también sirven como marcadores de la identidad celular. El International Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens es el responsable de la nomenclatura de estos marcadores y asignaciones de los así llamados **conjuntos de diferenciación** o **números de designación** del conjunto (CD, *cluster designation*). En la actualidad, se han asignado números CD a alrededor de 300 moléculas diferentes.

### Los BHP son los progenitores de las células del sistema inmunitario

Los BHP pluripotenciales representan entre el 0,01 % y el 0,1 % de las células nucleadas de la médula ósea. Exhiben propiedades características de dispersión de la luz cuando se valoran mediante citometría de flujo, pueden autorrenovarse, habitualmente expresan la proteína de la superficie celular CD34 y proteínas de la superficie celular c-KIT, y carecen de las moléculas de la superficie celular que caracterizan a las subpoblaciones linfocíticas más maduras (p. ej., CD2, CD3 y otras). La ausencia de moléculas de linaje específico se conoce como «LIN–». Los BHP expresan diferencialmente más de 2 000 genes que participan en una variedad de funciones celulares. Está claro que el ciclo de los blastocitos, reproduce y da lugar a las células progenitoras. Como tales células se diferencian en linfocitos, eritrocitos, neutrófilos y otros, pierden su capacidad proliferativa (fig. 4-2). Dos modelos prevalentes de linfopoyesis/hemopoyesis sugieren que los blastocitos primitivos dan origen a células progenitoras comprometidas **(el modelo jerárquico)** o que los blastocitos pueden desarrollarse en células progenitoras o volver a ser blastocitos (el **ciclo celular** o **modelo continuo**).

Los BHP $CD34^+$ circulantes representan entre el 0,01 % y el 0,1 % de las células mononucleares de la sangre periférica. Los BHP de la sangre y la médula ósea son heterogéneos en términos de expresión de marcadores linfocíticos seleccionados, marcadores mieloides, activación de antígenos y su capacidad de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 134 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





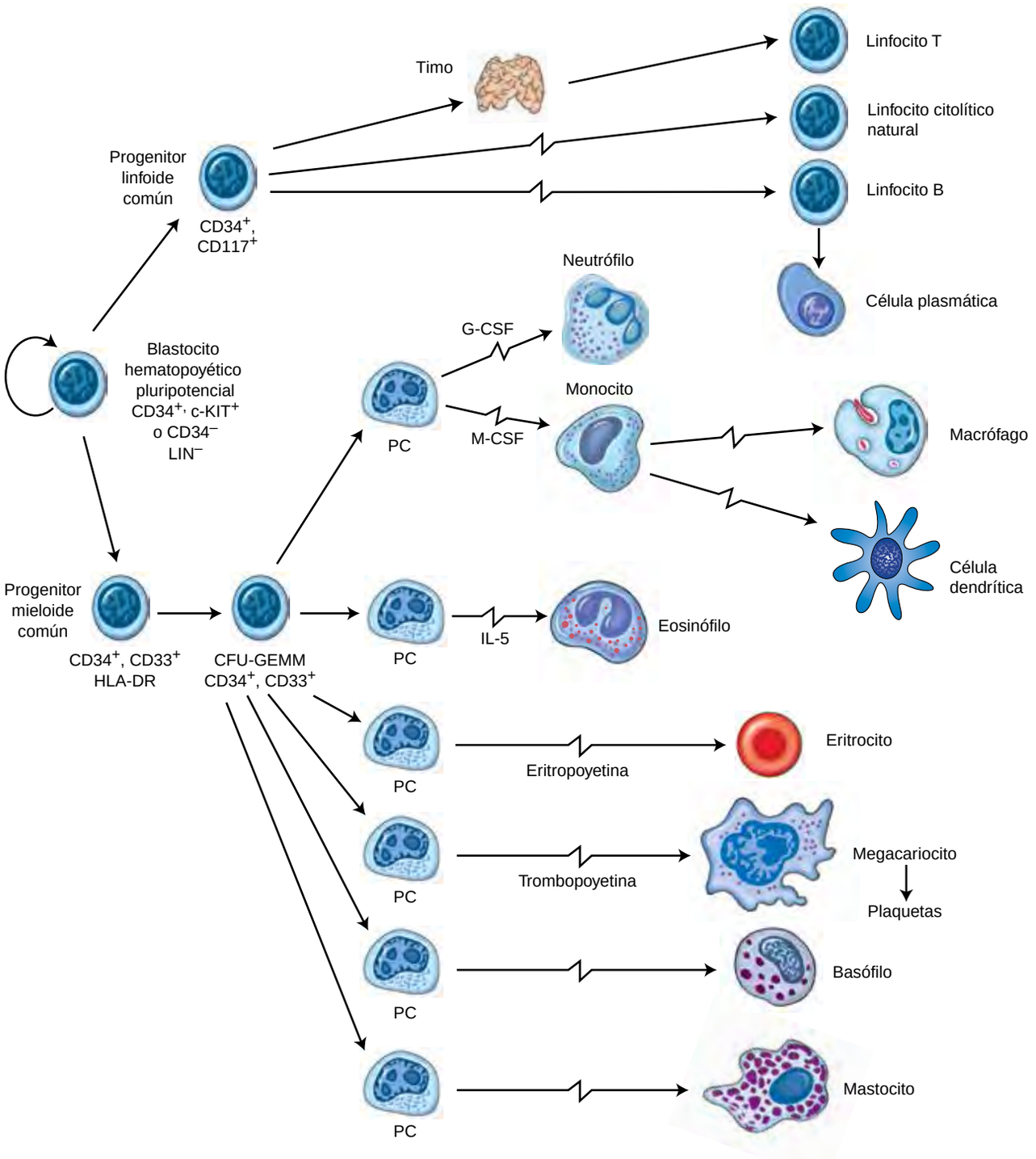



**FIGURA 4-2. Los blastocitos hematopoyéticos pluripotenciales se diferencian en blastocitos linfoides o mieloides y, en el caso de los blastocitos mieloides, en unidades formadoras de colonias específicas de linaje (UFC).** Bajo la influencia de un microambiente apropiado y los factores de crecimiento, los precursores comprometidos (PC) dan origen a los tipos celulares definitivos. Las progenitoras linfoides son precursoras de los linfocitos citolíticos naturales, los linfocitos T y los linfocitos B. Los linfocitos B originan las células plasmáticas. CD, conjunto de diferenciación; HLA, antígeno leucocítico humano; Lin–, linaje negativo; UFC-GEMDM, unidades formadoras de colonias granulocítica, eritroide, monocítica-dendrítica y megacariocítica. Las «unidades formadoras de colonias» se refieren a un ensayo biológico *in vitro*.

injertarse en la médula ósea. La infusión de números suficientes de BHP en sangre periférica en receptores de trasplante conduce a una recuperación medular más rápida que la que se produce en los pacientes que reciben BHP derivados de la médula. En el trasplante clínico de BHP, es conocida la práctica común en los donantes de recibir factores de crecimiento recombinantes antes de la obtención de los BHP. Esta práctica lleva a rendimientos más altos de BHP obtenidos, a la disminución del tiempo de injerto y a una mejoría en los índices de éxito del injerto. Todavía se está debatiendo la eficacia general de BHP de sangre periférica frente a las preparaciones de médula en pacientes con leucemia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 135 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



Las células hematopoyéticas y linfoides maduras se derivan de una población común de BHP multipotenciales (fig. 4-2). El punto de ramificación primario de la diferenciación es entre progenitores linfoides y progenitores mieloides. Los primeros dan origen a linfocitos T, linfocitos B, y linfocitos citolíticos naturales, mientras que los segundos se desarrollan en unidades formadoras de colonias (UFC) granulocítica, eritroide, monocítica, dendrítica y megacariocítica (UFC-GEMDM). Las UFC son las células que dan lugar a poblaciones específicas de células derivadas, tales como granulocitos, monocitos, y así sucesivamente. En pasos ulteriores, las UFC se vuelven más específicas de linaje. Los ejemplos incluyen a la UFC-GM (granulocito-monocito), UFC-Eo (eosinófilo) y UFC-E (eritrocito).

## Linfocitos

Las células progenitoras linfoides comprometidas (PLC), derivadas de BHP, dan lugar, a su vez, a los linfocitos B, linfocitos T y células NK (fig. 4-3). Hay tres tipos principales de linfocitos —linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citolíticos naturales—, que representan el 25% de los leucocitos de la sangre periférica, es decir, en circulación. Alrededor del 80% de los linfocitos sanguíneos son linfocitos T, el 10% son linfocitos B y el 10% linfocitos citolíticos naturales. Las proporciones relativas de linfocitos de la sangre periférica y de los tejidos linfoides central y periférico varían. En contraste con la sangre, sólo del 30-40% de los linfocitos esplénicos y de la médula ósea son linfocitos T.

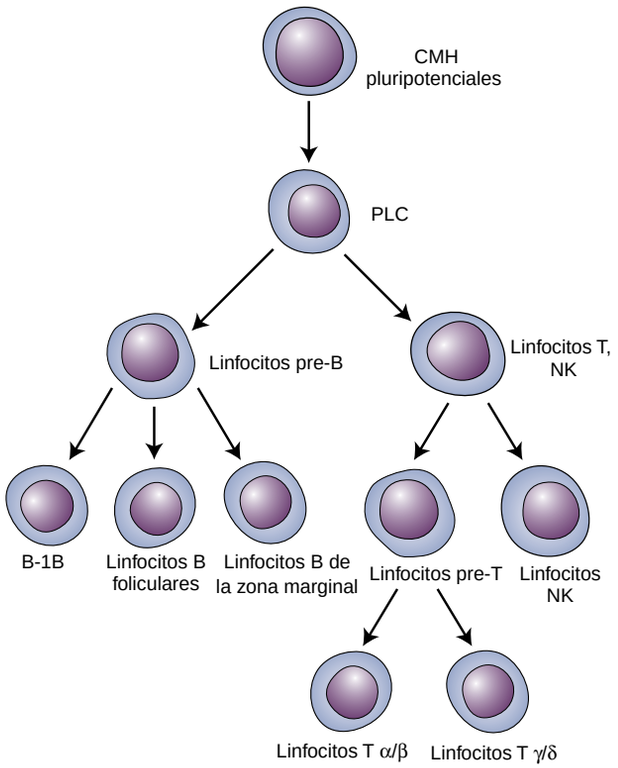



**FIGURA 4-3. Los blastocitos hematopoyéticos pluripotentes (CMHS) dan lugar a linfocitos B y T, incluyendo sus subconjuntos.** El progenitor linfoide común (PLC) da origen a los linfocitos B, linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (v. fig. 4-2 para ver cómo los CPH y PLC encajan en los esquemas de desarrollo hematopoyético y linfopoyético más grandes). Los principales factores de transcripción se enumeran dentro de los círculos de líneas punteadas. El compromiso del PLC al linaje de linfocitos B se desencadena por los factores de transcripción *E2A* y *EBF*, seguido por *Pax5*. A su vez, el compromiso de las células progenitoras T y NK hacia los linfocitos T se activa por *Notch 1*, *GATA3* y otros factores de transcripción (no se muestran en la figura).

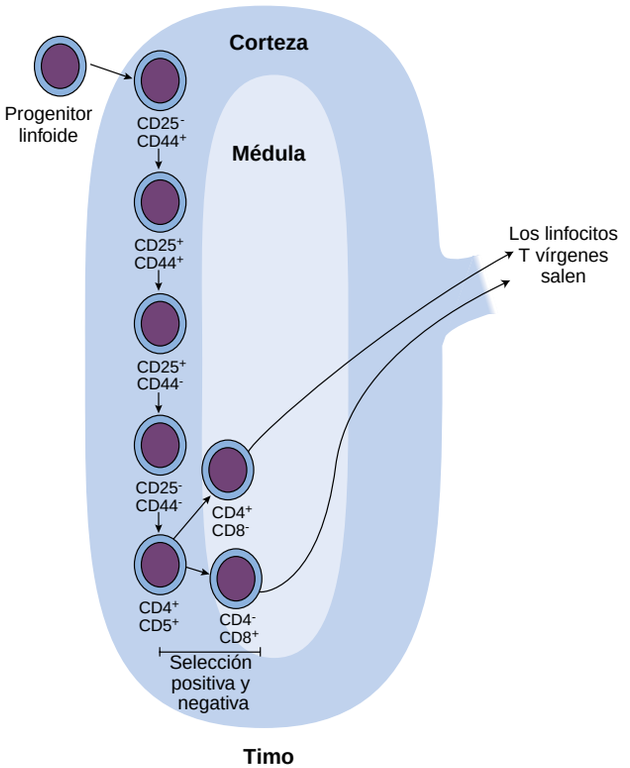



**FIGURA 4-4. Los progenitores linfoides dan origen a los linfocitos T maduros pero vírgenes.** Los linfocitos destinados a convertirse en linfocitos T migran hacia el timo donde se convierten en linfocitos T $\alpha/\beta$ o $\gamma/\delta$. Conforme los timocitos se filtran a través de la corteza y luego de la médula son seleccionados positiva y negativamente. La mayoría de los linfocitos T $\alpha/\beta$ emergen como células colaboradoras $CD4^+/CD8^-$ o células citotóxicas $CD4^-/CD8^+$.

### Linfocitos T

Los linfocitos T pueden subdividirse en subpoblaciones por las cualidades de sus funciones especializadas, las moléculas CD de superficie y, en algunos casos, las características morfológicas. Las células progenitoras linfoides destinadas a convertirse en linfocitos T abandonan la médula ósea y migran hacia el timo en ondas. Aquí se forman los linfocitos $\alpha/\beta$ y $\gamma/\delta$ (fig. 4-4), en referencia a las dos clases principales de receptores heterodiméricos del linfocito T (TCR) que reconocen y unen de manera específica varios antígenos. El microambiente químico está determinado por el estroma epitelial. El esbozo tímico es colonizado por progenitores que dan origen a los linfocitos T, macrófagos y células dendríticas. La corteza tímica está compuesta por una masa de procesos celulares epiteliales que rodean a grupos de timocitos inmaduros que son portadores de las moléculas de superficie $CD4^+$ y $CD8^+$. A medida que los linfocitos T maduran, se infiltran dentro de la médula tímica donde, en cercana proximidad a los grupos anidados de células epiteliales, forman células más maduras que son entonces $CD4^+$ o $CD8^+$ (fig. 4-4).

La unión tímica corticomedular contiene muchos macrófagos y células dendríticas derivados del BHP de la médula ósea. Gran parte de la **selección positiva** de timocitos tiene lugar en la corteza; la **selección negativa** tiende a producirse a través de la exposición de los timocitos en desarrollo a las células dendríticas corticomedulares. En la selección tímica positiva, la unión de baja afinidad, transitoria de los TCR de la superficie celular a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase I o II de cada persona *previene* la muerte celular. La selección tímica negativa es el proceso contrario, en el cual la unión de alta afinidad mediada por el TCR a las moléculas de clase I o II del CPH propio tiene como resultado la muerte

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 136 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





celular por apoptosis. Estos procesos de selección tímica complementarios son esenciales para el desarrollo del linfocito T, de manera que los linfocitos T puedan interactuar con las células propias del huésped, pero no de una manera que desemboque en una autorreactividad excesiva (v. a continuación).

La selección tímica y la diferenciación en un linaje específico de los linfocitos T son fundamentales para comprender la autoinmunidad y la respuesta inmunitaria, respectivamente. La maduración tímica de los linfocitos T incluye numerosos procesos. Los linfocitos T en desarrollo recombinan segmentos génicos dispersos que codifican los TCR heterodiméricos α/β o γ/δ. Los linfocitos T α/β progresan a través de etapas del desarrollo que se caracterizan como $CD4^-/CD8^-$, luego $CD4^+/CD8^+$ y *más tarde* $CD4^+/CD8^-$ *o* $CD4^-/CD8^+$ (fig. 4-4). La mayoría de los linfocitos T $CD4^+/CD8^-$ actúan como **células colaboradoras**, mientras que la mayoría de los linfocitos T $CD4^-/CD8^+$ se comportan como células **citotóxicas.**

Los linfocitos T vírgenes abandonan el timo y pueblan los tejidos linfoides secundarios. En el timo, los TCR específicos de antígenos se forman y expresan junto con el CD3, una molécula accesoria esencial. Casi el 95% de los linfocitos T circulantes expresan TCR α/β. A su vez, los linfocitos T α/β circulantes también expresan CD4 o CD8. Una población más pequeña (5%) de linfocitos T expresa TCR γ/δ y CD3, pero no CD4 ni CD8.

### Linfocitos B

La maduración de los linfocitos B a partir de las células PLC ocurre en la médula ósea, donde pueden identificarse varias etapas de maduración. Estas incluyen en secuencia, linfocitos pro-B, que exhiben ADN no recombinado (germinal) e inmunoglobulina no superficial; los linfocitos pre-B, que expresan un receptor «temprano» de antígenos (cadena pesada μ más una cadena subrogada invariable ligera); los linfocitos B inmaduros, que expresan un gen de cadena H recombinada más ARN mensajero κ o λ (ARNm) e IgM de membrana κ o λ, y finalmente linfocitos B maduros pero vírgenes, que coexpresan IgM superficial **e** IgD. Los linfocitos B tipo B1 y de la zona marginal se desarrollan a partir de linfocitos B inmaduros, por medio de un programa distinto al de los linfocitos B que coexpresan IgM e IgD. Los linfocitos B se diferencian en la médula ósea en linfocitos B maduros y, en algunos casos, en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Similar al desarrollo del linfocito T, el microambiente del hígado o de la médula ósea fetales es crítico para el desarrollo del linfocito B. En ambos sitios, sólo los linfocitos B que sobreviven pasan a través de las múltiples etapas necesarias para producir inmunoglobulinas superficiales. Por el contrario, cuando las inmunoglobulinas superficiales se unen con demasiada avidez a los autoantígenos, los linfocitos B en desarrollo se seleccionan negativamente y se eliminan.

Análogamente a los linfocitos T, los linfocitos B expresan un receptor superficial para unión de antígenos, **inmunoglobulina de membrana,** con la misma especificidad de unión de antígeno que la inmunoglobulina soluble que en última instancia será secretada por las células plasmáticas correspondientes diferenciadas de manera permanente. Como los linfocitos T, los linfocitos B también exhiben un grado de heterogeneidad (p. ej., $CD5^+$ [B1]) and $CD5^-$ [B2]). Los TCR, junto con las inmunoglobulinas y las moléculas del CPH de clase I y clase II (v. a continuación), confieren especificidad al sistema inmunitario en virtud de su capacidad para unir de manera específica antígenos extraños e interactuar con células propias histocompatibles. El TCR, la inmunoglobulina y una porción del CPH de la molécula del CPH de clase I están codificados por miembros de la familia del supergén de la inmunoglobulina (fig 4-5). La variabilidad estructural y a la vez la alta especificidad de los TCR y de las inmunoglobulinas se consiguen a través de la recombinación genética de los TCR y los genes de las Ig. Un TCR individual es un heterodímero que forma un lugar de unión de antígeno

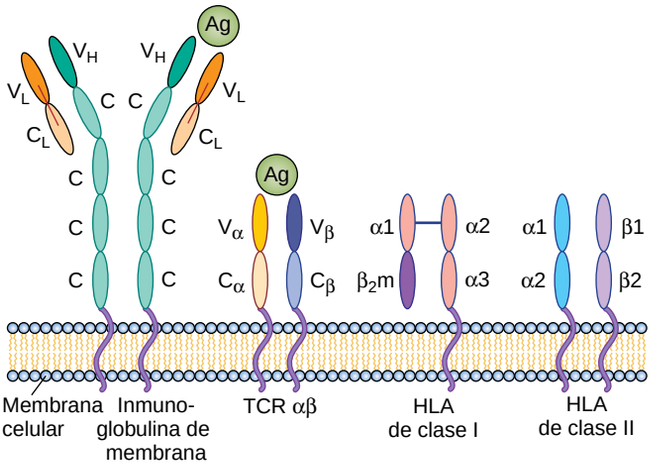



**FIGURA 4-5. La alineación de dos dominios variables N-terminal de la inmunoglobulina de membrana y de dos dominios variables N-terminal de los receptores de los linfocitos T (TCR) forman los sitios respectivos de unión al antígeno de los linfocitos B y T, respectivamente.** Cada dominio variable (V) deriva de la recombinación de segmentos génicos dispares. Las hendiduras de unión a antígeno en las moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) están formadas por la alineación de los dominios $\alpha_1$ y $\alpha_2$ en las moléculas de clase I y por los dominios $\alpha_1$ y $\beta_1$ en las moléculas de clase II. $\beta_2$m, $\beta_2$-microglobulina, que está codificada fuera del complejo principal de histocompatibilidad.

(fig. 4-5). Tanto los TCR como las inmunoglobulinas poseen un dominio variable de unión de antígeno aminoterminal (V) y un dominio constante carboxiterminal (C) (fig. 4-5). Los RTC y las Ig poseen un dominio aminoterminal variable (V) de unión a los antígenos y un dominio carboxiterminal constante (C) (fig. 4-5). Los TCR fijan el antígeno en la superficie celular, mientras que las inmunoglobulinas fijan el receptor a la superficie del linfocito B en forma de mIg o, en el caso de inmunoglobulinas solubles, mediante su función biológica.

### Linfocitos citolíticos naturales (células NK)

Los **linfocitos citolíticos naturales** reconocen a las células objetivo sobre todo a través de mecanismos independientes del antígeno. Se forman en el timo y en la médula ósea, y tienen diferentes tipos de receptores de moléculas del CPH de clase I. Los receptores de los linfocitos citolíticos naturales *inhiben* la capacidad de dicho linfocito para secretar productos citolíticos. Ciertas células tumorales y células infectadas con virus expresan un número reducido de moléculas del CPH de clase I y por lo tanto no inhiben los linfocitos citolíticos naturales. Tales linfocitos citolíticos naturales atraen a las células infectadas por virus o tumorales y secretan proteínas citolíticas formadores de poros del tipo del complemento (perforina), así como granzimas A y B y otras moléculas líticas. Los linfocitos citolíticos naturales también secretan granulisina, una proteína catiónica que induce la apoptosis en las células objetivo.

En otro ejemplo de enlace entre las diferentes facetas del sistema inmunitario, los linfocitos citolíticos naturales también pueden lisar células objetivo a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, en la que los linfocitos citolíticos naturales, a través de sus receptores Fc, se unen al dominio Fc de la IgG, que se une de manera específica al antígeno en la superficie de las células objetivo. Como los linfocitos T y B, los linfocitos citolíticos naturales exhiben cierto grado de heterogeneidad (p. ej., $CD16^+$, $CD16^-$).

### Fagocitos mononucleares, células presentadoras de antígeno y células dendríticas

Los **fagocitos mononucleares,** principalmente los **monocitos,** representan el 10% de los leucocitos circulantes. Los monocitos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 137 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



circulantes dan origen a los macrófagos hísticos fijos que incluyen, entre otros, a las células de Kupffer (macrófagos hepáticos, alveolares [pulmón] y células de microglía [cerebro]). Los monocitos y los macrófagos expresan un conjunto de moléculas específicas de la superficie celular defensoras del huésped. Estas incluyen moléculas del CPH de clase II, CD14 (que une lipopolisacáridos bacterianos y que puede desencadenar la activación celular), diversos tipos de receptores Fc de las inmunoglobulinas, TLR, moléculas de adherencia y una variedad de receptores de las citocinas que participan en la regulación de la función de los monocitos/macrófagos. Los macrófagos activados producen diversas citocinas y mediadores solubles de la defensa del huésped (p. ej., interferón γ [IFN-γ], interleucina 1β [IL-1β], factor de necrosis tumoral α [TNF-α] y componentes del complemento).

Las **células presentadoras de antígenos** (CPA), definidas por su función y derivadas del BHP, adquieren la capacidad de presentar antígeno a los linfocitos T en el contexto de la histocompatibilidad, después de la regulación a la baja dirigida por citocinas de las moléculas del CPH de clase II. Los monocitos, macrófagos, células dendríticas y, bajo ciertas condiciones, los linfocitos B, las células endoteliales y las células epiteliales pueden funcionar como CPA. En algunas localizaciones, las CPA son muy especializadas para esta función. Por ejemplo, en los folículos de los nódulos linfáticos y el bazo ricos en linfocitos B, CPA especializadas se denominan células dendríticas foliculares. En estos lugares, a través de la participación del anticuerpo y del complemento mediante receptores Fc y C3d, las CPA atrapan complejos de antígeno y anticuerpo. En el caso de los nódulos linfáticos, dichos complejos llegan a través de los vasos linfáticos aferentes, y en el bazo, a través de la sangre. La presentación del antígeno por las células dendríticas foliculares conduce a la generación de linfocitos B de memoria.

Las **células dendríticas** son CPA especializadas que se denominan «dendríticas» por su aspecto morfológico similar a una araña. Se encuentran en los folículos linfoides ricos en linfocitos B, en la médula tímica y en muchas zonas periféricas, como la lámina propia intestinal, el pulmón, las vías urinarias y la piel. Las células dendríticas localizadas en la periferia son menos maduras que las CPA encontradas en los folículos linfoides y expresan concentraciones más bajas de moléculas accesorias de activación celular (CD80 [B 7-1], CD86 [B 7-2]) que las células dendríticas maduras. Un ejemplo de una CPA periférica es la célula epidérmica de Langerhans. Tras la exposición, las células de Langerhans incluyen al antígeno, migran hasta un nódulo linfático regional a través de un vaso linfático aferente y se diferencian en una célula dendrítica más madura. Las células dendríticas derivadas de la célula de Langerhans expresan altas densidades de moléculas del CPH de clase I y II y moléculas coestimulantes (CD80, CD86) y presentan de manera eficiente antígenos a los linfocitos T. Otra vez, la presentación del antígeno a los linfocitos T se produce a través de los TCR en el contexto de la histocompatibilidad determinada por las moléculas del CPH de clase II.

## La estructura de los tejidos del sistema inmunitario desempeña un papel clave en la biología del sistema inmunitario adaptativo

### Nódulos linfáticos

Los nódulos linfáticos se distribuyen por todo el cuerpo a lo largo de los vasos linfáticos de pared delgada que en última instancia drenan en el sistema vascular a través de la vena cava superior. Los nodos individuales son encapsulados, vascularizados e internamente estructurados de una manera que facilita el procesamiento y presentación de antígenos por las células dendríticas foliculares a los linfocitos B en los folículos corticales ricos en linfocitos B y por las células dendríticas a los linfocitos T en la corteza parafolicular rica en linfocitos T. La organización anatómica de las zonas ricas en linfocitos B y linfocitos T de un nódulo linfático es dictada por la estructura específica de la región de fibras reticulares, la composición de células del estroma y conjuntos complementarios de quimiocinas producidas localmente y receptores de quimiocinas específicas de linfocitos. Los linfocitos B y los linfocitos T vírgenes circulan a un nódulo linfático, salen del espacio vascular a través de vénulas de endotelio alto y luego migran a sus áreas designadas. Los linfocitos se anidan en las vénulas endoteliales altas donde se involucran en interacciones específicas de unión al receptor-ligando (v. más adelante). Los linfocitos B vírgenes expresan un receptor de quimiocina, CXCR5 («R» denota receptor), que se une específicamente a la quimiocina CXCL13 («L» denota ligando) producida por las células dendríticas foliculares. Los linfocitos B siguen el gradiente CXCL13 hacia el centro del folículo y, por lo tanto, se concentran en esta región. En un proceso análogo, los linfocitos T vírgenes expresan CCR7, que une CCL19 y CCL21 producido por las células del estroma y dendríticas en la región T paracortical.

El procesamiento de antígenos en los nódulos linfáticos es iniciado por un proceso ingenioso de clasificación dependiente del tamaño, que depende de las características microanatómicas representadas en la figura 4-6. En primer lugar, las células dendríticas que han fagocitado las proteínas, los microbios y así sucesivamente en otro lugar (p. ej., la piel) migran a través de los vasos linfáticos aferentes a los nódulos linfáticos regionales y luego a la zona de los linfocitos T del nódulo donde los antígenos son procesados y presentados. Las sustancias

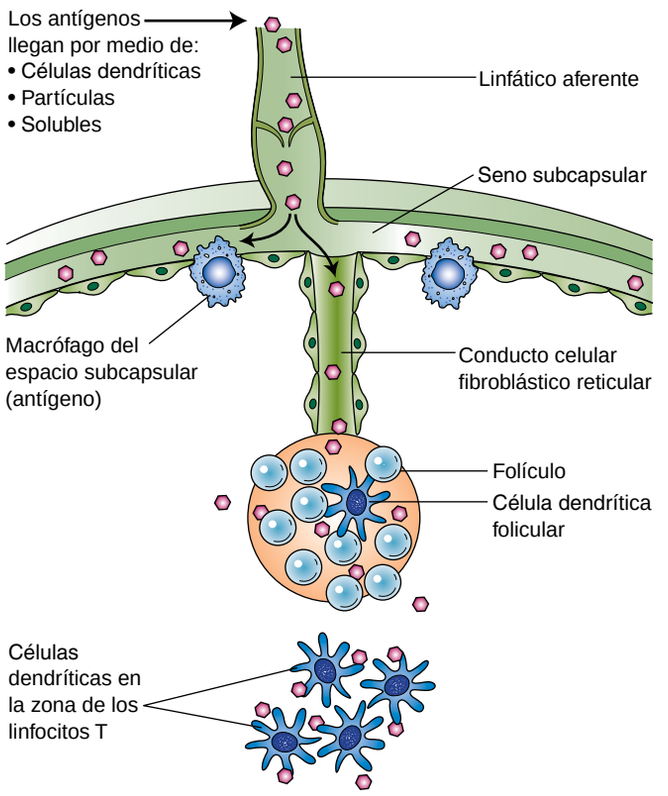



**FIGURA 4-6. Los antígenos potenciales (virus, partículas/moléculas de mayor peso molecular y moléculas de menor peso molecular) entran a los nódulos linfáticos a través de los vasos linfáticos aferentes.** La entrada se puede producir a través de las células dendríticas migratorias o como estructuras solubles libres. Dentro del seno subcapsular, las partículas/moléculas de mayor peso molecular son engullidas por las células dendríticas/macrófagos subcapsulares, mientras que las moléculas de menor peso molecular fluyen por los conductos celulares fibroblásticos reticulares (FRC) donde se encuentran los procesos de endocitosis de las células dendríticas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 138 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





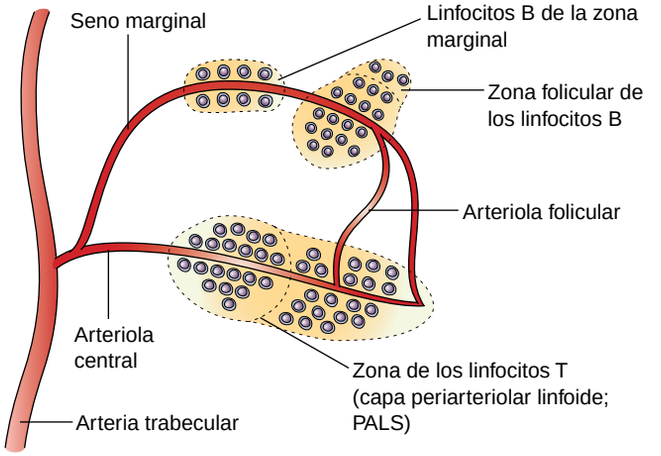



**FIGURA 4-7. La pulpa blanca esplénica incluye una funda de linfocitos T envuelta alrededor y a lo largo de la arteriola central, colecciones de linfocitos B en los alrededores y a lo largo de los senos marginales (linfocitos B de la zona marginal) y los agregados de linfocitos B foliculares.**

solubles transmitidas por ganglios, tales como virus intactos o partículas/moléculas de alto peso molecular, también entran en los nódulos linfáticos a través de los vasos linfáticos aferentes. Dentro del seno subcapsular, los virus, las partículas y las moléculas de alto peso molecular son engullidas por los macrófagos/células dendríticas que procesan y presentan el antígeno a los linfocitos B corticales que fabrican anticuerpos. Por último, las moléculas de menor peso molecular (que no pueden penetrar en el suelo impermeable del seno de los nódulos linfáticos) fluyen hacia unas estructuras tubulares denominadas conductos de las células fibroblásticas reticulares (FRC) donde se encuentran con procesos de las células dendríticas intercaladas entre las células FRC a lo largo de los conductos. Aquí, las moléculas son absorbidas, procesadas por las células dendríticas y presentadas a los linfocitos T (fig. 4-6). La estructura y función de los nódulos linfáticos permite la «clasificación» de los agentes/moléculas entrantes de una manera que optimiza la presentación de antígenos a cualquiera de los linfocitos B o T, que, a su vez, constituyen puntos de pivote clave para el desarrollo de la respuesta inmunitaria adaptativa.

### Bazo

El bazo inicia respuestas inmunitarias adaptativas a antígenos contenidos en la sangre y elimina los glóbulos rojos envejecidos y dañados, los complejos inmunitarios circulantes y los microbios opsonizados. Como lo demuestra el aumento de la susceptibilidad de los pacientes asplénicos a la infección por bacterias encapsuladas, el bazo es especialmente importante para el desarrollo de la inmunidad mediada por anticuerpos. La inducción de la inmunidad adaptativa en el bazo se produce en la pulpa blanca rica en linfocitos, mientras la remoción de partículas se produce dentro de la pulpa roja (fig. 4-7). Los agregados linfoides de la pulpa blanca se organizan en zonas ricas de linfocitos T y B de acuerdo con la célula estromal local y a la elaboración de las mismas quimiocinas por las CPA (CXCL13 para los linfocitos B, CCL19 y CCL21 para los linfocitos T) que dirigen la estructura análoga de los nódulos linfáticos. Las zonas periarteriolares de linfocitos T de la pulpa blanca del bazo contienen conductos de filtración revestidos de células parecidas a FRC. Los linfocitos B de la zona marginal tienen un repertorio de receptores de antígeno limitado, mientras que los linfocitos B foliculares poseen gran diversidad del receptor de anticuerpos. Las partículas transmitidas por la sangre (incluyendo microbios) pueden ser transportadas a los linfocitos B de la zona marginal a través de las células dendríticas plasmacitoides circulantes, y los antígenos solubles (particularmente polisacáridos) se pueden unir directamente a los macrófagos de la zona marginal y luego son comprometidos por los linfocitos B cercanos.

### Timo

El timo bilobulado se encuentra en el mediastino anterior antes de involucionar en la pubertad. Como se señaló anteriormente, el timo es el sitio de maduración de linfocitos T. Los lóbulos tímicos individuales se organizan en áreas corticales altamente celulares y áreas medulares menos celulares. Los linfocitos del timo (timocitos) proceden de la médula ósea como progenitores comprometidos con el desarrollo de linfocitos T. La maduración se produce cuando las células se filtran primero a través de la corteza y luego a la médula antes de su salida.

## Los anticuerpos y los receptores de linfocitos T median la inmunidad adaptativa

### Anticuerpos

La función de los anticuerpos fue reconocida hace más de un siglo, cuando el suero de animales previamente expuestos a la toxina diftérica específicamente atenuada protegió a animales sanos de las bacterias difteroides. Secretadas por las células plasmáticas y los linfocitos B, las moléculas de Ig solubles se unen a una amplia variedad de antígenos complementarios con un alto grado de especificidad y afinidad. Estos reconocen una variedad de moléculas biológicas (y no biológicas), incluyendo proteínas, carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos y otros. La porción de un antígeno que se une a una molécula de Ig se denomina «epítopo». Las interacciones antígeno-anticuerpo se diferencian de las interacciones TCR-antígeno porque en este último, con pocas excepciones, implican antígenos proteicos únicos y se producen en el contexto de la molécula CPH compatibilidad. Los diferentes isotipos de Ig presentan diferentes

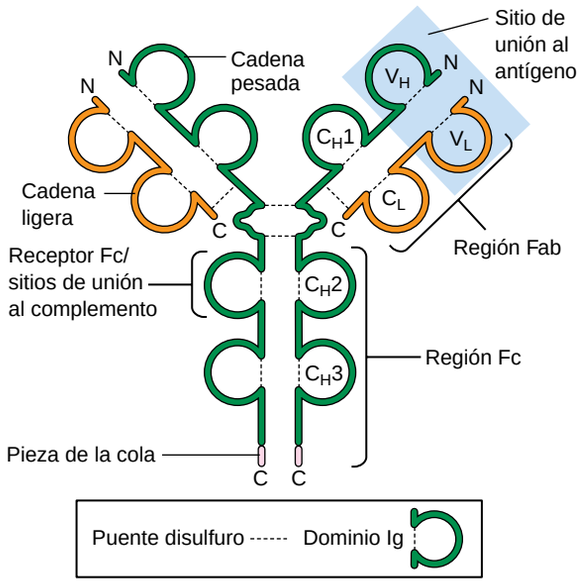



**FIGURA 4-8. Estructura esquemática de la molécula de inmunoglobulina (IgG).** Las moléculas de inmunoglobulina consisten en pares unidos por disulfuro de cadenas pesadas y cadenas ligeras. Los sitios de unión a antígeno (2 para IgG) se determinan por los dominios de Ig altamente variables VH y CH situados en las porciones N-terminal de la estructura. «Fab» se refiere a un fragmento de unión al antígeno y «Fc» se refiere a un fragmento cristalizable.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 139 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



**TABLA 4-3**
**ISOTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS Y FUNCIONES**

| Isotipo | Subtipos | Forma secretada | Funciones |
|---|---|---|---|
| IgG | IgG 1, 2, 3, 4 | Monómero | Fijación del complemento<br>Opsonización<br>CCDA<br>Neutralización |
| IgA | IgA 1, 2 | Dímero, monómero | Inmunidad mucosa |
| IgM | Ninguno | Pentámero | Linfocito B virgen<br>Fijación del complemento |
| IgE | Ninguno | Monómero | Hipersensibilidad inmediata |
| IgD | Ninguno | No secretada | Receptor de linfocito B virgen |

CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; Ig, inmunoglobulina.

funciones efectoras. Las Igs unidas a la membrana sirven como receptores que pueden mediar la activación de linfocitos B tras la unión del antígeno. Tanto las Ig secretadas como las de membrana constan de pares de cadenas ligeras y cadenas pesadas, que en conjunto forman los sitios de unión a antígeno (fig. 4-8). El repertorio individual de moléculas de Ig comprende una enorme variedad en la especificidad de unión al antígeno ($10^7$-$10^9$) y la afinidad de unión ($K_d = 10^{-7}$-$10^{-11}$ M). La amplia gama de especificidad está determinada por la hipervariabilidad de la secuencia de aminoácidos dentro de las llamadas regiones determinantes de complementariedad (CDR) de los dominios $V_L$ y $V_H$ de unión a los antígenos (fig. 4-8). El alto grado de variabilidad es posible a través de la recombinación somática altamente regulada y estereotipada de los segmentos de ADN de la línea germinal separados físicamente que codifican diferentes partes de los dominios variables. La variabilidad adicional se genera mediante la adición y/o deleción de nucleótidos en los sitios donde los segmentos de genes anteriormente mencionados se unen entre sí.

Los isotipos de IgG incluyen a IgG, IgA, IgM, IgE e IgD, y cada uno está determinado por sus segmentos de genes de la cadena pesada. Los anticuerpos también incluyen cadenas ligeras, ya sea κ o λ, que se determinan por segmentos de genes de cadena ligera (tabla 4-3). Las cadenas pesadas guían la función (y el isotipo) (tabla 4-3). El papel de los anticuerpos secretados (p. ej., fijación del complemento, unión al receptor Fc, etc.) está determinado por las interacciones de la región Fc (fig. 4-8).

Las moléculas de Ig se expresan por clonación. Es decir, un linfocito B o plasmático dado produce un conjunto idéntico de moléculas de inmunoglobulina intactas. Durante la respuesta inmunitaria humoral dependiente de los linfocitos T a los antígenos proteicos, las moléculas de anticuerpos de alta afinidad se pueden generar a través de la mutación somática de los genes de la región V en los linfocitos B estimulados por antígenos. Conforme la respuesta inmunitaria humoral evoluciona, subconjuntos de linfocitos B que se unen a un antígeno particular con alta afinidad proliferan y se diferencian en células plasmáticas. Por lo tanto, la selección posterior de los linfocitos B (a través de unión a antígeno) produce anticuerpos de alta afinidad. Este proceso resulta en una población de moléculas de anticuerpos que exhiben una afinidad promedio más alta con el tiempo. Este fenómeno se denomina «maduración de afinidad» y es importante en el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral eficaz.

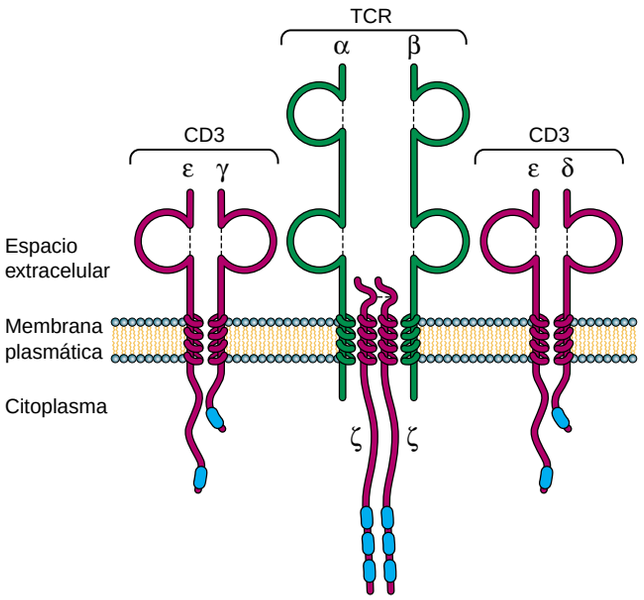



**FIGURA 4-9. El receptor de linfocitos T (TCR) consiste en cadenas α y β unidas de forma no covalente cada una de las cuales contiene un dominio transmembrana.** El complejo TCR incluye dos cadenas ζ y dos subunidades CD3 ε/γ y ε/δ. Los TCR reconocen al antígeno presentado en el contexto de la clase I de antígenos leucocitarios humanos (HLA) o clase II HLA.

## Linfocitos T

La mayoría de TCR consisten en cadenas α y β emparejadas que tienen cada una un dominio N-terminal variable (V), una región constante (C), una región transmembrana y un extremo C-terminal citosólico (fig. 4-9). Los TCR unen complejos péptido-CPH donde los dominios Vα y Vβ del TCR reconocen y se unen al péptido (antígeno), que encaja en la hendidura que une péptidos $\alpha_1/\alpha_2$ de las moléculas CPH clase I o la hendidura de unión $\alpha_1/\beta_1$ de moléculas CPH clase II (como se indicó anteriormente, los linfocitos T $CD4^+$ se unen al péptido procesado presentado por una CPA en el contexto de CPH de clase II y las células $CD8^+$ se unen al péptido superficial presentado por una célula diana en el contexto de CPH de clase I). A su vez, el **complejo TCR** se compone de las cadenas de TCR α y β, los cuales contribuyen al reconocimiento del antígeno y las cadenas de señalización CD3 γ, δ y ε, así como al homodímero ζ. El acoplamiento del complejo TCR conduce a la transducción de señales y la activación celular.

## Tráfico y recirculación de los linfocitos

Los segmentos del ADN que codifican los dominios que unen antígeno de los TCR y de la inmunoglobulina se reorganizan en las células en desarrollo T y B, respectivamente, para formar «nuevos» genes. A través de este proceso de combinación y de diversos mecanismos que generan diversidad, se origina un gran número de receptores de antígenos diferentes. Los adultos poseen alrededor de $10^{12}$ linfocitos, de los cuales sólo el 10 % está en la circulación en un momento dado. Pese al gran número de linfocitos, la cantidad de linfocitos que tienen cualquier receptor antigénico específico es relativamente pequeña. Además, las superficies corporales que sirven con frecuencia como portales para la entrada de invasores extraños son muy grandes o muy extensas (p. ej., la piel, 2 $m^2$; el sistema respiratorio, 100 $m^2$; el tubo digestivo, 400 $m^2$). El tráfico linfocítico es un aspecto necesario de la defensa del huésped debido a que permite que números relativamente pequeños de cualquier grupo de linfocitos específicos de antígeno se muevan a sitios de «necesidad». El tráfico linfocítico, que incluye la escala y la recirculación, ha

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 140 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





evolucionado para suministrar una distribución rápida, flexible y amplia de los linfocitos y un medio de focalizarse en los procesos inmunitarios específicos en lugares bastante escuetos (p. ej., la corteza del nódulo linfático). El tráfico linfocítico es un proceso de alto flujo por el cual los linfocitos individuales pasan a través de cada uno de los nódulos linfáticos, de promedio ¡una vez al día!

Después de completar el desarrollo inicial, los linfocitos vírgenes B y T circulan a través del sistema vascular hacia órganos y tejidos linfoides secundarios (p. ej., el bazo, los nódulos linfáticos y los tejidos linfoides relacionados con la mucosa [p. ej., las placas de Peyer]). El tráfico linfocítico a través de los nódulos linfáticos tiene lugar a través de vénulas poscapilares especializadas denominadas **vénulas endoteliales altas** debido a la forma cuboide alta de sus células endoteliales (fig. 4-6). Las vénulas endoteliales altas expresan moléculas de adherencia celular que participan en la unión de los linfocitos. La forma cuboide de las células de la vénula endotelial alta reduce las fuerzas de corte que produce el flujo y las conexiones intercelulares especializadas facilitan que los linfocitos salgan del espacio vascular. Los linfocitos que no encuentran sus antígenos afines a medida que se infiltran en los tejidos linfoides secundarios entran en la circulación a través de los vasos linfáticos eferentes y el conducto torácico. Los linfocitos vírgenes tienen una vida útil finita mantenida por señales mediadas por el receptor. Por ejemplo, los linfocitos B se enganchan a través de receptores de linfocitos B (Ig de superficie) y los receptores BAFF (BAFF es el factor de actividad de los linfocitos B, un miembro de la familia TNF).

En contraste, los linfocitos que hacen contacto con un antígeno dejan el tejido linfoide secundario, entran en la circulación a través de los vasos linfáticos y del conducto torácico y más tarde se unen a los tejidos periféricos preferenciales (p. ej., nódulos linfáticos o tejido linfoide relacionado con la mucosa), a partir de los cuales se había introducido el antígeno de activación. En consecuencia, existen cuando menos dos circuitos principales, que son el relacionado con el nódulo linfático y el relacionado con las mucosas. En el sistema relacionado con la mucosa, los linfocitos que no son vírgenes pueden distinguir entre el intestino, las vías respiratorias y las genitourinarias. La escala realizada por el linfocito (y del neutrófilo) en las áreas de inflamación se consigue por medio de diferentes conjuntos de moléculas de adherencia leucocíticas y de las células endoteliales (v. cap. 2). Las moléculas de adherencia mejor entendidas que intervienen en el tráfico de los linfocitos en el tejido linfoide incluyen las L-selectinas (en los linfocitos) y las adresinas de los nódulos linfáticos periféricos, las cuales sirven como lugares de fijación de los linfocitos. Entre otras, las adresinas incluyen el CD34, la podocalixina, la molécula 1 de adherencia celular a la adresina mucosa (MadCAM-1) y a la molécula de adherencia celular dependiente de la glucosilación (GlyCAM-1) y CD34.

## COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBLIDAD

El descubrimiento de que el suero de las mujeres multíparas y de los pacientes con múltiples transfusiones contiene anticuerpos contra leucocitos de sangre extraña condujo a la identificación de un sistema intrincado de proteínas superficiales celulares conocidas como **antígenos leucocíticos humanos** (HLA, *human leukocyte antigens*) debido a que se identificaron por primera vez en los leucocitos y se expresan en altas concentraciones en estas células.

Los HLA (también conocidos como antígenos de **histocompatibilidad** principal) ponen en juego muchas de las interacciones intercelulares fundamentales de las respuestas inmunitarias. Por el contrario, estos antígenos son los inmunógenos principales y por consiguiente los objetivos en las reacciones de rechazo al trasplante. El CPH incluye los antígenos de las clases I, II y III. Los antígenos de clase III representan a ciertos componentes del complemento y no son en sí antígenos de histocompatibilidad.

Las moléculas con una estructura similar a las moléculas de clase I y II del CPH «tradicional» se codifican fuera de la región específica del CPH en el brazo corto del cromosoma 6. De entre estas, CPH-1b y CD1d pueden activar los denominados linfocitos citolíticos naturales T. Estos últimos presentan características tanto de los de los linfocitos citolíticos naturales como de los linfocitos T. Las funciones de otras moléculas del CPH de clase I no tradicionales (p. ej., HLA-E, HLA-F y HLA-G) no se comprenden tan bien. Se cree que podrían regular la actividad del linfocito citolítico natural.

### Las moléculas del CPH de clase I son codificadas por las regiones A, B y C del CPH

El locus del CPH clase I (fig. 4-10) codifica moléculas de estructuras similares que se expresan en prácticamente todos los tejidos. Las moléculas de clase I son heterodímeros que constan de 44 kD y una molécula no polimórfica de 12 kD denominada $\beta_2$-microglobulina. Esta última carece de componente de la membrana y no se relaciona de manera covalente con la cadena pesada más grande. El polimorfismo estructural tiene lugar principalmente en los dominios extracelulares de la cadena α. *Los alelos del CPH-I se expresan de manera codominante*, por lo que los tejidos cuentan con antígenos de clase I heredados de cada padre. Los linfocitos T citotóxicos reconocen estos antígenos durante el rechazo al injerto o la muerte mediada por el linfocito T de las células huésped infectadas por virus en el contexto de histocompatibilidad.

### Las moléculas del CPH clase II se codifican en CPH-D

Múltiples locus de la región D de CPH codifican las moléculas de clase II: DP, DN, DM, DO, DQ y DR. Todas son moléculas estructuralmente similares y se expresan principalmente en las células accesorias que intervienen en la presentación del antígeno. Como se explicó antes, las principales CPA incluyen monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. Las moléculas de clase II, también denominadas antígenos «Ia» (relacionados con la inmunidad), son heterodímeros que consisten en dos cadenas de glucoproteínas transmembrana enlazadas de manera no covalente. La cadena α de 29 kD tiene dos enlaces disulfuro. La cadena β de 34 kD posee un solo enlace disulfuro; su dominio extracelular es el principal sitio de variabilidad de clase II. Como sucede con los antígenos de clase I, los alelos D se expresan de manera codominante.

La nomenclatura de los genes y antígenos del CPH fue revisada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010, para permitir designaciones de alta resolución. Por ejemplo, el que antes era HLA B27 se convirtió en B*2701-2725, donde B*2701, B*2702, etc., implican 25 moléculas diferentes de B27.

## MECANISMOS EFECTORES DE CÉLULAS INMUNITARIAS

### Inmunidad mediada por células

La inmunidad celular abarca las respuestas de adaptación provocadas por microorganismos dentro de las células huésped. Estas respuestas están mediadas por los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$. Las células $CD4^+$ Th17 reconocen antígenos microbianos y, a su vez secretan citocinas (interferón γ) que activan los macrófagos. Los macrófagos activados ingieren microorganismos y matan a través de una serie de reacciones químicas que involucran enzimas e intermediarios reactivos de oxígeno y nitrógeno. Los linfocitos $T_H2$ $CD4^+$ reconocen antígenos microbianos (y otros) y promueven la diferenciación de linfocitos B y la producción de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 141 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



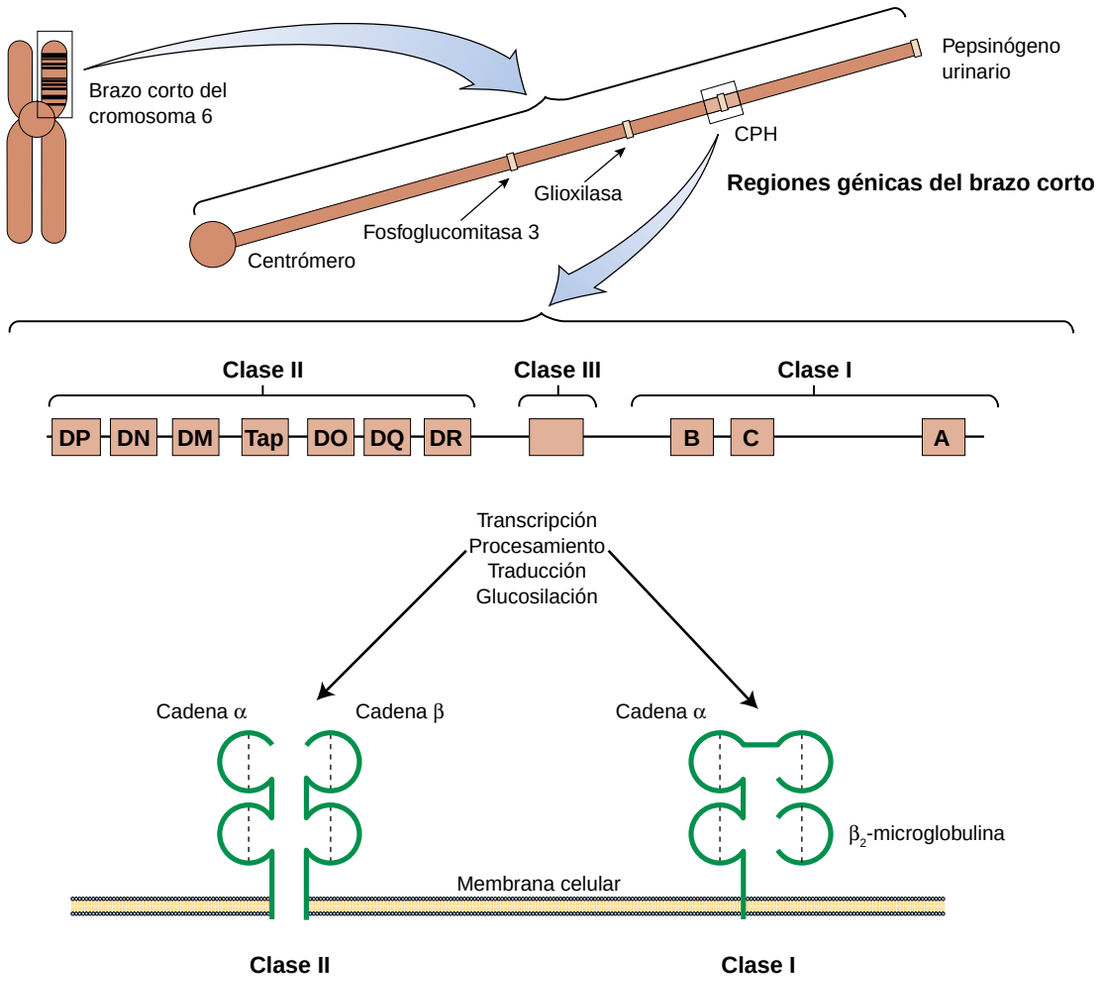



**FIGURA 4-10. Los altamente polimórficos loci que codifican los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad se localizan en el brazo corto del cromosoma 6.** Las moléculas de clase I y clase II muestran estructuras diferentes, pero cada una participa en interacciones intercelulares fundamentales por su importancia. Los genes de clase III codifican algunos componentes del complemento que no son en realidad antígenos de histocompatibilidad.

inmunoglobulina, el cambio de isotipo de inmunoglobulina y la producción de IgE. Finalmente, las células $CD4^+$ Th17 inducen una respuesta neutrófila con lo que los neutrófilos matan a los microorganismos por fagocitosis, digestión enzimática y especies reactivas de oxígeno. Los linfocitos T citotóxicas $CD8^+$ (CTL, *cytotoxic T cell*) matan a las células diana huésped que expresan el antígeno extraño superficial (en el contexto de MHC I). La destrucción mediada por CTL se produce a través de la vía de perforina/granzima y/o a través de la producción de IFN-γ y la activación posterior de los macrófagos (v. más arriba).

### Inmunidad humoral

Los anticuerpos producidos por los linfocitos B y células plasmáticas son parte integral de la rama efectora de la inmunidad humoral. Los anticuerpos presentan grados muy altos de especificidad de antígeno y afinidad para la unión. Como se ha indicado, los diferentes isotipos de inmunoglobulinas determinan la función efectora (tabla 4-3). Las funciones efectoras de la inmunoglobulina incluyen el bloqueo estérico (p. ej., el anticuerpo de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 impide la unión a moléculas de CD4 en los linfocitos T), la unión y la depuración mediada por Fc por el sistema de fagocitos mononucleares, la unión y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo mediada por Fc, la unión a Fc y la activación celular (p. ej., el anticuerpo IgE se une fuertemente a la mayoría de las células a través del receptor de Fcε) y la activación de mastocitos provocada por la unión de alérgenos a IgE citofílico y la fijación del complemento mediada por inmunoglobulina/anticuerpos. La IgM pentavalente y moléculas de IgG adecuadamente espaciadas (subclases de IgG 1, 2 y 3) se unen de forma efectiva a C1qrs (fix), conduciendo a la activación de la cascada clásica del complemento y a la generación de sus mediadores proinflamatorios concomitantes (p. ej., C3a, C3b, C5a, complejo de ataque de membrana).

## RESPUESTAS INMUNITARIAS INTEGRADAS

### Interacciones de los linfocitos T

Los linfocitos T reconocen antígenos específicos, generalmente proteínas o haptenos unidos a proteínas. Estos se someten a una serie de sucesos de activación cuando hacen contacto mediante el TCR con CPA histocompatibles (es decir, compatibles con CPH). Las señales exógenas son liberadas por citocinas. Los subgrupos de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ exhiben una variedad de funciones reguladoras y efectoras. Las funciones reguladoras incluyen el aumento de la inhibición de respuestas inmunitarias, habitualmente mediante la secreción de citocinas específicas colaboradoras o inhibidoras. Las funciones efectoras incluyen la secreción de citocinas proinflamatorias y la muerte de células que expresan antígenos de membrana extraños o alterados.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 142 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





Los linfocitos T $CD4^+$ y quizá las células $CD8^+$ pueden distinguirse adicionalmente por los tipos de citocinas que producen. El tipo 1 colaborador, o «Th1», consiste en células que producen IFN-γ e IL-2, mientras que las células colaboradoras de tipo 2, o «Th2», secretan IL-4, IL-5 e IL-10. Los linfocitos Th1 se han relacionado con fenómenos de mediación celular y los linfocitos Th2 con las respuestas alérgicas. En general, los linfocitos T $CD4^+$ promueven las respuestas por anticuerpo e inflamatoria. Las células $CD8^+$ ejercen de manera notable funciones inhibidora y citotóxica. Las células inhibidoras inhiben la fase de activación de las respuestas inmunitarias; las células citotóxicas pueden matar células objetivo que expresan antígenos específicos. Sin embargo, hay cierta superposición, ya que las células $CD8^+$ secretan citocinas colaboradoras y los linfocitos Th1 y Th2 $CD4^+$ despliegan inhibición reguladora cruzada.

Un aspecto clave del reconocimiento del antígeno que lleva a cabo el linfocito T es el requerimiento de que el antígeno se presente sobre la superficie de otras células en asociación con una proteína de membrana histocompatible (figs. 4-5, 4-9 y 4-10). Como se ha señalado, los linfocitos T tienen complejos receptores de membrana (TCR α/β más moléculas accesorias CD3) sobre sus superficies (figs. 4-5 y 4-9). Para las respuestas inmunitarias máximas, el complejo TCR-CD3 debe interactuar con un antígeno extraño en el contexto de la histocompatibilidad intercelular. Los antígenos también pueden ser presentados a los linfocitos T por células que «no presentan» antígenos, pero que en su reemplazo expresan en la superficie una proteína propia alterada o una proteína extraña asociada a una molécula de histocompatibilidad apropiada.

Las células $CD8^+$ (linfocitos T citotóxicos) reconocen antígenos junto con las moléculas del HLA de clase I, mientras que las células $CD4^+$ (linfocitos T colaboradores) reconocen antígenos junto con las moléculas de clase II. Las moléculas de membrana CD4 y CD8 de los linfocitos T α/β ayudan a estabilizar las interacciones de unión. Los linfocitos T γ/δ también pueden adquirir CD8 fuera del timo y en consecuencia usar antígenos de clase I para unir células objetivo. Las moléculas extrañas de clase I y II, que no son histocompatibles con las del huésped (p. ej., los antígenos de histocompatibilidad trasplantados), son en sí mismas inmunógenos potentes que pueden ser reconocidos por los linfocitos T del huésped. *A ello se debe que el trasplante hístico óptimo requiere que los HLA del donante y el receptor sean compatibles.* Además de la unión de péptidos extraños presentados por las moléculas del CPH al complejo del TCR, deben ocurrir muchas otras interacciones entre el ligando y el receptor para activar al máximo los linfocitos. Un linfocito T $CD4^+$ se convierte en una célula efectora activada cuando es estimulada a través del complejo del TCR y de receptores «accesorios» (CD28 y la línea linfoide citotóxica [CTLL]-4), la cual acopla moléculas coestimulantes (p. ej., CD80 [B-7.1] y CD86 [B-7.2]). A su vez, un linfocito T colaborador activado reconoce a un linfocito B específico de antígeno a través de su receptor. El linfocito T colaborador proporciona entonces señales coestimulantes y reguladoras, como el ligando CD40 y las citocinas «colaboradoras» (p. ej., IL-4, IL-5).

### Interacciones de los linfocitos B

Los linfocitos B maduros existen en primer lugar en estado de reposo, en espera de su activación por antígenos extraños. La activación requiere uniones entrecruzadas de los receptores de inmunoglobulina de la membrana por los antígenos presentados por células accesorias e interacciones con las moléculas de la membrana de los linfocitos T colaboradores a través de un mecanismo denominado ayuda entre linfocitos T y linfocitos B afines. El estímulo inicial conduce a la proliferación y expansión clonal del linfocito B, un proceso que amplifican las citocinas de las células accesorias y los linfocitos T. Si no reciben suficientes señales adicionales, los linfocitos B proliferantes retornan al estado de reposo y entran en el fondo común de células de memoria. Estos hechos acontecen en gran medida en los tejidos linfoides. La proliferación de linfocitos B puede verse como centros germinales, dentro de los cuales los linfocitos B se someten a reordenamientos adicionales de los genes somáticos, para generar células que producen los diversos isotipos y subclases de inmunoglobulinas (tabla 4-3). Los linfocitos T también influyen en la diferenciación del linfocito B. En presencia de un antígeno, los linfocitos T producen citocinas colaboradoras que estimulan el desplazamiento del isotipo o inducen la proliferación de poblaciones de isotipo ya deprimidas. Por ejemplo, la IL-4 provoca el desplazamiento al isotipo IgE.

La etapa final de la diferenciación del linfocito B en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos requiere la exposición a productos adicionales de los linfocitos T (p. ej., IL-5, IL-6), en especial en el caso de antígenos proteínicos. Sin embargo, algunos agentes polivalentes provocan la proliferación y diferenciación del linfocito B en células plasmáticas de manera directa, prescindiendo de los requerimientos de los factores de crecimiento y diferenciación del linfocito B. Tales agentes se llaman *activadores policlonales del linfocito B* debido a que no interactúan con los lugares de unión de antígeno; no son antígenos específicos. Ejemplos de activadores policlonales del linfocito B son ciertos productos bacterianos (lipopolisacárido, proteína estafilocócica A) y ciertos virus (virus de Epstein-Barr [VEB], citomegalovirus [CMV]).

El tipo predominante de inmunoglobulina producida durante una respuesta inmunitaria cambia con la edad. Los recién nacidos tienden a producir principalmente IgM. En contraste, los niños mayores y los adultos producen de manera inicial IgM después de un desafío antigénico, pero cambian con rapidez a la síntesis de IgG.

## LESIÓN HÍSTICA DE MEDIACIÓN INMUNITARIA

Hay muchas enfermedades en las que una respuesta inflamatoria desencadenada por el sistema inmunitario ataca a los propios tejidos del cuerpo. Una gran diversidad de sustancias extrañas (p. ej., polvo, polen, virus, bacterias) pueden provocar respuestas protectoras. En determinadas situaciones, los efectos protectores de una respuesta inmunitaria dan origen a efectos dañinos relacionados con un espectro amplio de lesiones, que van desde malestar temporal a lesiones sustanciales. Por ejemplo, en el proceso de ingesta y destrucción bacteriana, las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) causan con frecuencia daño en los tejidos circundantes. Una respuesta inmunitaria que produce lesión hística o una enfermedad se denomina de forma amplia reacción de **hipersensibilidad.** Muchas enfermedades se categorizan como trastornos inmunitarios o afecciones de mediación inmunitaria, en las cuales una respuesta inmunitaria a un antígeno extraño o propio causa lesión. Las enfermedades inmunitarias o de hipersensibilidad son frecuentes e incluyen manifestaciones como las ronchas (urticaria), asma, fiebre del heno, hepatitis, glomerulonefritis y artritis.

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican de acuerdo con el tipo de mecanismo inmunitario (tabla 4-4). Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, II y III requieren de anticuerpos específicos contra el antígeno exógeno (extraño) o endógeno (propio). Una excepción la representa un subgrupo de reacciones de tipo I. El isotipo de anticuerpo influencia el mecanismo de lesión hística.

- **Reacciones de tipo I o hipersensibilidad de tipo inmediato:** el anticuerpo IgE se forma y une a receptores de alta afinidad de los mastocitos y los basófilos a través de sus dominios Fc. La unión subsiguiente del antígeno y el entrecruzamiento del IgE desencadena la liberación rápida (inmediata) de productos desde estas células, que llevan a las manifestaciones

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 143 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



**TABLA 4-4**
**CLASIFICACIÓN MODIFICADA DE GELL Y DE COOMBS DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

| Tipo | Mecanismo | Ejemplos |
|---|---|---|
| Tipo I (tipo anafiláctico): hipersensibilidad inmediata | Activación y desgranulación del mastocito mediadas por el anticuerpo IgE<br>No mediada por la IgE | Fiebre del heno, asma, urticaria, anafilaxia<br>Urticaria física |
| Tipo II (tipo citotóxico): anticuerpos citotóxicos | Anticuerpos citotóxicos (IgG, IgM) formados contra antígenos de la superficie celular; el complemento suele participar<br>Anticuerpos que no son citotóxicos contra receptores de la superficie celular | Anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedad de Goodpasture<br>Enfermedad de Graves |
| Tipo III (tipo de complejo inmunitario): enfermedad por complejos inmunitarios | Anticuerpos (IgG, IgM, IgA) formados contra antígenos exógenos o endógenos; habitualmente intervienen el complemento y los leucocitos (neutrófilos, macrófagos) | Enfermedades autoinmunitarias (LES, artritis reumatoide), muchos tipos de glomerulonefritis |
| Tipo IV (de tipo celular): hipersensibilidad de tipo tardío | Células mononucleares (linfocitos T, macrófagos) con producción de interleucina y linfocina | Enfermedad granulomatosa (tuberculosis), reacciones cutáneas tardías (hiedra venenosa) |

Ig, inmunoglobulina; LES, lupus eritematoso sistémico.

características de tales enfermedades como urticaria, asma y anafilaxia.

- **Reacciones de hipersensibilidad de tipo II:** el anticuerpo IgG o IgM se forma contra el antígeno, por lo general una proteína de la superficie celular. Menos comúnmente, el antígeno es un componente estructural intrínseco de la matriz extracelular (p. ej., una parte de la membrana basal). Tal acoplamiento entre un antígeno y un anticuerpo activa el complemento, que a su vez lisa la célula (citotoxicidad) o daña la matriz extracelular. En algunas reacciones de tipo II, se producen otros efectos mediados por anticuerpos.
- **Reacciones de hipersensibilidad de tipo III:** el anticuerpo responsable de la lesión hística suele ser también la IgM o la IgG, pero el mecanismo de la lesión hística difiere. El antígeno circula en el compartimento vascular hasta que el anticuerpo lo une. El complejo inmunitario resultante se deposita en un tejido donde la activación del complemento produce el reclutamiento leucocitario, que media la lesión hística. En algunas reacciones de tipo III, el anticuerpo une al antígeno in situ.
- **Reacciones de tipo IV o reacciones de hipersensibilidad media por célula** o **de tipo tardío:** la activación de los linfocitos T por parte del antígeno, que por lo regular cuenta con la ayuda de los macrófagos, causa la liberación de productos por parte de estas células, lo que conduce a lesión hística.

Muchas enfermedades inmunitarias están mediadas por más de un tipo de reacción de hipersensibilidad. Por ejemplo, en la neumonitis por hipersensibilidad, la lesión pulmonar por la inhalación de antígenos fúngicos involucra a las reacciones de tipo I, III y IV.

## Reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE (tipo I)

La hipersensibilidad de tipo inmediato conlleva reacciones localizadas o generalizadas que se producen inmediatamente después (en unos pocos minutos) de exponerse a un antígeno o «alérgeno» al cual la persona estaba sensibilizada. Las manifestaciones clínicas de la reacción dependen del lugar de exposición al antígeno y de la extensión de la sensibilización. Por ejemplo, cuando una reacción afecta a la piel, las reacciones locales características son «roncha y enrojecimiento», o urticaria. Cuando se ven afectadas la conjuntiva y las vías respiratorias altas, se producen el estornudo y la conjuntivitis y se habla de fiebre del heno (rinitis alérgica). Esta es una forma más generalizada y grave de reacción de hipersensibilidad inmediata que se acompaña de broncoconstricción, obstrucción de la vía aérea e insuficiencia circulatoria, como se ve en el shock anafiláctico. Hay un grado alto de variabilidad determinada genéticamente en la susceptibilidad a las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, y se dice que los individuos particularmente susceptibles son «atópicos».

Las reacciones de tipo I suelen caracterizarse por anticuerpos IgE producidos por $CD4^+$, un mecanismo dependiente de los linfocitos T Th2 que se une con avidez a los receptores Fc-ε de los mastocitos y los basófilos. La alta avidez ($K_d = 10^{-15}$ M) de la unión de la IgE ha hecho que se estableciera el término anticuerpo **citofílico.** Cuando se expone a un alérgeno específico que provoca la generación de IgE, una persona se sensibiliza; las exposiciones subsecuentes a tal alérgeno o a un epítopo de reacción cruzada provoca reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Después de que se provoca la producción de IgE, la exposición repetida al mismo antígeno causa de manera típica anticuerpos IgE adicionales, más que anticuerpos de otras clases.

La IgE puede persistir durante años unida a los receptores de los mastocitos y los basófilos. En las exposiciones subsiguientes, el reconocimiento del antígeno o alérgeno soluble por la IgE acoplada a la superficie del receptor Fc-ε activa el mastocito o el basófilo. Los mediadores inflamatorios que se liberan originan las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Como se muestra en la figura 4-11, el antígeno (alérgeno) se une a la región Fab del anticuerpo IgE. Para activar la célula, el antígeno debe entrecruzarse con al menos dos moléculas del anticuerpo IgE adyacentes.

Los mastocitos y los basófilos también pueden ser activados por agentes que no son anticuerpos. Por ejemplo, algunos individuos pueden desarrollar urticaria después de exponerse a un cubo de hielo (urticaria física) o presión (dermografismo). Los péptidos anafilotóxicos derivados del complemento, C3a y C5a, pueden estimular directamente los mastocitos mediante un proceso diferente en el que interviene un receptor (fig. 4-11). Estos sucesos activadores de las células liberan constituyentes de los gránulos almacenados y provocan la síntesis y liberación rápida de otros mediadores. Algunos compuestos como la melitina (del veneno de la abeja) y algunos fármacos (p. ej., la morfina) activan los mastocitos directamente.

Independientemente de cómo se inicie la activación del mastocito, un aumento del calcio citosólico libre activa el aumento del 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), la activación de varias vías metabólicas del mastocito y la secreción subsiguiente de productos preformados y de reciente síntesis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 144 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





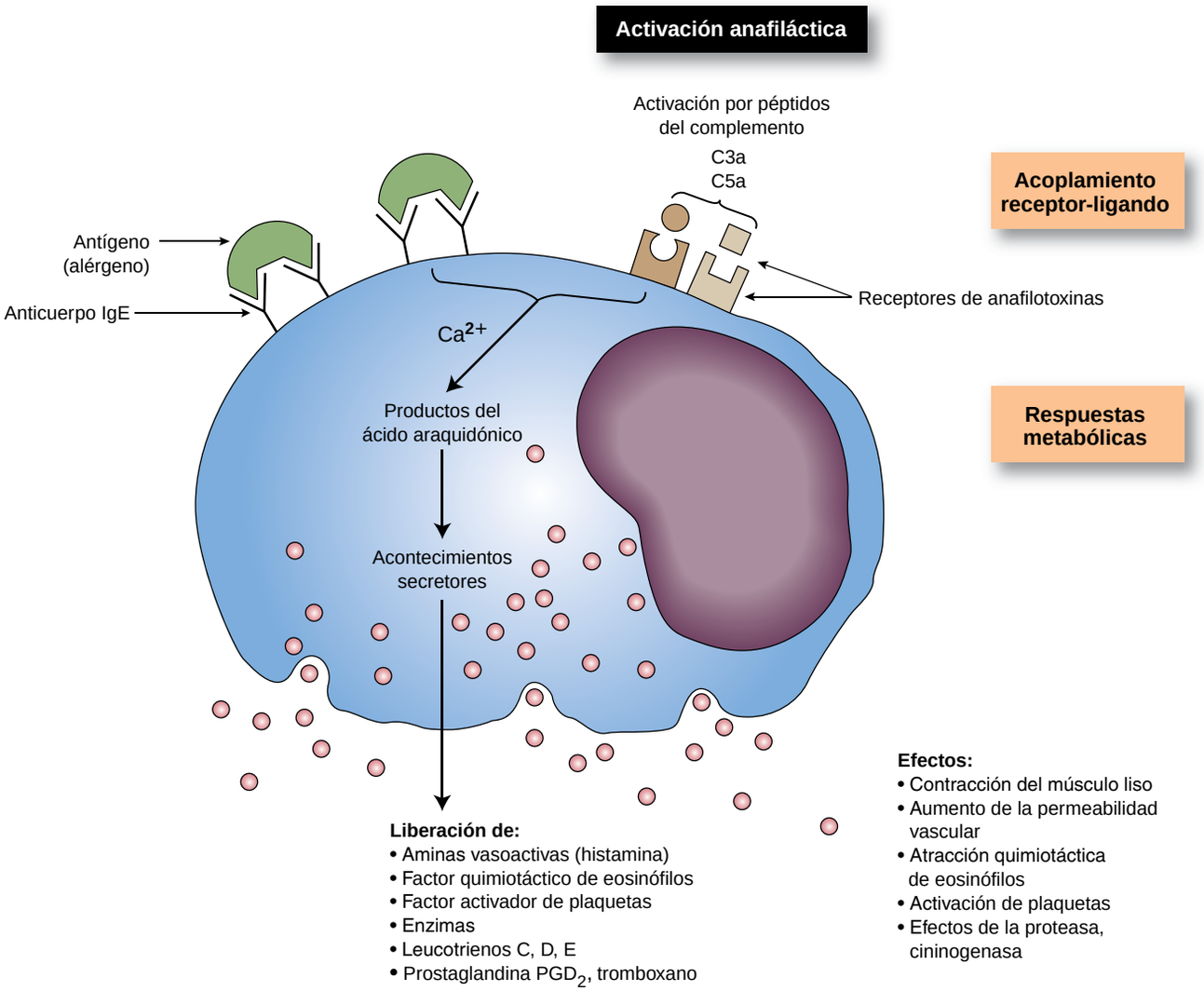



**FIGURA 4-11. En una reacción de hipersensibilidad de tipo I, el alérgeno se une a las superficies citófilas del anticuerpo IgE sobre el mastocito o los basófilos y desencadena la activación celular y la liberación de una cascada de mediadores proinflamatorios.** Los mastocitos y los basófilos también pueden ser activados por anafilotoxinas como C3a y C5a, además de algunos estímulos físicos (p. ej., el frío). Estos mediadores causan la contracción del músculo liso, la formación de edema y el reclutamiento de eosinófilos. $Ca^{2+}$, ion calcio; Ig, immunoglobulina; $PGD_2$, prostaglandina $D_2$.

Almacenados en forma de gránulos, los mediadores son liberados en cuestión de minutos y actúan rápidamente. De los constituyentes granulares que se enumeran en la figura 4-11, la histamina es de particular importancia. Provoca la contracción del músculo liso vascular y extravascular, causa dilatación microvascular e incrementa la permeabilidad de las vénulas. Estos efectos son mediados en gran medida a través de los receptores $H_1$ de la histamina. La histamina también aumenta la secreción de ácido gástrico a través de sus receptores $H_2$ y provoca la reacción de roncha y enrojecimiento de la piel. En los pulmones, esto causa manifestaciones tempranas de hipersensibilidad inmediata, entre las que se incluyen el broncoespasmo, la congestión vascular y el edema. Otros productos preformados que se liberan de los gránulos de los mastocitos incluyen la heparina, una serie de proteasas neutrales (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa e hidrolasas ácidas) y dos factores quimiotácticos, del neutrófilo y del eosinófilo. Este último es el responsable de la acumulación de eosinófilos, un signo característico de la hipersensibilidad inmediata. La síntesis y secreción de citocinas por los mastocitos, por otras células inflamatorias reclutadas e incluso por células nativas (p. ej., del epitelio) son importantes en la llamada reacción «tardía» de la hipersensibilidad inmediata. Las respuestas de la fase tardía duran habitualmente de 2-24 h, están marcadas por un infiltrado inflamatorio mixto y son mediadas por muchas citocinas entre las que se incluyen IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y las proteínas inflamatorias del macrófago (MIP, *macrophage inflammatory protein*)-1 α y MIP-1 β.

La activación de los mastocitos también incrementa la síntesis de productos de la vía del ácido araquidónico, que se forman después de la activación de la fosfolipasa $A_2$. También se generan productos de la ciclooxigenasa (prostaglandinas $D_2$, $E_2$ y $F_2$ y tromboxano) y de la lipooxigenasa (leucotrienos $B_4$, $C_4$, $D_4$, $E_4$). Los derivados del ácido araquidónico, generados por una variedad de otros tipos celulares, provocan la contracción del músculo liso, vasodilatación y edema. Los leucotrienos $C_4$, $D_4$ y $E_4$, que antes se conocían como «sustancias de reacción lenta de la anafilaxia», son importantes en la fase de broncoconstricción retardada de la anafilaxia. El leucotrieno $B_4$ es un factor quimiotáctico potente de los neutrófilos, macrófagos y eosinófilos.

Otro mediador inflamatorio que sintetizan los mastocitos es el **factor de activación plaquetaria** (PAF), un derivado lipídico de los fosfolípidos de la membrana. El PAF es un potente

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 145 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



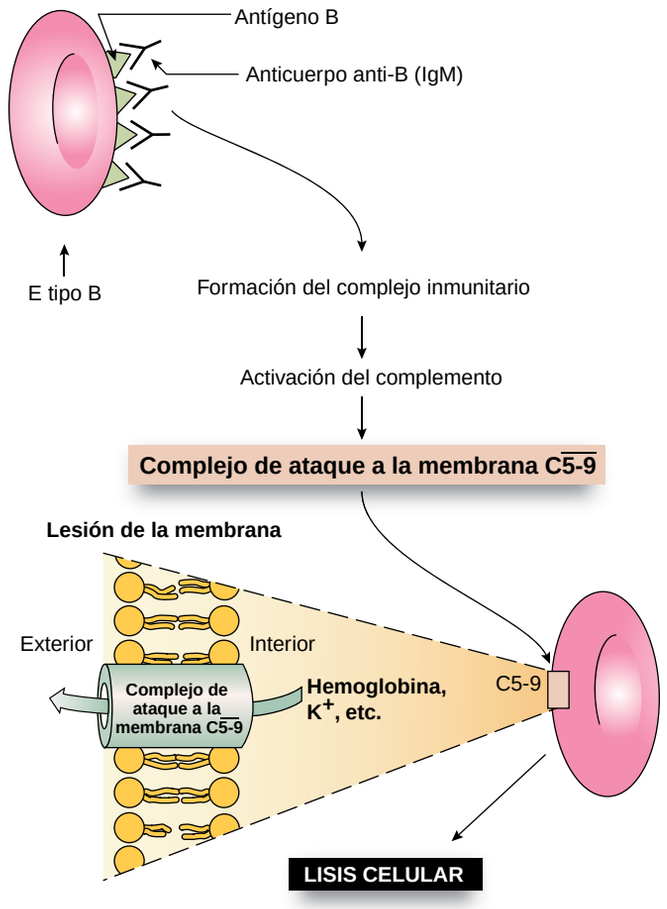



**FIGURA 4-12. En una reacción de hipersensibilidad de tipo II, la unión de los anticuerpos IgG o IgM a un antígeno inmovilizado promueve la fijación del complemento.** La activación del complemento conduce a la amplificación de la respuesta inflamatoria y a la lisis celular mediada por el complejo de ataque a la membrana (CAM). Ig, inmunoglobulina; $K^+$, ion potasio; E, eritrocitos.

inductor de la agregación plaquetaria y de la liberación de aminas vasoactivas, así como una potente quimiotaxina de los neutrófilos. El PAF puede activar todos los tipos de células fagocíticas.

Los linfocitos T activados, específicamente los linfocitos T Th2, producen citocinas que desempeñan importantes funciones en las respuestas alérgicas. Este subconjunto produce IL-4, IL-5 e IL-13, que aumentan la producción de IgE e incrementan el número de mastocitos y eosinófilos. En personas proclives a la alergia, una respuesta similar tiene lugar a través de clones del linfocito T que producen IL-4, IL-6 e IL-12, cuyas concentraciones también están aumentadas en los individuos alérgicos. Estas personas presentan asimismo valores reducidos de IFN-γ, el cual inhibe el desarrollo de los clones de Th2 y la producción subsiguiente de IgE.

En resumen, las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (inmediatas) se caracterizan por un anticuerpo citófilo específico (IgE) que se une a receptores de alta afinidad Fc-ε que se encuentran en los basófilos y en los mastocitos y reacciona con un antígeno específico (alérgeno). Los mastocitos y los basófilos activados liberan productos preformados (gránulos) y sintetizan mediadores que causan las manifestaciones clásicas de la hipersensibilidad inmediata y la reacción de fase tardía.

## Reacciones de hipersensibilidad mediadas por anticuerpos no-IgE (tipo II)

La IgG y la IgM median típicamente las reacciones de tipo II. Estos isotipos de Ig activan el complemento a través de sus dominios Fc. Existen numerosos mecanismos de lesión hística dependientes de anticuerpos. El modelo prototipo de la citotoxicidad eritrocítica mediada por anticuerpos se ilustra en la figura 4-12. Los anticuerpos IgM o IgG se unen a un antígeno en la membrana del eritrocito. Con densidad suficiente, la inmunoglobulina unida fija complemento a través de C1q y de la vía clásica (v. cap. 2). El complemento activado puede destruir las células objetivo directamente a través de los complejos del complemento C5b-9 (fig. 4-12). Este complejo, denominado **complejo de ataque a la membrana,** se inserta como las duelas de un barril dentro de la membrana plasmática y forma orificios o canales iónicos que destruyen la permeabilidad de la barrera y causan la lisis celular. Este tipo de lisis celular se ejemplifica por ciertos tipos de anemias hemolíticas autoinmunitarias que se desarrollan a partir del ataque de los anticuerpos contra los antígenos eritrocíticos de los grupos sanguíneos. En algunas reacciones a la transfusión que derivan de las incompatibilidades mayores entre los grupos sanguíneos, la hemólisis se produce a través de la activación del complemento.

El complemento y las moléculas de anticuerpo también pueden destruir una célula objetivo mediante **opsonización.** Las células objetivo recubiertas (opsonizadas) con inmunoglobulina y/o moléculas C3b son unidas por fagocitos que expresan receptores Fc o C3b. La activación del complemento cerca de la superficie de la célula objetivo conduce a la formación y unión

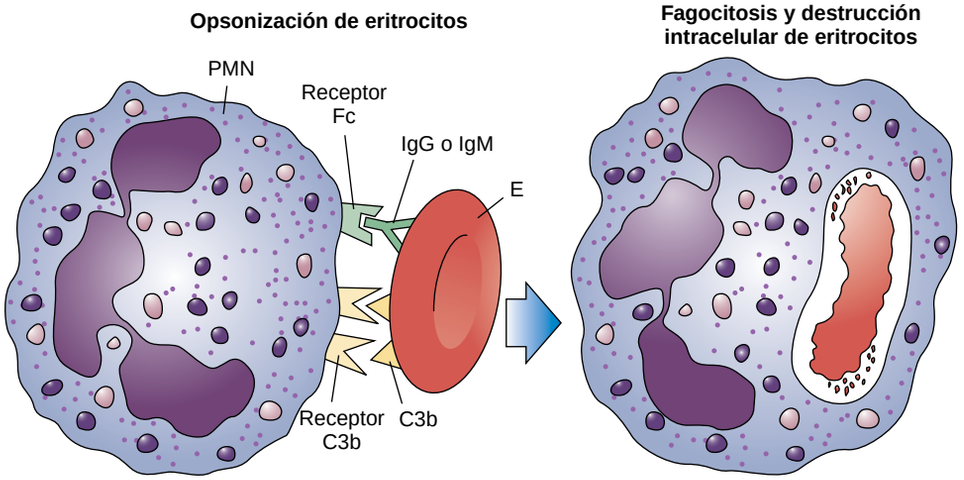



**FIGURA 4-13. En una reacción de hipersensibilidad de tipo II, la opsonización por anticuerpos o complemento lleva a la fagocitosis a través de los receptores Fc o C3b, respectivamente.** E, eritrocitos; Ig, inmunoglobulina; PMN, neutrófilo polimorfonuclear.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 146 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





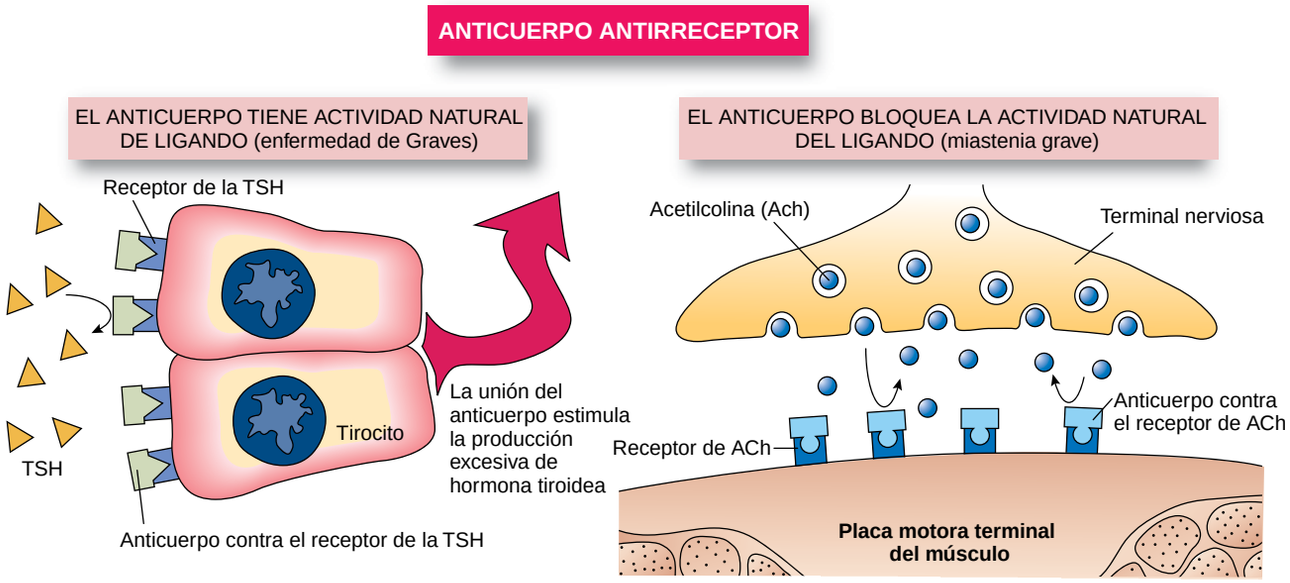



**FIGURA 4-14. En una reacción de hipersensibilidad de tipo II, los anticuerpos se unen a un receptor de la superficie celular e inducen la activación (por ejemplo, receptores de la hormona estimulante de la tiroides [TSH] en la enfermedad de Graves) o la inhibición/destrucción (por ejemplo, receptores de la acetilcolina en la miastenia grave).**

covalente de C3b (fig. 4-13). Muchas células fagocíticas, entre las que se incluyen los neutrófilos y los macrófagos, expresan receptores Fc y C3b en sus membranas celulares. Mediante la unión a su receptor, la inmunoglobulina o el C3b enlazan las células objetivo y efectora (fagocítica), y por tanto incrementan la fagocitosis y la destrucción intracelular subsiguiente de la célula recubierta por anticuerpo o complemento.

Algunas reacciones a transfusión, las anemias hemolíticas autoinmunitarias y algunas reacciones farmacológicas se producen a través de la opsonización mediada por anticuerpo y complemento.

**La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo** no requiere complemento, pero en su lugar incluye leucocitos citolíticos que atacan a las células objetivo recubiertas de anticuerpo después de unirse a ellas mediante los receptores Fc. Las células fagocíticas y los linfocitos citolíticos naturales pueden actuar como células efectoras de las CPA. Las células efectoras

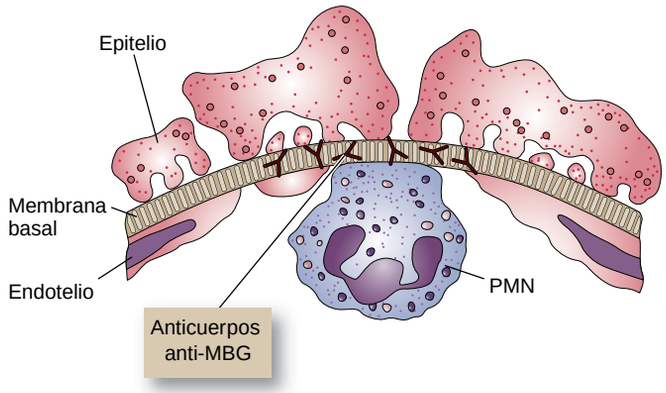



**FIGURA 4-15. El síndrome de Goodpasture se caracteriza por una reacción de hipersensibilidad tipo II en la que el anticuerpo se une a un antígeno estructural, activa el sistema de complemento y conduce al reclutamiento de las células inflamatorias que pueden dañar los tejidos. Varios péptidos derivados del complemento (p. ej., C5a) son factores quimiotácticos potentes.** MBG, membrana basal glomerular; PMN, leucocitos polimorfonucleares.

sintetizan homólogos de las proteínas terminales del complemento (es decir, perforinas), las cuales participan en acontecimientos citotóxicos (v. la explicación precedente acerca de los linfocitos citolíticos naturales). *Sólo rara vez un único anticuerpo es directamente citotóxico.* En casos que incluyen células linfoides principalmente, se activa la apoptosis. Las CPA también pueden implicarse en la patogenia de algunas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., tiroiditis autoinmunitaria).

En algunas reacciones de tipo II, el anticuerpo se une a un receptor específico de la célula objetivo que no conduce a la muerte celular, pero en lugar de eso provoca un cambio en la función. Por ejemplo, en la enfermedad de Graves y la miastenia grave, los autoanticuerpos contra los receptores hormonales de la superficie celular y los receptores de los neurotransmisores postsinápticos, respectivamente (fig. 4-14), pueden activar o inhibir la activación de las células que poseen tales receptores (v. a continuación). En la enfermedad de Graves, los autoanticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) provocan la producción de tiroxina, lo que da lugar a tirotoxicosis. En la miastenia grave, los autoanticuerpos contra los receptores de la acetilcolina en las membranas postsinápticas bloquean la unión de la acetilcolina y/o participan en la internalización o destrucción de los receptores, por lo que evitan en consecuencia la transmisión sináptica eficiente. Los pacientes con miastenia grave sufren de debilidad muscular.

Algunas reacciones de hipersensibilidad de tipo II resultan del anticuerpo contra un componente del tejido conjuntivo estructural. Los ejemplos clásicos son el síndrome de Goodpasture y las enfermedades ampollosas de la piel, pénfigo y penfigoide. En estos trastornos, el anticuerpo circulante se une a antígenos del tejido conjuntivo intrínseco y provoca una respuesta inflamatoria local destructiva. En el síndrome de Goodpasture, el anticuerpo se une al dominio no colagenoso del colágeno de tipo IV, el cual es un componente estructural mayor de las membranas basales pulmonar y glomerular (fig. 4-15). La activación local del complemento deriva en quimiotaxis y activación de neutrófilos, lesión hística y hemorragia pulmonar y glomerulonefritis. El daño directo que produce el complemento a las membranas basales glomerular y alveolar a través de los complejos de ataque a la membrana también puede estar presente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 147 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



En resumen, las reacciones de hipersensibilidad de tipo II son directa o indirectamente citotóxicas a través de la acción de los anticuerpos contra antígenos situados en la superficie celular o en los tejidos conjuntivos. El complemento participa en muchos de estos acontecimientos citotóxicos. Puede mediar directamente la lisis, o puede mediar de forma indirecta mediante opsonización y fagocitosis o atracción quimiotáctica de células fagocíticas, las cuales producen una gran variedad de productos dañinos para los tejidos. Las reacciones independientes del complemento, como las de las CPA, también desempeñan un papel en la hipersensibilidad de tipo II.

### Reacciones del complejo inmunitario (tipo III)

La IgG, la IgM y en ocasiones el anticuerpo IgA contra un antígeno circulante que se ha depositado o «plantado» en un tejido puede causar una respuesta de tipo III. Las características fisicoquímicas de los complejos inmunitarios, como tamaño, carga y solubilidad, además del isotipo de inmunoglobulina, determinan si un complejo inmunitario se deposita en los tejidos y fija complemento. Los complejos inmunitarios «flogísticos» (inflamatorios) provocan respuestas inflamatorias mediante la activación del complemento, lo que lleva al reclutamiento de neutrófilos y monocitos hacia la zona. Estos fagocitos activados liberan mediadores que dañan los tejidos como las proteasas y los productos intermedios de oxígeno reactivo.

Los complejos inmunitarios se han implicado en muchas enfermedades humanas. Los casos más convincentes son aquéllos en los cuales la demostración de complejos inmunitarios en tejidos dañados se correlaciona con el desarrollo de una lesión. Los ejemplos incluyen la vasculitis crioglobulinémica relacionada con la infección por el virus de la hepatitis C, la púrpura de Henoch-Schönlein (en la cual los depósitos de IgA se encuentran en áreas de vasculitis) y el lupus eritematoso sistémico (LES) (en lesiones vasculíticas contra el filamento doble del ADN). En muchas enfermedades, los complejos inmunitarios pueden detectarse en el plasma pero no están asociados con lesión hística. Las propiedades fisicoquímicas de los complejos inmunitarios circulantes difieren con frecuencia de aquéllas de los complejos que se depositan en los tejidos. En algunos casos, la permeabilidad vascular puede determinar la localización de los complejos inmunitarios circulantes. Las enfermedades que se ven como más claras para atribuirlas al depósito del complejo inmunitario son enfermedades autoinmunitarias del tejido conjuntivo como el LES y la artritis reumatoide, algunos tipos de vasculitis y muchas variedades de glomerulonefritis.

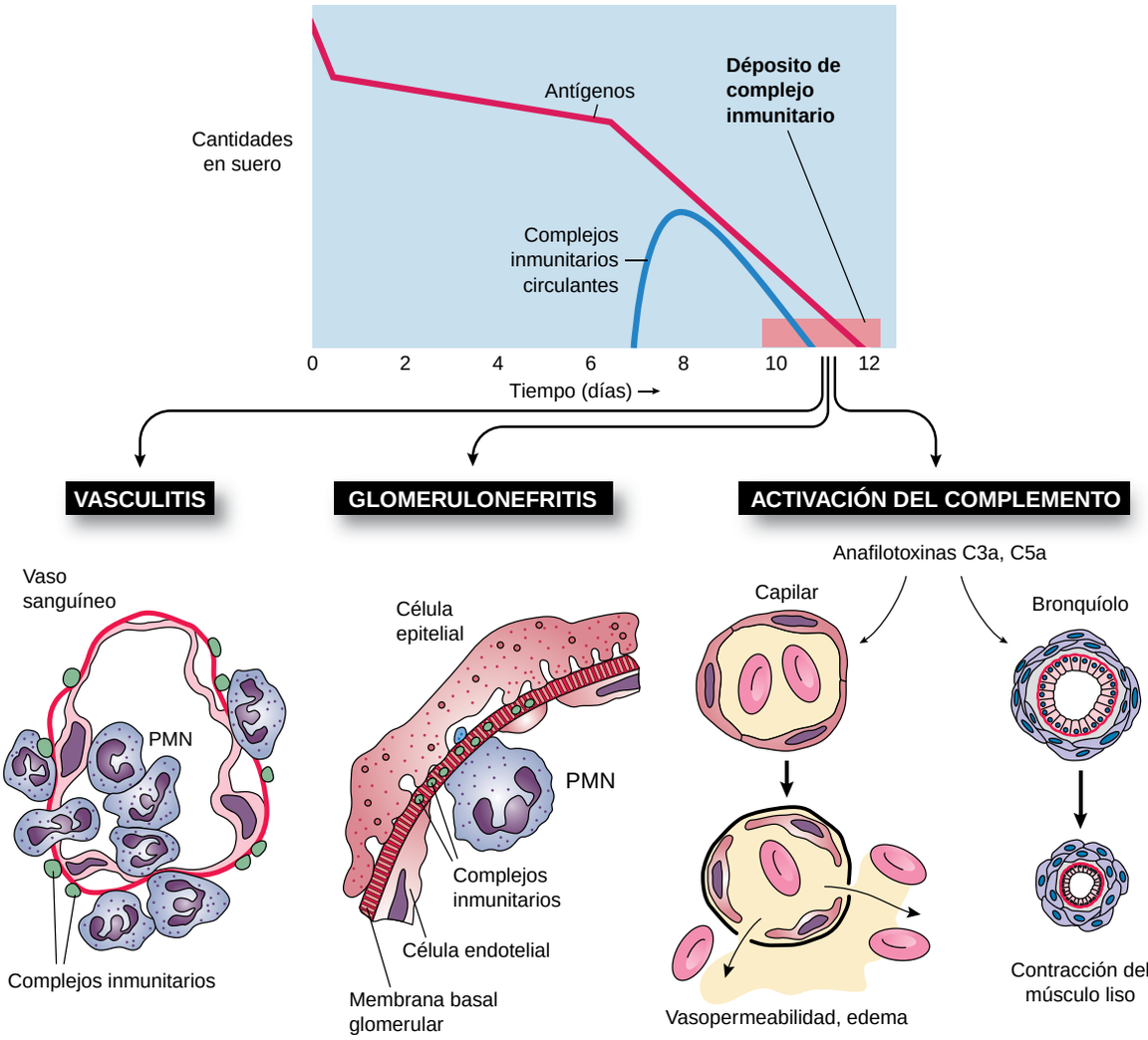



**FIGURA 4-16. En la hipersensibilidad de tipo III, los complejos inmunitarios se depositan y pueden conducir a la activación del complemento y al reclutamiento de células inflamatorias hacia el tejido dañado.** Este esquema ilustra la serie de acontecimientos que se producen en la enfermedad del suero aguda. La capacidad de los complejos inmunitarios para participar en la lesión hística depende de su tamaño, solubilidad, carga neta y capacidad para fijar complemento. PMN, neutrófilo polimorfonuclear.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 148 11/10/16 13:41

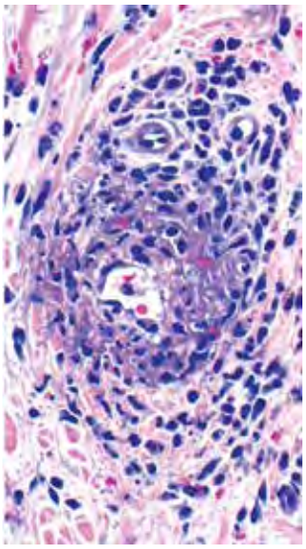
booksmedicos.org

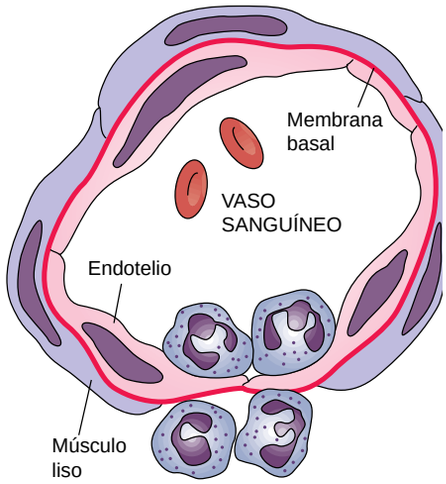




La **enfermedad del suero** es una enfermedad aguda, autolimitada, que se produce típicamente de 6-8 días después de la inyección de una proteína extraña o un compuesto que se une a esta y que, por lo tanto, modifica a una proteína natural. La enfermedad humana del suero es rara, pero puede darse en pacientes que han recibido proteínas extrañas con fines terapéuticos (p. ej., globulina antilinfocítica). Se caracteriza por fiebre, artralgias, vasculitis y glomerulonefritis aguda. En la enfermedad del suero aguda experimental, las concentraciones de antígeno inyectado de manera exógena en la circulación permanecen constantes hasta alrededor del sexto día, después del cual descienden con rapidez (fig. 4-16). Al mismo tiempo, los complejos inmunitarios (que contienen IgM o IgG unidas al antígeno) aparecen en la circulación. Algunos de estos complejos circulantes se depositan en tejidos como los glomérulos renales y las paredes de los vasos sanguíneos. Éstos se vuelven más solubles a causa de su interacción con el sistema del complemento, el cual incrementa el depósito hístico. Los complejos inmunitarios fijan el complemento, lo que genera C3a y C5a, los cuales a su vez aumentan la permeabilidad vascular.

Cuando los complejos inmunitarios flogísticos se depositan en los tejidos, desencadenan una respuesta inflamatoria. La activación local del complemento a causa de los complejos inmunitarios induce la formación de C5a, que es un poderoso qui-





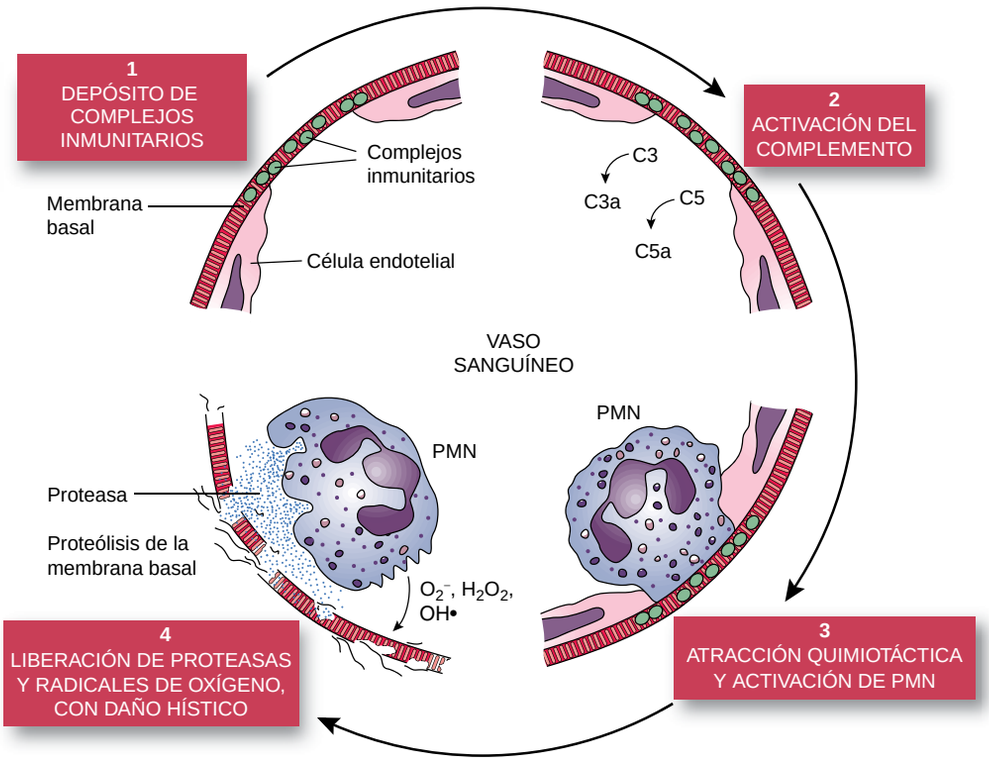




**FIGURA 4-17. La reacción de Arthus es una reacción de hipersensibilidad de tipo III que se caracteriza por el depósito de complejos inmunitarios y la inducción de una respuesta inflamatoria aguda dentro de las paredes de los vasos sanguíneos.** Algunas lesiones vasculíticas muestran necrosis fibrinoide. $H_2O_2$, peróxido de hidrógeno; $O_2^-$, ion superóxido; OH•, radical hidroxilo; PMN, neutrófilo polimorfonuclear.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 149 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



miotáctico de neutrófilos. Otros mediadores quimiotácticos de neutrófilos incluyen el leucotrieno $B_4$ e IL-8. La adherencia y migración de los neutrófilos hacia las zonas de depósito de los complejos inmunitarios implican una serie de interacciones de adherencia mediadas por citocinas (v. cap. 2). Se han implicado algunas citocinas en la modulación de esta respuesta. La producción temprana de IL-1 y TNF-α regula a la alta las moléculas de adherencia de las células endoteliales y la producción de otras citocinas proinflamatorias entre las que se incluye el factor de crecimiento derivado de las plaquetas; el factor de crecimiento transformante β, y la IL-4, la IL-6 y la IL-10, las cuales modulan la activación de leucocitos y fibroblastos. No todas las citocinas son proinflamatorias; la IL-10, en particular, regula a la baja las respuestas inflamatorias.

Los neutrófilos reclutados se activan a raíz de su contacto con los complejos inmunitarios y su ingestión. Los leucocitos activados liberan mediadores inflamatorios, como proteasas, productos intermedios de oxígeno reactivo y productos del ácido araquidónico, los cuales en conjunto producen lesión hística. La lesión hística dependiente de la enfermedad sérica experimental se parece a la que se ve en muchos tipos de vasculitis y glomerulonefritis humanas.

La **reacción de Arthus** se ha estudiado usando un modelo experimental de vasculitis en el cual se provoca una lesión localizada por complejos inmunitarios (fig. 4-17). Esta reacción se ve clásicamente en los vasos sanguíneos dérmicos después de la inyección local de un antígeno en el cual un individuo fue sensibilizado en una ocasión previa. El anticuerpo circulante y el antígeno inyectado localmente se difunden bajo gradientes de concentración hacia el otro para formar depósitos de complejos inmunitarios en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos. La lesión vascular resultante es mediada por la activación del complemento, el reclutamiento de neutrófilos y sus mediadores proinflamatorios. A diferencia de la hipersensibilidad inmediata (tipo I), estas lesiones se desarrollan en un período de 2-10 h. Las paredes de los vasos afectados contienen numerosos neutrófilos y muestran las pruebas del daño, con edema y hemorragia en los tejidos circundantes. La presencia de fibrina crea el aspecto clásico de la vasculitis inducida por complejos inmunitarios denominada necrosis fibrinoide. Este modelo experimental de vasculitis localizada es un prototipo de muchas formas de vasculitis que se ven en los seres humanos (p. ej., la vasculitis cutánea que caracteriza ciertas reacciones farmacológicas).

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III son lesiones mediadas por complejos inmunitarios. Los complejos antígeno-anticuerpo pueden formarse en la circulación y luego depositarse en los tejidos, o formarse in situ. Estos complejos inmunitarios fijan complemento, el cual lleva al reclutamiento de neutrófilos y monocitos. La activación de las células inflamatorias por los complejos inmunitarios y el complemento, con la consecuente liberación de potentes mediadores inflamatorios, es la causa directa de la lesión (fig. 4-17). Muchas enfermedades humanas, como las enfermedades autoinmunitarias del tipo LES y muchos tipos de glomerulonefritis, obedecen a este mecanismo.

## Reacciones de hipersensibilidad mediadas por células (tipo IV)

Las reacciones de tipo IV tienen lugar junto con reacciones por anticuerpos, lo cual vuelve más difícil la distinción entre estos procesos. Tanto las observaciones clínicas como los estudios experimentales sugieren que el tipo de respuesta hística está determinado en gran medida por la naturaleza del agente incitante. *Clásicamente, la hipersensibilidad de tipo tardío es una reacción hística en la que intervienen linfocitos y fagocitos mononucleares predominantemente y que se produce en respuesta a un antígeno proteínico soluble; la intensidad pico se produce de 24-48 h después del comienzo de la reacción.* Un ejemplo clásico de una reacción de

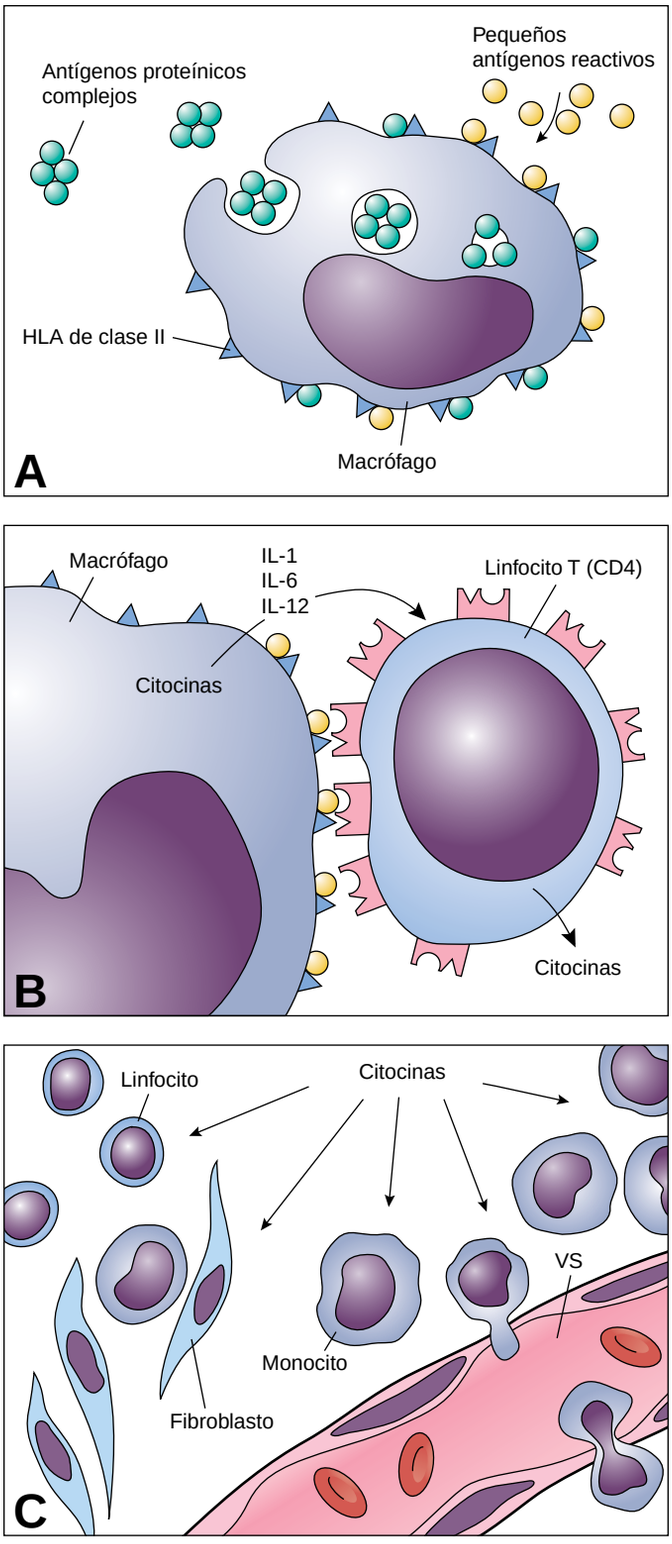



**FIGURA 4-18. En una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (de tipo retardado), los antígenos complejos son fagocitados, procesados y presentados en la membrana celular del macrófago junto con antígenos del complejo de histocompatibilidad principal de clase II (CPH).** En cambio, los antígenos son reconocidos mediante los receptores de los linfocitos T (TCR) expresados en linfocitos T histocompatibles. **A.** Linfocitos T citotóxicos, específicos de antígeno, histocompatibles se unen al antígeno presentado y se activan. **B** y **C.** Los linfocitos T citotóxicos activados secretan citocinas que amplifican las respuestas. VS, vaso sanguíneo.

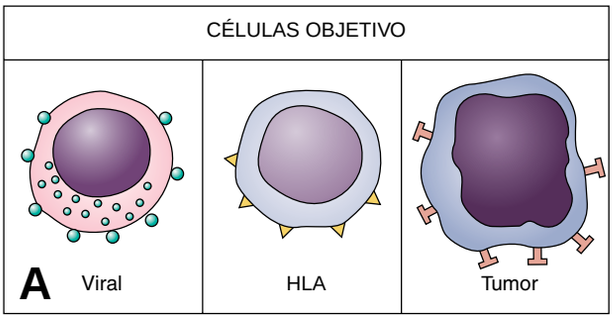
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 150 11/10/16 13:41

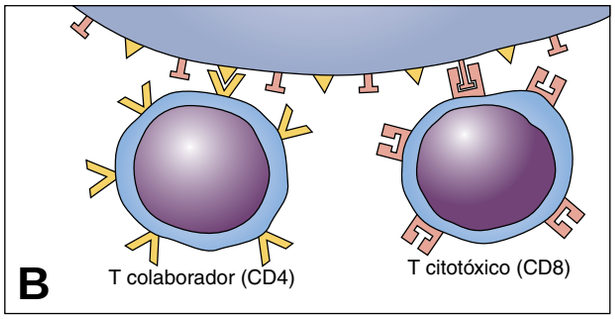
booksmedicos.org



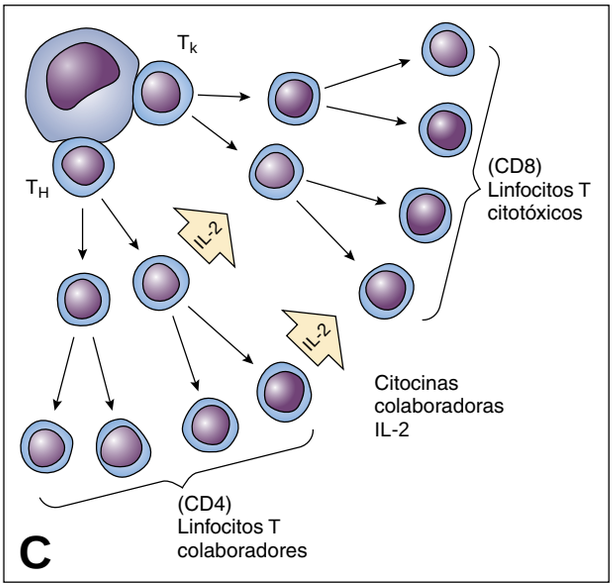




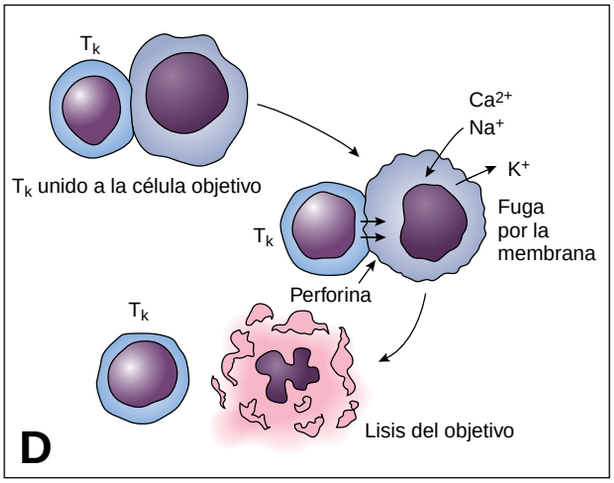

ANTÍGENOS OBJETIVO
- Antígeno de membrana codificado por el virus
- Antígeno extraño o de histocompatibilidad modificada
- Antígenos de membrana específicos de tumor




RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO POR LOS LINFOCITOS T
- Los linfocitos T colaboradores reconocen antígenos más moléculas de clase II
- Los linfocitos T citotóxicos/linfocitos citolíticos naturales reconocen antígenos más moléculas de clase I




ACTIVACIÓN Y AMPLIFICACIÓN
- Los linfocitos T colaboradores se activan, proliferan y liberan moléculas colaboradoras (p. ej., IL-2)
- Los linfocitos T citotóxicos/linfocitos citolíticos naturales proliferan en respuesta a las moléculas colaboradoras




MUERTE DE LA CÉLULA OBJETIVO
- Los linfocitos T citotóxicos/linfocitos citolíticos naturales se unen a la célula objetivo
- Las señales de muerte liberan perforina y la célula objetivo pierde la integridad de la membrana
- La célula objetivo entra en lisis

**FIGURA 4-19. En la citotoxicidad mediada por el linfocito T, las células objetivo potenciales incluyen (A) las células del huésped infectadas con virus, células del huésped malignas y células extrañas (trasplantadas histoincompatibles). B.** Los linfocitos T citotóxicos reconocen antígenos extraños en el contexto de las moléculas de clase I del antígeno leucocítico humano (HLA). **C.** Los linfocitos T activados secretan compuestos líticos (p. ej., perforina y otros mediadores) y citocinas que amplifican la respuesta. **D.** La apoptosis (muerte de la célula objetivo) es mediada por la perforina y el flujo de entrada que incluye $Ca^{2+}$ (ion calcio) y $Na^+$ (ion sodio), y el flujo de salida de $K^+$ (ion potasio). IL, interleucina.

tipo IV es la respuesta de sensibilidad por contacto con la hiedra venenosa. Aunque los ligandos químicos de la hiedra venenosa (p. ej., urusiol) no son proteínas, se unen de manera covalente con las proteínas celulares, los productos de cuya reacción son reconocidos por linfocitos específicos de antígeno.

En las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (fig. 4-18), los antígenos de proteínas extrañas o ligandos químicos interactúan con células accesorias que expresan moléculas del HLA de clase II (fig. 4-18 A). Las células accesorias (macrófagos, células dendríticas) secretan IL-12, la cual, junto con antígenos procesados y presentados, activa los linfocitos T $CD4^+$ (fig. 4-18 B). Estos linfocitos T $CD4^+$ activados secretan IFN-γ e IL-2, que activan respectivamente más macrófagos y determinan la proliferación del linfocito T (fig. 4-18 C). Los antígenos proteínicos son procesados de manera activa en péptidos cortos dentro de los fagolisosomas de los macrófagos y luego se presentan sobre la superficie celular junto con las moléculas del HLA de clase II. Los linfocitos T $CD4^+$ específicos de antígeno y de CPH restringido reconocen los antígenos procesados y presentados, y luego se activan y, ya como células Th1, sintetizan un conjunto de citocinas. A su vez, las citocinas reclutan y activan linfocitos, monocitos, fibroblastos y otras células inflamatorias. Si el estímulo antigénico se elimina, la reacción se resuelve espontáneamente después de alrededor de 48 h. Si el estímulo persiste (p. ej., componentes poco biodegradables de la pared celular micobacteriana), el intento por secuestrar el agente incitante puede desembocar en una reacción granulomatosa.

**Otro mecanismo por el cual los linfocitos T (en especial los $CD8^+$)** median el daño hístico es la lisis directa de las células objetivo (fig. 4-19). Este mecanismo inmunitario es importante

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 151 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



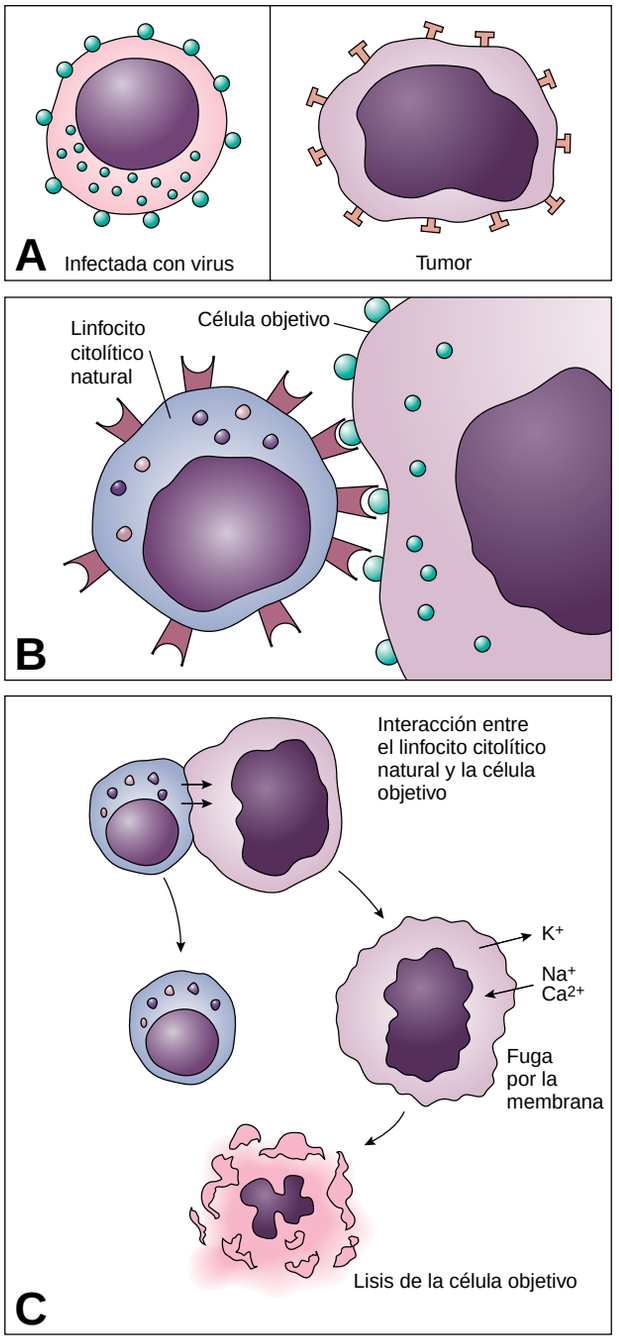



**FIGURA 4-20. En la citotoxicidad mediada por los linfocitos citolíticos naturales, las potenciales células objetivo incluyen células infectadas con virus y células neoplásicas (A).** Los linfocitos citolíticos naturales se unen a las células objetivo **(B).** se activan y secretan compuestos líticos **(C).** Las células NK se unen a las células diana que expresan una menor cantidad de moléculas superficiales del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I. $Ca^{2+}$, ion calcio; $K^+$, ion potasio; $Na^+$, ion sodio.

en la destrucción y eliminación de células infectadas por virus, tejidos trasplantados y, tal vez, células tumorales.

En contraste con las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado, los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos reconocen específicamente los antígenos objetivo en el contexto de las moléculas del CPH de clase I. Los antígenos extraños se presentan activamente junto con los antígenos del CPH propios. En el rechazo del injerto, los antígenos del CPH extraño son en sí mismos potentes activadores de los linfocitos T $CD8^+$. Cuando se activa por antígeno, la proliferación de las células citotóxicas cuenta con la ayuda de las células colaboradoras y es mediada por factores de crecimiento solubles como la IL-2 (fig. 4-19 C), y la población de células citotóxicas específicas de antígeno se expande. La muerte de la célula tiene lugar a través de numerosos mecanismos (fig. 4-19 D; v. cap. 1). Los linfocitos T citolíticos secretan perforinas que forman poros en las membranas de las células objetivo e introducen granzimas que activan las caspasas intracelulares, lo que conduce a la apoptosis. Los linfocitos T citolíticos también pueden eliminar objetivos mediante el acoplamiento del ligando Fas (del linfocito T citolítico) con el Fas (del objetivo). La interacción del ligando Fas con el Fas desencadena la apoptosis de la célula portadora de Fas.

Se han descrito las características que definen los linfocitos citolíticos naturales, pero el alcance en que tales células tienen en las reacciones de daño hístico no está clara. Algunas pruebas indican que los linfocitos citolíticos naturales ejercen las funciones de efector e inmunorregulador. La figura 4-20 ilustra la muerte de las células objetivo por parte de los linfocitos citolíticos naturales. Éstos pueden reconocer diversas células objetivo entre las que se incluyen las glucoproteínas de membrana expresadas por algunas células infectadas por virus y células tumorales. De forma similar a lo descrito en relación con los linfocitos T citotóxicos, los linfocitos citolíticos naturales se unen a las células objetivo a través de sus receptores de membrana y luego liberan señales moleculares que terminan por causar la lisis. Los linfocitos citolíticos naturales también expresan receptores Fc de membrana, los cuales pueden unir anticuerpos que permiten eliminar la célula mediante las CPA. La actividad del linfocito citolítico natural está influida por diversos mediadores. Por ejemplo, dicha actividad aumenta en presencia de IL-2, IL-12 e IFN-γ, y disminuye ante la presencia de diversas prostaglandinas.

En las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, los macrófagos procesan los antígenos y los presentan a linfocitos T específicos de antígeno. Estos linfocitos se activan y liberan una variedad de mediadores que reclutan y a su vez activan linfocitos, macrófagos y fibroblastos. La lesión es causada por los mismos linfocitos T, los macrófagos o ambos. No intervienen anticuerpos. La inflamación crónica asociada con muchas enfermedades autoinmunitarias —entre las que se incluyen la diabetes tipo 1, la tiroiditis crónica, el síndrome de Sjögren (SS) y la cirrosis biliar primaria— es sin ninguna duda resultado de la hipersensibilidad de tipo IV.

## ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA

Las enfermedades por inmunodeficiencia se clasifican según la anomalía sea congénita (primaria) o adquirida (secundaria), y en función del sistema de defensa del huésped que es defectuoso. Los primeros vienen determinados genéticamente. Las **inmunodeficiencias primarias se clasifican como: *1)* del linfocito B o humoral; 2*)* del linfocito T o celular; *3)* anomalías de los fagocitos, o *4)* anomalías del sistema del complemento.** Este esquema es útil, pero debe tenerse en cuenta que el defecto primario que afecta a un aspecto del sistema inmunitario puede tener efectos de mayor alcance. Las deficiencias del complemento se asocian con infecciones bacterianas recurrentes y/o graves (piógenos encapsulados y *Neisseria*), así como a trastornos similares al lupus. Los defectos fagocíticos suelen asociarse con infecciones cutáneas, de tejido blando y viscerales, bacterianas y fúngicas. Los trastornos del complemento y las anomalías primarias de los fagocitos se tratan con detalle en el capítulo 2. En contraste con la baja prevalencia de inmunodeficiencias congénitas, las inmunodeficiencias adquiridas, como el sida, son comunes.

Las anomalías funcionales de los linfocitos pueden localizarse en etapas particulares dentro de la ontogenia del sistema

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 152 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





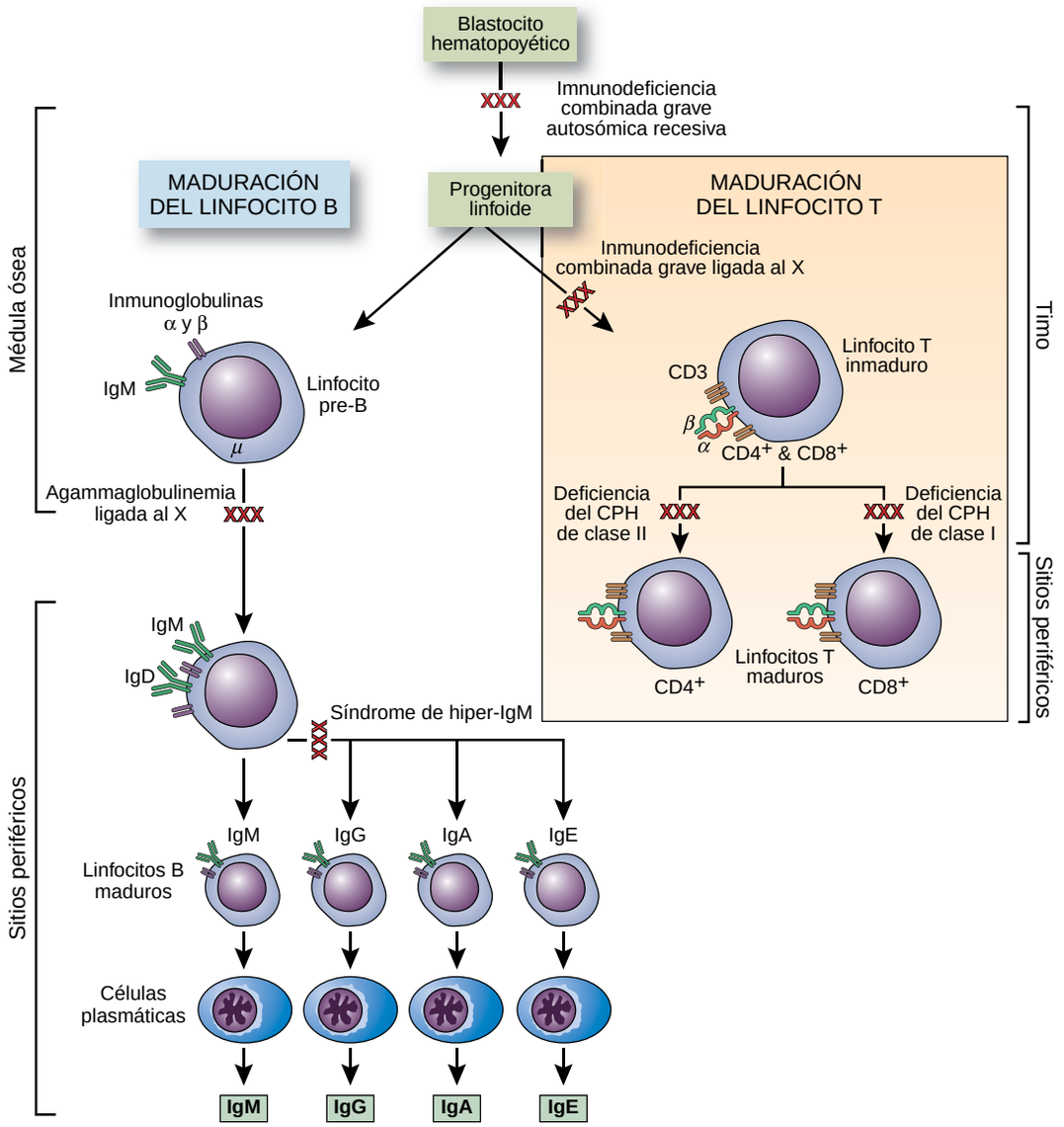



**FIGURA 4-21. Los blastocitos hematopoyéticos dan origen a células progenitoras linfoides que, de una manera predeterminada, pueblan la médula ósea o el timo.** Se han caracterizado más de 100 trastornos de inmunodeficiencia primaria en los ámbitos genético y/o molecular. En varios trastornos por inmunodeficiencia, una anomalía molecular pequeña da como resultado un «paro de la maduración» en el desarrollo de linfocitos completamente funcionales y diferenciados. La identificación de lesiones moleculares específicas ha acelerado la evaluación de diagnóstico y comprensión mecanicista.

inmunitario, o en la interrupción de acontecimientos de activación inmunitaria discretos (fig. 4-21). Un esquema de clasificación detallado de los trastornos por inmunodeficiencia primaria está disponible gracias a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## Las personas con enfermedades por deficiencia de anticuerpos son excesivamente susceptibles a infecciones bacterianas recurrentes

Pueden presentarse diversos tipos específicos de infecciones virales (p. ej., infecciones por el virus ECHO del SNC en pacientes con agammaglobulinemia de Bruton) y concentraciones séricas por debajo de lo normal de todos los isotipos o de algunos isotipos específicos de inmunoglobulinas. Existe una amplia variedad de isotipos de inmunoglobulinas y subclases de deficiencias, entre las que se incluyen deleciones selectivas de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina y la pérdida selectiva de la expresión de las cadenas ligeras (tabla 4-5). Algunos pacientes tienen concentraciones normales de inmunoglobulinas, pero fallan para producir anticuerpos contra antígenos específicos, por lo regular polisacáridos. Las manifestaciones clínicas de estas entidades son muy variables; algunos pacientes sufren infecciones bacterianas que ponen en riesgo sus vidas, y que varían desde meningitis a infecciones mucosas, mientras que otros pacientes son asintomáticos.

### Agammaglobulinemia de Bruton ligada al X

La agammaglobulinemia de Bruton ligada al X se presenta de manera característica en lactantes masculinos de menos de 1 año de edad, momento en el que las concentraciones de anticuerpos maternos ya han declinado. Hasta un 10% de los pacientes con esta enfermedad no se presentan en consulta hasta que son adolescentes y estudios recientes sugieren que hasta el 10% de los adultos clasificados como portadores de una «inmunodeficiencia

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 153 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



**TABLA 4-5**
**TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA HUMORAL PRIMARIA**

| Enfermedad | Modo de herencia | Locus/Gen |
|---|---|---|
| **Agammaglobulinemia** | XL | Xq21.3/BTK |
| **Deficiencia selectiva de clase/subclase de anticuerpo** | | |
| Isotipo $\gamma_1$ | AR | 14q32.33 |
| Isotipo $\gamma_2$ | AR | 14q32.33 |
| Isotipo parcial $\gamma_3$ | AR | 14q32.33 |
| Isotipo $\gamma_4$ | AR | 14q32.33 |
| Deficiencia de la subclase IgG ± IgA | ? | |
| Isotipo $\alpha_1$ | AR | 14q32.33 |
| Isotipo $\alpha_2$ | AR | 14q32.33 |
| Isotipo $\varepsilon$ | AR | 14q32.33 |
| **Deficiencia de IgA** | Variable | — |
| **Inmunodeficiencia variable común** | Variable | — |

AR, autosómico recesivo; Ig, inmunoglobulina; LX, ligado al X; TCB, tirosina cinasa de Bruton.

variable común» (IDVC) (v. a continuación) tiene en realidad agammaglobulinemia de Bruton ligada al X. Estos pacientes desarrollan infecciones recurrentes de los tractos mucosos (p. ej., sinusitis, bronquitis), piodermia, meningitis y septicemia. La hipogammaglobulinemia grave incluye todos los isotipos de inmunoglobulinas. Algunos pacientes desarrollan hepatitis viral o infecciones crónicas por enterovirus del SNC o las grandes articulaciones. La inmunización con poliovirus atenuado vivo puede producir una poliomielitis paralítica. Alrededor de una tercera parte de los pacientes con la enfermedad de Bruton tiene una forma de artritis poco comprendida, posiblemente causada por enterovirus o *Ureaplasma*.

No hay linfocitos B maduros en la sangre periférica ni células plasmáticas en los tejidos linfoides. Sin embargo, las células pre-B pueden detectarse. La anomalía genética en el brazo largo del cromosoma X (Xq21.22) inactiva el gen que codifica la tirosina cinasa del linfocito B (tirosina cinasa de Bruton), una enzima esencial para la maduración del linfocito B (tabla 4-5).

### Deficiencia selectiva de IgA

Es el síndrome de inmunodeficiencia primaria más frecuente. Se caracteriza por concentraciones séricas normales de IgG e IgM y concentraciones séricas (<7 mg/dl) y secretoras bajas de IgA. Sus límites de incidencia van desde 1:18 000 en los japoneses a 1:400 entre los europeos del norte. Los pacientes suelen ser asintomáticos, pero pueden presentar infecciones respiratorias o digestivas crónicas o recurrentes. Suelen desarrollar alergias, enfermedades autoinmunitarias y trastornos del colágeno vascular. Están en riesgo de sufrir reacciones alérgicas, en ocasiones anafilácticas, con los productos sanguíneos transfundidos que contengan IgA.

Los pacientes con deficiencia de IgA presentan linfocitos B en sangre periférica que coexpresan IgA, IgM e IgD; las diversas anomalías, que se comprenden deficientemente, derivan en una incapacidad para sintetizar y secretar IgA (tabla 4-5). Pueden tener un origen común con la IDVC (v. a continuación). Algunos casos se han relacionado con exposición a fármacos (p. ej., fenitoína o D-penicilamina) y algunos con deleciones o anomalías en el cromosoma 18. Los pacientes con deficiencias concomitantes de la subclase IgG tienen mayor probabilidad de presentar afecciones clínicas.

### Inmunodeficiencia variable común

La IDVC es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hipogammaglobulinemia grave e infecciones concomitantes (tabla 4-5), debidas en apariencia a una diversidad de anomalías en la maduración del linfocito B o en la maduración del linfocito B mediada por el linfocito T. Muchos familiares de pacientes con IDVC tienen deficiencia selectiva de IgA (v. anteriormente). Los pacientes afectados se presentan con infecciones piógenas graves recurrentes, en especial neumonía y diarrea. Esta última se debe con frecuencia a la infección por *Giardia lamblia*. Los ataques recurrentes de herpes simple son comunes; el herpes zóster se desarrolla en una quinta parte de los pacientes. La enfermedad aparece de años a décadas después del nacimiento, con una edad media al inicio de 25 años. La incidencia se estima entre 1:50 000 y 1:200 000. Los patrones hereditarios son variables. La IDVC se caracteriza por diversas anomalías en la maduración y en la regulación del sistema inmunitario. El cáncer está aumentado en la IDVC, como demuestra una incidencia 50 veces mayor de cáncer gástrico. Como hecho interesante, cabe destacar que el linfoma es 300 veces más frecuente en la mujer con esta inmunodeficiencia que en los varones afectados. La malabsorción debida a hiperplasia linfoide y las enfermedades intestinales inflamatorias suceden con más frecuencia que en la población general. Los pacientes con IDVC también son susceptibles a otros trastornos autoinmunitarios, entre los que se encuentran la anemia hemolítica, la neutropenia, la trombocitopenia y la anemia perniciosa.

### Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

En niños con esta enfermedad, la hipogammaglobulinemia prolongada se produce una vez que los anticuerpos maternos alcanzan su punto más bajo. Algunos lactantes afectados desarrollan infecciones recurrentes y requieren tratamiento, pero al final terminan por producir anticuerpos. Estos lactantes poseen linfocitos B maduros que temporalmente son incapaces de producir anticuerpos. Esta anomalía no se comprende bien, pero se piensa que representa una capacidad generadora de señal retrasada por parte del linfocito T colaborador.

### Síndrome de la hiper-IgM

El síndrome de la hiper-IgM se clasifica con frecuencia como una inmunodeficiencia humoral debido a que la producción de inmunoglobulinas está alterada. Los pacientes tienen concentraciones inferiores a lo normal de IgG, IgA e IgE, así como concentraciones elevadas de IgM. Hay una forma ligada al X que deriva de anomalías en el ligando CD40 (llamada hiper-IgM de tipo 1) y una forma autosómica recesiva causada por anomalías en el CD40 (llamada hiper-IgM de tipo 3). Los lactantes con la forma de esta enfermedad ligada al X exhiben infecciones piógenas y oportunistas, en especial por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente *Pneumocystis carinii*), y tienden a desarrollar enfermedades autoinmunitarias que afectan a los elementos formados de la sangre, en especial anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica y recurrente, y neutropenia y grave.

Los linfocitos B circulantes sólo tienen IgM e IgD. El «cambio» a otros isotipos de cadena pesada a partir de IgD/IgM parece ser defectuoso. Se requiere la interacción del receptor CD40 sobre las membranas del linfocito B con el ligando CD40 para el cambio de isotipo (fig. 4-21).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 154 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





## Las inmunodeficiencias del linfocito T forman parte de una constelación de anomalías

### Síndrome de DiGeorge

En su forma completa, el síndrome de DiGeorge es un grave trastorno por inmunodeficiencia del linfocito T, en el que las Ig séricas se reducen debido a la falta de actividad de los linfocitos T colaboradores. Aunque es variable, algunos lactantes presentan anomalías cardíacas congénitas conotroncales e hipocalciemia grave (debida a hipoparatiroidismo). Otros exhiben rasgos faciales anómalos y característicos. Los lactantes que sobreviven al período neonatal son objeto de infecciones recurrentes o crónicas virales, bacterianas, micóticas y por protozoos.

El síndrome es causado por el desarrollo defectuoso de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, las cuales dan origen al timo y a las glándulas paratiroides e influyen en el desarrollo cardíaco conotroncal. La mayoría de los pacientes tienen una deleción puntual en el brazo largo del cromosoma 22. Se supone que el síndrome de DiGeorge es una forma del "síndrome de deleción 22q11". En ausencia del timo, la maduración del linfocito T se interrumpe en la etapa previa del linfocito T. La anomalía inmunitaria ha sido corregida mediante el trasplante de tejido tímico. La mayoría de los pacientes afectados tienen un síndrome de DiGeorge parcial, en el cual está presente un pequeño remanente del timo. Con el tiempo, muchos individuos recuperan la función del linfocito T sin tratamiento. Algunos individuos con mutaciones 22q11 sufren sólo anomalías cardíacas conotroncales.

### Candidiasis mucocutánea crónica

Esta enfermedad se debe a una función alterada de los linfocitos T y se caracteriza por la susceptibilidad a las infecciones por cándida y endocrinopatía (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, diabetes mellitus). La mayor parte de las funciones del linfocito T están intactas, pero hay un deterioro en la respuesta a los antígenos de *Candida*.

Las causas de la anomalía inmunitaria de este síndrome son una serie de anomalías en el desarrollo del linfocito T. Los pacientes con este trastornos reaccionan a los antígenos de *Candida* de manera diferente a como lo hacen los individuos normales. A diferencia de las respuestas normales en las cuales predominan los linfocitos T de tipo 1 (IL-2/IFN-γ) y del control efectivo de las infecciones candidiásicas, los pacientes afectados organizan un tipo de respuesta del linfocito T colaborador de tipo 2 (IL-4/IL-6) que es ineficaz contra el microorganismo resistente.

## Las inmunodeficiencias combinadas varían en gravedad

Las inmunodeficiencias combinadas graves son muy heterogéneas y a menudo ponen en riesgo la vida (tabla 4-6).

### Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) incluye más de 20 trastornos que se relacionan con deficiencias en el desarrollo de los linfocitos T y B, así como en su función. Los pacientes afectados se presentan en los primeros pocos meses de vida con infecciones recurrentes, con frecuencia graves, así como diarrea e interrupción del crecimiento. Algunas formas de la IDCG también están marcadas por anomalías del desarrollo no inmunitarias. La IDCG suele ser mortal dentro del primer año de vida, a menos que el sistema inmunitario pueda reconstituirse con un trasplante de blastocitos hematopoyéticos.

La IDCG está marcada de manera consistente por un desarrollo defectuoso del linfocito T o su función. En algunos tipos de IDCG, el desarrollo del linfocito B también resulta afectado. Debido a que los linfocitos B requieren señales derivadas del linfocito T para la producción óptima de anticuerpos, la mayoría de los pacientes tienen inmunidad celular y humoral defectuosa. El desarrollo y la función del linfocito citolítico natural son afectados de forma variable. Las clasificaciones actuales de la IDCG incluyen diversas categorías (tabla 4-6).

**TABLA 4-6**
**INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (ICD): LESIONES MOLECULARES[a]**

| Enfermedad | Locus/Gen |
|---|---|
| **T–/–B+/–NK–/–** | |
| *IL2RG* | Cadena γ común del receptor de citocina |
| *JAK3* | Tirocina cinasa JAK3 |
| **T–/–B+/–NK+/–** | |
| *CD3D* | Complejo CD3, subunidad δ |
| *CD3E* | Complejo CD3, subunidad ε |
| *CD3G* | Complejo CD3, subunidad γ |
| *CIITA* | Transactivador del CPH de clase II |
| *RFXANK* | Transactivador del CPH de clase II |
| *FRX5* | Transactivador del CPH de clase II |
| *RXAP* | Transactivador del CPH de clase II |
| *ZAP70* | Proteína de 70 kD asociada al RCT |
| *TAP1* | Procesamiento 1 del antígeno asociado al transportador |
| *TAP2* | Procesamiento 2 del antígeno asociado al transportador |
| **T–/–B–/–NK–/–** | |
| *ADA* | Adenosina desaminasa |
| *PNP* | Fosforilasa de nucleótidos de purina |
| **T–/–B–/–NK+/–** | |
| *RAG1* | Gen 1 activante de la recombinasa |
| *RAG2* | Gen 2 activante de la recombinasa |

CPH, complejo principal de histocompatibilidad; RCT, receptor del linfocito T.

[a]Esta es una lista parcial de trastornos ICG.

La forma más común de la IDCG en EE.UU. (el 50% de los casos) se debe a mutaciones en el gen *IL2RG*; el *IL2RG* codifica la cadena γ común del receptor de las citocinas, la cual es compartida por los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Las anomalías en este gen tienen como resultado la ausencia completa de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (el 90% de los casos), pero con cantidades normales de linfocitos B. La producción de inmunoglobulina muestra un deterioro grave debido a la anomalía del linfocito T. La señalización secuencia abajo de los receptores 1L con la cadena γ común requiere la activación de la tirosina cinasa JAK-3. No es sorprendente que hayan sido identificados los pacientes T–/–B+/–NK– con el síndrome de IDCG y mutaciones en el *JAK-3*.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se han descrito más de una docena de lesiones moleculares en los pacientes con IDCG T–/–B+/–NK+. Por ejemplo, han sido

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 155 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



descritas las mutaciones en los genes *(CD3D, CD3E, CD3G)* que codifican cada unidad (δ, ε, γ) del complejo CD3 asociado al TCR. Estos pacientes muestran anomalías en la función del linfocito T, pero las características clínicas varían. Otro grupo de pacientes con la IDCG T−/−B+/−NK+ carece de linfocitos T $CD4^+$ en asociación con varias anomalías en la expresión de las moléculas del CPH de clase II. Sin embargo, otro grupo de pacientes con la IDCG T−/−B+/−NK+ es deficiente en los linfocitos T $CD8^+$. Dentro de este grupo de pacientes, han sido descritas las mutaciones en los genes *ZAP70, TAP1* y *TAP2*. El *ZAP70* (proteína de 70 kD asociada con el TCR) es una tirosina cinasa que participa en la señalización del TCR; el *TAP1* y el *TAP2* se necesitan para el transporte del péptido citosólico sobre las moléculas del HLA de clase I vírgenes para la presentación subsiguiente al TCR.

Las mutaciones en los genes para enzimas en la vía de salvamento de los nucleótidos de purina, adenosina desaminasa *(ADA)* y en la fosforilasa de nucleósidos de purina *(PNP)*, resultan en IDCG T−/−B−/−NK−. La acumulación de metabolitos tóxicos de purina conduce a la muerte de los linfocitos inmaduros proliferantes (y otros tipos de células). La deficiencia de la ADA representa el 15% de todos los pacientes con la IDCG en EE.UU. La deficiencia de la PNP es muy rara.

Los pacientes que excepcionalmente padecen IDCG T−/−B−/−NK+ poseen mutaciones en los genes para las proteínas de unión al ADN y que participan en el reordenamiento de las inmunoglobulinas y del gen del TCR. Algunos de estos pacientes sufren sensibilidad a la radiación además de inmunodeficiencia.

Las lesiones moleculares se identifican en alrededor del 95% de los pacientes con la IDCG, lo que sugiere que hay daños moleculares adicionales que representan el restante 5%.

## AUTOINMUNIDAD

### La autoinmunidad implica que el sistema inmunitario no diferencia con efectividad entre antígenos propios y extraños

Una vez considerada una respuesta anormal que invariablemente causaba enfermedad, la autoinmunidad es un proceso fisiológico que ayuda a regular el sistema inmunitario. Cuando los mecanismos reguladores «normales» se interrumpen, la producción descontrolada de anticuerpos o el reconocimiento intercelular anómalo conducen a lesión hística y enfermedad inmunitaria. Los autoanticuerpos específicos pueden estar presentes y ser útiles para el diagnóstico de las enfermedades autoinmunitarias, pero con el fin de concluir la causalidad, una reacción autoinmunitaria (humoral o celular) se relaciona directamente con el proceso de la enfermedad. Las enfermedades autoinmunitarias pueden ser específicas de órgano o generalizadas. Hay relativamente pocas enfermedades (p. ej., tiroiditis de Hashimoto, diabetes de tipo 1 y LES) que satisfagan estos criterios rigurosos.

La **tolerancia inmunitaria** ocurre cuando no hay respuesta inmunitaria medible (o clínicamente perjudicial) para un antígeno específico (por lo general propio). Una respuesta autoinmunitaria anómala o perjudicial hacia los antígenos propios implica la pérdida de la tolerancia inmunitaria. La tolerancia a los antígenos propios parece ser un proceso activo y requiere contacto entre antígenos propios y células inmunitarias. En la vida fetal, la tolerancia se establece fácilmente a los antígenos que desencadenan respuestas inmunitarias vigorosas en los adultos. Varios mecanismos inducen y mantienen la tolerancia, de manera activa y constante. Por lo tanto, en la tolerancia, las respuestas inmunitarias potencialmente dañinas son constantemente bloqueadas o abortadas. La inducción de tolerancia a un antígeno se relaciona parcialmente con la dosis de antígeno a la que se exponen las células.

Están involucrados los mecanismos de tolerancia central y periférico. En la **tolerancia central**, los linfocitos T y B autorreactivos son «eliminados» o cambiados durante su maduración en el timo «central» y en la médula ósea, respectivamente. Los linfocitos T en desarrollo reconocen los péptidos propios en el contexto de moléculas del CPH compatibles y son inducidos a apoptosis. Se dice que estos linfocitos T han sido «seleccionados de forma negativa». La proteína AIRE (regulador autoinmunitario) está implicada en la expresión de los antígenos propios restringidos a los tejidos periféricos dentro del timo, por lo que es importante en la expresión central de autoantígenos periféricos a los que el individuo se vuelve tolerante. Las mutaciones en *AIRE* causan una poliendocrinopatía autoinmunitaria.

En la médula ósea, se produce un proceso de selección negativo similar, que involucra a los linfocitos B. Además, el compromiso del linfocito B a los antígenos propios de la médula puede restablecer el reordenamiento del gen receptor de antígenos por medio de un proceso denominado «edición del receptor». Estos linfocitos B reprogramados, por lo tanto, no reconocen lo propio. También se desarrollan linfocitos T reguladores $CD4^+$. La **tolerancia periférica** es importante para la regulación de los linfocitos T que escapan a la selección negativa intratímica. Los linfocitos T maduros se someten a control en la periferia a través de **anergia,** y muerte celular inducida por activación y/o inhibición. La anergia se produce cuando los linfocitos T se unen a un antígeno presentado por CPA en ausencia de la «segunda señal», que normalmente se proporciona por CD80/B7-1 y CD86/B7-2 en la CPA y CD28 sobre el linfocito T. La inactivación/falta de respuesta (anergia) en cascada por debajo de los linfocitos T está mediada por al menos dos mecanismos. Las respuestas inmunitarias son suprimidas por la población de linfocitos T reguladores ($T_{reg}$, indicado anteriormente) generados en respuesta a la exposición a antígenos propios. Dichos $T_{reg}$ son $CD4^+$, constitutivamente expresan CD25 (cadena β de alta afinidad al receptor de IL-2) y expresan el factor de transcripción FOXp3. Las mutaciones y polimorfismos que afectan a *CD25*, IL-2 o FOXP3 resultan en trastornos autoinmunitarios. Por último, los linfocitos T $CD4^+$ y los linfocitos B autorreactivos pueden eliminarse mediante varios mecanismos iniciados por la activación.

### Teorías de la autoinmunidad

Hay múltiples explicaciones para el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria, que no son mutuamente excluyentes.

#### Autoantígenos inaccesibles

Puede desarrollarse una reacción inmunitaria contra un antígeno propio que habitualmente es «inaccesible» para el sistema inmunitario. Los antígenos intracelulares no se exponen ni se liberan hasta que algún tipo de lesión hística los «libera» o «expone». Al mismo tiempo, se desarrolla una respuesta inmunitaria (p. ej., anticuerpos contra espermatozoides, tejido del cristalino y la mielina). Si estos autoanticuerpos inducen lesión directa, es otra cuestión. Por ejemplo, no hay pruebas de que los anticuerpos antiespermatozoides causen una lesión generalizada, más allá de una orquitis localizada. Por lo tanto, los autoanticuerpos normalmente pueden formarse contra antígenos «secuestrados», pero parecen ser patogénicos poco frecuentemente.

#### Función anómala del linfocito T

Las reacciones autoinmunitarias pueden desarrollarse como consecuencia de anomalías en los linfocitos T. Como se ha indicado anteriormente, la enfermedad autoinmunitaria está vinculada con diversas mutaciones y/o polimorfismos. La alteración de las cifras o actividades funcionales de los linfocitos T

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 156 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





cooperadores o supresores podrían influir, así, en la propia capacidad para construir una respuesta inmunitaria. Los defectos, en particular en los linfocitos T supresores, se producen en muchas enfermedades autoinmunitarias (v. más arriba). Los anticuerpos linfocitotrópicos también se presentan en pacientes con LES. El funcionamiento anómalo de los linfocitos T supresores caracteriza otras enfermedades autoinmunitarias, incluyendo cirrosis biliar primaria, tiroiditis, esclerosis múltiple, miastenia grave, artritis reumatoide y esclerodermia. La cuestión clave es si estas alteraciones en la función de los linfocitos T supresores causan estas enfermedades o son epifenómenos. Los defectos en la actividad de estas células también se producen en personas sin evidencia de enfermedad autoinmunitaria.

Los linfocitos T cooperadores se definen por su papel en la activación de linfocitos B específicos de antígeno, y en las enfermedades autoinmunitarias su funcionamiento también puede ser anómalo. Es probable que la tolerancia de los linfocitos T cooperadores sea inducida por dosis bajas de antígeno. Estas células se vuelven autorreactivas en las enfermedades autoinmunitarias.

La modulación epigenética, como en la hipometilación del ADN provocada por fármacos y otros agentes, es un tipo de regulación positiva influida por el entorno de la función del antígeno leucocitario 1 (LFA-1) y la activación de linfocitos B y es independiente del antígeno. Un ejemplo de la autorreactividad de los linfocitos T y la pérdida de especificidad de antígeno es el lupus inducido por fármacos. También es posible «romper» la tolerancia mediante la alteración de un antígeno, de modo que se activan las células cooperadoras y se desencadenan los linfocitos B. Esto ocurre cuando un antígeno es modificado por la degradación parcial o por la formación de complejos con una proteína transportadora. En algunas enfermedades reumáticas, los anticuerpos reconocen proteínas del tejido conjuntivo parcialmente degradadas, tales como el colágeno o la elastina. En algunas anemias hemolíticas inducidas por fármacos, el anticuerpo contra el fármaco provoca hemólisis cuando el fármaco se une a membranas eritrocíticas.

### Mimetismo molecular

La tolerancia del linfocito T colaborador puede ser superada si los antígenos extraños eluden a los anticuerpos que reaccionan de manera cruzada con los antígenos propios. En este caso, los linfocitos T colaboradores funcionan «correctamente»: no inducen la formación de autoanticuerpos. En lugar de ello, la rama eferente de la respuesta inmunitaria es anómala. Por consiguiente, en la enfermedad cardíaca reumática, los anticuerpos contra los antígenos estreptocócicos reaccionan de manera cruzada con los antígenos del músculo cardíaco, un fenómeno que se conoce como **mimetismo molecular.**

### Activación policlonal del linfocito B

En la activación policlonal del linfocito B, los linfocitos B se activan directamente por sustancias complejas que contienen muchas áreas antigénicas (p. ej., paredes de la célula bacteriana y virus). Las infecciones bacterianas, virales y parasitarias pueden, por lo tanto, estimular el desarrollo del factor reumatoide en la artritis reumatoide, anticuerpos anti-ADN en el lupus eritematoso y otros autoanticuerpos. Tal estímulo de dispersión de respuestas de anticuerpos también puede provocar autoanticuerpos.

### Lesión hística en las enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias se han considerado por tradición como el prototipo de las enfermedades por complejos inmunitarios, con formación de complejos inmunitarios en la circulación o en los tejidos. Por lo tanto, las reacciones de hipersensibilidad de tipo II (citotóxicas) y tipo III (complejo inmunitario) están implicadas como la causa de la lesión hística en muchos tipos de enfermedades autoinmunitarias. Pero, por supuesto, la situación real es más complicada. En algunos tipos de enfermedades autoinmunitarias, los linfocitos T sensibilizados a autoantígenos (como la tiroglobulina) pueden causar de manera directa daño hístico (reacción de tipo IV), pero no está claro en qué extensión.

Asimismo, en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, los anticuerpos contra el antígeno que se expresa en la membrana celular llevan a la destrucción de esas células. Así, se ha comprobado que los anticuerpos contra la ATP-asa de $H^+/K^+$ de la célula parietal contribuyen en la patogenia de la gastritis atrófica. Sin embargo, muchas personas presentan anticuerpos de células antiparietales pero no gastritis.

No todos los autoanticuerpos causan enfermedad a través de la citotoxicidad. En **enfermedades con anticuerpo antirreceptor,** como la enfermedad de Graves y la miastenia grave, el anticuerpo se une a un receptor, pero el proceso de enfermedad refleja la activación o inactivación del receptor más que la pérdida de las células. En la enfermedad de Graves, el autoanticuerpo contra el receptor de la TSH actúa como un agonista, para estimular la producción de hormona tiroidea, mientras que en la miastenia grave el autoanticuerpo evita la unión de la acetilcolina a su receptor o conduce al daño del receptor, y por lo tanto deteriora la transmisión sináptica neuromuscular. Los autoanticuerpos contra el receptor de la insulina en la acantosis pigmentaria y en la ataxia-telangiectasia provocan que algunos pacientes desarrollen un tipo de diabetes caracterizada por una resistencia extrema a la insulina.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III (enfermedad por complejos inmunitarios) explican la lesión hística en algunos tipos de enfermedades autoinmunitarias (p. ej. LES). Los complejos de ADN/anti-ADN formados en la circulación (o en zonas locales) se depositan en los tejidos, donde provocan inflamación y lesión (p. ej., vasculitis y glomerulonefritis). De forma similar, en la artritis reumatoide, esclerodermia, polimiositis/dermatomiositis y síndrome de Sjögren, se caracterizan por fenómenos inmunitarios y se clasifican como «enfermedades del colágeno vascular» (v. cap. 11). Sus manifestaciones clínicas son sistémicas y muchos órganos y tejidos están implicados de manera típica. En contraste, las reacciones autoinmunitarias citotóxicas (de tipo II) son, en su mayor parte, específicas de órganos.

## INMUNOLOGÍA EN TRASPLANTES

Los antígenos contenidos en el CPH de los donantes son moléculas inmunogénicas que pueden estimular el rechazo de los tejidos trasplantados. La supervivencia óptima de los injertos ocurre cuando el receptor y el donante poseen un alto grado de concordancia en los antígenos de histocompatibilidad. En la práctica, un acoplamiento exacto de HLA no es común, excepto en los gemelos monocigóticos. Por lo tanto, tras la donación de un órgano se requieren terapia inmunosupresora y monitorización continua del funcionamiento del trasplante. Los avances terapéuticos han aumentado considerablemente los índices de éxito en los trasplantes, incluso en casos en los que hay un grado de incompatibilidad tisular. Cuando ocurren reacciones adversas entre el huésped y el injerto (rechazo), diversos mecanismos de defensa combinados pueden lesionar al injerto.

Ambas reacciones mediadas por anticuerpos y por linfocito T participan en el rechazo del trasplante. Dentro del injerto, las células presentadoras de antígeno, específicamente aquellas que tienen moléculas del CPH extrañas en el injerto, son reconocidas por los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ del receptor, los cuales protagonizan la lesión hística, y por los linfocitos T colaboradores $CD4^+$ del receptor, que aumentan la producción de anticuerpos, inducen la producción de IFN-γ y activan macrófagos. A su vez, el IFN-γ aumenta la expresión del CPH, lo que amplifica la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 157 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



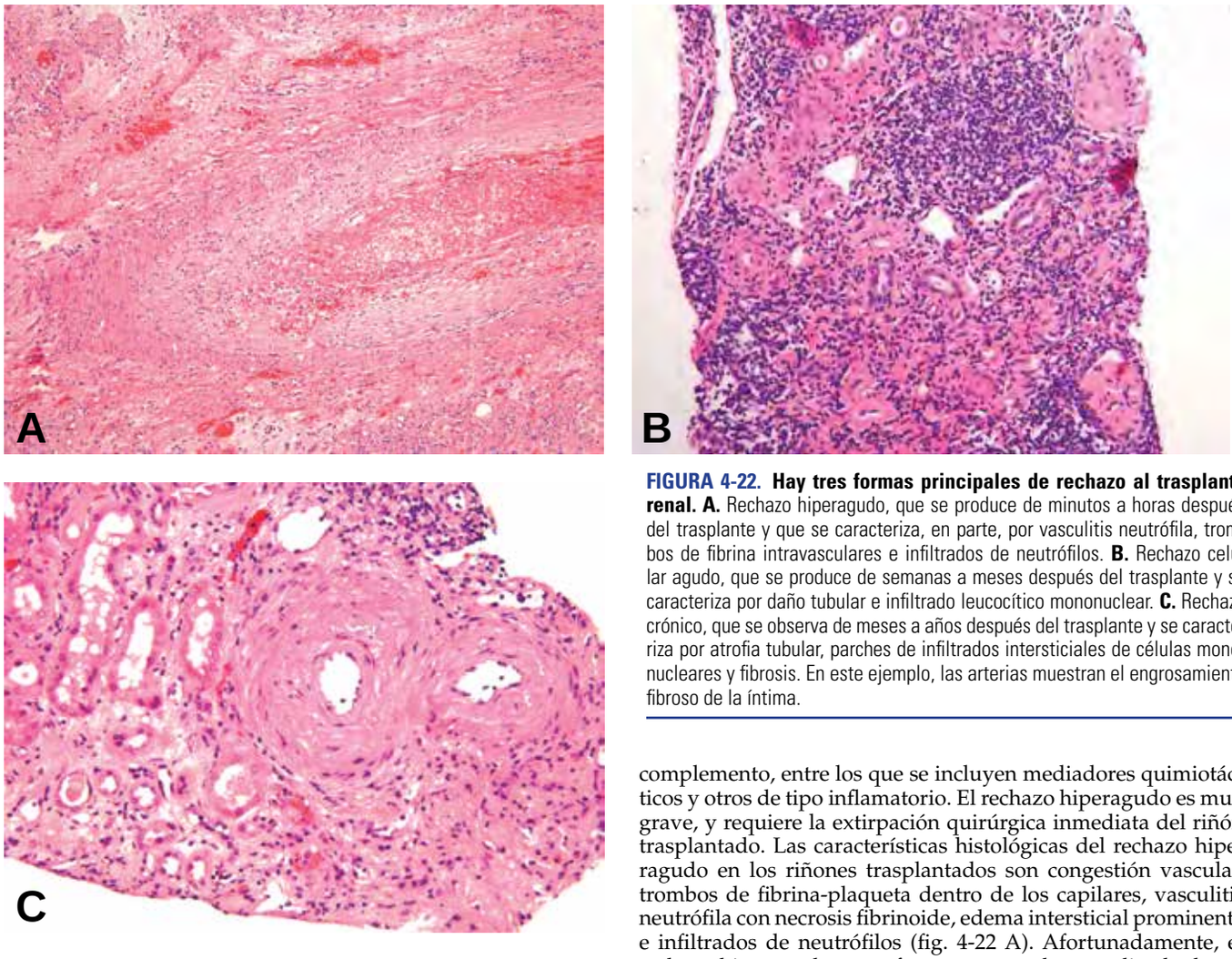



**FIGURA 4-22. Hay tres formas principales de rechazo al trasplante renal. A.** Rechazo hiperagudo, que se produce de minutos a horas después del trasplante y que se caracteriza, en parte, por vasculitis neutrófila, trombos de fibrina intravasculares e infiltrados de neutrófilos. **B.** Rechazo celular agudo, que se produce de semanas a meses después del trasplante y se caracteriza por daño tubular e infiltrado leucocítico mononuclear. **C.** Rechazo crónico, que se observa de meses a años después del trasplante y se caracteriza por atrofia tubular, parches de infiltrados intersticiales de células mononucleares y fibrosis. En este ejemplo, las arterias muestran el engrosamiento fibroso de la íntima.

respuesta inmunitaria y da lugar a la lesión hística. Las CPA del huésped también procesan antígenos extraños del donante, lo que conduce a la hipersensibilidad de tipo retardado mediada por las $CD4^+$ y a la producción de anticuerpos mediada por las $CD4^+$.

**Las reacciones de rechazo al trasplante de órgano sólido** suelen categorizarse como «hiperaguda», «aguda» y «crónica», basadas en el tiempo clínico de la respuesta y en los mecanismos fisiopatológicos que intervienen. Sin embargo, en la práctica, las características de cada una se superponen, lo que crea ambigüedad en el diagnóstico. La categorización del rechazo al trasplante se complica más por la toxicidad de los fármacos inmunodepresores y por el potencial existente de problemas mecánicos (p. ej., trombosis vascular) o la recidiva de la enfermedad original (p. ej., algunos tipos de glomerulonefritis). Los apartados siguientes ilustran el rechazo en el contexto de un trasplante renal. Respuestas similares se producen en otros tejidos trasplantados, aunque el rechazo de cada tipo hístico tiene sus propias características.

## El rechazo hiperagudo es una reacción repentina que se produce minutos después del trasplante

El rechazo hiperagudo de un riñón puede ser tan rápido que puede ocurrir durante la operación y se manifiesta como un cese repentino de la producción de orina, oscurecimiento del injerto y el rápido desarrollo de fiebre y dolor en el sitio de injerto. Esta forma de rechazo cuenta con la participación de anticuerpos anti-HLA preformados y la activación de productos del complemento, entre los que se incluyen mediadores quimiotácticos y otros de tipo inflamatorio. El rechazo hiperagudo es muy grave, y requiere la extirpación quirúrgica inmediata del riñón trasplantado. Las características histológicas del rechazo hiperagudo en los riñones trasplantados son congestión vascular, trombos de fibrina-plaqueta dentro de los capilares, vasculitis neutrófila con necrosis fibrinoide, edema intersticial prominente e infiltrados de neutrófilos (fig. 4-22 A). Afortunadamente, el rechazo hiperagudo no es frecuente cuando se realiza la detección de anticuerpos apropiada previa al trasplante.

## El rechazo agudo suele ocurrir a las pocas semanas o meses después del trasplante

Se caracteriza por el inicio repentino de azoemia y oliguria, que pueden acompañarse de fiebre y de sensibilidad del injerto. De manera más típica, el rechazo agudo incluye mecanismos celulares y humorales de daño hístico. Si se detecta en sus etapas iniciales, el rechazo agudo puede invertirse con terapia inmunodepresora. La biopsia con aguja suele ser necesaria para diferenciar un rechazo agudo de una necrosis tubular aguda o de la toxicidad que acompaña a los fármacos inmunodepresores. Los signos varían según si el proceso es principalmente celular o humoral. En el rechazo celular agudo, la observación microscópica revela infiltrados intersticiales de linfocitos y macrófagos, edema, colitis linfocítica y necrosis tubular (fig. 4-22 B). En la forma humoral aguda, a veces denominada «vasculitis de rechazo», predomina el daño vascular, con arteritis, necrosis fibrinoide y trombosis. La afectación de los vasos sanguíneos es un signo negativo debido a que suele significar resistencia al tratamiento.

## El rechazo crónico ocurre de meses a años después del trasplante

Los pacientes afectados desarrollan azoemia progresiva, oliguria, hipertensión y ganancia de peso después de un período de meses. El rechazo crónico puede ser la consecuencia de episodios

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 158 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





repetidos de rechazo celular, ya sea asintomático o aparente en el terreno clínico. El engrosamiento de la íntima arterial y arteriolar causan estenosis vascular, obstrucción, engrosamiento de las paredes capilares glomerulares, atrofia tubular y fibrosis intersticial (fig. 4-22 C). Se aprecian infiltrados mononucleares intersticiales, así como túbulos que contienen cilindros proteináceos. El rechazo crónico representa una etapa avanzada de lesión orgánica y no responde al tratamiento. Las imágenes histológicas del rechazo agudo y el crónico pueden superponerse y variar en grado, y la distinción patológica precisa puede resultar imposible.

### En enfermedad de injerto contra huésped, los linfocitos del donante reconocen y reaccionan contra el receptor

El advenimiento del trasplante de médula ósea o de BHP o blastocitos alogénicos (del donante) recolectados de sangre periférica posibilita el tratamiento de una enfermedad que hasta ese momento se consideró terminal o incurable. Con el fin de que la médula ósea trasplantada/BHP se injerte dentro del nuevo huésped, la médula ósea y el sistema inmunitario del receptor deben «acondicionarse» (habitualmente, abolirse) mediante fármacos citotóxicos, en algunas ocasiones junto con radiación. »Si las células injertadas incluyen linfocitos inmunocompetentes, estas células pueden reaccionar contra –«rechazar– los tejidos del huésped y causar la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Esta también puede suscitarse en un paciente con inmunodeficiencia profunda que recibe un órgano sólido con muchos linfocitos «pasajeros» o al que se le transfunden productos sanguíneos con linfocitos incompatibles con su HLA.

Los principales órganos afectados en la EICH son la piel, el tubo digestivo y el hígado. La piel y el intestino muestran infiltrados celulares mononucleares y necrosis de células epiteliales. El hígado exhibe inflamación periportal, conductos biliares dañados y lesión de la célula hepática. Desde el punto de vista clínico, la EICH aguda se manifiesta con exantema, diarrea, cólicos abdominales, anemia y disfunción hepática. La EICH crónica se caracteriza por esclerosis sistémica, síndrome seco (v. anteriormente: ojos y boca secos debido a la inflamación crónica de las glándulas lagrimales y salivales) e inmunodeficiencia. El tratamiento de la EICH requiere inmunodepresión. Los pacientes, en especial los que tienen EICH crónica, pueden encontrarse en un riesgo más alto de infecciones oportunistas que potencialmente ponen en riesgo la vida (p. ej., aspergilosis invasora).

# Infección por VIH y SIDA

## LA APARICIÓN DEL SIDA

El SIDA es el estado más común de inmunodeficiencia en todo el mundo. El VIH-1 es su causa principal, aunque una pequeña minoría de pacientes, en particular del oeste de África, está infectada con el VIH-2. Si no se trata, las personas infectadas con el VIH-1 padecen una variedad de anomalías inmunitarias, la más devastadora de las cuales es una grave deficiencia de la inmunidad celular, que conduce a infecciones oportunistas extremadamente graves. La infección por el VIH-1 progresa desde un estado asintomático inicial a la crisis inmunitaria que caracteriza a los pacientes con SIDA declarado. El espectro infeccioso completo suele referirse como VIH/SIDA. La infección de los linfocitos T $CD4^+$ (colaboradores) por parte del VIH-1 conduce al agotamiento de esta población celular, con el consiguiente deterioro y desregulación de la función inmunitaria. Debido a que los pacientes no son capaces de generar respuestas inmunitarias nuevas, especialmente las respuestas mediadas por células, los pacientes con SIDA suelen morir por infecciones oportunistas, principalmente por micobacterias, virus u hongos. También se produce una alta incidencia de tumores malignos, sobre todo de linfomas de linfocitos B y sarcoma de Kaposi. Por último, la infección del SNC por el VIH conduce a menudo a una serie de síndromes que van desde leves trastornos cognitivos o de la motoneurona hasta la demencia franca.

### Las primeras infecciones humanas por VIH no fueron notificadas

La aparición de esta epidemia humana es incierta, aunque es casi seguro que hubo infecciones humanas por VIH no notificadas que ocurrieron desde 1902. La epidemia norteamericana probablemente comenzó en Haití en 1966, y un solo evento de contagio provocó su propagación en EE.UU. unos 5 años más tarde. A finales de la década de 1970, en Nueva York y Miami apareció un grupo de extrañas enfermedades infecciosas entre varones homosexuales, consumidores de drogas intravenosas y haitianos, que ahora se reconoce que fueron causadas por el VIH. El SIDA se describió por primera vez en EE.UU. en 1981, en un informe de neumonía por *P. carinii* (ahora denominado *P. jiroveci*) en varones homosexuales. En 1982, estas infecciones inusuales se asociaron con el sarcoma de Kaposi y se consideró que reflejaban una inmunodeficiencia adquirida. De este modo se acuñó la sigla «SIDA».

Quedó claro que el SIDA se transmite por contacto con la sangre o fluidos corporales de personas infectadas. En gran medida se trataba de hombres homosexuales y consumidores de drogas intravenosas que compartían agujas, pero también se hizo presente en receptores de sangre y productos sanguíneos, especialmente en hemofílicos, contactos heterosexuales y niños nacidos de mujeres consumidoras de drogas. Una vez identificado el virus responsable en 1983, ahora denominado VIH-1, se desarrolló una prueba serológica para detectar anticuerpos contra el VIH-1 (1985), que a su vez permitió el diagnóstico preciso y el análisis de los productos sanguíneos donados para evitar la transmisión por la sangre y sus derivados.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el SIDA se originó en el África subsahariana, y por lo menos 3 cepas virales diferentes se transmitieron de los chimpancés a los humanos. Hoy día es una pandemia mundial debido a la facilidad de realizar viajes internacionales y a una mayor movilidad de la población, que en muchas sociedades coincidió con un rápido incremento de la actividad sexual y de las enfermedades de transmisión sexual. En la actualidad, La Organización Mundial de la Salud estima que 34 millones de personas son portadoras del virus, con 2,7 millones de nuevas infecciones y 1,8 millones de muertes cada año. La tasa de mortalidad alcanzó su punto máximo en 2005 y ha disminuido desde entonces. El número de nuevas infecciones anuales alcanzó su punto máximo en 1997 con 3,3 millones. Desde entonces ha ido disminuyendo. A medida que el tratamiento antirretroviral (TAR) ha ido llegando a más personas, el número total de personas que viven con la infección por VIH sigue aumentando.

Aunque la prevalencia más alta se encuentra en el África subsahariana, ningún país está libre del VIH-1. Los varones homosexuales fueron en su momento, y con diferencia, el mayor grupo de personas afectadas por el VIH en EE.UU. Hoy día siguen representando la mayor parte de las nuevas infecciones. En algunas otras partes del mundo, la transmisión puede darse en gran medida por contacto heterosexual o entre los consumidores de drogas intravenosas. La mayoría de los pacientes con SIDA en EE.UU. son varones, aunque la prevalencia de la infección por el VIH-1 en mujeres continúa en aumento.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 159 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



La población del África subsahariana, que ha sufrido más los estragos del SIDA que otras regiones, ha hecho progresos en la reducción de la tasa de nuevas infecciones y muertes relacionadas con el SIDA. Sin embargo, en algunas partes del África subsahariana, el 20 % de la población es seropositiva. Los pacientes africanos adquieren la infección por VIH en gran medida a través de relaciones heterosexuales o por transmisión materno-infantil.

Además, aunque las nuevas infecciones por VIH y las muertes relacionadas con el VIH han disminuido en el mundo occidental y el África subsahariana, la epidemia de SIDA continúa creciendo en el Oriente Medio, Europa del Este y partes de Asia Central y Oriental. Hay múltiples factores que contribuyen a los aumentos sostenidos de VIH/SIDA en estas áreas.

A medida que la epidemia evoluciona y se estabiliza en muchas partes del mundo, surgen nuevos problemas. Las poblaciones afectadas (es decir, infectadas) están envejeciendo. Hoy en día, el 15 % de las nuevas infecciones ocurren en personas mayores de 50 años, y se estima que en el año 2015 la mitad de los pacientes VIH-positivos tendrán 50 años o más. Estos cambios demográficos, que reflejan a la vez una mejora en cuanto a estilos de vida y terapias, presentan sus propios desafíos como las infecciones del SNC; asimismo, las complicaciones relacionadas con el tratamiento serán cada vez más importantes.

### El VIH se transmite por contacto con sangre y ciertos líquidos corporales, y mediante la actividad sexual

El VIH está presente en la sangre, semen, secreciones vaginales, leche materna y líquido cefalorraquídeo de los pacientes infectados. El VIH se encuentra en la mayor parte de estos fluidos en los linfocitos y como virus libre. Se transmite a través de estos fluidos a las parejas sexuales, consumidores de drogas que comparten agujas y receptores de productos sanguíneos, así como a través de la leche materna a los lactantes.

La infección se transmite por un único virus o célula infectada con virus en aproximadamente el 80 % de los casos, mientras que el resto de las nuevas infecciones refleja múltiples virus o células infectadas. El virus se transmite desde el semen a través de fisuras de la mucosa rectal, en especial en parejas anorreceptoras de varones homosexuales. También puede infectar directamente a las células epiteliales del recto. En el contacto heterosexual, es más probable la transmisión varón-mujer que a la inversa, tal vez porque hay más VIH en el semen que en las secreciones vaginales. Además, las lesiones genitales facilitan la entrada del virus. Las tasas de infección por VIH son más bajas en los varones circuncidados, quizá porque el prepucio está menos queratinizado que otras partes del pene y tiene una mayor concentración de células dendríticas cutáneas (células de Langerhans).

***El VIH-1 no se transmite por una exposición que no sea sexual o una exposición fortuita a las personas infectadas***. Además, menos del 1 % de cientos de profesionales sanitarios que sufrieron «pinchazos de agujas» u otras exposiciones accidentales a sangre de pacientes con SIDA se han infectado con el VIH-1. En estos casos se utiliza la profilaxis inmediata postexposición con tratamiento antirretroviral (v. las recomendaciones específicas en http://www.cdc.gov/hiv/resources/guidelines).

## BIOLOGÍA DEL VIH-1 Y COMPORTAMIENTO

### La biología del VIH-1 determina su éxito como patógeno

**PATOGENIA MOLECULAR:** el VIH-1 es un miembro de la familia lentivirus de los retrovirus. Los lentivirus de los animales se conocen desde hace un siglo, pero los lentivirus humanos se identificaron hace menos de tres décadas.

Los viriones del VIH-1 llevan dos copias individuales de 9,7 kb idénticas del genoma de ARN de una sola cadena del virus, además de algunas enzimas clave, como la transcriptasa inversa (polimerasa de ADN dependiente de ARN) y la integrasa, que son necesarias al principio del ciclo infeccioso (v. a continuación). Estas son empaquetadas en un centro de proteínas virales. La capa más externa, la envolvente, se deriva de la membrana de la célula huésped, en la que se encuentran glucoproteínas con la codificación viral (gp-120 y gp-41). Además de los genes *gag*, *pol* y *env* presentes en todos los virus competentes para la replicación de ARN, el VIH-1 tiene otros seis genes que codifican proteínas que controlan la replicación viral y ciertas funciones de la célula huésped. Los fagocitos mononucleares y los linfocitos T colaboradores $CD4^+$ son los principales objetivos del virus, aunque también pueden ser infectados los linfocitos B, los astrocitos, las células endoteliales y las células del epitelio intestinal.

El ciclo de replicación del VIH-1 se representa en la figura 4-23.

1. **Unión:** el VIH libre o un linfocito infectado pueden transmitir el virus a una célula intacta. La glucoproteína gp120 del VIH, ya sea en el virus libre o en la superficie de una célula infectada, se une a la molécula CD4 en la superficie de los linfocitos T colaboradores y otras células, además de los receptores específicos de quimiocina β. Los receptores de quimiocina más importantes son el CCR-5 (en muchas células fagocíticas) y el CXCR-4 (en linfocitos T). La unión del virus al CD4 y al receptor de quimiocina influye en la entrada del VIH. Sin embargo, el VIH-1 puede entrar en las células dendríticas a través de los receptores de lectina tipo C (p. ej., el DC-SIGN). También existen pruebas de que el CCR-3 puede ser importante en la infección por VIH-1 del SNC (v. a continuación) y otros lugares.
2. **Internalización:** al unirse al CD4, la gp-120 experimenta un cambio de conformación que expone su dominio de unión CCR-5 (o CXCR-4). A raíz de ello, la gp-41 viral forma un asa que fusiona el virus y las membranas celulares. La cápside del virus, su genoma y las enzimas necesarias para la fase inicial del ciclo infeccioso entran en la célula.
3. **Síntesis de ADN:** el genoma del virus y la transcriptasa inversa e integrasa virales entran en el citosol y tiene lugar la transcripción inversa. La transcriptasa inversa del VIH-1 tiene varias funciones, y representa un objetivo clave para el TAR. Transcribe de forma inversa el ARN del VIH-1 en una copia de ADN complementario (ADNc). Tras hacer esto, digiere el ARN que acaba de transcribir de forma inversa. A partir de allí, la transcriptasa inversa actúa como una polimerasa de ADN dependiente de ADN y sintetiza una segunda cadena de ADN complementaria de la primera. La versión resultante de ADN de doble cadena del genoma del VIH-1 se llama provirus. ***Una función fundamental de la que carece esta versátil transcriptasa inversa es la capacidad de edición. Hay, en consecuencia, una tasa de error muy elevada en todo este proceso.*** Como consecuencia, la replicación viral implica una tasa muy alta de mutación. Si bien esto resulta en un alto porcentaje de partículas de virus defectuosas o no infecciosas, también da lugar a la adaptación viral rápida y a la resistencia a las terapias. Esta característica del VIH también conduce a la rápida evolución del virus después de su entrada en el huésped. Por lo tanto, el uso de correceptor, la antigenicidad de su envoltura y otras características del virus pueden cambiar sustancialmente, lo que permite su adaptación a un entorno cambiante en el huésped.
4. **Integración:** una vez que el ADN proviral ha entrado en el núcleo, la integrasa del VIH-1 cataliza la integración del ADNc del provirus en el genoma del huésped. Por lo tanto, el genoma del VIH-1 permanece en la célula mientras la célula sobrevive y se replica junto con los cromosomas del huésped. Como los fagocitos hísticos y los linfocitos T de memoria son muy longevos, algunos expertos estiman que, incluso si se lograra la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 160 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





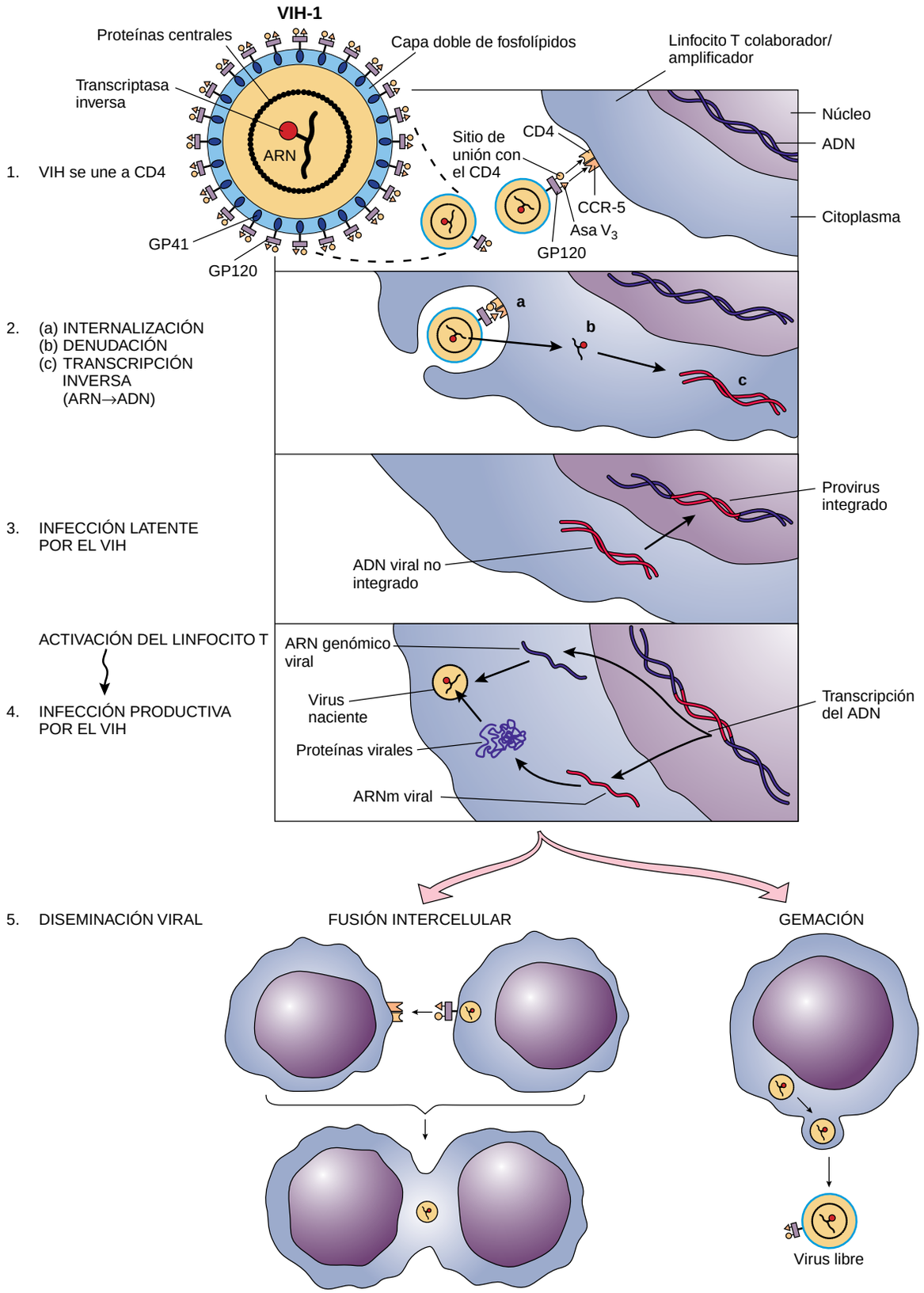



**FIGURA 4-23.** **El ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) es un proceso de múltiples pasos que incluye: *1)* la unión al receptor CD4 en conjunto con el receptor de quimiocinas (p. ej., CCR-5); *2)* la internalización, la denudación y la transcripción inversa; *3)* la integración al ADN del huésped en forma de provirus, donde persiste en estado de latencia; *4)* la replicación en concordancia con la activación de los linfocitos T del huésped, y *5)* la diseminación.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 161 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



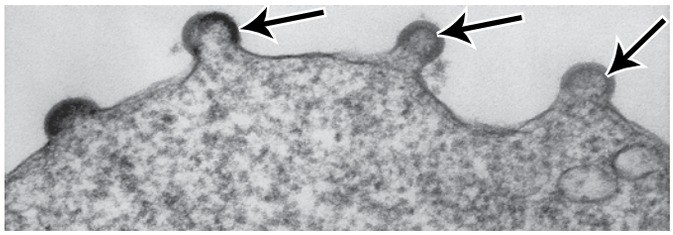


**FIGURA 4-24. Los viriones del VIH-1 pueden verse brotando de las células infectadas *(flechas).***

inhibición total de la replicación del VIH-1, serían necesarios más de 60 años para que las células infectadas murieran. Además, se produce alguna replicación, incluso con los regímenes de TAR más eficaces.

5. **Replicación:** el ARN viral se reproduce por la activación transcripcional del provirus integrado del VIH, un proceso que, por ejemplo, para los linfocitos T requiere «la activación» de la célula infectada además de ciertos factores de transcripción inducibles del huésped, en especial el factor nuclear κB (NFκB).
6. **Diseminación:** para completar su ciclo, el virus incipiente se ensambla en el citoplasma justo debajo de la membrana celular y se distribuye en otras células objetivo. Esto se consigue bien por fusión de una célula infectada con una no infectada o bien por gemación de los viriones en la membrana plasmática de las células infectadas (fig. 4-24).

Todavía no se entiende del todo el mecanismo por el cual el VIH aniquila los linfocitos T infectados. Pueden estar involucradas la apoptosis inducida por virus y la autofagia. Otras posibilidades incluyen la eliminación inmunitaria de las células infectadas y las acciones de mediadores secundarios tales como las citocinas. Cualquiera que sea el mecanismo, existe una clara asociación entre la creciente carga viral y la disminución de la cuenta de linfocitos $CD4^+$.

El VIH-1 persiste, efectivamente, durante toda la vida del huésped. Incluso frente a las concentraciones bajas o indetectables de virus en plasma (v. más adelante), una forma latente o quiescente del virus permanece en los longevos linfocitos T de memoria y los fagocitos hísticos. También existen pruebas de que el SNC u otros órganos puede servir como un depósito para la resiembra potencial de la periferia.

El inicio de la replicación viral en la infección latente por VIH-1 depende de la inducción de las proteínas del huésped durante la activación de los linfocitos T. Muchos mitógenos de linfocitos T y citocinas producidas por monocitos/macrófagos pueden activar la transcripción viral, entre otros el TNF-α y la IL-1, y además las proteínas producidas por otros virus que infectan a los pacientes con SIDA como el virus del herpes, el VEB, el adenovirus y el CMV. Así, la activación del sistema inmunitario, por una diversidad de agentes infecciosos, puede promover la replicación del VIH.

**FISIOPATOLOGÍA:** en esencia, la destrucción de los linfocitos T $CD4^+$ por el VIH-1 puede desactivar todo el sistema inmunitario debido a que este subgrupo de linfocitos ejerce importantes funciones reguladoras y efectoras que comprenden tanto la inmunidad celular como la humoral. ***Así, en los pacientes estereotípicos con SIDA, todos los elementos del sistema inmunitario acaban por perturbarse, como los linfocitos T, los linfocitos B, los linfocitos citolíticos naturales, el linaje de las células de monocitos/macrófagos y la producción de inmunoglobulina.***

De los dos tipos funcionales de linfocitos T $CD4^+$ (es decir, células colaboradoras y amplificadoras [o inductoras]), el primero en verse afectado en la infección por el VIH es el subconjunto amplificador. Al final, el recuento total de linfocitos $CD4^+$ cae a menos de 500 células/μl, y la relación entre linfocitos T colaboradores e inhibidores se reduce desde el valor normal de 2,0 a tan sólo 0,5. El número de células $CD8^+$ (citotóxicas/inhibidoras) es variable, aunque en el SIDA la mayoría de estas células parecen pertenecer a la variedad citotóxica.

Las anomalías en la función de los linfocitos T se manifiestan por respuestas débiles en las pruebas cutáneas con una variedad de antígenos (hipersensibilidad tardía) y disminución de las respuestas proliferativas a mitógenos y antígenos in vitro. Además, la deficiencia de células $CD4^+$ reduce las concentraciones de IL-2, la citocina que estimula la destrucción por los linfocitos T citotóxicos y que se produce en respuesta a los antígenos. ***Así, los pacientes con SIDA no pueden generar los linfocitos T citotóxicos específicos de antígeno que se requieren para eliminar virus y otros agentes infecciosos.***

***La inmunidad humoral también es anómala.*** La producción de anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica específica se reduce marcadamente, a menudo a menos del 10% de lo normal. Los linfocitos B también muestran respuestas proliferativas malas a los mitógenos y antígenos *in vitro*. Sin embargo, los sueros de los pacientes con SIDA, por lo general, muestran altas concentraciones de inmunoglobulinas policlonales, autoanticuerpos y complejos inmunitarios. La posible explicación a esta aparente paradoja es la infección concurrente con virus policlonales activadores de linfocitos B (p. ej., VEB o CMV) que estimulan estas células de forma inespecífica y constante para que produzcan inmunoglobulinas. La falta de linfocitos $CD4^+$ deteriora la proliferación de los linfocitos T citotóxicos que habitualmente eliminan a los linfocitos B infectados con VEB.

***La actividad de los linfocitos citolíticos naturales también muestra una seria afectación en el SIDA***. Puesto que estas células matan a las células infectadas por virus y a las células tumorales, esta anomalía puede contribuir a la plaga de tumores malignos e infecciones virales que afectan a estos pacientes. La inhibición de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales se relaciona tanto con una disminución en el número de linfocitos citolíticos naturales como con una reducción de las concentraciones de la IL-2, debida a una pérdida de células $CD4^+$.

Los lentivirus tienden a dirigirse contra los macrófagos y los macrófagos infectados pueden servir como reservorios para la diseminación del virus. Aunque no deja de ser curioso, algunos macrófagos expresan CD4 en sus superficies. A diferencia de los linfocitos T, que son destruidos por el VIH, por lo general los macrófagos infectados sobreviven. Los macrófagos de los pacientes con SIDA fagocitan complejos inmunitarios y partículas opsonizadas de forma muy pobre, y muestran una disminución de la quimiotaxis y respuestas deficientes a los desafíos antigénicos.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes recién infectados por el VIH-1 pueden tener una enfermedad aguda, en general autolimitada y similar a la gripe, que se denomina **síndrome retroviral agudo.** Desde el punto de vista clínico se asemeja a la mononucleosis infecciosa. Esto se produce de 2 a 3 semanas después de la exposición al VIH, antes de que aparezcan los anticuerpos contra el virus. Con menor frecuencia, los pacientes presentan síntomas neurológicos que sugieren encefalitis, meningitis aséptica o una neuropatía. Son comunes la fiebre, la mialgia, la linfoadenopatía, el dolor de garganta y un exantema macular. La mayoría de estos síntomas se resuelve en

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 162 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





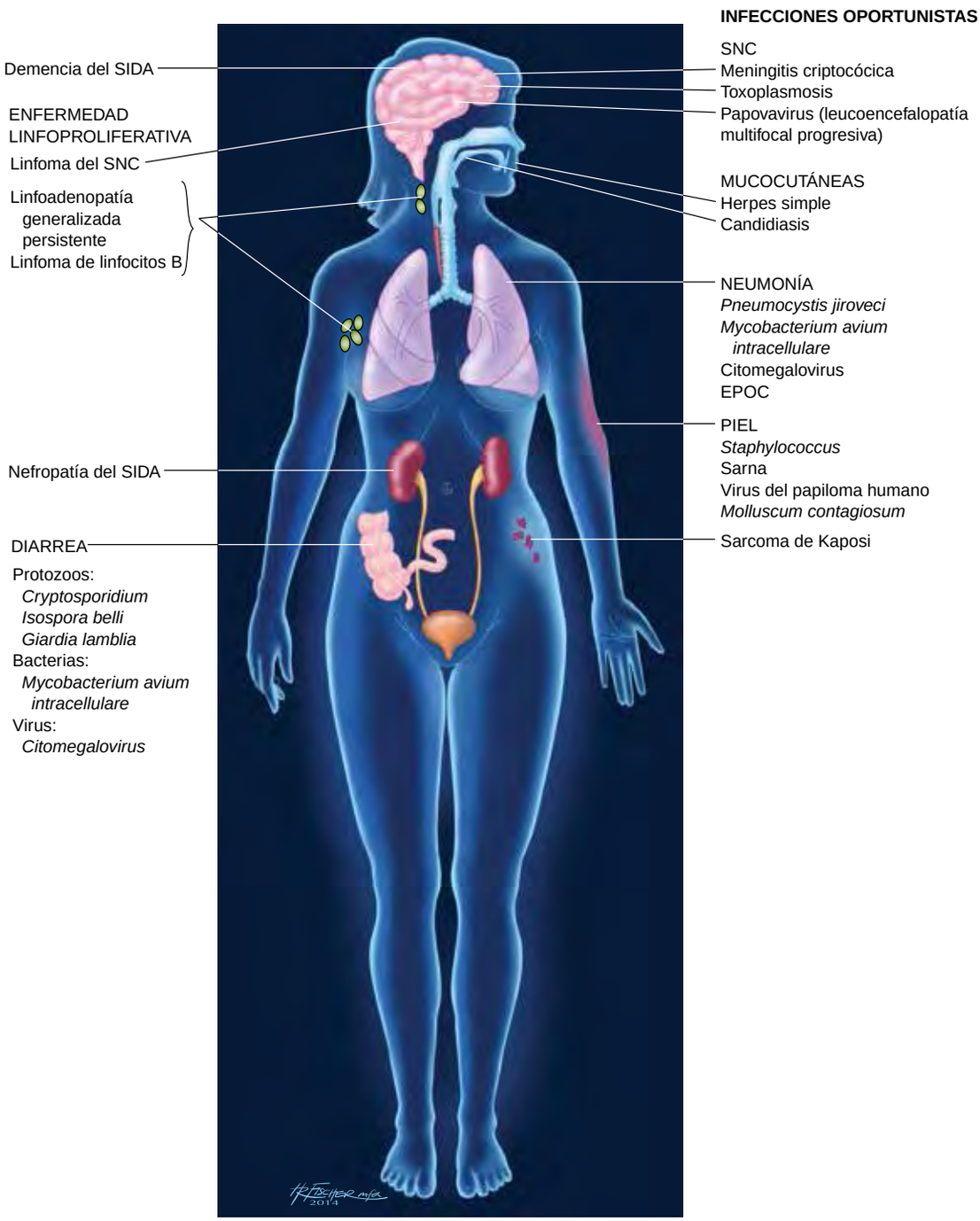



**FIGURA 4-25. La destrucción del sistema inmunitario celular mediada por el VIH-1 tiene como resultado el SIDA.** Las complicaciones infecciosas y neoplásicas del SIDA pueden afectar prácticamente a cada sistema orgánico. SNC, sistema nervioso central.

2 o 3 semanas, aunque las adenopatías, la fiebre y las mialgias pueden persistir durante unos meses. La seroconversión se produce de 1 a 10 semanas después de la aparición de esta enfermedad aguda. Así, el inmunoanálisis enzimático estándar del VIH-1 y el método Western, que dependen de la presencia de anticuerpos anti-gag del VIH-1, son negativos durante la etapa inicial de la infección. La mayoría de los pacientes se recuperan de esta enfermedad inicial, ya que su sistema inmunitario organiza un contraataque de linfocitos T citotóxicos; no obstante, un pequeño porcentaje progresa con celeridad al SIDA explícito en unos meses. Tras el síndrome agudo inicial, casi todas las personas infectadas recientemente entran en un período de latencia y declive lento del sistema inmunitario que dura alrededor de 10 años de media antes de que alcancen un estado grave de inmunodepresión. Si los síntomas pasan desapercibidos o no se tratan, el resultado final es una inmunodeficiencia fulminante y sus complicaciones mortales (fig. 4-25).

**La linfoadenopatía generalizada persistente** es el agrandamiento palpable de los nódulos linfáticos en dos o más zonas extrainguinales que persiste durante más de 3 meses en una persona infectada por el VIH. El trastorno se desarrolla como parte del síndrome de VIH agudo o a unos meses de la seroconversión. Las áreas más afectadas son los ganglios axilares, inguinales y cervicales posteriores, aunque pueden afectarse casi todos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 163 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



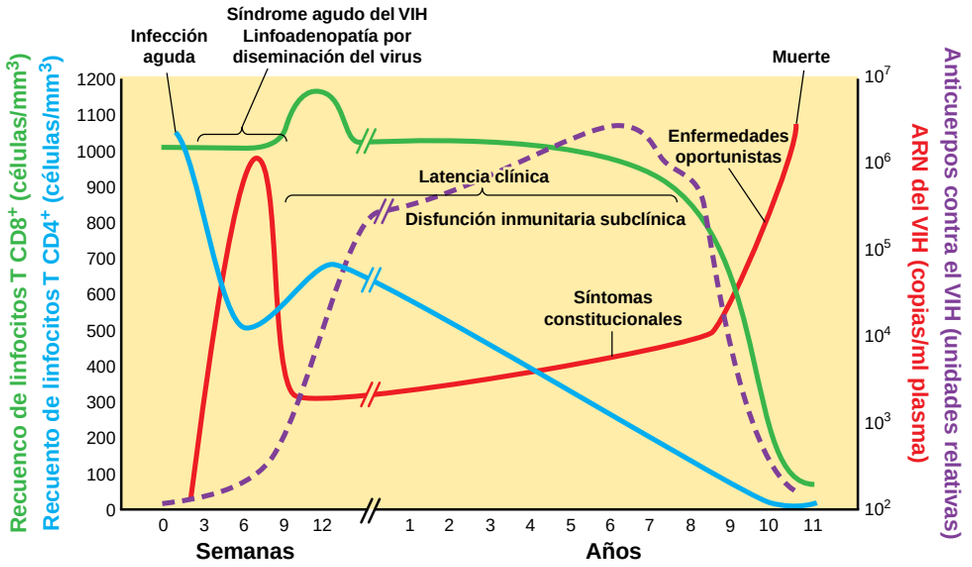



**FIGURA 4-26. Secuencia temporal generalizada de la infección por el VIH-1.** Se muestran los acontecimientos importantes en el desarrollo de la infección por el VIH-1, entre ellos el síndrome clínico, las cargas virales y la dinámica de la población de linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ en el tiempo.

los grupos ganglionares. Muchas células de los nódulos linfáticos afectados, en especial las células dendríticas foliculares, albergan el virus replicante en su forma activa. La biopsia revela cambios reactivos con hiperplasia folicular, pero no es diagnóstica. La linfoadenopatía generalizada persistente no tiene ninguna importancia pronóstica con respecto a la progresión de la infección por VIH a SIDA. La capacidad de persistir y provocar respuestas linfoproliferativas continuas es responsable de gran parte de los efectos a largo plazo del VIH, incluso en pacientes tratados con TAR (v. más adelante).

La mayor parte de los pacientes infectados con el VIH expresa antígenos y anticuerpos virales detectables a los 6 meses. Por lo regular, los pacientes experimentan un período inicial de viremia intensa, con cargas virales muy altas durante el síndrome retroviral agudo, y la correspondiente caída brusca en el número absoluto de linfocitos T $CD4^+$ (fig. 4-26). A medida que el sistema inmunitario de un paciente comienza a reconocer la nueva infección, la carga viral cae y la cifra de linfocitos T $CD4^+$ comienza a subir. Este control de la infección por el VIH-1 se produce a través de una fuerte respuesta de los linfocitos T citotóxicos. La replicación viral continúa, pero está restringida por la respuesta inmunitaria. Con el tiempo, el sistema inmunitario y la carga del VIH-1 entran en una especie de equilibrio inestable durante el cual la carga viral de ARN del VIH-1 se mantiene bastante constante en el «punto de equilibrio viral». Durante este período, las personas infectadas suelen ser asintomáticas. Sin embargo, la rapidez con la cual el VIH-1 evoluciona dentro de cada huésped asegura un objetivo antigénico en constante movimiento para el sistema inmunitario del cuerpo.

El prolongado intervalo entre la entrada del VIH-1 y la aparición de los síntomas clínicos del SIDA se relaciona con el pequeño número de linfocitos T infectados y con la latencia viral y, ahora cada vez es más claro, la extensa replicación del virus en el tejido linfoide relacionado con el tubo digestivo, lejos de la circulación. Durante este período asintomático, sólo del 0,01 al 0,001 % de los linfocitos T circulantes transcriben el genoma del VIH-1, incluso aunque el 1 % contenga el ADN proviral integrado. Más aún, la replicación viral continúa deprisa en el tejido linfoide relacionado con el tubo digestivo y consume ciertas poblaciones de linfocitos T $CD4^+$, en particular linfocitos T de memoria. Cuando este agotamiento acaba por superar la capacidad del cuerpo para restituir estas células, sobreviene la replicación sistémica del VIH-1.

En un momento dado, el número de linfocitos T $CD4^+$ comienza a disminuir. Por lo general, los pacientes permanecen asintomáticos hasta que el recuento de linfocitos $CD4^+$ cae por debajo de 500/µl. En ese momento, pueden aparecer síntomas constitucionales inespecíficos junto con infecciones oportunistas. Cuando las concentraciones de $CD4^+$ se encuentran por debajo de 150/µl y la relación CD4:CD8 es inferior a 0,8, la enfermedad acelera su progresión. Una variedad de bacterias, virus, hongos y protozoos atacan al paciente inmunodeprimido. Pueden aparecer sarcoma de Kaposi y trastornos linfoproliferativos, especialmente los relacionados con el virus (v. cap. 26), y la enfermedad neurológica es habitual.

Los síntomas de disfunción del SNC se producen en un tercio de los pacientes con SIDA y los estudios post mortem de pacientes que han muerto de SIDA revelan afectación del SNC en más de tres cuartas partes de los casos. Se supone que el VIH entra en el cerebro a través de monocitos sanguíneos infectados poco tiempo después de que el virus infecte el cuerpo. A partir de entonces, quedan radicados en las células de microglía y en los macrófagos perivasculares. La infección de las neuronas por el VIH no es común, pero los productos génicos del VIH que producen los fagocitos cerebrales infectados son muy tóxicos para las neuronas y causan apoptosis por diversos mecanismos. Los fármacos del TAR cruzan la barrera hematoencefálica con dificultad, de manera que la infección del SNC por el VIH-1 puede progresar independientemente de la infección por el VIH-1 externa al SNC, y pese al buen control del VIH-1 en la periferia. La supervivencia más prolongada entre la población de afectados por el VIH ha significado un mayor número de pacientes que manifiesta déficits neurológicos perceptibles.

Alrededor del 1 % de la población caucásica es homocigota para la deleción principal asintomática en el gen CCR-5 (la mutación principal es una deleción en el par de la base 32, que causa un marco de lectura que conduce a la detención prematura del codón y a un producto proteínico truncado, inactivo). ***Estos individuos pueden permanecer sin infección a pesar de una exposición prolongada al virus***. La heterocigosidad para el alelo mutante del CCR-5 proporciona protección parcial contra la infección por el VIH, y si la infección se produce, suele progresar a un ritmo más lento. Hasta el 20 % de los sujetos caucásicos son portadores del alelo mutante, pero está ausente en personas negras y asiáticas.

## Las infecciones oportunistas, en particular las infecciones polimicrobianas, son habituales en los pacientes con SIDA

La discusión acerca de la diversidad de agentes infecciosos que acaban con la vida de los pacientes con SIDA va más allá del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 164 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





propósito de este capítulo, y por ello sólo se han de mencionar unos pocos ejemplos representativos. Es importante reconocer que mientras la mayoría de los pacientes sin inmunodepresión tendrá sólo una infección al mismo tiempo, los pacientes infectados con el VIH-1 pueden desarrollar múltiples infecciones graves simultáneamente.

La mayoría de los pacientes con VIH-1/SIDA sufre infecciones pulmonares oportunistas, aunque éstas se han reducido en gran número gracias al uso de antibióticos profilácticos. La neumonía por *P. jiroveci* (anteriormente, *P. carinii*) puede ocurrir en pacientes con la enfermedad avanzada por el VIH-1. La infección pulmonar por el CMV y por *M. avium intracellulare* es menos común. Los pacientes con SIDA son también susceptibles a las infecciones por *Legionella.*

La diarrea se produce en más del 75% de los pacientes y suele deberse a infecciones simultáneas por más de un organismo. Los agentes patógenos más frecuentes son protozoos, como *Cryptosporidium, Isospora belli* y *Giardia lamblia.* Especies de *M. avium intracellulare* y *Salmonella* son las bacterias causantes de diarrea más comunes en los pacientes con SIDA. La infección del tubo digestivo por el CMV puede manifestarse como una colitis que se acompaña de diarrea acuosa en pacientes cuyo recuento de CD4 se halla por debajo de 50 células/$mm^3$.

La meningitis criptocócica es una complicación devastadora, y representa el 5-8% de todas las infecciones oportunistas en pacientes con SIDA. Otras complicaciones del SNC incluyen la toxoplasmosis cerebral, el linfoma primario del SNC, la encefalitis por herpes simple, varicela o CMV y la leucoencefalopatía multifocal progresiva, que es causada por el virus JC (v. cap. 32).

Casi todos los pacientes con SIDA desarrollan alguna forma de enfermedad cutánea, donde las infecciones son las más frecuentes. *Staphylococcus aureus* es el agente más frecuente, y a la vez el causante de impétigo ampolloso, lesiones purulentas más profundas (ectima) y foliculitis. La infección mucocutánea crónica por herpes simple es tan característica del SIDA que se considera una infección indicativa en el establecimiento del diagnóstico. Las lesiones de la piel que producen *Molluscum contagiosum* y el virus del papiloma humano también son frecuentes, como lo son la sarna y las infecciones con especies de *Candida*. Una erupción de varicela-zóster en una persona menor de 50 años debe encender las alarmas acerca de una posible infección oculta por el VIH-1.

Entre las causas más comunes de muerte en pacientes con VIH/SIDA está la infección por el virus de la hepatitis C (v. cap. 20). En algunos estudios, más de una cuarta parte de las muertes entre los individuos afectados por el VIH es a causa de la hepatitis C. Un porcentaje muy alto de consumidores de drogas intravenosas afectados por el VIH también están infectados con el virus de la hepatitis C. Hay pruebas de que la coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C acelera el curso de la enfermedad por ambos virus.

El **sarcoma de Kaposi** es una neoplasia maligna multicéntrica y bastante rara (v. caps. 5 y 28). Se caracteriza por nódulos cutáneos y viscerales (menos frecuentes), en los cuales los conductos y espacios vasculares revestidos de endotelio se mezclan con células en forma de huso (v. cap. 24). Los pacientes con SIDA, en especial los varones homosexuales, en mayor medida que los consumidores de drogas intravenosas, tienen un riesgo muy alto de sufrir el sarcoma de Kaposi. De hecho, la presencia del sarcoma de Kaposi en una persona sana menor de 60 años es una prueba consistente de SIDA. A diferencia de la variedad clásica indolente del sarcoma de Kaposi, el tumor en el SIDA suele ser agresivo, y con frecuencia afecta a órganos internos como el tubo digestivo y los pulmones. La afectación pulmonar suele llevar a la muerte.

Una cepa de virus del herpes (el virus del herpes humano 8) está implicada en todas las formas del sarcoma de Kaposi, incluida la que se asocia con el SIDA. También se supone que el virus del herpes humano 8 es la causa de un linfoma peculiar que se relaciona con el SIDA **(linfoma de derrame primario)** y de la **enfermedad de Castleman asociada con el SIDA** (v. cap. 26). El virus ha sido detectado en las células fusiformes y en las células endoteliales del sarcoma de Kaposi. El hallazgo del virus del herpes humano 8 en la sangre predice con fuerza el desarrollo posterior de sarcoma de Kaposi. En efecto, el 75% de los sujetos infectados por el VIH con el virus del herpes humano 8 en la sangre desarrolla el sarcoma de Kaposi durante los 5 años siguientes. Se cree que el virus del herpes humano 8 se transmite por vía sexual, ya que casi todos los portadores del VIH homosexuales están infectados, pero sólo una cuarta parte de los consumidores de drogas heterosexuales con la infección por el VIH son portadores del virus del herpes humano 8.

**Las enfermedades linfoproliferativas del linfocito B** son frecuentes en los pacientes con SIDA. Los estados de inmunodeficiencia congénitos y adquiridos se relacionan con hiperplasia del linfocito B, que por lo general se manifiesta como una linfoadenopatía generalizada. Este síndrome linfoproliferativo puede ir seguido de la aparición de linfomas de linfocito B de alto grado. De hecho, los pacientes que han sido sujetos de tratamiento inmunodepresor a causa de trasplantes renales tienen un riesgo 35 veces mayor de desarrollar linfomas, y en un tercio de estos casos el tumor está confinado en el SNC. En los pacientes con inmunodeficiencia crónica, los linfomas pueden manifestarse como una proliferación policlonal invasora de linfocitos B o como un linfoma de linfocito B monoclonal. La infección por VEB se ha relacionado de forma muy cercana con estas lesiones.

La hiperplasia de los linfocitos B y la linfoadenopatía generalizada preceden a la enfermedad linfoproliferativa maligna. Los linfomas asociados al VIH suelen ser de una variedad de célula grande, como en otras afecciones por inmunodeficiencia, aunque los linfomas de células pequeñas también se ven de vez en cuando. Una característica destacada de los linfomas que se relacionan con el SIDA es su predilección por las zonas extraganglionares primarias, en particular el cerebro, el tubo digestivo, el hígado y la médula ósea. El genoma del VEB también se ha observado en muchos linfomas relacionados con el SIDA, en especial en el SNC.

## Hasta la fecha, los esfuerzos en inmunizaciones para prevenir la infección por VIH-1 no han tenido éxito

Se han aplicado enormes recursos y energía al desarrollo de una vacuna que prevenga la infección por el VIH-1. Al día de hoy, los métodos de vacunación no han proporcionado más que un rayo de esperanza. Se han intentado muchas estrategias, desde el aislamiento de las proteínas virales a partir de virus completo inactivo, hasta el transporte de genes de proteínas virales utilizando diversos vectores. Ninguno ha tenido éxito. Este fracaso refleja muchos factores, entre los que se incluye la diversidad antigénica de las cepas de VIH-1 (fig. 4-27). Para complicar aún más la tarea, puesto que no se ha documentado la recuperación espontánea de la infección por VIH-1, no está claro cómo sería la auténtica inmunidad eficaz frente al VIH-1, ni qué parte(s) del sistema inmunitario mediaría la resistencia y cuáles serían sus dianas inmunológicas. Medidas menos pretenciosas, como la detección cuidadosa de los productos de sangre transfundidos, el uso de condones, la circuncisión masculina (v. anteriormente) y el tratamiento profiláctico con TAR de los recién nacidos de madres afectadas por el VIH han contribuido a lentificar la diseminación del virus.

## El VIH-2 causa un síndrome clínico similar al causado por el VIH-1

En 1985, en prostitutas de Senegal saludables se descubrió que albergaban anticuerpos que reaccionaban de manera cruzada con un retrovirus de monos, ahora denominado **virus de**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 165 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



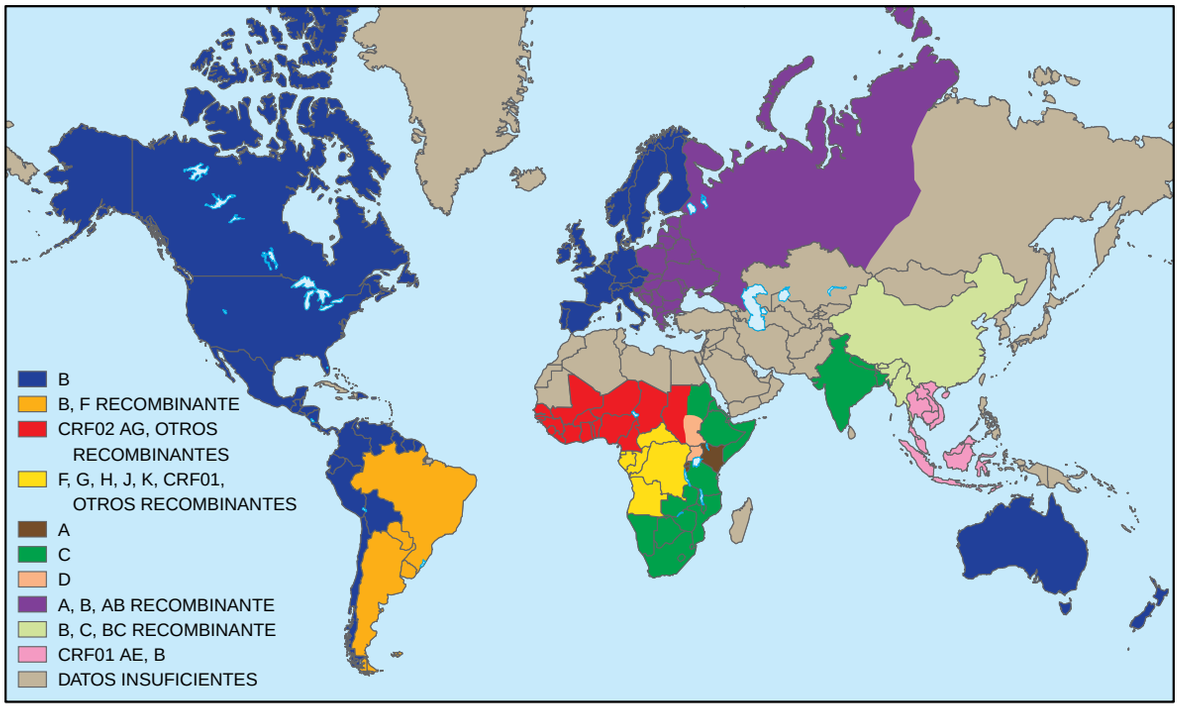



**FIGURA 4-27. Diversidad de antígenos del VIH-1 en todo el mundo.** Serotipos (subtipos) dominantes del VIH-1, por país; cifras de 2005 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

**inmunodeficiencia del simio.** Un año después, un retrovirus similar al VIH-1 se aisló de pacientes de África Occidental con SIDA que no estaban afectados por anticuerpos contra el VIH-1. Los anticuerpos contra este nuevo retrovirus, ahora denominado VIH-2, también reaccionaban de manera cruzada con los antígenos del virus de inmunodeficiencia del simio. Se ha demostrado que sueros congelados de África Occidental fechados en el año 1960 contienen anticuerpos contra el VIH-2. En Guinea-Bissau, la infección con el VIH-2 ha sido demostrada en el 8% de las mujeres embarazadas, el 10% de varones donantes de sangre y en más de una tercera parte de las prostitutas. Ahora la infección ha sido comunicada en otras partes de África, Europa y EE.UU.

El VIH-2 presenta una morfología similar a la del VIH-1, y el estado de inmunodeficiencia que se relaciona con la infección por el VIH-2 es indistinguible del SIDA que causa el VIH-1. Los factores de riesgo para la infección en ambas enfermedades son similares. Sin embargo, se cree que el VIH-2 deriva de un virus de primates no humanos diferente del VIH-1, y es más difícil de transmitir que el VIH-1. La gente infectada con el VIH-2 tiende a progresar al SIDA con más lentitud que los infectados con el VIH-1.

## TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y SUS CONSECUENCIAS

### La introducción del tratamiento antirretroviral combinado ha ayudado a muchas personas afectadas por el VIH a vivir más tiempo y de manera más saludable

La infección por el VIH representa un desafío novedoso para el tratamiento. Las infecciones por lentivirus humanos no han sido objetivos terapéuticos en el pasado. Por lo tanto, se han tenido que desarrollar nuevas estrategias para tratar a los pacientes con VIH/SIDA. Los tratamientos se enfocan en las proteínas del VIH que son forzosas para la replicación del virus y con suficientes diferencias respecto a las proteínas celulares normales para ofrecer objetivos claros a la farmacoterapia. Los agentes iniciales se diseñaron para inhibir la función de la transcriptasa inversa y la proteasa del VIH. La combinación de compuestos que inhiben la transcriptasa inversa con fármacos que inhiben la proteasa ha sido el eje fundamental en que se ha basado el TAR. El uso del TAR revolucionó el tratamiento del SIDA, redujo la mortalidad relacionada con el síndrome e incrementó todos los índices de salud en los pacientes infectados con el VIH-1. Medicamentos más nuevos que los dirigidos contra el CCR-5 y la integrasa del VIH-1 se han añadido hace poco al arsenal terapéutico antirretroviral.

Como se ha señalado anteriormente, la transcriptasa inversa del VIH-1 carece de la función de edición, de manera que el VIH muta con mucha mayor frecuencia que la mayoría de los otros virus. Esta alta tasa de mutación facilita eludir el ataque inmunitario e incrementa su capacidad de generar mutaciones funcionales que sean resistentes al TAR. Aunque la combinación de tres o más fármacos en la mayoría de los regímenes del TAR inhibe la replicación viral, las mutaciones del VIH resistentes a múltiples fármacos quimioterápicos contribuyen ahora a un alto porcentaje de cepas principales del VIH en EE.UU. Además, los fármacos del TAR no cruzan bien la barrera hematoencefálica, y son menos efectivos en la inhibición de la persistencia del VIH-1 en los macrófagos. Por lo tanto, el sistema nervioso central y otros órganos, especialmente los fagocitos mononucleares en otros órganos como el intestino y el pulmón, pueden convertirse en santuarios para el virus (v. anteriormente). Por consiguiente, el desarrollo continuo de antirretrovirales es necesario para llevar la delantera de la adaptabilidad del virus al entorno terapéutico en evolución.

#### Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria

La introducción del tratamiento antirretroviral eficaz ha dado lugar a una consecuencia inesperada: las complicaciones de la supresión generalizada y repentina de la replicación del VIH-1, la reconstitución de la función inmunitaria. Este síndrome afecta aproximadamente a una sexta parte de los pacientes, y por lo general comienza poco después de iniciarse el TAR.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 166 11/10/16 13:41

booksmedicos.org





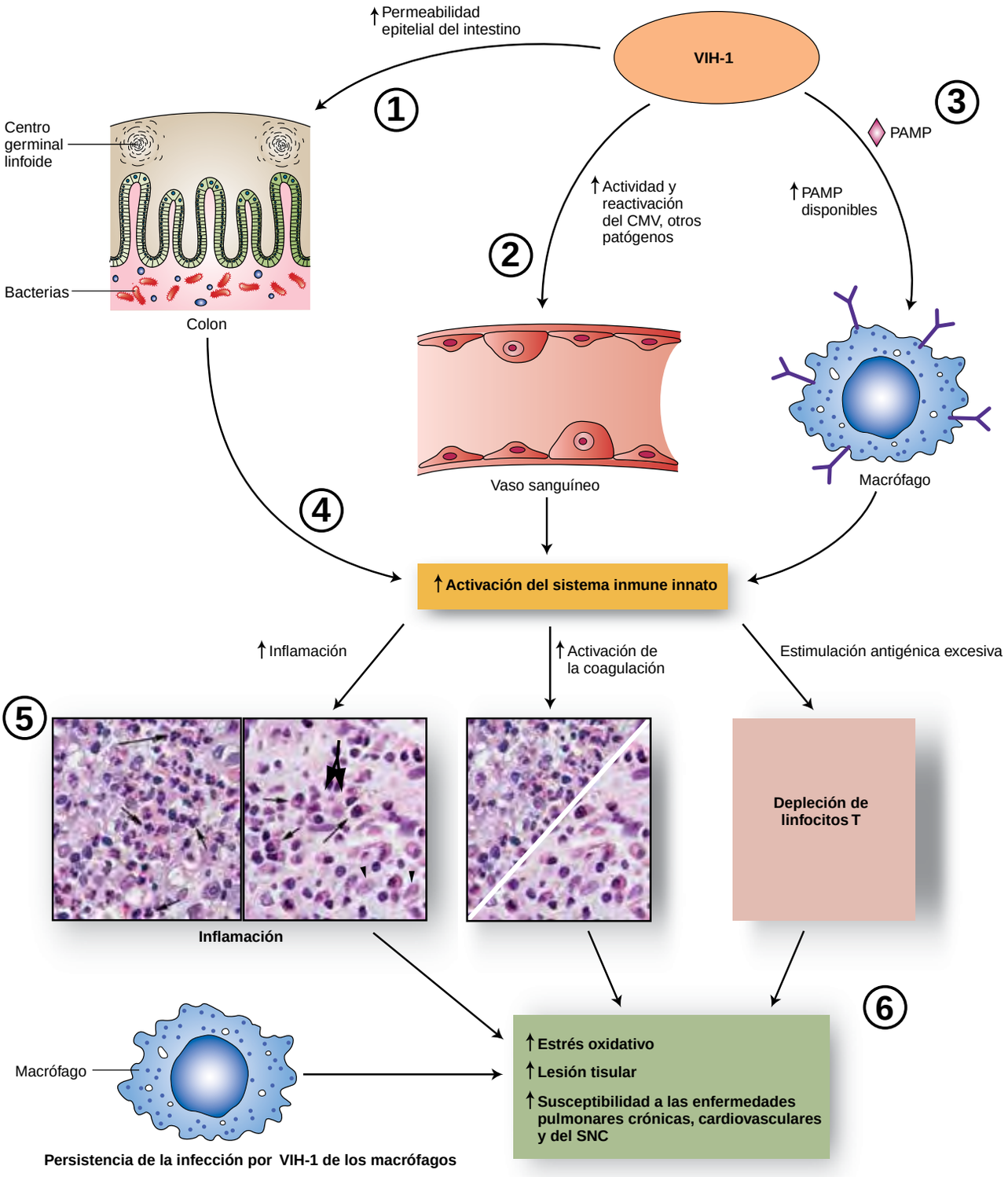



**FIGURA 4-28. Probable patogenia de las complicaciones a largo plazo por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en la era del tratamiento antirretroviral. 1.** La infección por VIH-1 afecta la función de barrera del epitelio intestinal, conduciendo a la estimulación antigénica crónica por bacterias y otros microbios en la luz gastrointestinal. **2.** El deterioro de la inmunidad de vigilancia frente a los patógenos residentes, como el citomegalovirus (CMV), conduce a su reactivación, en este caso, dentro de la vasculatura. **3.** El aumento de circulación de antígenos microbianos presenta macrófagos y otras células del sistema inmunitario innato con niveles excesivos de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que estimulan sus receptores (PRR) en estas células. **4.** Todos estos factores se combinan para activar el sistema inmunitario innato en exceso. **5.** En consecuencia, los niveles sistémicos de las respuestas inflamatorias, los factores tisulares de activación de la coagulación y el agotamiento de los linfocitos T contribuyen a la lesión tisular. **6.** Una combinación de estos factores (5) con infección persistente de los macrófagos por el VIH-1, con la continuación de la producción de antígenos del VIH-1 y partículas de virus, conduce a un aumento del estrés oxidativo, agotando las reservas de antioxidantes y acelerando las lesiones de los tejidos (p. ej., cardiovascular, pulmonar, etc.) que se asocian más a menudo con enfermedades degenerativas de las personas mayores.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 167 11/10/16 13:41

booksmedicos.org

**FISIOPATOLOGÍA:** el TAR permite la recuperación de la supresión provocada por el VIH-1 de las poblaciones de linfocitos periféricos, especialmente de los linfocitos T de memoria. El recuento de estas células aumenta de forma importante en la circulación entre 3 y 6 meses después de iniciarse el TAR. Este aumento repentino en los linfocitos de memoria CD4 y CD8 puede ser peligroso al tratarse de células de memoria, ya que su repertorio refleja contacto previo con antígenos extraños. La presencia de infecciones no resueltas (v. más adelante) magnifica entonces estas poblaciones, lo que conduce a respuestas inmunitarias exageradas. Se ha postulado un defecto en los linfocitos $T_{reg}$ inmunorreguladores, ya que el curso clínico que siguen refleja la activación exagerada de células de memoria preexistentes, así como su conversión a células efectoras.

Los disparadores para el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria que están al acecho (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) son en gran medida los agentes infecciosos. La llamada paradoja del IRIS se produce considerando lo que se había pensado que sería efectivo para el tratamiento de las infecciones oportunistas, cuando los antígenos microbianos residuales impulsan la respuesta de los linfocitos T señalada con anterioridad. Por lo general, este tipo de IRIS se produce de 3-6 meses después del inicio del TAR. Un segundo tipo de IRIS, que se denomina la *forma desenmascarada,* refleja la capacidad de una infección previamente insospechada para estimular la inflamación sin restricciones. En general, el IRIS está causado por patógenos no diagnosticados y se produce antes de la forma paradójica. (Debe mencionarse aquí que el IRIS también puede complicar la recuperación de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas, sin infección por VIH-1.)

Además, las enfermedades autoinmunitarias recrudecidas pueden desencadenar IRIS. La más común de ellas es la enfermedad de Graves (v. cap. 27), pero también se han visto implicadas otras enfermedades autoinmunitarias. La sarcoidosis también puede actuar como un iniciador para este síndrome.

**AGENTES ETIOLÓGICOS, MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** los patógenos que a menudo son responsables del IRIS incluyen muchos de los villanos oportunistas comúnmente asociados con el SIDA: micobacterias, tanto el complejo *M. tuberculosis* como *M. avium*; hongos, tales como *C. neoformans*; virus, particularmente CMV, virus de la hepatitis B, los virus herpes zóster y simple; y *P. jiroveci*. Pueden presentarse de forma atípica y provocar problemas graves en el diagnóstico diferencial.

Entre las complicaciones más importantes para el diagnóstico de IRIS se encuentra la implicación del SNC, en particular cuando se presenta leucoencefalopatía multifocal progresiva (v. cap. 32), la cual es causada por el virus JC.

Como se mencionó anteriormente, el IRIS a menudo se presenta de forma atípica y puede no detectarse. Tiende a afectar más gravemente a quienes tengan recuentos bajos de linfocitos T $CD4^+$ en circulación y a quienes posean mayores cargas periféricas del virus. Aunque un buen tratamiento de IRIS permite que solo sea ocasionalmente mortal, debe sospecharse de forma importante cuando los pacientes presentan cuadros de deterioro clínico dentro de los 6 meses posteriores al inicio del TAR.

### A pesar del TAR, el VIH-1 persiste y continúa mermando con los linfocitos T

Las células VIH-positivas permanecen en el cuerpo, por lo que la erradicación del virus del cuerpo no es una expectativa realista con las terapias actualmente disponibles. Entre los pacientes que siguen el tratamiento de forma constante, cerca de una tercera parte no recupera los números normales de linfocitos T $CD4^+$ en la sangre, a pesar de la supresión completa o casi completa del virus en la circulación.

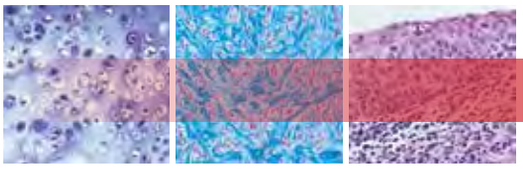
Además, incluso si los linfocitos T $CD4^+$ alcanzan niveles normales e incluso si no se detecta replicación del VIH-1 en las células circulantes, el VIH-1 persiste y se replica. La replicación viral continúa en el tejido linfoide asociado al intestino y otros lugares. La disfunción del epitelio gastrointestinal conduce a una fuga continua de los microbios intestinales y sus antígenos en los tejidos linfoides y más allá. Esto genera un estado de estimulación antigénica continua, añadiéndose a la causada por la persistencia en la replicación del VIH-1 y por la liberación de antígenos. Las respuestas inmunitarias persistentes y de alto nivel tienen varias consecuencias importantes: *1)* agotamiento de las reservas de linfocitos T $CD4^+$, ya sea por disminución de los telómeros u otros mecanismos; *2)* altos niveles persistentes de estrés oxidativo, con el consiguiente agotamiento de las reservas de antioxidantes; *3)* aumento de la susceptibilidad a las infecciones, como las provocadas por CMV y VEB, que se producen y que tienden a repetirse en la configuración de las defensas pobres; y *4)* cambios degenerativos acelerados en otros órganos y sistemas, como el sistema cardiovascular y el pulmón, que pueden no ser directamente atribuibles a la infección por VIH-1, sino que pueden reflejar un estado de estimulación antigénica excesiva crónica (fig. 4-28). Por último, a pesar de que el TAR puede eliminar las células VIH-positivas de la sangre, incluso la interrupción temporal del tratamiento conduce invariablemente a un rebote viral (es decir, la reactivación del VIH desde depósitos fuera de la circulación para producir una carga viral circulante elevada).

Por lo tanto, se ha logrado un gran éxito en el control de los niveles en sangre del VIH-1 en la mayoría de los pacientes y la consiguiente mejoría de la longevidad y la reducción de la morbilidad de los pacientes VIH-1 positivos. Estas personas aún sufren las consecuencias de su infección por VIH-1 (si es que se logra suprimir), la estimulación continua y a largo plazo de los antígenos y el agotamiento inmune que conlleva, y el estrés oxidativo crónico y excesivo (con sus consecuencias dañinas para varios órganos), además del problema todavía intratable de la enfermedad neurodegenerativa asociada con el VIH-1.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH004.indd 168 11/10/16 13:41

booksmedicos.org



5

# Neoplasia

David S. Strayer ▪ Emanuel Rubin

**PATOLOGÍA DE LA NEOPLASIA**

**Tumores benignos comparados con tumores malignos**

**Clasificación de las neoplasias**

**Diagnóstico histológico de las neoplasias**
Células de las que se origina el tumor
Marcadores de tejido tumoral del que se origina el tumor

**Invasión y metástasis**
Extensión directa
Diseminación metastásica

**Estadificación y gradación de los cánceres**
Estadificación del cáncer
Gradación del cáncer

**BIOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR DEL CÁNCER**

**Procesos normales que regulan las células e inhiben la oncogénesis**
Ciclo celular normal
Regulación del ciclo celular
Reparación del ADN

**Características específicas del cáncer**
Procesos que facilitan el crecimiento tumoral
Evasión del control del ciclo celular
Evasión de la senectud celular
Elusión de la muerte celular programada
Angiogenia tumoral
Invasión y metástasis

**Supresores tumorales**
Inhibición de atributos tumorales mediante supresores tumorales
Supresión de la proliferación celular
Muerte celular programada
Inhibición de la angiogenia
Bloqueo de la invasión y metástasis
Cómo los tumores evaden la supresión tumoral

**Síndromes de cáncer hereditarios**

**Mecanismos epigenéticos y cáncer**
Metilación del ADN
Micro-ARN
Modificaciones de histonas
Nucleosomas
ARN no codificantes largos
Distorsión de reguladores epigenéticos en el cáncer
Influencias ambientales en la epigenética

**Metabolismo de las células cancerosas**
Metabolismo normal
Absorción de glucosa en células normales
Absorción de glucosa en células cancerosas
Regulación metabólica mediante supresores tumorales
Contribuciones del estroma tumoral
Autofagia

**Inestabilidad genómica en el cáncer**
Mecanismos de la inestabilidad genética
Sistema inmunitario y cáncer

**Blastocitos cancerosos y heterogeneidad tumoral**
Origen clonal del cáncer
Blastocitos cancerosos
Heterogeneidad tumoral

**AGENTES IMPLICADOS EN LAS CAUSAS DEL CÁNCER**

**Virus y cáncer humano**
Virus I de la leucemia del linfocito T humano
Virus de la hepatitis
Virus ADN

**Carcinogenia química**
Mutagénesis
Carcinogenia en varias etapas
Activación metabólica
Factores endógenos y ambientales

**Carcinogenia física**
Radiación ultravioleta
Asbestos
Cuerpos extraños
Influencias dietéticas

**Efectos sistémicos del cáncer en el huésped**

**Epidemiología del cáncer**
Diferencias geográficas y étnicas
Poblaciones migratoria

## Patología de la neoplasia

Una **neoplasia** (del griego *neo*, 'nuevo', + *plasma*, 'cosa formada') es un crecimiento autónomo de los tejidos que escapa a las restricciones normales de la proliferación celular y acumulación, y exhibe grados variables de fidelidad con sus precursores. Asimismo, algunos tumores (p. ej., leucemia promielocítica) incluyen un deterioro en la maduración, incluso si las células tumorales están comprometidas con una línea específica de diferenciación. El parecido de las células neoplásicas con las células originales suele permitir conclusiones específicas en relación con su fuente y conducta potencial. Debido a que la mayor parte de neoplasias ocupan espacio, a menudo se denominan **tumores** (del griego 'tumefacción, hinchazón'). Los tumores que permanecen localizados se consideran **benignos,** mientras que los que se diseminan hacia áreas distantes se llaman **malignos,** o **cánceres.** El proceso neoplásico no sólo incluye la proliferación celular sino también la modificación variable de la diferenciación de los tipos celulares incluidos. Por consiguiente, en cierto sentido, el cáncer podría verse como una «parodia» del desarrollo normal.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 169 11/10/16 13:43

booksmedicos.org



El cáncer es una enfermedad antigua. Hay pruebas de tumores óseos encontrados en restos prehistóricos y la enfermedad se menciona en antiguos escritos de India, Egipto, Babilonia y Grecia. Hipócrates ha pasado a la historia por haber diferenciado los crecimientos benignos de los malignos. Él también introdujo el término *carcino*, del cual se deriva el término actual **carcinoma.** En particular, Hipócrates describió el cáncer de mama y en el s. II d.C., Pablo de Egina hizo comentarios sobre su frecuencia.

La incidencia de la enfermedad neoplásica aumenta con la edad, y la mayor longevidad actual aumenta la población en riesgo. En los siglos previos, los seres humanos no tenían una vida media tanto como para desarrollar muchos de los cánceres que son bastante comunes en personas de mediana edad y ancianos, como el de próstata, el de colon, el de páncreas y el de riñón. Si todas las muertes por cáncer causadas por fumar tabaco se eliminan de las estadísticas, la tasa de mortalidad ajustada por edad por cáncer ha ido disminuyendo. En parte, dicha estabilidad y declinación en las tasas de muerte por cáncer refleja las técnicas mejoradas de detección temprana (p. ej., frotis de Papanicolaou o colonoscopia).

Las neoplasias derivan de células que normalmente pueden multiplicarse. Por lo tanto, las neuronas maduras y los miocitos cardíacos no originan tumores. Un tumor puede imitar a su tejido de origen en grados variables. Algunos son muy parecidos a sus estructuras de origen (p. ej., adenomas hepáticos), mientras que otros parecen agrupaciones de células tan primitivas que el origen del tumor no pueden identificarse.

## TUMORES BENIGNOS COMPARADOS CON TUMORES MALIGNOS

*A pesar de que se conocen algunas excepciones, básicamente los tumores benignos no penetran (invaden) los bordes de los tejidos adyacentes, ni se diseminan (metastatizan) a lugares distantes.* Permanecen como sobrecrecimientos localizados en el área en la cual aparecen. Como regla general, los tumores benignos son más diferenciados que los malignos —es decir, hay una semejanza más cercana al tejido de origen. *En contraste, los tumores malignos, o cánceres, invaden los tejidos contiguos y hacen metástasis a lugares distantes, donde sus poblaciones de células malignas adquieren su nueva ubicación, crecen otra vez y vuelven a crecer en áreas circundantes.*

En el uso habitual, **los términos benigno y maligno se refieren al comportamiento biológico total de un tumor más que a sus características morfológicas.** En la mayoría de las circunstancias, los tumores malignos tienen la capacidad de causar la muerte, mientras que los benignos preservan la vida del huésped. Sin embargo, los tumores llamados benignos pueden ser mortales en localizaciones críticas. Por ejemplo, un tumor intracraneal benigno de las meninges (meningioma) puede provocar la muerte al ejercer presión sobre el cerebro. Un tumor benigno diminuto de las células ependimarias del tercer ventrículo (ependimoma) puede bloquear la circulación del líquido cefalorraquídeo, lo que desemboca en una hidrocefalia mortal. Un tumor mesenquimatoso benigno de la aurícula izquierda (mixoma) puede causar muerte súbita al bloquear el orificio de la válvula mitral. En ciertas localizaciones, la erosión de un tumor benigno de músculo liso puede conducir a una hemorragia importante —como la úlcera gastroduodenal de un tumor del estroma de la pared gástrica. Incluso en raras ocasiones, un adenoma endocrino, funcional, benigno puede poner en peligro la vida en el caso de que desencadene una hipoglucemia repentina relacionada con un insulinoma del páncreas o una crisis hipertensiva producida por un feocromocitoma de la médula suprarrenal. Por el contrario, ciertos tipos de tumores malignos son tan inactivos que no ponen en jaque la vida. En esta categoría se hallan muchos cánceres de mama y de próstata.

Normalmente los tumores pueden ser identificados como benignos o malignos con base en sus características morfológicas microscópicas. No obstante, el comportamiento biológico de algunos tipos de tumores no se refleja de manera forzosa ni se correlaciona con su aspecto patológico. En algunos casos, un tumor que muestra características histológicas de malignidad puede no metastatizar ni ser capaz de acabar con la vida de un paciente. Así, los carcinomas basocelulares de la piel pueden invadir las estructuras subyacentes de manera local, pero en general no producen metástasis ni ponen en riesgo la vida. Por el contrario, hay tumores que muestran características histológicas de benignidad pero pueden ser mortales. Los meningiomas agresivos no hacen metástasis, pero su invasividad local puede llegar a afectar a estructuras vitales. En el caso de muchos tumores endocrinos (p. ej., tumores de células de los islotes del páncreas), el potencial metastásico de una neoplasia no es predecible a partir de su histología y la naturaleza tumoral benigna o maligna sólo puede determinarse de manera retrospectiva a partir de la presencia o ausencia de metástasis.

## CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS

En cualquier lengua, la clasificación de los objetos y conceptos es pragmática y útil sólo en la medida en que su aceptación general permite un pronóstico efectivo. De manera similar, la nosología de los tumores refleja conceptos históricos, jergas técnicas, localización, origen, modificadores descriptivos y predictores de comportamiento biológico. Aunque el lenguaje de la clasificación de los tumores no presenta rigidez lógica ni consistencia, encierra un valor razonable de comunicación.

## DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LAS NEOPLASIAS

En esencia, cuando se etiqueta un tumor como maligno o benigno se predice su comportamiento biológico eventual, así como su resultado clínico. En efecto, los criterios que se usan para evaluar la verdadera naturaleza biológica de cualquier tumor no se basan en principios científicos, sino que más bien se fundamentan en la experiencia acumulada y en las correlaciones históricas entre los patrones histológicos y citológicos, además de los cursos clínicos. En la mayoría de los casos, la diferenciación entre los tumores benignos y malignos afronta algunas dificultades; en unos pocos, se requiere un estudio adicional cuidadoso antes de asegurar el diagnóstico exacto. Sin embargo, siempre habrá tumores que desafíen la destreza diagnóstica y la experiencia de cualquier patólogo; en estos casos, el diagnóstico correcto debe esperar el resultado clínico. *Recordemos que la definición de un tumor benigno subyace sobre todo en su incapacidad para invadir el tejido adyacente y hacer metástasis.*

### Los descriptores primarios de todos los tumores son sus células de origen

Aunque de manera histórica el sufijo «oma» se refería a tumores benignos, la terminología actual es tan variada que los nombres de los tumores no especifican con precisión su comportamiento biológico. Por ejemplo, los tumores conocidos como melanomas, mesoteliomas y seminomas son altamente malignos, aunque tengan el sufijo «oma». Los crecimientos conocidos como hamartomas no son ni siquiera neoplasias verdaderas, sino mezclas desorganizadas del desarrollo de diversas estructuras. Sin embargo, por definición, el término «carcinoma» describe una proliferación maligna de células epiteliales, y «sarcoma» se refiere a malignidades de origen mesenquimatoso. Estos términos no son necesariamente incluyentes en su totalidad, ya que la mayoría

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 170 11/10/16 13:43

booksmedicos.org





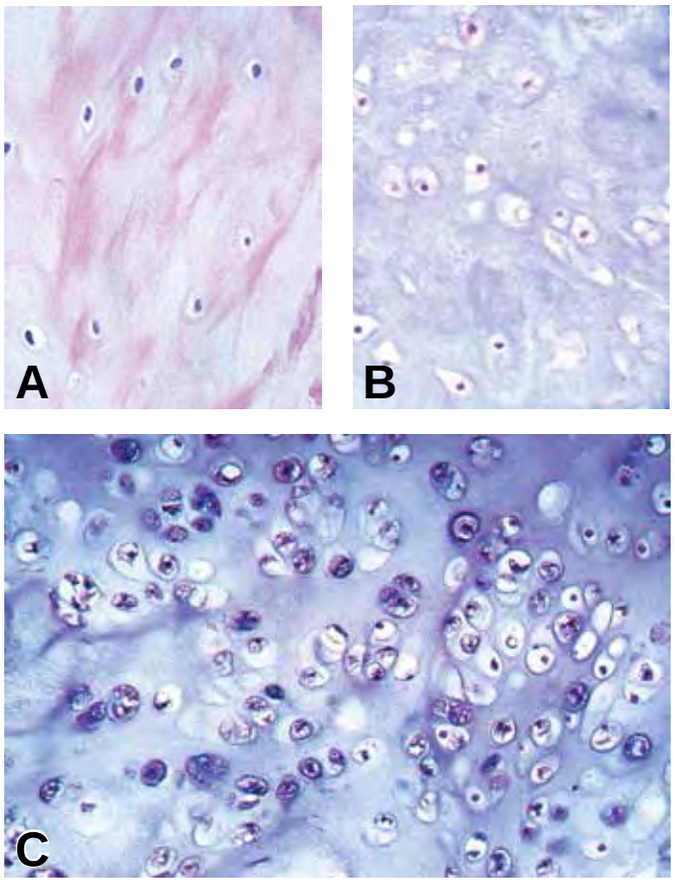



**FIGURA 5-1. Lesiones cartilaginosas. A.** Cartílago normal. **B.** Un condroma benigno se parece mucho al cartílago normal. **C.** Condrosarcoma óseo. El tumor está compuesto de condrocitos malignos, que tienen formas extrañas y núcleos hipercromáticos irregulares, incrustados en una matriz cartilaginosa. Compárense con **A** y **B.**

de las proliferaciones de los órganos formadores de sangre se conocen como leucemias, y los del sistema linfático, linfomas. Finalmente, los tumores cuya histogénesis se comprende poco, reciben un epónimo (p. ej., enfermedad de Hodgkin o sarcoma de Ewing).

Algunas de las características histológicas que se consideran al distinguir a los tumores benignos de los malignos son:

- **Grado de atipia celular:** este término se refiere al grado en que el tumor difiere de sus contrapartes hísticas o celulares normales (fig. 5-1). Un ejemplo es la diferencia entre el cartílago normal, un condroma benigno y un condrosarcoma maligno. En general, la magnitud de la atipia celular (también conocida como **anaplasia**) tiene correlación con la agresividad del tumor. Las pruebas citológicas de anaplasia incluyen: *1)* variación en el tamaño y la forma de las células y los núcleos celulares **(pleomorfismo);** *2)* núcleos agrandados e hipercromáticos, cromatina grumosa y nucléolos prominentes; *3)* mitosis atípicas, y *4)* células raras, incluidas las células tumorales gigantes (fig. 5-2).
- **Actividad mitótica:** muchos tumores malignos muestran mitosis abundantes. En algunos casos (p. ej., leiomiosarcomas), el diagnóstico de cáncer se basa en el hallazgo de incluso pocas mitosis. Sin embargo, este tipo de actividad proliferante tan obvia no obliga a que un tumor se considere maligno en todas las situaciones.
- **Patrón de crecimiento:** en muchos tumores benignos es frecuente que las neoplasias malignas muestren con frecuencia un patrón de crecimiento desorganizado y al azar, que puede expresarse como láminas uniformes de células, agregados alrededor de los vasos sanguíneos, estructuras papilares, espirales, rosetas y otras más. Los tumores malignos sufren una afectación de su riego sanguíneo y muestran necrosis isquémica.
- **Invasión:** la característica maligna se evidencia por la demostración de invasión, en particular de los vasos sanguíneos y linfáticos. En algunas circunstancias (p. ej. en el carcinoma escamoso del cuello uterino o el carcinoma que se origina en un pólipo adenomatoso), el diagnóstico de la transformación maligna se hace sobre la base de la invasión local.
- **Metástasis:** la presencia de metástasis identifica un tumor como maligno. Si el tumor metastásico no va precedido de un tumor primario con diagnóstico clínico, el lugar de origen no es fácilmente reconocible sólo a partir de las características histológicas. En tales casos, la microscopía electrónica y la demostración de marcadores tumorales específicos pueden establecer el origen correcto.

Aunque se reconocen los criterios generales para reconocer una malignidad, en ciertos casos deben usarse con precaución. Por ejemplo, la **fascitis nodular,** que es una proliferación reactiva de células conjuntivas (fig. 5-3), tiene un aspecto histológico más alarmante que muchos fibrosarcomas. Un diagnóstico erróneo puede conducir a una cirugía innecesaria. Por el contrario, los adenocarcinomas endocrinos bien diferenciados pueden ser patológicamente idénticos a los adenomas benignos.

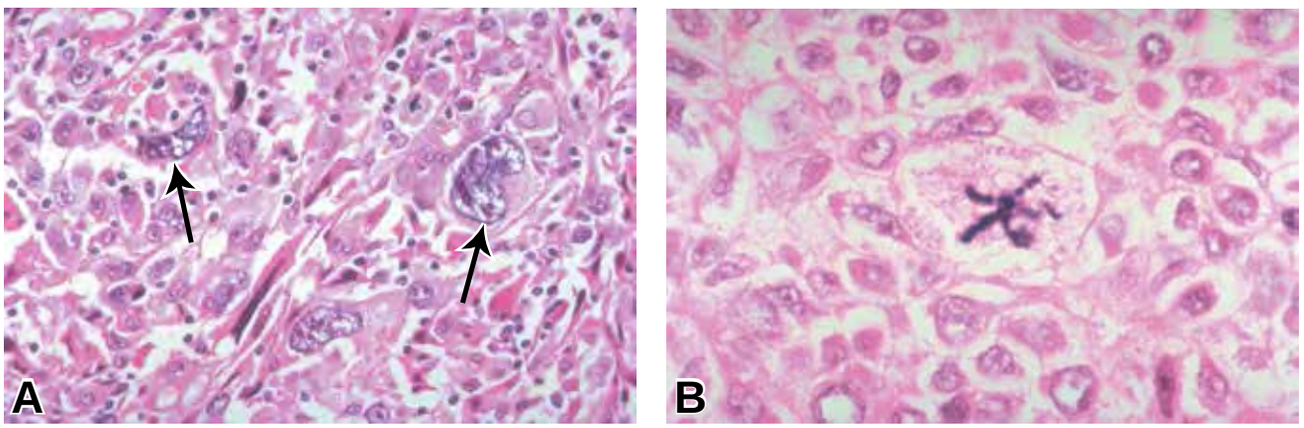



**FIGURA 5-2. Características anaplásicas de los tumores malignos. A.** Las células de este carcinoma anaplásico son muy pleomórficas (es decir, varían de tamaño y de forma). Los núcleos son hipercromáticos y grandes en relación con el citoplasma. Se ven células tumorales gigantes multinucleadas *(flechas).* **B.** Una célula maligna en metafase presenta una figura mitótica anormal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 171 11/10/16 13:43

booksmedicos.org



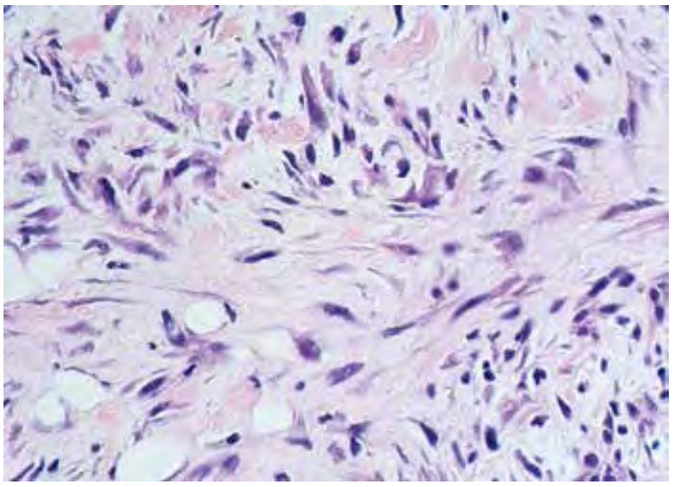


**FIGURA 5-3. Fascitis nodular.** Esta lesión reactiva celular contiene fibroblastos atípicos y estrafalarios, que pueden confundirse con un fibrosarcoma.

## Los estudios de marcadores se emplean para identificar el origen de los tumores

### Microscopía electrónica

*No hay determinantes específicos de cáncer o incluso de neoplasia por sí mismos que puedan detectarse mediante la microscopía electrónica.* Aunque esta técnica puede ser de ayuda en la identificación de cánceres poco diferenciados cuya clasificación es problemática mediante el microscopio óptico de rutina, el microscopio electrónico ha sido suplantado en gran medida en el diagnóstico de los tumores por la tinción inmunohistoquímica. No obstante, los carcinomas contienen con frecuencia desmosomas y complejos de unión especializados, estructuras que no son típicas de los sarcomas ni los linfomas. La presencia de melanosomas o premelanosomas significa un melanoma, y los gránulos pequeños unidos a la membrana o centros densos son característicos de las neoplasias endocrinas (fig. 5-4). Otro ejemplo de un gránulo útil para el diagnóstico es el gránulo característico que contiene cristales de un insulinoma derivado de los islotes pancreáticos.

### Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son productos de las neoplasias malignas que pueden detectarse en las células mismas o en los líquidos corporales. Algunos tumores metastásicos pueden ser tan indiferenciados en el análisis microscópico como para evitar incluso la distinción entre un origen epitelial y uno mesenquimatoso. Los marcadores tumorales dependen de la preservación de las características de la célula progenitora o de la síntesis de proteínas especializadas por la célula neoplásica para poder hacer esta distinción. La determinación del origen celular de los tumores indiferenciados es más que un ejercicio académico debido a que las decisiones terapéuticas pueden basarse en su identificación apropiada. Entre estos marcadores útiles desde el punto de vista diagnóstico están productos tan diversos como las inmunoglobulinas, las proteínas fetales, las enzimas, las hormonas y las proteínas del citoesqueleto y de unión. El marcador tumoral óptimo sería el que permitiera distinguir de manera inequívoca las células benignas de las malignas. Por desgracia, no existe tal marcador.

Los marcadores tumorales pueden detectarse en secciones de tejido mediante técnicas inmunológicas (inmunohistoquímica, inmunofluorescencia) (fig. 5-5) y también por estudios moleculares (hibridación *in situ*). La tabla 5-1 contiene ejemplos de estudios de marcadores que se usan para identificar el tejido de origen de los tumores.

Además de su uso para identificar los orígenes de las neoplasias, los antígenos asociados a los tumores también se usan para otros fines. Las concentraciones sanguíneas de los antígenos tu-

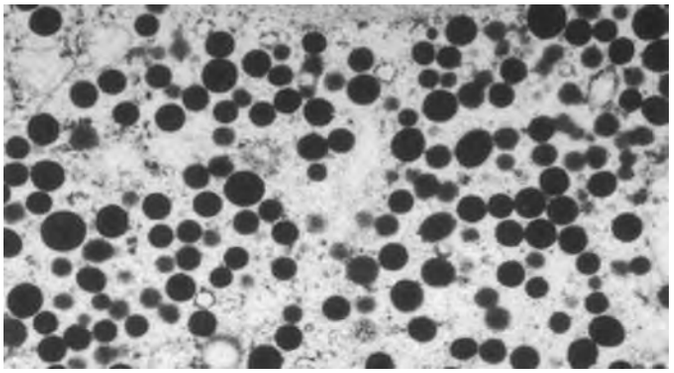


**FIGURA 5-4. Microfotografía electrónica de un cáncer metastásico de la médula suprarrenal (feocromocitoma).** El origen neuroendocrino de este tumor de escasa diferenciación se identificó por la presencia de los gránulos secretores citoplasmáticos característicos.

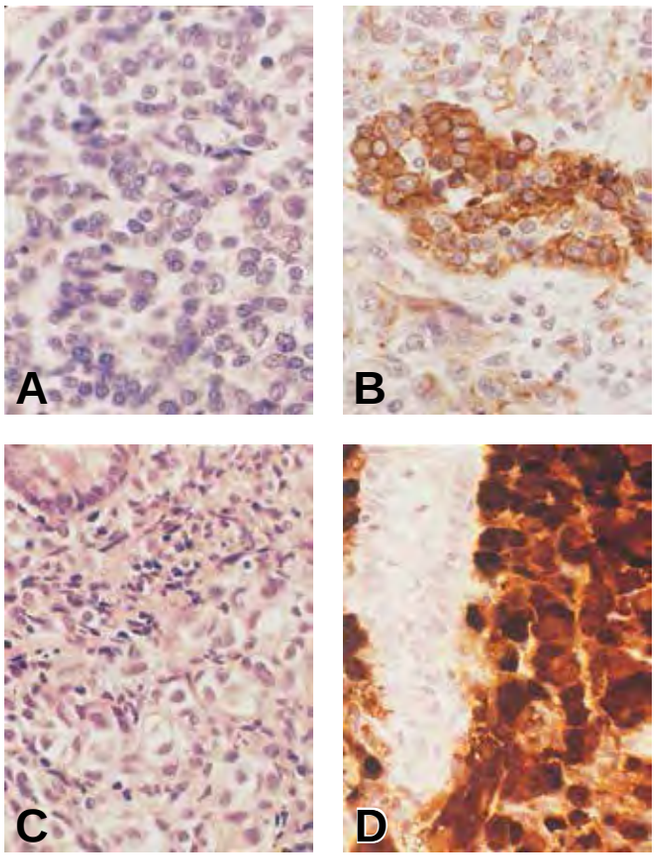



**FIGURA 5-5. Marcadores tumorales en la identificación de neoplasias indiferenciadas. A.** Un cáncer vesical metastásico con escasa diferenciación es difícil de identificar como un carcinoma con la tinción de hematoxilina y eosina. **B.** Una sección del tumor que se presenta en **A** es positiva para citoqueratina con una tinción de inmunoperoxidasa y se identificó como carcinoma **C.** Una metástasis al colon de un melanoma maligno indiferenciado no está pigmentada y su origen es incierto. **D.** Una tinción con la inmunoperoxidasa del tumor que se muestra en **C** revela numerosas células positivas a la proteína S-100, un marcador usado habitualmente con células de origen melanocítico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 172 11/10/16 13:43

booksmedicos.org





**TABLA 5-1**

**MARCADORES DE USO FRECUENTE EN LA IDENTIFICACIÓN DE TUMORES**

| Marcador | Células objetivo |
|---|---|
| **Células epiteliales** | |
| Citoqueratinas | Carcinomas, mesotelioma |
| Citoqueratina 7 | Muchos de los adenocarcinomas que no son digestivos |
| Citoqueratina 20 | Carcinomas digestivos y ováricos, carcinomas uroteliales, tumor de células de Merkel |
| Antígeno de la membrana epitelial | Carcinomas, mesotelioma, algunos linfomas de células gigantes |
| Ber-Ep4 | La mayoría de los carcinomas, pero no el mesotelioma |
| B72.3 (asociado al tumor) | Muchos adenocarcinomas, pero no el mesotelioma |
| Antígeno carcinoembrionario | Muchos adenocarcinomas de origen endodérmico pero no en otros (p. ej., renal, mesotelioma) |
| **Células mesoteliales** | |
| Citoqueratinas 5/6 | Mesotelioma |
| Vimentina | Mesotelioma |
| HBME | Mesotelioma, tumores tiroideos |
| Calretinina | Mesotelioma |
| **Melanocitos** | |
| HMB-45 | Melanoma maligno |
| Proteína S-100 | Melanoma maligno, gliocitos |
| Mel A | Melanoma maligno |
| **Células neuroendocrinas y neurales** | |
| Cromograninas, en particular la cromogranina A | Tumores neuroendocrinos |
| Sinaptofisina | Tumores neuroendocrinos |
| CD57 | Tumores neuroendocrinos, linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales, células de Schwann |
| **Gliocitos** | |
| Proteína ácida fibrilar glial | Astrocitoma y otros tumores gliales |
| **Células mesenquimatosas** | |
| Vimentina | La mayoría de los sarcomas |
| Desmina | Todos los tipos de tumores musculares |
| Actina específica de músculo | Tumores musculares, tumores de los miofibroblastos |
| CD99 | Sarcoma de Ewing, tumores neuroectodérmicos periféricos, leucemias mieloide y linfoide agudas |

| Marcador | Células objetivo |
|---|---|
| **Órganos específicos** | |
| Antígeno prostático específico | Cáncer prostático |
| Fosfatasa alcalina específica de la próstata | Cáncer prostático |
| Tiroglobulina | Cáncer tiroideo |
| α-fetoproteína | Carcinoma hepatocelular, tumor del saco amniótico |
| HepPar1 | Carcinoma hepatocelular |
| WT-1 | Tumor de Wilms, algunos mesoteliomas |
| Fosfatasa alcalina placentaria | Seminoma, carcinoma embrionario |
| Gonadotropina coriónica humana | Tumores trofoblásticos |
| CA19-9 | Carcinomas pancreático y gastrointestinales |
| CA125 | Carcinoma ovárico, carcinoma endometrial, algunos otros tumores no ginecológicos (páncreas, mesotelioma) |
| Calcitonina | Carcinoma medular de tiroides |
| **Marcadores CD** | |
| CD1 | Algunas leucemias por linfocito T, proliferaciones de células de Langerhans |
| CD2 | Linfocitos T, neoplasias por linfocitos T |
| CD3 | Linfocitos T, neoplasias por linfocitos T |
| CD4 | Linfocitos T, neoplasias por linfocitos T, monocitos y neoplasias monocíticas |
| CD5 | Linfocitos T, algunas neoplasias por linfocitos B |
| CD8 | Linfocitos T inhibidores, algunas neoplasias por linfocitos T |
| CD10 (antígeno común de leucemia linfoblástica aguda) | Leucemia linfoblástica aguda, algunos linfomas de linfocitos B, carcinomas de células renales |
| CD15 | Células de Reed-Sternberg, algunas linfocitos T, algunas leucemias mieloides, muchos adenocarcinomas, pero no mesoteliomas |
| CD19 | Linfocitos B, neoplasias por linfocitos B |
| CD20 | Linfocitos B, neoplasias por linfocitos B |
| CD30 | Enfermedad de Hodgkin, linfoma de células anaplásicas grandes |
| CD33 | Leucemias mieloides |

*Continúa*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 173 11/10/16 13:43

booksmedicos.org



**TABLA 5-1**
**MARCADORES DE USO FRECUENTE EN LA IDENTIFICACIÓN DE TUMORES *(cont.)***

| Marcador | Células objetivo |
|---|---|
| CD34 | Leucemia linfoblástica o mieloide aguda, algunos tumores de células fusiformes |
| CD117 (c-Kit) | Leucemia mieloide crónica, tumores del estroma digestivos, seminomas, también tumores del pulmón, la mama, el endometrio y la vejiga urinaria |
| **Marcadores de leucemia de célula no-CD/linfoma** | |
| Cadena ligera κ | Neoplasias del linfocito B |
| Cadena ligera λ | Neoplasias del linfocito B |
| TdT | Leucemia linfoblástica aguda |
| Bcl-1 y ciclina D1 | Linfoma de células del manto |
| Factor de Von Willebrand | Neoplasias vasculares |
| CD31 | Neoplasias vasculares, células endoteliales |
| CD34 | Blastocitos de la médula ósea, neoplasias vasculares (células endoteliales) |
| Lectinas | Neoplasias vasculares |
| CD43 | Casi todos los leucocitos |
| CD56 | Linfocitos citolíticos naturales |

CA, antígeno canceroso; CD, conjunto de diferenciación; TdT, transferasa de desoxinucleótido terminal.

morales son de ayuda en la vigilancia del desarrollo de metástasis y de progresión del tumor después de tratar la neoplasia primaria. Ejemplos representativos incluyen al antígeno carcinoembrionario (CEA) para los tumores gastrointestinales, el antígeno canceroso (CA) 125 para el carcinoma ovárico y el PSA en el caso del cáncer prostático. Los marcadores tumorales pueden detectarse en la sangre mediante inmunoensayo (p. ej., ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas [ELISA] en suero, análisis inmunológico de las células sanguíneas circulantes (citometría de flujo), o separación electroforética de las proteínas sanguíneas, entre otros métodos. Aun cuando el análisis de los niveles sanguíneos puede ser efectivo para determinar la presencia de sustancias producidas por un tumor, y así dar seguimiento al curso de este último, la aplicación de tales análisis para la detección de tumores ha tenido, en general, poco éxito.

Algunos antígenos tumorales también pueden utilizarse para tomar importantes decisiones terapéuticas (p. ej., los receptores de estrógeno/progesterona y HER-2/neu en el cáncer de mama, el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR] para el cáncer pulmonar y el c/kit para los tumores del estroma gastrointestinales). Los antígenos tumorales también pueden ser objetivos terapéuticos útiles, como lo ilustra el HER-2/neu en el cáncer de mama y el CD20 en el linfoma de linfocito B.

## INVASIÓN Y METÁSTASIS

*Las dos propiedades que son exclusivas de las células cancerosas son la capacidad para invadir localmente y la de metastatizar a áreas distantes.* Estas características son las responsables de la gran mayoría de las muertes por cáncer; el tumor primario en sí mismo (p. ej., cáncer de mama o de colon) es en general susceptible de resección quirúrgica.

### La extensión directa daña al órgano afectado y a los tejidos adyacentes

*La mayoría de los carcinomas comienzan como un crecimiento localizado confinado al epitelio en el cual se originó. Mientras estos cánceres iniciales no penetren en la membrana basal sobre la cual descansa el epitelio se denominan* ***carcinoma in situ*** (fig. 5-6). En esta etapa, resulta desafortunado que los tumores *in situ* sean asintomáticos porque son invariablemente curables. Cuando el tumor *in situ* adquiere potencial invasivo y se extiende directamente a través de la membrana basal subyacente, puede afectar a los tejidos cercanos y metastatizar. En situaciones en las cuales los cánceres se originan a partir de células que no están confinadas por una membrana basal —como las células de tejido conjuntivo, los elementos linfoides y los hepatocitos— no es posible definir una etapa *in situ*.

Los tumores malignos que crecen en el tejido de origen pueden extenderse más allá del final del órgano para afectar a los tejidos adyacentes. En ocasiones, el crecimiento del cáncer es tan extenso que el reemplazo del tejido normal desemboca en una

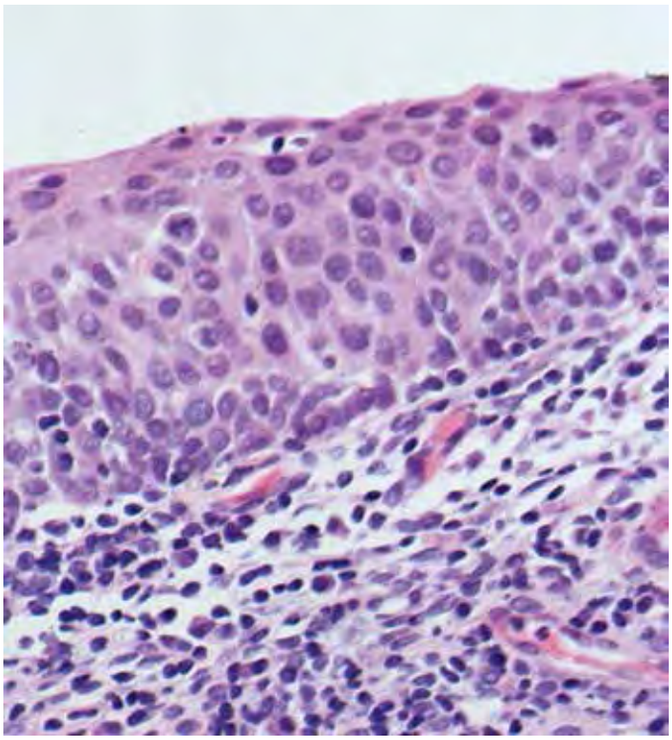


**FIGURA 5-6. Carcinoma *in situ*.** Un corte del cuello uterino que muestra células escamosas neoplásicas ocupando todo el grosor del epitelio y confinadas a la mucosa por la membrana basal subyacente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 174 11/10/16 13:43

booksmedicos.org





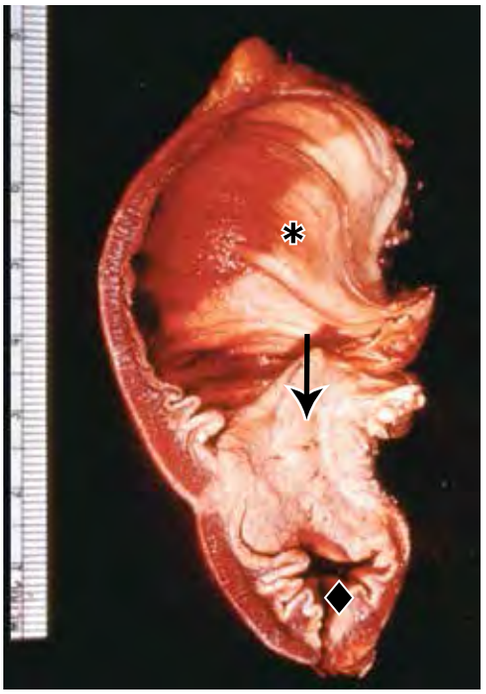


**FIGURA 5-7. Adenocarcinoma de colon con obstrucción intestinal.** La luz del colon en el lugar del cáncer es estrecha *(flecha)*. El segmento de colon por encima de la obstrucción está dilatado (*). El colon distal a la estructura tiene la medida normal (♦).

insuficiencia funcional del órgano. Una situación así no es de extrañar en el cáncer de hígado primario. Los tumores cerebrales, como los astrocitomas, infiltran el cerebro hasta que afectan a regiones vitales. La extensión directa de los tumores malignos dentro de un órgano también puede afectar a la vida debido a su localización. Un ejemplo habitual es la obstrucción intestinal que produce el cáncer de colon (fig. 5-7).

El patrón de crecimiento invasivo de los cánceres puede deteriorar de forma secundaria la función de un órgano adyacente. El carcinoma escamoso del cuello uterino crece con frecuencia más allá del tracto genital para obstruir los uréteres y producir fístulas vesicovaginales. Los casos de cáncer mamario que no se atienden se complican con frecuencia por la ulceración extensa de la piel. Incluso los tumores pequeños pueden generar graves consecuencias cuando invaden estructuras vitales. Un cáncer pulmonar pequeño puede causar una fístula broncopleural cuando penetra en el bronquio o una hemorragia exanguinante cuando erosiona un vaso sanguíneo. El dolor agónico del carcinoma pancreático resulta de la extensión directa del tumor hacia el plexo nervioso celíaco. Las células tumorales que alcanzan las cavidades serosas (p. ej., las del peritoneo o la pleura) se diseminan con facilidad por extensión directa o pueden ser transportadas por el líquido hacia nuevas localizaciones de las membranas serosas. El ejemplo más habitual es la invasión de la cavidad peritoneal por ciertos tipos de cáncer ovárico (fig. 5-8).

## La diseminación metastásica es la causa más habitual de muerte por cáncer

*La metástasis (del griego, 'desplazamiento') es la migración de las células malignas desde un lugar a otro que no es contiguo.* Las propiedades invasivas de los tumores malignos los llevan a ponerse en contacto con los vasos sanguíneos y linfáticos, a los que también pueden penetrar, y a través de los cuales se diseminan hacia áreas distantes. También pueden alcanzar cavidades corporales (p. ej., el espacio pleural), y utilizar estas vías para así diseminarse.

**FIGURA 5-8. Carcinomatosis peritoneal.** El mesenterio anexo a un asa de intestino delgado está tachonado con nódulos pequeños de un carcinoma ovárico metastásico.

### Metástasis hematógenas

Las células cancerosas invaden a menudo capilares y vénulas, mientras que las arterias y arteriolas de paredes más gruesas son relativamente resistentes a su ataque. Antes de formar metástasis viables, las células tumorales circulantes pueden fijarse en el lecho vascular del área metastásica (fig. 5-9). Aquí, se unen a, y después atraviesan, las paredes linfáticas y de los vasos sanguíneos. A menudo, la ubicación de un tumor primario con respecto al flujo sanguíneo o linfático determina la distribución de la metástasis inicial de dicho tumor. Así, los tumores abdominales que se diseminan en el sistema portal hepático pueden causar metástasis hepáticas; otros tumores penetran en las venas sistémicas y terminan por drenar en la vena cava y por lo tanto hacia los pulmones. Los tumores de mama primero hacen metástasis hacia los nodos linfáticos regionales debido a la dirección del flujo linfático. Una enfermedad metastásica más extensa puede ser el resultado de una diseminación extensiva de células tumorales en una etapa temprana, o bien de una propagación secundaria de focos metastásicos tempranos (fig. 5-10).

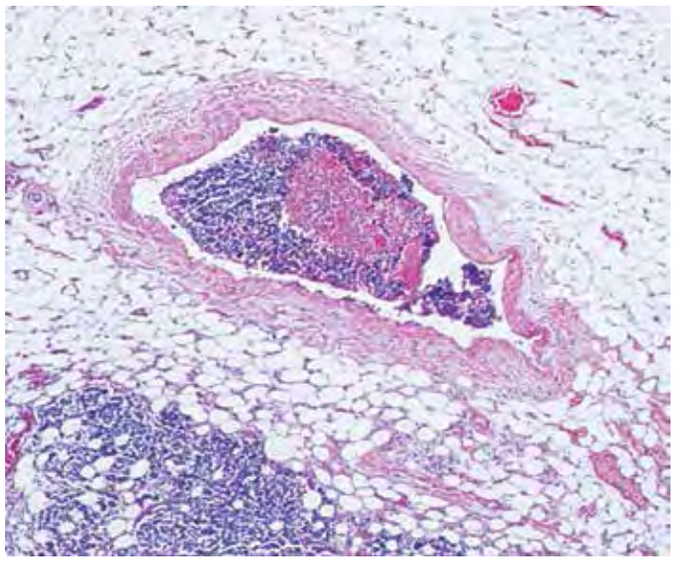


**FIGURA 5-9. Diseminación hematógena del cáncer.** Un tumor maligno *(abajo)* ha invadido el tejido adiposo y penetrado dentro de una vena pequeña.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 175 11/10/16 13:43

booksmedicos.org



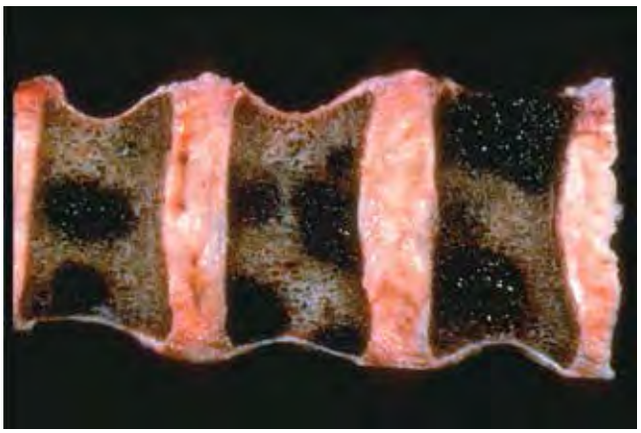


**FIGURA 5-10. Se observan múltiples metástasis pigmentadas en los cuerpos vertebrales de un paciente que falleció por un melanoma maligno.**

### Metástasis linfáticas

Las membranas basales envuelven sólo los grandes conductos linfáticos; los capilares linfáticos carecen de ellos. Cuando se hallan en los vasos linfáticos, las células tumorales son transportadas hacia los nódulos linfáticos del drenaje regional. Allí, inicialmente se fijan en los senos marginales, para después extenderse fuera del nódulo. Los nódulos linfáticos portadores de depósitos metastásicos pueden estar agrandados muchas veces con respecto a su tamaño normal y con frecuencia exceder el diámetro de la lesión primaria (fig. 5-11).

El patrón linfático regional de metástasis se ejemplifica mejor que en ningún otro caso en el cáncer mamario. Las metástasis iniciales son casi siempre linfáticas y estas metástasis linfáticas regionales tienen considerable significación pronóstica. Los cánceres que se originan en la cara lateral de la mama se diseminan característicamente hacia los nódulos linfáticos axilares, mientras que aquellos que se originan en la porción medial drenan hacia los nódulos linfáticos torácicos de la arteria mamaria interna.

En ocasiones, las metástasis linfáticas se encuentran en nódulos linfáticos distantes del lugar del tumor primario. Por ejemplo, el primer signo de algunos cánceres abdominales puede ser un ganglio supraclavicular agrandado. Los cánceres de los testículos ofrecen un ejemplo gráfico de la interrelación de la anatomía linfática con la diseminación de los tumores malignos. En lugar de hacer metástasis en los ganglios inguinales, como otros tumores de los genitales externos masculinos, los cánceres testiculares afectan típicamente al drenaje de los ganglios periaórticos abdominales. La explicación está en el descenso de los testículos desde un lugar intraabdominal al escroto, durante el cual está acompañado por su propia red de vasos linfáticos.

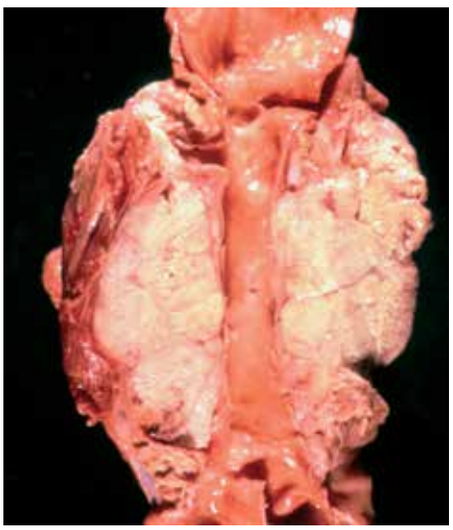


**FIGURA 5-11. Carcinoma metastásico en los nódulos linfáticos periaórticos.** La aorta está abierta y los ganglios disecados.

### Diseminación en las cavidades corporales

Los tumores malignos que se originan en órganos adyacentes a las cavidades corporales (p. ej., ovarios, tubo digestivo y pulmones) pueden diseminar células malignas dentro de dichos espacios. Tales cavidades corporales incluyen sobre todo las cavidades peritoneal y pleural, aunque también se observan diseminaciones ocasionales de la cavidad pericárdica, el espacio articular y el espacio subaracnoideo. De forma similar a lo que sucede en los cultivos de tejidos, en estos sitios los tumores crecen en masas y con frecuencia producen líquido (p. ej., ascitis o líquido pleural), en ocasiones en cantidades muy elevadas. El adenocarcinoma mucinoso también puede secretar abundantes cantidades de mucina en estas localizaciones.

### Tropismos orgánicos de la metástasis

Hace más de un siglo se reconoció que la distribución de las metástasis en el cáncer mamario no es un hecho al azar. En 1889, Paget propuso que la diseminación de células tumorales hacia zonas secundarias específicas depende de la compatibilidad entre las células tumorales (diseminación) y factores microambientales favorables a la zona secundaria (el suelo). Por ejemplo, los cánceres de mama, próstata y glándula tiroides metastatizan hacia el hueso, un tropismo sugestivo de un «suelo» favorable. Por el contrario, a pesar de su tamaño y flujo sanguíneo abundante, ni el bazo ni el músculo esquelético son lugares comunes de metástasis. Hay pruebas de que las células estromales relacionadas con el tumor de hecho «aran el camino» para la diseminación tumoral hacia zonas particulares que son adecuadas para la supervivencia metastásica de los implantes de un determinado tumor (v. a continuación).

## ESTADIFICACIÓN Y GRADACIÓN DE LOS CÁNCERES

### La estadificación del cáncer describe el grado de diseminación

En un intento por predecir el comportamiento clínico de un tumor maligno y establecer criterios de tratamiento, muchos cánceres se clasifican de acuerdo con esquemas de gradación citológica e histológica o mediante protocolos de estadificación que describen la extensión de la diseminación.

La etapa del cáncer es el principal factor que influye en la elección del método quirúrgico o la selección de modalidades de tratamiento. Más aún, la mayoría de los datos estadísticos relacionados con la supervivencia del cáncer se basan también en este criterio. Los criterios significativos que se usan en la estadificación varían según el órgano. Por lo regular, los criterios usados incluyen:

- Tamaño del tumor.
- Extensión del crecimiento local, esto es, si se verifica dentro o fuera del órgano.
- Presencia de metástasis en los nódulos linfáticos.
- Presencia de metástasis distantes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 176 11/10/16 13:43

booksmedicos.org





Estos patrones se han codificado en el **sistema de estadificación del cáncer TNM**, en el cual T se refiere al tamaño y a la extensión local del tumor primario, N a metástasis en los ganglios regionales, y M a la presencia y extensión de metástasis distantes. Por ejemplo, un cáncer mamario que se estadifica como T3N2M0 es un gran tumor primario (T3) que ha afectado los nódulos linfáticos axilares de manera moderada (N2), pero que no presenta diseminación detectable a zonas distantes (M0). Las definiciones específicas de cada número que acompaña a T, N o M varían entre los diferentes tumores. Asimismo, algunos tipos tumorales, como los tumores del SNC y las neoplasias sanguíneas, se estadifican de acuerdo con sistemas diferentes.

### La gradación del cáncer refleja la arquitectura y citología de los tumores

Los tumores bien diferenciados son calificados de bajo grado, mientras que las neoplasias con escasa diferenciación se consideran de alto grado. La gradación citológica e histológica, que es por fuerza subjetiva y en el mejor de los casos semicuantitativa, se basa en el grado de anaplasia y en el número de células en proliferación. El grado de anaplasia se determina a partir de la forma y regularidad de las células y en relación con la presencia de distintas características de diferenciación, como las estructuras similares a glándulas funcionales en los adenocarcinomas o a las células epiteliales en los carcinomas escamosos. La presencia de estas características identifica un tumor como bien diferenciado. En contraste, las células de neoplasias con «escasa diferenciación» tienen poca semejanza con sus contrapartes normales. Las pruebas de un crecimiento rápido o anormal son proporcionadas por: *1)* grandes números de mitosis; *2)* mitosis atípicas; *3)* pleomorfismo nuclear, y *4)* células tumorales gigantes. La mayoría de los esquemas de gradación clasifican los tumores en tres o cuatro grados de malignidad, mayor a medida que el número es más alto (fig. 5-12). La correlación general entre el grado histológico y el comportamiento biológico de una neoplasia no es invariable: existen muchos ejemplos de tumores de grado citológico bajo que exhiben propiedades malignas sustanciales. Es por esto que, en muchos casos, la estadificación es un criterio más importante que la gradación en la predicción del curso de un tumor y en las decisiones terapéuticas.

## Biología y patogenia molecular del cáncer

Las células normales, incluso aquellas que se dividen con mayor rapidez (p. ej., mielocitos o células de la mucosa intestinal), reciben un control exquisito en la velocidad y localización de su proliferación y acumulación. El cáncer se origina cuando las mutaciones del ADN se acumulan dentro de una célula. Cuando se producen suficientes mutaciones, la célula escapa al control del crecimiento y acaba por adquirir mutaciones adicionales que le permiten la invasión local y la diseminación subsiguiente a través de los conductos vasculares y linfáticos.

A lo largo de la historia, hasta hace muy poco, la génesis del cáncer se consideraba consecuencia de un acto misterioso de Dios. Esto es, la aparición del cáncer no era comprensible. Sin embargo, a finales del s. XVIII se identificaron causas específicas de cáncer. En ese momento, el londinense John Hill propuso que la exposición al tabaco causaba cáncer. Poco tiempo después, en 1775, Sir Percival Pott describió el cáncer escrotal causado por el hollín entre los limpiadores de chimeneas en Londres. Más de un siglo después, el cáncer de vejiga se constató en quienes trabajaban realizando tinciones de anilina en Alemania.

En los tiempos modernos, los hitos principales en la comprensión vigente de la oncogénesis incluyen los siguientes:

- 1911: F. Peyton Rous describe por primera vez un cáncer aviario causado por un agente filtrable (virus).
- 1920: se descubre que la exposición humana a los rayos X a causa de la radioscopia conduce al cáncer.
- 1941: Berenblum propuso por primera vez la teoría de los dos pasos (iniciación/promoción) de la carcinogenia química.
- 1953: Watson y Crick identificaron el ADN como el material genético de las células y dilucidaron la estructura del mismo.
- 1971: A. G. Knudson comunicó la afectación de los dos alelos mutados en el gen del retinoblastoma (Rb) para el desarrollo de los retinoblastomas, y denominó a estos genes supresores tumorales.
- 1974: el gen responsable de la reparación del ADN defectuoso en la enfermedad de la piel xerodermia pigmentaria se relacionó con los cánceres viscerales.

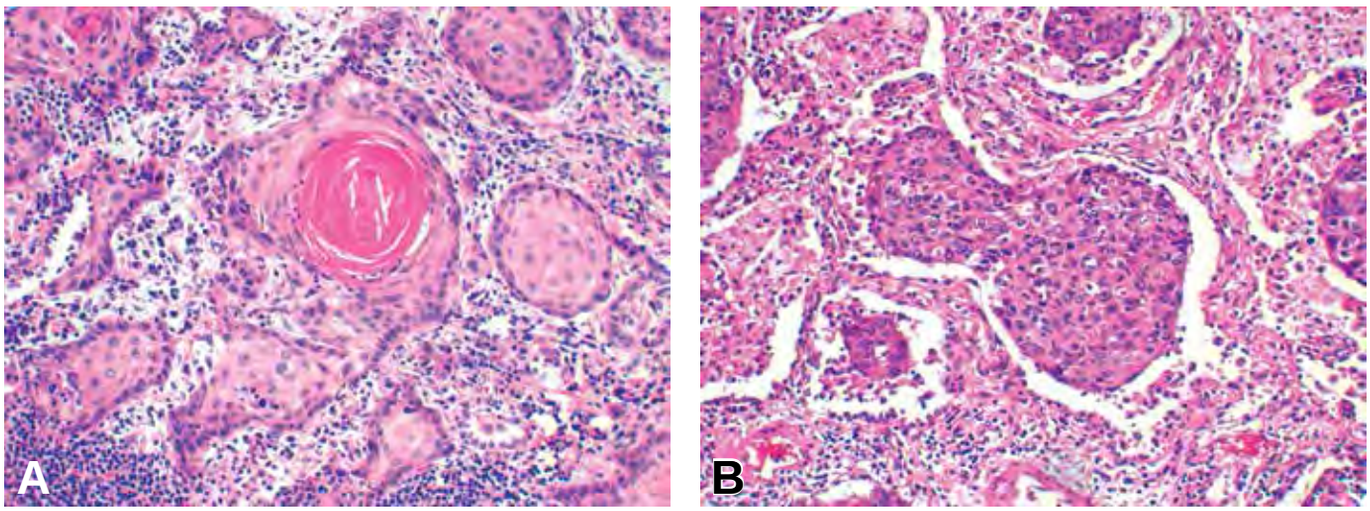



**FIGURA 5-12. Gradación citológica del carcinoma de células escamosas del pulmón. A.** Carcinoma de células escamosas bien diferenciado (grado 1). Las células tumorales tienen un gran parecido con las células escamosas normales y sintetizan queratina, como muestran las perlas epiteliales que se ven. **B.** Carcinoma de células escamosas con escasa diferenciación (grado 3). Las células malignas son difíciles de identificar como de origen escamoso.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 177 11/10/16 13:43

booksmedicos.org



- 1976: Bishop y Varmus demostraron homólogos genéticos en mamíferos, denominados **protooncogenes**, de genes de transformación virales **(oncogenes).** Cuando mutan, estos genes celulares pueden convertirse en genes activadores del crecimiento *(c-onc)* que pueden conducir al cáncer.

Se ha logrado un progreso sustancial en la comprensión de la neoplasia mediante el estudio de los tumores humanos. Sin embargo, gran parte de lo que conocemos acerca del desarrollo y diseminación del cáncer proviene de experimentos con cultivos celulares, animales de laboratorio y especies modificadas genéticamente. No siempre debe asumirse la aplicabilidad de dichos estudios a la oncogénesis humana.

## PROCESOS NORMALES QUE REGULAN LAS CÉLULAS E INHIBEN LA ONCOGÉNESIS

Como se verá a continuación, el cáncer es una consecuencia del cambio genético de las células, que conduce al desarrollo, y a menudo a la propagación, de un tumor potencialmente mortal. Existen varios procesos celulares críticos que protegen el organismo y previenen el crecimiento tumoral. Estos procesos están estrechamente relacionados, así como interconectados: regulación de ciclos celulares, reparación del ADN y actividad de la telomerasa. Las próximas páginas describen el funcionamiento de estas defensas celulares y permiten una comprensión de cómo se alteran en la oncogénesis. Como se explica más adelante, estos mecanismos de defensa nos proporcionan indicios con respecto a las aproximaciones potenciales para atacar un tumor.

**¿Qué es un gen?** Un siglo antes del descubrimiento de la estructura del ADN, Gregor Mendel describió unas discretas unidades que intervenían en la herencia, que más tarde se denominaron genes. Con la dilucidación del código genético, el término «gen» pasó a constituir una cadena del ADN que definía la secuencia de aminoácidos de una proteína. Sin embargo, la idea de gen se está reexaminando otra vez debido a que algunas regiones del genoma que se suponía eran «no codificantes» ahora se sabe que producen nuevas clases de ARN que influyen en la expresión génica. Más aún, las secuencias reguladoras del ADN pueden localizarse adyacentes, a gran distancia e incluso dentro de secuencias codificadoras de proteínas. La noción contemporánea de un gen y su regulación incluye estructuras interdependientes y capas y redes de control de las secuencias de ADN participantes, especies de ARN, proteínas reguladoras y un complejo aparato de señalización. Por lo tanto, la definición precisa de gen aún está pendiente.

**Mutaciones y polimorfismos:** la replicación del ADN no es perfecta y, con cada división celular de 1 nucleótido en $10^9$, difiere del original. Por consiguiente, aunque los pares de bases de la gran mayoría de (99,6%) de las células somáticas son idénticos dentro del género humano, dos seres humanos difieren de media en alrededor de $2{,}4\times10^7$ pares de bases de un total de $6\times10^9$ pares de bases.

Las variaciones en las secuencias del ADN pueden resultar de cambios en la línea germinal o de alteraciones adquiridas en el ADN somático como resultado de sustituciones únicas de nucleótidos o de la inserción o deleción de uno o más nucleótidos. Los **polimorfismos** se definen como variaciones en la secuencia del ADN que se producen con una frecuencia de más del 1% de la población y que no se relacionan con enfermedades conocidas. Las **mutaciones** son cambios genéticos comparables que contribuyen a la enfermedad. (Los mecanismos y tipos de las variaciones en la secuencia del ADN se describen en el cap. 6).

### El ciclo celular normal impulsa la proliferación celular

Debido a que la mayoría de los cánceres se caracterizan por una proliferación celular descontrolada, es importante comprender el funcionamiento del ciclo celular normal. Nos enfocaremos sólo en aquellos aspectos del ciclo celular que a menudo son aberrantes en la patogenia del cáncer.

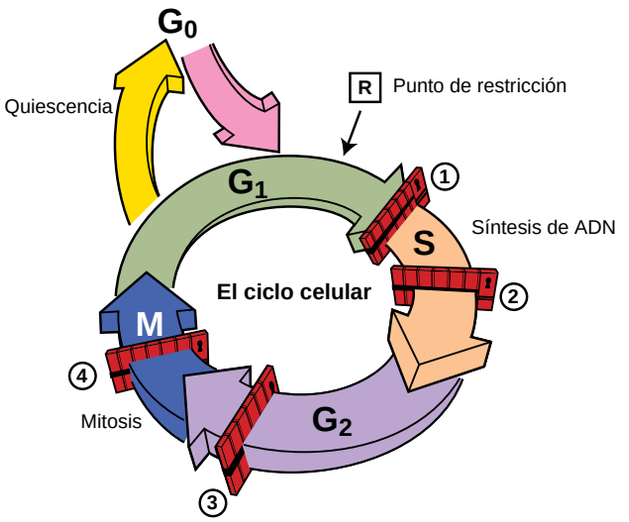



**FIGURA 5-13. Ciclo celular normal.** Las fases del ciclo celular, con los puntos de control clave indicados. R, punto de restricción.

#### Fases del ciclo celular

Las células pueden estar circulando o inmóviles. Aquellas que se replican de manera continua (p. ej., las de la mucosa intestinal, las células progenitoras hematopoyéticas) siempre transitan desde la mitosis (fase M) a la $G_1$, que constituye la antesala de la división celular ulterior. En contraste, las células que se replican de manera infrecuente (p. ej., hepatocitos) se hallan en una fase quiescente, $G_0$. Las células en $G_0$ pueden ser propulsadas hacia $G_1$ a través de varios estímulos. Entonces, replican su ADN en la fase S, la cual es seguida por la $G_2$ y, por último, la M (fig. 5-13). Las células progresan directamente desde la fase M a la $G_1$, a través de varios estímulos, cuando están en un modo de división activo. A partir de entonces, inician la replicación del ADN, que se produce en la fase S. La $G_2$ sigue a la S, y finalmente las células inician la mitosis (fase M). Tras esta fase, las células entran de nuevo en $G_1$ si se encuentran en modo de división activo.

#### Las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclinas fomentan la progresión del ciclo celular

El progreso de una célula a través del ciclo proliferativo depende de dos clases importantes de moléculas reguladoras, las **ciclinas** y las **cinasas dependientes de ciclina** (CDK, *cyclin-dependent kinases*) (fig. 5-14). Forman una serie de complejos diméricos que impulsan la proliferación celular. Una vez una célula es estimulada para su división (p. ej., mediante factores de crecimiento), las ciclinas de tipo D se activan primero y forman complejos de dos CDK (4 y 6). Estos complejos D-CDK son clave para inactivar la proteína del retinoblastoma (pRb; v. más adelante). Junto con los complejos de ciclina E-CDK2, conducen a la célula hasta la fase S. Otras ciclinas, A y luego B, se unen a CDK (1 y 2) y ayudan a completar el ciclo.

#### La regulación de las ciclinas y CDK proporciona una protección vital frente al desarrollo tumoral

Considerando su importancia en la conducción de la proliferación celular, no es de sorprender que haya un control cuidadoso

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 178 11/10/16 13:43

booksmedicos.org





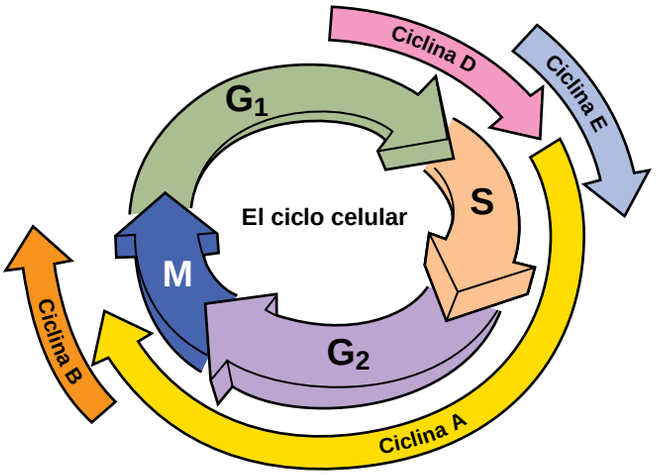



**FIGURA 5-14. Actividades de las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclina en el ciclo celular.** Las ciclinas D regulan el paso a lo largo de $G_1$ y hacia el inicio de la fase S. Las ciclinas E se solapan con las ciclinas D al inicio de la fase S. La ciclina A dirige a la célula a través de las fases S y $G_2$ hacia la fase M. Finalmente, la ciclina B se solapan con la ciclina A al final de la fase $G_2$ y se dirige a la célula a través de la mitosis (fase M).

en cuanto a las actividades de las ciclinas y CDK. La restricción del sistema ciclina-CDK ocurre de distintas maneras (fig. 5-15).

### Disminución de la ciclina disponible

Las CDK requieren la activación de las ciclinas. Así, la disponibilidad de las ciclinas limita la actividad de las CDK. Los niveles de la mayor parte de las ciclinas fluctúan con el ciclo celular: la mayoría se sintetiza sólo cuando es necesario, y luego, cuando la célula ha superado la parte del ciclo en que se requiere una ciclina en particular, la ciclina es ubiquitinada y degradada por el sistema ubiquitina-proteasoma (v. cap. 1).

### Inhibidores de CDK

Diversas familias de inhibidores de CDK (CKI) inhiben enérgicamente la proliferación celular, y representan de manera colectiva un mecanismo importante frente a la oncogénesis. No es de sorprender, por lo tanto, que en los distintos tipos de cáncer del ser humano haya mutaciones de los CKI. Estos actúan en gran medida al unirse a los complejos ciclina-CDK binarios, o bien al unirse ellas mismas con CDK y prevenir así la activación de CDK por las ciclinas. Las tres familias principales de CKI son:

- Las proteínas **INK4** fijan e inhiben las CDK 4 y 6 (*in*hibe cd*k4*), y evitan que formen complejos con ciclina D. Entonces, las INK4 bloquean la progresión del ciclo celular en $G_1$. Hay varias proteínas INK4: p15, p16, p18 y p19. Asimismo, $P14^{ARF}$ se codifica mediante el mismo gen como $p16^{INK4a}$, pero en un marco de lectura alterno (es decir, ARF). Estas proteínas tienen papeles importantes en la regulación de CDK y MDM2 (v. cap. 1 y más adelante).
- Las proteínas **Cip/Kip** se unen y bloquean con firmeza CDK2 y, en menor medida, CDK1. Entonces, retoman donde se retira la familia INK4 e inhiben el resto del ciclo celular. $p21^{CIP}$ es la proteína Cip/Kip mejor conocida (también conocida como $p21^{WAF1}$).
- Los miembros de la familia **Rb** (v. más adelante) también tienen como objetivo CDK2.

La expresión de CKI también puede ser inducida por vejez, inhibición por contacto, factores antimitógenos extracelulares (p. ej., el factor de crecimiento transformante β [TGF-β]) y la proteína inhibidora de tumores p53 (v. a continuación).

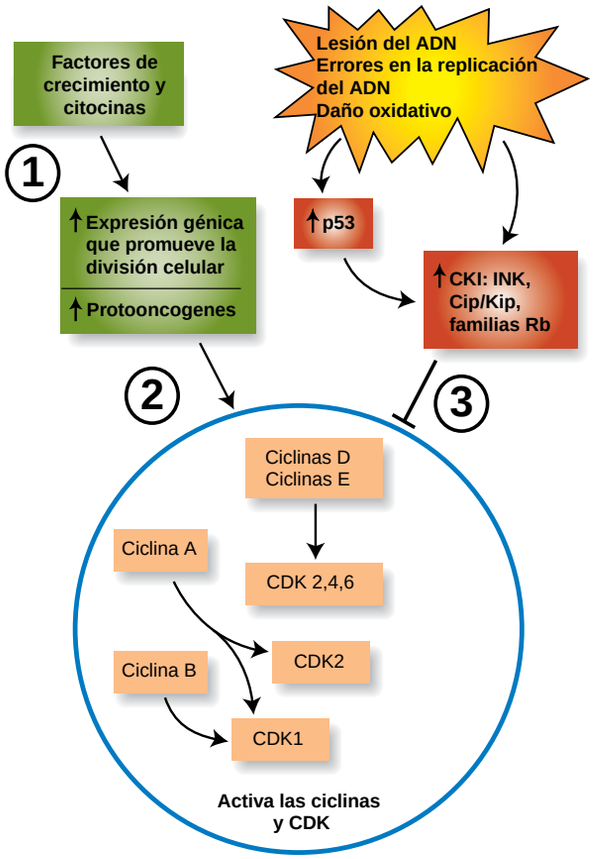



**FIGURA 5-15. Activación e inhibición de las ciclinas. 1. Activación.** Las células reciben la señal mediante factores de crecimiento, citocinas y otras sustancias que activan el proceso de división celular. Esto aumenta la expresión génica y promueve la progresión del ciclo celular, incluyendo un número de protooncogenes. **2. Acciones de las ciclinas de fase temprana.** Las ciclinas D y E aumentan la actividad de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 2, 4 y 6. Además, la ciclina A activa las CDK 2 y 1, mientras la ciclina B activa esta última. Estas CDK controlan la progresión del ciclo celular. **3. Inhibición.** Diversos estímulos, incluyendo errores en la replicación del ADN, la lesión del ADN y las señales inhibidoras de muchos tipos, pueden contrarrestar las señales activadoras de 1. Esto puede hacerse al activar p53. Ya sea mediante p53 o directamente, estos estímulos inhibidores aumentan la producción y la actividad de los inhibidores de las cinasas de ciclina (CKI), como la familia de proteínas INK, CIP y KIP, además de Rb. Estas familias de CKI bloquean todos los pasos enumerados en 2.

### Otras formas de inhibición de las actividades del sistema ciclina-CDK

Además de los mecanismos ya mencionados, las células limitan la capacidad de los complejos ciclina-CDK de promover la proliferación mediante la modificación selectiva postraduccional, en gran medida por fosforilación, para inactivar algunas CDK. Los sistemas de exportación nuclear específicos también evitan que los dímeros de ciclina-CDK se acumulen en el núcleo, que es su sitio de actividad. Estos dos mecanismos soportan la regulación proporcionada por otras modalidades mencionadas anteriormente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 179 11/10/16 13:43

booksmedicos.org



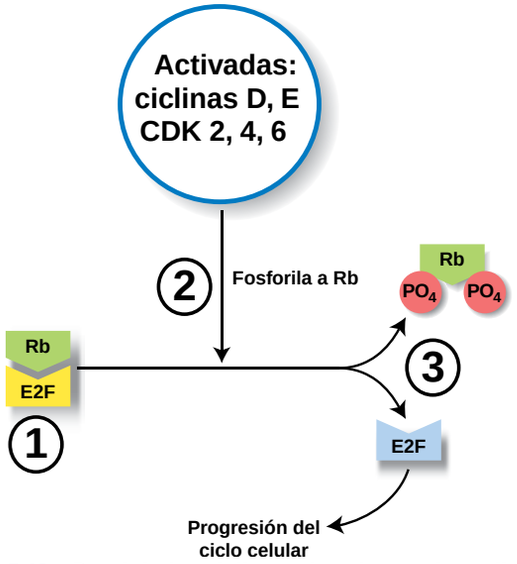



**FIGURA 5-16. Papel de las ciclinas y las cinasas dependientes de ciclina (CDK) para eliminar el bloqueo de la progresión del ciclo celular mediada por retinoblastoma (Rb). 1.** Normalmente, la proteína Rb forma un complejo con el factor de transcripción E2F. En este complejo, E2F permanece inactivo y debe ser liberado para que se lleve a cabo la división celular. **2.** Las ciclinas D y E activadas, junto a las CDK 2, 4 y 6 activadas, fosforilan y luego hiperfosforilan a Rb. **3.** Esto induce un cambio conformacional que hace que Rb libere a E2F, que ahora está libre para dirigir la transcripción de proteínas que ayudan a que se lleve a cabo la división celular.

## Proteína del retinoblastoma y su familia

Uno de los mecanismos más importantes en la regulación de la función de la célula en cuanto a la división involucra a la familia de las proteínas de los retinoblastomas, que principalmente actúan cerca de los límites de $G_1 \rightarrow S$. El ejemplo más claro de estas proteínas es $p105^{Rb}$ (pRb). Otros miembros están relacionados de manera tanto estructural como funcional; para simplificar, en este texto sólo nos referiremos a pRb. Esta inhibe la progresión del ciclo celular al unirse a miembros de la familia **E2F** de factores de transcripción. Estos factores E2F median la entrada a la célula y el tránsito a través de la fase S al incrementar la transcripción de ciclinas anterógradas (A y E), al igual que otras proteínas que promueven la replicación del ADN.

La fijación de E2F mediante pRb bloquea la actividad de E2F. La fosforilación de pRb por el complejo de ciclina D-CDK4/6 (v. antes) altera la conformación de pRb, liberando E2F. La mediación retrógrada de otras ciclinas mediada por E2F (A y E; v. antes), que, formando complejo con CDK2, fosforila de nuevo a pRb, lo que permite que el ciclo celular progrese (fig. 5-16). En consecuencia, el sistema Rb integra muchas señales de crecimiento que activan la progresión del ciclo celular.

De manera interesante, Rb reanuda su actividad inhibitoria del ciclo celular a medida que culmina la división celular. En la anafase, una proteína fosfatasa (PP1) desfosforila pRb, y permite que fije E2F otra vez, con lo que se previenen divisiones posteriores.

## Transiciones importantes en el ciclo celular

Las principales transiciones del ciclo celular son $G_1 \rightarrow S$ y $G_2 \rightarrow M$. El paso de $G_1 \rightarrow S$ ocurre cuando la actividad de los complejos que involucran a las ciclinas A y E sobrepasa la inhibición mediante inhibidores de la familia Cip/Kip. Las células progresan de $G_2 \rightarrow M$ cuando los complejos de ciclina B-CDK1 se activan al retirar la fosforilación inhibitoria de CDK1.

## Puntos de control del ciclo celular

El tránsito de una fase a otra del ciclo celular está regulada en **puntos de control,** es decir, momentos en los que la progresión en el ciclo celular puede detenerse en caso de necesidad. Hay puntos de control en $G_1$, antes de pasar a S, durante S, y en $G_2$ antes de pasar a M. Estos se activan mediante alteraciones del ADN. Otros, durante las fases S y M, se activan de distintas maneras (v. más adelante).

### Puntos de control activados por ADN dañado

La integridad del ADN celular requiere una vigilancia continua. Los detalles mecánicos específicos de dicha vigilancia se abordan más adelante. Sin embargo, una vez que se detecta la alteración del ADN (mediante proteínas ATM y ATR; v. más adelante), se activa p53 (fig. 5-17). Si la célula está en $G_1$, p53 aumenta la producción de CKI Cip/Kip, con lo que se bloquea el progreso posterior de la división celular. Si la célula está en $G_2$, hay dos maneras de detener el ciclo. Una involucra la regulación anterógrada de la ciclina B y CDK1, mediada por p53. La otra involucra dos enzimas relacionadas, que se conocen como cinasas de punto de control (**chk1, chk2;** v. más adelante), que bloquean la progresión del ciclo celular de manera inmediata. Estas cinasas también son responsables del bloquear el ciclo en la fase S, en el punto de control para reparar el ADN dañado.

### Punto de restricción

Durante $G_1$, la célula se compromete a sí misma a entrar en la fase S en el **punto de restricción (R).** Aquí, la célula cruza el Rubicón (da un paso decisivo y riesgoso) y decide continuar o no con la mitosis. Una vez que cruza el punto R, las fuerzas externas que provocan o inhiben la mitosis dejan de tener influencia (es decir, únicamente puede determinarse la proliferación celular mediante mecanismos intracelulares). El punto R se activa mediante fosforilación de pRb por ciclina D-CDK4/6, con la consiguiente liberación de E2F (v. antes) para facilitar la mitosis. *La pérdida de control sobre el punto R tiene lugar en muchos tipos de cáncer y desregula la progresión del ciclo celular.*

### Otros puntos de control

La duración del proceso de proliferación es finita. A veces la célula se alerta (a menudo porque ha sido expuesta a un agente tóxico) en la fase S. Cuando esto sucede, la naturaleza se

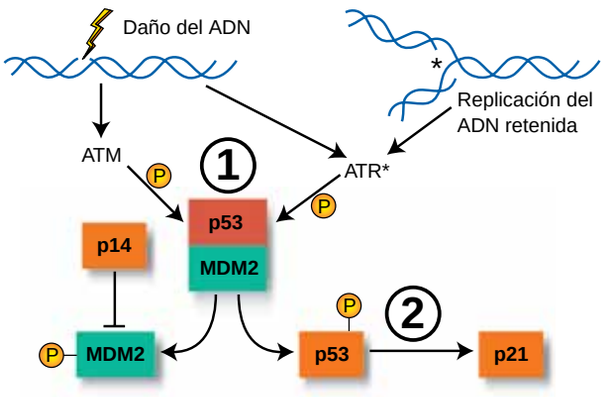



**FIGURA 5-17. Acoplamiento del daño al ADN y estrés de replicación al paro del ciclo celular, a través de p53. 1.** El daño del ADN y otras interferencias a la replicación del ADN activan las cinasas ATM (ataxia telangiectasia mutadas) y ATR (ATM y Rad3 relacionada). Estas cinasas fosforilan al p53, liberándolo de su unión a su inhibidor, MDM2. **2.** El p53 activado estimula p21 (también llamado $p21^{CIIP1/WAF1}$).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 180 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





vuelve impaciente y activa chk1 para bloquear la separación mitótica de los cromosomas duplicados de manera incompleta. A esto se le conoce como **punto de control de replicación.**

Durante la fase M, hay controles elaborados que aseguran que las células hijas reciban el complemento correcto de cromosomas. Por lo tanto, los sensores de los puntos (cinetocoros) donde los cromosomas se fijan al huso mitótico pueden activar un **punto de control del ensamblaje del huso,** en caso de que perciban algún desequilibrio o inexactitud en el proceso de segregación. Existe un mecanismo adicional que involucra una enzima importante, **Aurora B cinasa,** que se asegura de que el cinetocoro se fije efectivamente y de que el huso mitótico sea efectivo, con lo que se evita la segregación inadecuada de los cromosomas.

## p53 en el ciclo celular

Como se mencionó en el capítulo 1, el p53 se ha definido como el «guardián del genoma». Este coordina las respuestas celulares al ADN dañado, media la activación de los puestos de control de $G_1$/S y de $G_2$/M e inicia el programa previsto de apoptosis. Los mecanismos subyacentes a las acciones del p53 incluyen:

1. De manera usual, p53 se mantiene a bajas concentraciones por MDM2 (minuto doble murino), una ligasa de la ubiquitina (Ub) E3, que liga el p53 a la Ub y lo conduce a la degradación proteasómica subsiguiente (fig. 5-18 A; v. cap. 1).
2. Las cinasas de proteína **ATM** (ataxia-telangiectasia mutada) y **ATR** (ATM y la Rad3 relacionada) reconocen el ADN dañado y, en combinación con las cinasas chk1 Y chk2, fosforilan y, por lo tanto, activan el p53. La activación del p53 a través de estas cinasas o a través de la disfunción del telómero (v. cap. 1) contribuye a la detención del ciclo celular (fig. 5-17).
3. La activación de un punto de control del ciclo celular requiere un período de detención para permitir la reparación del ADN. Cuando el p53 se fosforila, se disocia de la MDM2 y se transloca al núcleo.
4. En esta localización, el p53 promueve adicionalmente la detención del ciclo celular al estimular la producción del inhibidor de $p21^{Cip1}$, uno de los CKI de la familia de los Cip/Kip (fig. 5-18 B).
5. Si el ADN es reparado, se elimina el bloqueo y el ciclo celular procede (fig. 5-18 B).
6. Si la reparación del ADN no se consigue, p53 activa la apoptosis (fig. 5-18 C).

*Es importante tener en cuenta que las células tumorales a menudo presentan mutaciones en los genes que controlan el tránsito del ciclo celular y que, tanto si estos genes presentan mutación o no, muchos fármacos antineoplásicos tienen como objetivo a los genes relacionados con el ciclo celular con objeto de limitar la habilidad de las células cancerígenas para dividirse.* Las mutaciones en las ciclinas o en las CDK, por ejemplo, pueden hacerlos impermeables a las actividades reguladoras descritas anteriormente. Otras alteraciones en las proteínas reguladoras como los CKI Cip/Kip o pRb, pueden eliminar uno u otro aspecto de su capacidad para limitar la progresión del ciclo celular.

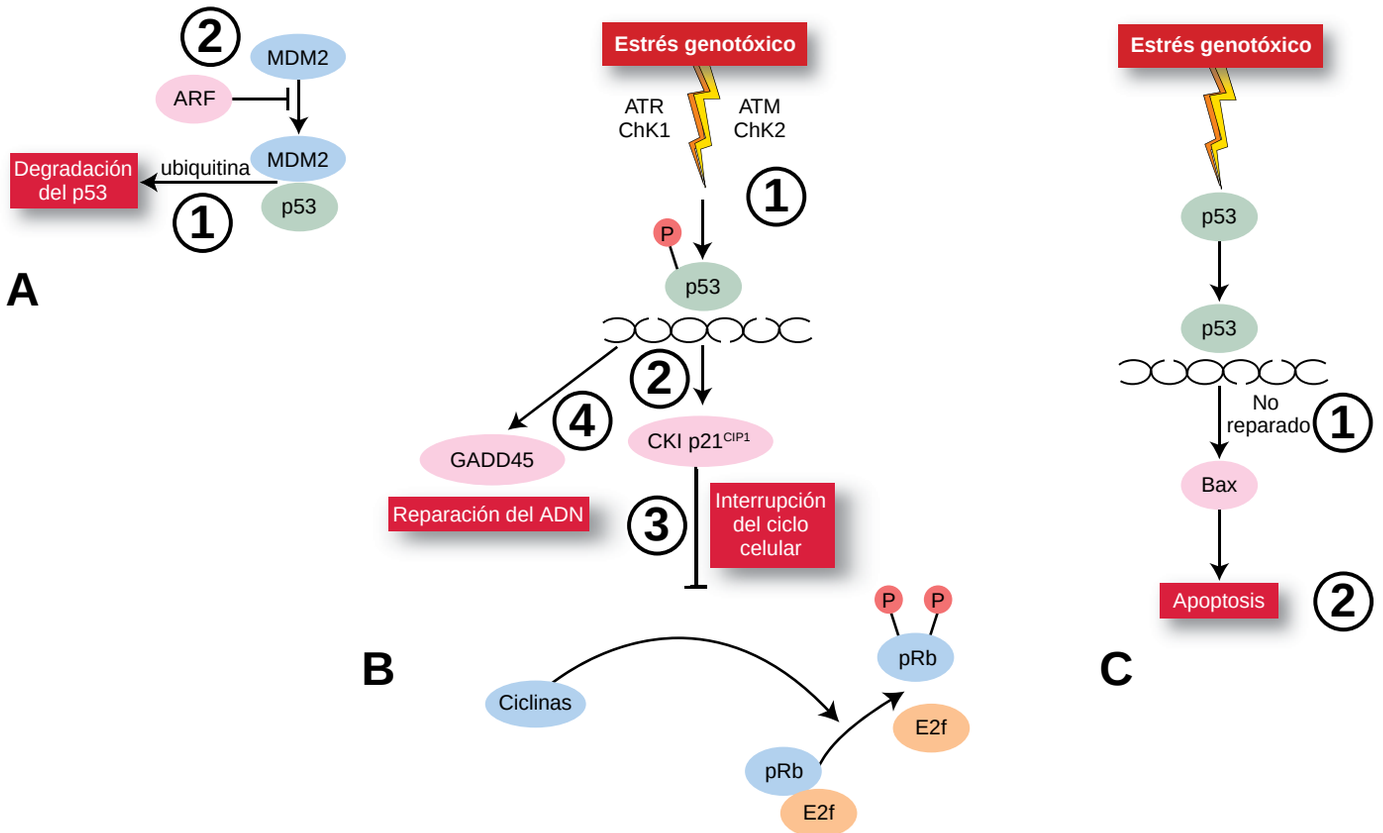



**FIGURA 5-18. A. Regulación de p53 y MDM2 *(murine double minute).* 1.** MDM2 es una ligasa de ubiquitina E3 que se une y dirige la inactivación de p53. **2.** La actividad de MDM2 se inhibe por el supresor tumoral $p14^{ARF}$. **B. 1.** En respuesta al estrés genotóxico (p. ej., por radiación ionizante, carcinógenos o mutágenos), ATR (ATM y relacionado a Rad3) y ATM (mutado en la ataxia telangiectasia) aumentan p53, que tiene dos efectos. **2.** Se une al ADN y regula positivamente la transcripción de varios genes, incluyendo el inhibidor de ciclina cinasa (CKI) $p21^{CIP1/WAF1}$. **3.** También induce la detención del ciclo celular al impedir la liberación de E2F de la proteína retinoblastoma (pRB). **4.** GADD45 promueve la reparación del ADN. **C. 1.** Si no es posible reparar el ADN, p53 dirige el aumento de la transcripción de la proteína proapotótica Bax. **2.** El aumento de Bax activa la apoptosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 181 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



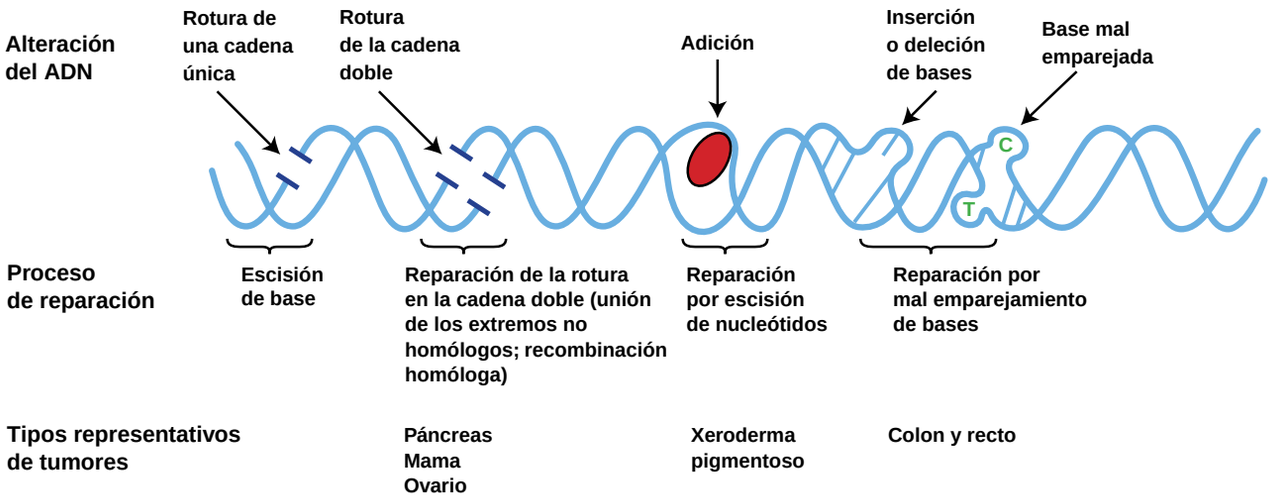



**FIGURA 5-19. Lesión en el ADN y mecanismos de reparación del ADN.** La mayoría de las formas de lesión localizada en el ADN son: *1)* roturas de una cadena única, *2)* roturas de la cadena doble, *3)* adición del ADN, *4)* inserciones o deleciones de bases o *5)* mal emparejamiento de bases. Los mecanismos que reparan estas lesiones son, respectivamente: *1)* reparación por escisión de bases, *2)* reparación de la rotura de doble cadena, *3)* reparación por escisión de nucleótidos, y *4)* y *5)* reparación por mal emparejamiento de bases. Algunos tipos de neoplasias que surgen por la disfunción de los mecanismos de reparación del ADN se presentan junto a los mecanismos que tienden a funcionar inadecuadamente en esos tumores.

## La reparación del ADN protege a los genomas celulares del estrés genotóxico

El ADN de alrededor de 100 trillones de células que constituyen el cuerpo humano está bajo el control implacable de factores de tensión internos y externos, entre los que se incluyen las sustancias químicas y radiación ambiental, radiación ultravioleta y ionizante, especies reactivas de oxígeno (ROS) y un entorno intracelular que puede descomponer los lazos químicos que mantienen unido al ADN. El ADN celular se encuentra todavía más en riesgo por la falta de fidelidad de la polimerasa de ADN. Las células mantienen la estabilidad genómica a través de varios mecanismos que vigilan sin descanso, detectando y reparando tales alteraciones o daños. Además, estos sistemas también se comunican con los reguladores de los puntos de control del ciclo celular (v. antes) y con los desencadenantes de la apoptosis, de tal manera que las mutaciones no se transmitan a las células hijas. La integridad genómica se restaura mediante la colaboración de diversas proteínas, reparando modificaciones en el ADN tales como la rotura de una o dos hebras, la sustitución de un solo nucleótido, inserciones y deleciones de bases de longitudes variables, y otras perturbaciones de la estructura ordenada y correcta del ADN de dos hebras.

La importancia de entender estos mecanismos va más allá de sus roles en la homeostasis y, en caso de que haya alteraciones, en la tumorogénesis. Los sistemas de reparación del ADN también pueden proteger a los tumores de las terapias genotóxicas. En este sentido, representan una faceta clave en la resistencia tumoral al tratamiento. Por este motivo, son blancos muy importantes en el desarrollo actual de medicamentos.

### Vías de reparación del ADN

El daño en el ADN puede darse en distintos momentos del ciclo celular y estar causado por distintos tipos de agresiones, así como reflejar distintos tipos de alteraciones en la estructura del ADN. Entonces, para que se mantenga la integridad del genoma de una célula es necesaria una multiplicidad de procesos de reparación del ADN, los cuales se ilustran en la figura 5-19.

#### Reparación del mal emparejamiento de bases

Esta vía participa principalmente en la reparación de los errores en la replicación del ADN. De una división celular somática a la siguiente, la tasa de error al duplicar el genoma es de 1 base mal copiada por $10^9$ bases. En las células germinales es todavía menor, 1 base mal copiada en $10^{11}$. Las dos polimerasas que replican el ADN humano (conocidas como Pol δ y ε) tienen funciones de edición con tasas de error de 1 base/$10^{4\text{-}5}$. La diferencia entre las tasas de error en la edición de polimerasas y el producto final, 4-5 órdenes de magnitud, refleja en gran medida la efectividad de los procesos reparación por mal emparejamiento de bases (MMR, *mismatch repair*) (fig. 5-20). Los MMR incluyen dos sistemas que se traslapan, uno que corrige principalmente el mal emparejamiento de una base, y otro que corrige las inserciones y deleciones provocadas por deslizamiento durante la replicación del ADN.

Una familia de enzimas reconoce y rectifica las bases incorrectas (p. ej., MSH6, MSH2, MLH1; fig. 5-20). Detienen la re-

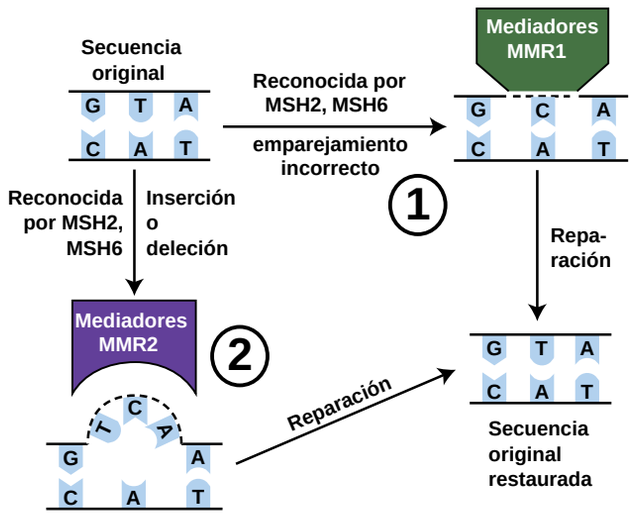



**FIGURA 5-20. Mediadores de la reparación por mal emparejamiento de bases (MMR). 1.** Las proteínas MSH2 y MSH6 reconocen el emparejamiento incorrecto de una sola base en el ADN y reclutan un grupo de enzimas reparadoras MMR que corrigen el defecto. **2.** Si el emparejamiento incorrecto está causado por una pequeña inserción o deleción, un segundo grupo de enzimas, MSH2 y MSH3, reconocen el defecto y reclutan otro grupo de mediadores MMR que corrigen el defecto y restauran la secuencia correcta.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 182 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





plicación de ADN en el punto de control $G_2$/M, corrigen el error y, entonces, permiten que continúe la replicación. Si el daño es irreparable, las enzimas del MMR activan la apoptosis.

Los defectos de MMR pueden ser hereditarios o adquiridos. Los adquiridos pueden reflejar tanto mutaciones que se desarrollan con el tiempo en las células somáticas como silenciamiento epigenético (v. más adelante) de un componente del sistema MMR. Un indicador de defectos de MMR es la **inestabilidad microsatélite.** Los microsatélites son secuencias pequeñas de hasta 6 pares de bases que pueden repetirse hasta 100 veces. Son comunes en el genoma humano y tienen una propensión desmesurada a la mutación, incluso en cuanto a cambios en los números de repeticiones. Las enzimas MMR a menudo detectan y reparan las mutaciones microsatélite. Sin embargo, si estas mutaciones no son reparadas cuando acontecen en células germinales o somáticas, pueden ser indicadoras de que se está desarrollando cáncer (v. más adelante).

### Escisión de nucleótido y reparación

Este proceso corrige distorsiones de la estructura helicoidal del ADN, como aquellas causadas por aductos de ADN voluminosos, por la oxidación de bases por causa de ROS derivadas de las mitocondrias u otras fuentes, o por radiaciones ultravioleta (UV) o ionizantes (tabla 5-2). La escisión de nucleótidos y la reparación (NER, *nucleotide excision and repair*) busca alteraciones en el ADN de dos maneras. La primera escanea el genoma de manera continuada, y la segunda identifica las alteraciones que interfieren con la transcripción del ARN. Los defectos heredados en estos sistemas NER de detección se asocian con los síndromes de neoplasias en los humanos. En la **xerodermia pigmentosa** hay defectos en la primera vía (de escaneo), mientras que en el **síndrome de Cockayne** hay defectos en la segunda (asociada con la transcripción).

Cuando cualquiera de los dos sistemas NER reconoce un defecto, ambos lo reparan de manera similar, mediante una enzima conocida como ERCC1. Esta enzima tiene una importancia terapéutica considerable. Como se ha mencionado anteriormente, la reparación efectiva del ADN que realizan las células tumorales las protege de la quimioterapia enfocada al ADN. Para ciertos tipos de tumor, la actividad (o la ausencia, por consiguiente) de ERCC1 ayuda a predecir la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia con fármacos que alteren el ADN, como el cisplatino.

### Reparación de la escisión de las bases

La reparación de la escisión de las bases (BER, *base excision repair*) se relaciona con NER, y ambas se sobreponen de alguna manera en los tipos de alteraciones del ADN de los que son responsables (tabla 5-2). BER repara principalmente las alteraciones químicas de las bases de ADN, como son la hidrólisis de los enlaces de base-azúcar, las roturas de una sola hebra y los cambios químicos menores en la estructura de las bases. Tales alteraciones ocurren $10^4$ veces/célula/día. Las agresiones que conducen a BER son provocadas por agentes químicos ambientales y de otros orígenes, ROS y radiaciones UV o ionizante. No se han descrito defectos hereditarios en BER.

### Reparación de la rotura de la hebra doble

Las roturas de doble hebra (DSB, *double-strand breaks*) pueden ser provocadas por ROS o por radiación ionizante, o durante la replicación del ADN si esta se detiene en una rotura de una sola cadena (tabla 5-2). Tales lesiones de ADN a menudo llevan a reordenación de los cromosomas, particularmente cuando suceden, como es habitual, en grupos.

Dos enzimas relacionadas, ATM y ATR (v. antes; fig. 5-17), son los sensores de DSB, y cada una distingue distintos tipos de DSB. ATM identifica aquellas que resultan de las alteraciones del ADN (p. ej., radiación ionizante). Una vez activa, ATM recluta chk2. ATR detecta el ADN de cadena sencilla detenido en horquillas de replicación, donde a su vez activa chk1 (v. antes).

Ambos complejos resultantes, ATM/chk2 y ATR/chk1, fosforilan p53 y así activan puntos de regulación celulares, y detienen la división celular hasta que se repara la rotura. Las DSB se reparan ya sea mediante la **unión de extremos no homólogos** (NHEJ, *non homologous end-joining*) como por **recombinación homóloga** (RH).

En la RH, que se encuentra principalmente activa en las fases S y $G_2$, se utiliza como plantilla la cromátida hermana o el cromosoma homólogo, con objeto de reproducir la secuencia original. Sin embargo, al suceder esto, pueden ocurrir dos grandes tipos de alteraciones genómicas. Si RH usa el cromosoma homólogo como plantilla para la reparación del ADN, las diferencias en los alelos de los dos cromosomas pueden perderse (**pérdida de la heterocigosidad** [LOH, *loss of heterozygosity*]; v. más adelante). De igual manera, ya que las secuencias repetitivas abundan en el genoma humano, cuando la reparación RH de una rotura ocurre en repetidas secuencias en un cromosoma, puede llevar a que se use una secuencia repetitiva idéntica de un cromosoma no homólogo como plantilla para recombinación, y

**TABLA 5-2**
**TIPOS DE DAÑO DEL ADN, SUS CAUSAS HABITUALES Y SUS RESPECTIVAS VÍAS DE REPARACIÓN**

| Tipo de daño | Causas | Vía de reparación |
|---|---|---|
| Oxidación de las bases | ROS mitocondrial<br>Oxidantes generados por fagocitos<br>Radiación UV e ionizante<br>Tabaquismo | NER, BER |
| Otras modificaciones de bases | Fármacos quimioterapéuticos<br>Enzimas bactericidas de neutrófilos<br>Tabaquismo<br>Otros químicos ambientales | BER |
| **Alteraciones que modifican la arquitectura del ADN** | | |
| Adiciones | Errores en la transcripción<br>ROS<br>Luz UV | NER |
| Puentes cruzados entre las hebras de ADN | Radiación ionizante<br>Detención de la replicación de ADN<br>Químicos ambientales | Otros [a] |
| Muescas de una sola cadena | ROS<br>Radiación ionizante<br>Pérdida espontánea de la unión azúcar-fosfato | NER, BER |
| Rotura de la cadena doble | Detención de la replicación de ADN<br>Radiación ionizante<br>Daño químico | RH, NHEJ |

BER, reparación de la escisión de bases; NER, escisión de nucleótidos y reparación; NHEJ, unión de extremos no homólogos; RH, recombinación homóloga; ROS, especies reactivas de oxígeno; UV, ultravioleta.
[a]Otros mecanismos incluyen vías de reparación relacionados con Fanconi.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



se genere una translocación. Varios genes (p. ej., *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*), cuyos productos protéicos son importantes para RH, a menudo mutan o se desactivan en varios tipos de tumores humanos. Esto puede ocurrir (v. más adelante) como parte de los síndromes de susceptibilidad a los cánceres hereditarios o de manera epigenética en la oncogénesis.

Por el contrario, NHEJ repara las DSB al reunir los extremos rotos. Por lo tanto, NHEJ restaura la integridad del ADN, pero no puede reproducir la secuencia original (dependiendo de la naturaleza de la rotura). De hecho, no hay garantía de que los extremos que se unan de esa manera sean, de hecho, los extremos rotos de la misma cromátida, en cuyo caso pueden ocurrir translocaciones.

A diferencia de RH, NHEJ opera a través del ciclo celular. Es más eficiente que RH y usa las proteínas Ku (Ku70, Ku80), que se encuentran entre las especies de proteínas más abundantes en las células. NHEJ es el mecanismo que subyace en la recombinación V(D)J para generar diversidad en los linfocitos B.

NHEJ generalmente funciona bien, y sin muchos errores. Sin embargo, no es fácil que logre reproducir el orden original de la secuencia de bases que une. En caso de existir DSB múltiples y aglomerados, NHEJ puede unir ADN no contiguos. Se debe recalcar que los defectos en NHEJ no se asocian con ningún tipo de predisposición genética para desarrollar cáncer, y tampoco suele asociarse con la oncogénesis.

## CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL CÁNCER

El desarrollo tumoral requiere por lo general la acumulación de cambios en el comportamiento celular, muchos de los cuales ocurren por mutación. Se han llevado a cabo análisis de los tumores humanos de manera extensiva y continuada, a través de los cuales se han descubierto muchas mutaciones. No todos los cambios que se han identificado de este modo son igualmente importantes para el desarrollo y propagación tumoral: hay unos que son igualmente importantes, pero no es el caso en otros.

En la oncogénesis es fundamental que ocurran un número relativamente pequeño de cambios genéticos. Se conocen como **«conductores».** Es necesario enfatizar que las **mutaciones conductoras** pueden afectar tanto a las secuencias de ADN que codifican las proteínas como a las secuencias conocidas como no codificantes, ya que tanto las secuencias alteradas como los niveles de ARN no traducidos (v. más adelante) y las regiones regulatorias pueden conducir a la oncogénesis. Así pues, la idea de las mutaciones conductoras debería ser incluyente, y debería acomodar en su propuesta a las complejidades de la regulación de la expresión y acción genética.

Otras mutaciones (pasajeras) parecen acompañar a estos procesos, sin embargo, se desconoce el alcance de su influencia en el desarrollo y progresión del tumor.

Lo que está claro es que hay un número de actividades básicas que distinguen a las células de las neoplasias sólidas de sus contrapartes normales (los tipos de cáncer hemáticos se desarrollan y propagan de manera diferente, y comparten algunas, pero no todas, estas características). Para entender la oncogénesis y la forma en que los procesos relacionados con el cáncer se identifican y estudian de manera terapéutica, deben apreciarse los siguientes atributos o características específicas de los tumores malignos:

- **Proliferación celular no regulada:** en los tejidos normales, la progresión del ciclo celular (v. antes) se regula de manera muy cuidadosa. Sin embargo, las células cancerosas han adquirido la habilidad de determinar sus propios destinos, con independencia de los límites normales de multiplicación.
- **Inmortalidad celular:** mientras que las células normales en cultivo tienen un potencial de replicación limitado, las células cancerosas pueden multiplicarse de manera indefinida. Por lo tanto, las células malignas alteran al proceso de senescencia y conservan el vigor de la juventud, además de la capacidad reproductiva.
- **Evasión de la muerte celular programada** (MCP): la muerte celular programada (v. cap. 1) puede activarse mediante factores como la inestabilidad genómica y microambientes celulares hostiles. Las células cancerosas a menudo desarrollan estrategias que les permiten evitar la destrucción por este tipo de programas suicidas.
- **Estimulación de la proliferación vascular:** la expansión de los tumores sólidos requiere mayores cantidades de nutrientes y oxígeno. Esto, a su vez, necesita la proliferación de vasos sanguíneos. Entonces, las células tumorales secretan moléculas de señalización que estimulan la **angiogenia** (es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos).
- **Invasión y metástasis:** la muerte provocada por algún tipo de cáncer usualmente es causada por la diseminación (metástasis). Para lograr este tipo de proliferación, las células tumorales deben ser capaces de sobrepasar barreras anatómicas tales como la membrana basal, atravesar tejidos conjuntivos que se interponen, entrar en los vasos sanguíneos y linfáticos, identificar sitios fértiles para su implantación, salir de los vasos sanguíneos y, entonces, establecer colonias lejos de su origen.
- **Inactivación de los inhibidores tumorales:** muchas influencias sólidas a menudo limitan el tránsito del ciclo celular, mantienen la estabilidad genómica y regulan otras funciones clave. Estos límites afectan a la mayoría de los atributos clave mencionados arriba, además de los procesos facilitadores asociados que se describirán más adelante. Para que un tumor sea exitoso, estos inhibidores tumorales endógenos deben evadirse o inactivarse.

### Procesos adicionales que facilitan el crecimiento celular y su diseminación

Algunos mecanismos cumplen papeles secundarios en el desarrollo y mantenimiento de muchos tipos de cáncer aunque, en general, aún no se ha aceptado que sean obligatorios para el desarrollo del tumor.

- **Inestabilidad genómica:** la mayoría de los tipos de células cancerosas humanas muestran un aumento de la susceptibilidad a las mutaciones al azar. Esto permite que las células tumorales evolucionen rápidamente y adquieran genotipos que favorecen el mantenimiento y la progresión del cáncer.
- **Regulación epigenética alterada:** el término epigenética se refiere al manejo de la función genética mediante mecanismos independientes de las secuencias de las bases del ADN cuyas actividades se están controlando. Entre las modalidades involucradas hay modificaciones covalentes del ADN y de las proteínas asociadas con el ADN (como las histonas), ARN no codificantes, alteraciones en la traducción del ARN mensajero (ARNm) y modificaciones postraduccionales de los productos génicos.
- **Alteraciones bioenergéticas:** en general, las células cancerosas favorecen la glucólisis sobre la fosforilación oxidativa en la generación de trifosfato de adenosina (ATP). Este cambio metabólico requiere un mayor uso de glucosa, lo cual tiene muchas consecuencias para los productos y necesidades metabólicos de la célula.
- **Evasión inmunitaria:** un conjunto de indicios clínicos y experimentales sugiere que el sistema inmunitario puede proteger al organismo de la producción y progresión tumoral. Sin embargo, la naturaleza de las interacciones entre los tumores y el sistema inmunitario del huésped todavía está por aclararse.
- **Inflamación:** las células inflamatorias se infiltran en la mayoría de los tumores sólidos en desarrollo y secretan diferentes factores que facilitan el desarrollo y la progresión del tumor.

La mayor parte de los cánceres se desarrolla a causa de la acumulación de múltiples mutaciones en las células que se es-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 184 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





tán dividiendo. Los tumores incipientes se vuelven malignos a causa de cambios genéticos continuos y seriados que los llevan a adquirir las características específicas de los distintos tipos de cáncer, como se enumera más arriba. El orden en que estos cambios surgen puede variar entre un tumor y otro, pero, eventualmente, cada tumor los reúne todos.

*Estos atributos tumorales básicos, así como los factores contribuyentes, tienen una interdependencia a nivel mecánico, y la alteración de una sola proteína o gen puede contribuir a más de una característica, y ninguna característica opera de forma aislada.* A pesar de la correlación existente entre ellas, las características específicas del cáncer son distintas conceptualmente. De hecho, cada tumor evoluciona de manera distinta. Entonces, ciertos atributos y genes pueden contribuir a la formación y desarrollo de un tumor, pero no a otro; o, por el contrario, suprimir la oncogénesis dentro de un contexto, pero favorecerla en otro. La discusión de la neoplasia que se produce sigue la secuencia de las características esenciales del tumor y los factores que contribuyen enumerados anteriormente.

## Las células tumorales eluden procesos que normalmente regulan la proliferación

Las células tumorales escapan de la proliferación controlada porque hay mutaciones que tienen como efecto la activación y desactivación de ciertos genes. Generalmente, las mutaciones que activan estimulan el paso a través del ciclo celular. Los genes afectados por tales mutaciones tradicionalmente se conocen como oncogenes. Las mutaciones que desactivan, por el contrario, a menudo evitan las influencias inhibitorias de los genes supresores de tumores (v. más adelante).

## El concepto de «oncogenes»

Los primeros estudios sobre los retrovirus transformantes mostraban que algunos genes virales podían impartir un genotipo neoplásico a las células normales. Más tarde, se encontró que la transferencia de genes específicos del cáncer humano **(oncogenes)** *in vitro* también podía impartir un fenotipo transformado a células normales del receptor. Se encontró que algunos de estos genes humanos tumorales transformantes eran versiones mutantes de genes normales **(protooncogenes)** que estimulaban la proliferación celular. Se designó a los genes retrovirales transformantes con una *v-* (p. ej., *v-myb*), y a sus contrapartes celulares con una *c-* (p. ej., *c-myb*).

## Mecanismos mediante los cuales se conduce la proliferación celular

Entre los genes clave que se alteran a menudo durante la oncogénesis se encuentran aquellos que estimulan la multiplicación celular. Son las vías bioquímicas que guían la entrada al ciclo celular. Entre ellas se incluyen (fig. 5-21):

- Factores de crecimiento.
- Receptores de la superficie celular.
- Vías intracelulares de transducción de señal.
- Proteínas nucleares de unión de ADN (factores de transcripción).

## Señalización relacionada con factores de crecimiento y oncogénesis

La proliferación celular suele reflejar un equilibrio entre fuerzas que conducen a las células a la división y, por otro lado,

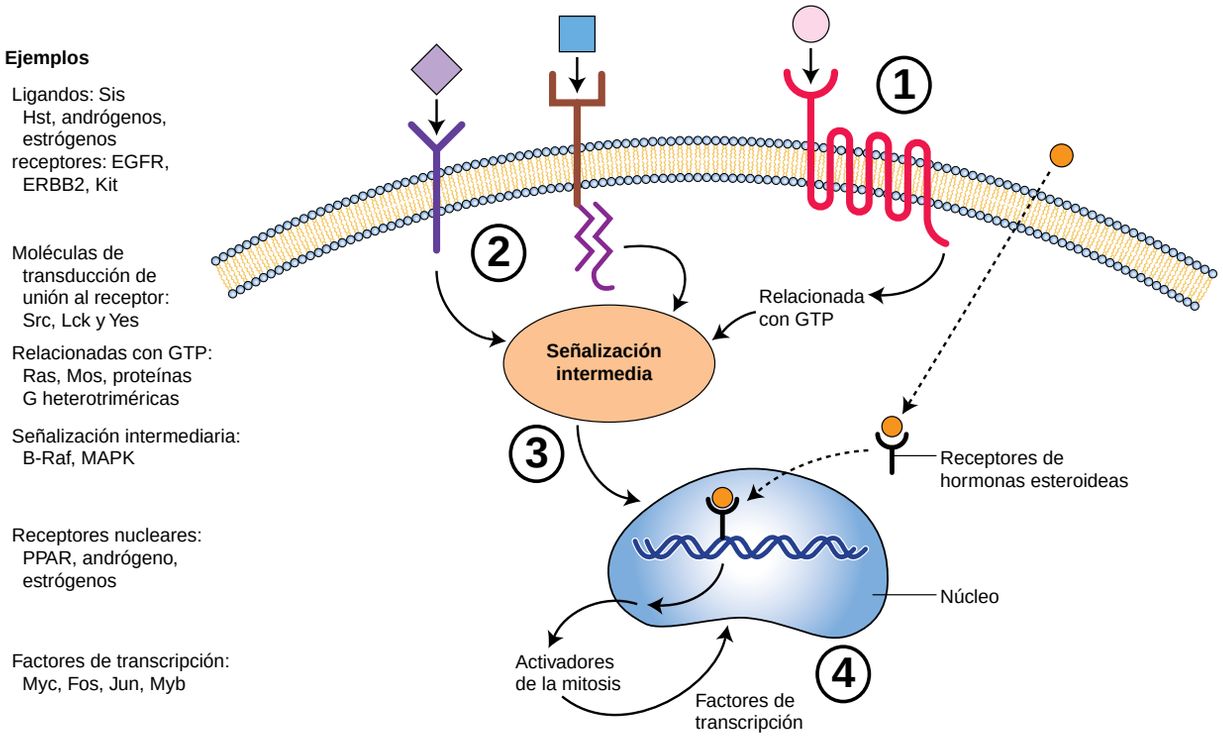



**FIGURA 5-21. Paradigmas de señalización en la transformación celular. 1.** Ligandos extracelulares se unen a receptores de la membrana celular. **2.** Una de las varias vías de señalización se activa entonces. El mismo receptor puede activar la señalización intracelular *(izquierda)*. Una proteína que se une al receptor activado puede desencadenar la señalización intracelular *(centro)*. El receptor puede ser un receptor unido a una proteína G, lo cual estimula la señalización relacionada con los nucleótidos de guanina. O bien, el ligando puede atravesar la membrana celular para activar directamente a los receptores en el citosol, sin una membrana celular intermedia *(extremo derecho)*. **3.** En los primeros tres casos, se activan intermediarios celulares de muchos tipos. **4.** El resultado final para todas las vías es la activación o transcripción, particularmente de proteínas que ayudan a llevar a la célula a través del ciclo. De lado izquierdo se presentan ejemplos de protooncogenes y otros productos celulares que actúan en cada capacidad.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 185 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



**TABLA 5-3**
**PROTEÍNAS HABITUALES QUE DIRIGEN LA PROLIFERACIÓN CELULAR, SUS ACTIVIDADES Y SU ACTIVACIÓN**

| Actividad | Nombre de la proteína | Naturaleza de la mutación | Explicación |
|---|---|---|---|
| Ligando | Hst | Amplificación | Factor de crecimiento en la familia FGF, PDGF subunidad β |
| | Sis | Represión (estimulación autocrina) | |
| | FGF3 | Amplificación | |
| RTC | Kit | Mutación punctual activadora | Receptor para el factor de las células troncales |
| | Her2/neu (ErbB2) | Amplificación | Activación constitutiva |
| | EGFR | Mutaciones, amplificación | Activación constitutiva |
| | Met | Translocación | Receptor HGF |
| | Ret | Mutación puntual, translocación | Activación constitutiva |
| Señalización intracelular intermedia | Ras (K-Ras, N-Ras, H-Ras) | Mutación puntual | GTP, tres genes diferentes *RAS* activados en distintos contextos |
| | B-Raf | Mutación puntual | Tirosina cinasa |
| | Src | Mutación puntual | Tirosina cinasa |
| | Abl | Translocación | Proteína mutante, Bcr-Abl |
| Factor de transcripción | Myc (c-Myc, N-Myc, L-Myc) | Amplificación, translocación | Dirije la transcripción de casi el 15 % de los genes humanos |
| | Fos | Amplificación | Parte de AP-1 junto a Jun |
| | Myb | Mutaciones puntuales | Promueve la proliferación celular de los blastocitos hematopoyéticos |
| | Rel | Amplificación, mutaciones puntuales | Miembro de la familia NFκB, expresada principalmente por los linfocitos |
| | Ets | Translocación | Familia grande; los productos de fusión pueden dirigir la tumorogénesis |

AP-1, proteína de activación-1; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HGF, factor de crecimiento humano; NF, factor nuclear; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; RTC, receptor de tirosina cinasa.

los reguladores del ciclo celular que se han discutido anteriormente. Para adquirir la habilidad de multiplicarse sin límites, las células cancerosas deben ser capaces de evadir la dependencia de influencias estimulantes externas. Suelen lograrlo al imitar dichas influencias. Para entender cómo sucede esto, debe revisarse cómo las interacciones entre receptores y ligandos conducen a las células a la mitosis. En la figura 5-21 se muestra un esquema general que relaciona los roles de las interacciones ligando-receptor en el desarrollo tumoral.

*Las mutaciones conductoras de tumores pueden ocurrir en cualquier paso de este proceso.* La consecuencia de dichas mutaciones es que se producen proteínas que conducen la proliferación celular sin las restricciones normales que hacen que el número de células se corresponda con las necesidades del cuerpo.

## Ligandos, sus receptores y proliferación celular

**Ligandos.** En general, el papel de los ligandos externos refleja una necesidad constante de células normales y, a menudo, se desarrollan tumores para estimulación exógena, lo cual activa y mantiene la proliferación. Algunos ligandos pueden conducir la multiplicación celular en las etapas tempranas de la oncogénesis, y las células tumorales eventualmente se vuelven independientes de esos ligandos, debido a cambios en, por ejemplo, los receptores u otras moléculas. A veces, la célula tumoral en desarrollo (o ya desarrollada) inicia la producción de dichos ligandos, lo cual contribuye a un disparo autocrino de la división celular. Algunas de dichas moléculas estimulantes ocasionalmente actúan como oncoproteínas sobreexpresadas, principalmente a causa de la amplificación de los genes (tabla 5-3).

**Receptores.** Hay varias clases de receptores que pueden estimular o inhibir la proliferación celular. Se listan en la tabla 5-4. A excepción de los receptores de las hormonas esteroideas, se trata de moléculas de membrana celular que responden a ligandos producidos por otras células. A menudo, las interacciones entre receptores y ligandos provocan cambios en los receptores, y provocan que funcionen como sitios de ataque para una o más redes de señalización intracelular.

Los cambios que los ligandos provocan en los receptores reflejan las características del receptor:

**TABLA 5-4**
**TIPOS DE RECEPTORES DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL IMPORTANTES EN LA TUMOROGÉNESIS**

| Categoría del receptor | Ligando prototípicos |
|---|---|
| Cinasa de tirosina (RTC) | EGF, IGF-I, insulina |
| Receptor acoplado a proteína (GPCR) | Prostaglandinas, RANTES, SDF-1 |
| Receptores nucleares | Andrógenos, estrógenos y otras hormonas esteroideas |
| Cinasas de serina/treonina | TGF-β |
| Receptores asociados a cinasa | GH, TCR, IL-2 |
| Receptores de matriz extracelular | Fibronectina, colágeno, laminina |

EGF, factor de crecimiento epidérmico; GH, hormona de crecimiento; IGF-I, factor de crecimiento similar a la insulina 1; IL-2, interleucina 2; RANTES, CCL5, un ligando para CCR5; SDF-1, CXCL12, factor de crecimiento derivado del estroma 1 (ligando CXCR4); TCR, receptor de linfocitos T; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 186 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





- **Receptor tirosina cinasa (RTC),** que posee actividad intrínseca tirosina cinasa y provoca que el receptor se fosforile a sí mismo y quizás también a otras moléculas, después de reconocer su ligando.
- **Receptores no cinasa,** entre los que se incluyen una variedad que sobrelleva reordenaciones estructurales, haciéndolos receptivos a la señalización inicial cascada abajo (v. más adelante). Estos tipos de receptores a menudo se asocian con tirosina cinasas no receptoras (**NRTC;** v. más adelante), que median señalizaciones posteriores.
- **Receptores acoplados a proteínas G** (**GPCR,** *G-protein-coupled receptor*), que son los más comunes de los receptores de membrana. Al unir sus ligandos (que incluyen varios tipos de moléculas), los GPCR cambian su conformación. Al hacerlo, activan factores intercambiadores de nucleótidos relacionados con trifosfato de guanosina (GTP) (GEF, v. más adelante). Algunos GPCR transducen señales mitogénicas, detonadas por ligandos tales como prostaglandinas, endotelina y trombina. Los GPCR pueden amplificarse en el cáncer y pueden mediar señales estimulantes autocrinas o paracrinas.

La naturaleza de la señalización provocada por la interacción receptor-ligando varía. Muchos RTC y receptores no cinasa sirven como plataformas para otras proteínas, incluyendo NRTC. Los últimos a menudo fosforilan al receptor no cinasa, además de a las mismas NRTC. En estos escenarios, se forma un complejo de la membrana celular, que recluta intermediarios de la señalización y activa distintas vías de señalización anterógrada.

Las proteínas receptoras se encuentran entre las proteínas transformantes más importantes. Están muy implicadas en la oncogénesis (tabla 5-3); *a menudo causan la formación tumoral mediante mutaciones que las vuelven activas constitutivamente, de manera independiente de sus ligandos.*

## Señalización después de la activación de los receptores

Una vez que un receptor se une a su ligando, se estimulan las vías de señalización anterógrada. Si se involucra un RTC o NRTC, el siguiente grupo de compuestos intermedios de señalización reconoce la tirosina fosforilada mediante estructuras especializadas, denominadas dominios SH2 (de *Src-homology-2*) que hay en estos compuestos intermedios. Estos dominios unen fosfotirosinas. También son específicos para las proteínas individuales que soportan a las fosfotirosinas.

Lo que sucede después depende de varios factores, que incluyen el tipo de receptor activado, si su activación implica actividad de tirosina y las especies moleculares que a continuación se presenten. Las vías que pueden ponerse en funcionamiento incluyen:

- **Ras:** los tres miembros de la familia Ras (K-Ras, N-Ras, H-Ras) son pequeñas proteínas de unión de nucleótidos de guanina que pueden activar las tirosina cinasas mediante una proteína enlazante, que por lo general es Grb2. Para entender la activación de Ras y la oncogénesis relacionada con Ras, debe apreciarse el ciclo de Ras (fig. 5-22). Ras une difosfato de guanosina (GDP) y GTP. En estado de unión a GTP, Ras se encuentra activa. La unión a GTP se cataliza mediante una GEF (v. antes), que a la vez se activa cuando Grb2 reconoce tirosinas fosforiladas (v. antes). Una proteína activante GTPasa (GAP) dirige la actividad GTPasa de Ras, activando así la señalización anterógrada, convirtiendo a Ras-GTP en Ras-GDP y devolviendo a Ras a su estado de reposo.

  Muchos tumores malignos poseen una forma mutada de Ras. Este tipo de Ras mutada no pasa por la desactivación y se enciende de manera constitutiva.

  La activación de muchas GPR estimula un tipo similar de respuesta, pero mediante un grupo diferente de proteínas, denominadas proteínas heterotriméricas G. A diferencia de Ras, estas proteínas G no tienden a mutar en el cáncer. Más bien, pueden sobreexpresarse y lograr un efecto comparable (es decir, la activación constitutiva de la señalización anterógrada).
- **Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3):** esta familia de enzimas generalmente es activada por RTC y GPCR. Los miembros de la familia añaden un grupo de fosfatos a un lípido de fosfatidilinositol para crear una pequeña molécula conocida como fosfatidilinositol-3-fosfato [PI(3)P], además de otros derivados fosforilados de forma más intensa, como son PI(3,4,5)$P_3$. Estos median muchas reacciones celulares relacionadas con la proliferación y la supervivencia (v. más adelante).

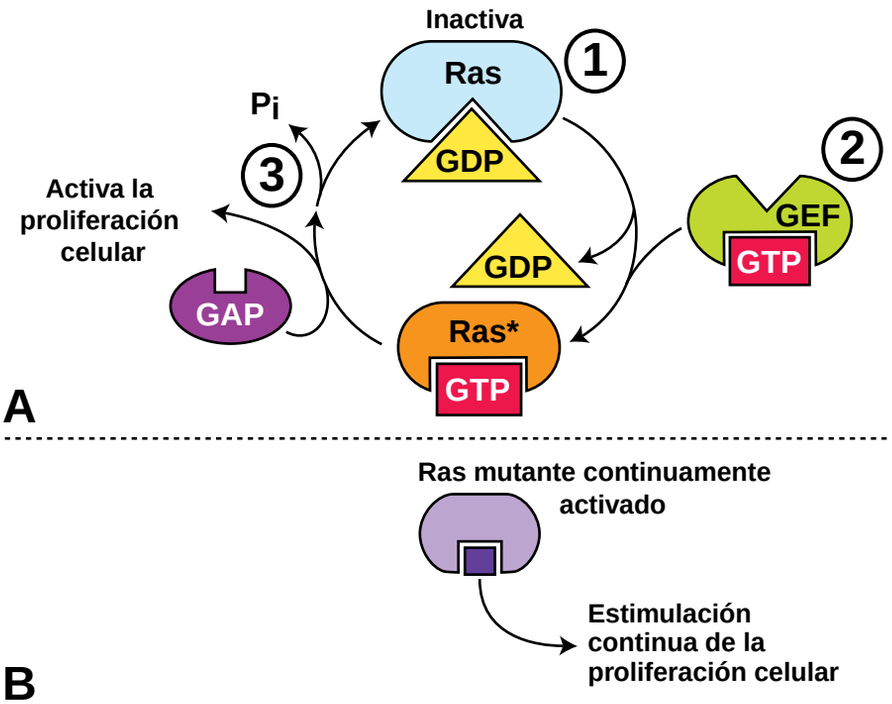



**FIGURA 5-22. Mecanismo de acción de Ras A** *(superior).* Normal. La proteína Ras, $p21^{Ras}$ existe en dos estados conformacionales, determinados por las uniones que pueden ser con difosfato de guanosina (GDP) o con trifosfato de guanosina (GTP). **1.** Normalmente, la mayoría de $p21^{Ras}$ se encuentra en el estado inactivo de unión a GDP. **2.** Un estímulo externo, o señal, desencadena el intercambio de GTP por GDP. Este evento convierte a Ras al estado activo. **3.** $p21^{Ras}$ activada, que se asocia con la membrana plasmática, une proteína activante GTPasa del citosol. La unión de GAP tiene dos consecuencias. En asociación con otros constituyentes de la membrana plasmática, inicia la respuesta efectora. Al mismo tiempo, la unión de GAP con Ras GTP estimula aproximadamente 100 veces la actividad GTPasa intrínseca de Ras, con lo que se promueve la hidrólisis de GTP a GDP y el retorno de Ras a su estado de inactividad. **B** *(inferior).* La proteína Ras mutada es bloqueada en el estado inactivo de unión a GTP a causa de una insensibilidad de su GTPasa intrínseca en cuanto a GAP, o por falta de una actividad GTPasa. A raíz de esto, la respuesta efectora se exagera, y se transforma la célula.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 187 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



- **Fosfolipasa C:** esta familia de enzimas se activa a menudo mediante distintos tipos de receptores, especialmente GPCR, pero también otros. Éstos escinden ciertos fosfolípidos y participan en la generación de los intermediarios de la señalización de fosfato de inositol y de diacilglicerol. Ambos pueden producir la multiplicación celular mediante (respectivamente) vías de señalización de calcio y proteína cinasa C.
- **Proteínas cinasas activadas por mitógeno** (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*): estas enzimas median muchos tipos distintos de reacciones de señalización, conduciendo a la proliferación celular. Proteínas retrógradas, como Ras (después de ser activada por RTC), GPCR y otros mecanismos pueden desencadenar las MAPK. Algunas mutaciones muy importantes conductoras de la malignidad (p. ej., b-Raf) ocurren entre estas proteínas, y a menudo conducen a la activación constitutiva. Típicamente, las cascadas de MAPK involucran tres especies secuenciales, y una activa a la siguiente. Las consecuencias de la estimulación de MAPK son diversas, y se produce una fuerte diafonía entre estas y otros intermediarios de señalización.

### Factor de crecimiento transformante β y otras citocinas

El TGF-β, una citocina extracelular en el microambiente de las células cancerosas que activa importantes vías reguladoras, es un ejemplo de mediadores de comunicación celular que influyen poderosamente en la patogenia de los tumores. Su función en la génesis del cáncer parece ser importante, aunque las respuestas celulares e hísticas a estas citocinas son muy contextuales. En general, el TGF-β tiende sobre todo a inhibir el desarrollo tumoral al modular la proliferación, supervivencia, adhesión y diferenciación celular. También inhibe la mitogénesis inducida por constituyentes de la matriz extracelular (v. antes).

Sin embargo, las células francamente malignas adquieren con frecuencia la capacidad para evadir o incluso manipular las vías del TGF-β para sus fines nefastos. La señalización anormal en la vía del TGF-β en realidad puede estimular la proliferación de las células tumorales, facilitar su evasión de los mecanismos de defensa del huésped (v. a continuación) y fomentar la invasión y la metástasis.

Las células cancerosas pueden desarrollar la capacidad para eludir la actividad inhibidora relacionada con el TGF-β a través de mutaciones en los genes de los receptores del TGF-β o mediante la interferencia de la señalización posterior a través de la mutación o al promover la metilación de proteínas clave. Bajo estas circunstancias, las células cancerosas pueden secuestrar las actividades reguladoras del TGF-β para sus necesidades ulteriores, como crecimiento del tumor, invasión y metástasis. La pérdida de la función inhibidora tumoral del TGF-β a través de mutaciones inactivadoras de genes en su vía central ha sido descrita en cánceres de colon, próstata, estómago, mama, páncreas, ovario y muchos otros. Un resumen de los efectos del TGF-β en el cáncer se presenta en la tabla 5-5.

Otras citocinas (p. ej., el factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos [GM-CSF] y la interleucina 3 [IL-3]) pueden contribuir al desarrollo tumoral tan sólo por sobreexpresión, en especial en el caso de las neoplasias hematopoyéticas.

**TABLA 5-5**
**FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β (TGF-β) Y CÁNCER**

| Promueve | Inhibe |
|---|---|
| **Efectos normales de la supresión tumoral** | |
| Apoptosis | Inflamación |
| Diferenciación | Mitogénesis inducida por matriz extracelular |
| Conservación del número celular | |
| **Fracaso de la supresión tumoral** | |
| Mitógenos autocrinos | Vigilancia inmunitaria |
| Motilidad | |
| **Invasión y metástasis** | |
| Reclutamiento de miofibroblastos | |
| Extravasación de células malignas | |
| Modificación del microambiente | |
| Movilización de osteoclastos | |

Normalmente, TGF-β promueve la homeoestasis y ejerce la actividad supresora tumoral mediante los efectos en las células blanco en ellas mismas o en la matriz extracelular. La alteración de esta actividad dirigida por la TGF-β permite la producción de factores de crecimiento, la evasión de la vigilancia inmunológica y el establecimiento de factores que facilitan la invasión de las células tumorales y la metástasis.

### Hormonas esteroideas

Hace unos tres siglos, el médico italiano Ramazzini observó que las monjas tenían una incidencia particularmente alta de cáncer de mama. Ahora se reconoce que ese hecho curioso refleja la estimulación estrógena sin oposición del epitelio mamario, no interrumpida por el embarazo y la lactancia. Los estrógenos y la progesterona se unen a receptores citoplasmáticos específicos. Los complejos resultantes de hormona-receptor se translocan entonces hacia núcleo, donde actúan como factores de trascripción que fomentan la proliferación de las células respondedoras. El tratamiento antiestrógeno para los tumores con receptores positivos a los estrógenos y a la progesterona reduce el riesgo de recidiva después de la intervención quirúrgica. Otros receptores nucleares han sido identificados en el cáncer de mama, como aquellos que unen andrógenos, corticoesteroides, vitaminas A y D, ácidos grasos y algunos lípidos dietéticos. Las interacciones de estas vías de señalización entre sí y con otras vías de señalización son muy complicadas y no se entienden bien.

La influencia de los andrógenos es más conspicua en el caso del cáncer de próstata, en el cual estimulan el crecimiento al unirse al receptor de andrógeno. Esta vía del receptor interfiere con otras vías importantes que afectan al ciclo celular, la apoptosis y la diferenciación. Tales interacciones incluyen a EGF, factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I), FGF, VEGF, TGF-β y otras especies de señalización importantes. La eliminación de la estimulación andrógena, sea a través de un medio quirúrgico o farmacológico, inhibe el crecimiento del cáncer de próstata, aunque en la mayoría de los casos los tumores acaban por ser insensibles al andrógeno.

### Mucinas unidas a la membrana

Tradicionalmente se ha pensado que las mucinas son moléculas cargadas exclusivamente extracelulares que establecen una conexión entre muchas superficies epiteliales y el exterior. Ahora se reconoce que las mucinas unidas a la membrana abarcan una gran familia de glucoproteínas que con frecuencia se sobreproducen en cánceres muy diversos. Los dominios extracelulares de estas mucinas unidas a la membrana lubrican y pro-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 188 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





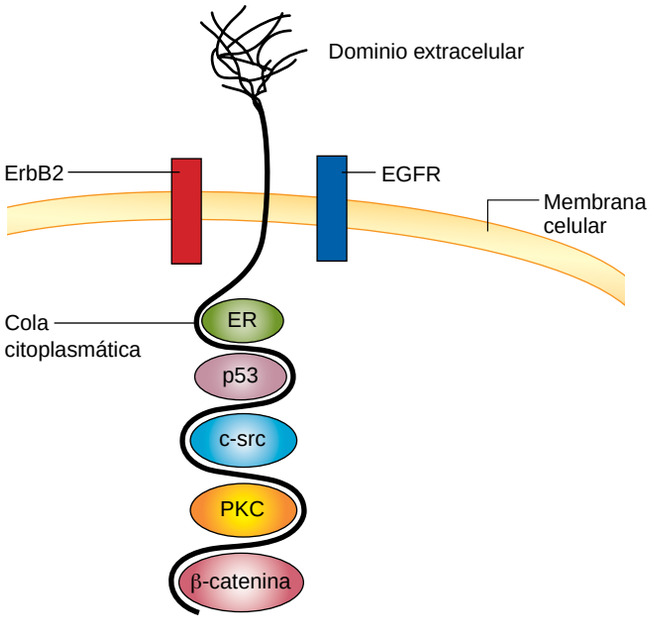



**FIGURA 5-23. Mucinas unidas a la membrana con importantes moléculas de señalización.** PKC, proteína cinasa C; RE, receptor de estrógeno.

tegen la superficie celular. Los dominios citoplasmáticos de estas glucoproteínas transmembrana funcionan como andamios para la interacción con moléculas de señalización que influyen en la proliferación y supervivencia de la célula (fig. 5-23). En este contexto, las mucinas unidas a la membrana están sobreexpresadas en la gran mayoría de los cánceres de mama y con frecuencia en neoplasias de colon, ovario, páncreas y pulmón.

### Interacción entre las vías de señalización intermedias

Ya sean provocadas por las interacciones receptor-ligando o al activar constitutivamente una mutación controladora, las avenidas de señalización que se discuten arriba, y muchas otras, se interconectan de manera externa. Este hecho las dota de una complejidad desconcertante y presenta retos, tanto para aquellos que buscan entender cómo las células llevan a cabo la proliferación como para quienes las estudian con objetivos terapéuticos específicos. En este contexto, se debe enfatizar que los resultados de una activación irrestricta de un gen dado no siempre se pueden predecir. Una proteína mutante puede conducir la proliferación en un tipo de célula, la apoptosis en otro, y la diferenciación en un tercero.

### Activación transcripcional

Al final, un elemento clave de la habilidad de las células cancerosas para proliferar sin restricción es el orden en que se acomodan los genes cuyas actividades transcripcionales se encienden o apagan. Es por esto que, sin importar el tipo de mutaciones conductoras que haya, los factores de transcripción se acomodan en el extremo aferente de los procesos que empujan a las células cancerosas a someterse a una mitosis descontrolada. Cuando los factores de transcripción conducen la oncogénesis, los cambios genéticos responsables de esto por lo general implican un aumento de la producción de proteínas naturales. Asi, las mutaciones controladoras de los factores de transcripción generalmente ocasionan, por ejemplo, translocaciones que los sitúan bajo el control de promotores más vigorosos. Muchos factores de transcripción están implicados en la oncogénesis. Entre los mejor conocidos y más a menudo incriminados se encuentran:

- **Myc:** factor de transcripción ubicuo que puede controlar la transcripción de hasta un 10-15% de todos los genes humanos. C-Myc y sus primos, N-Myc y L-Myc, son clave para el desarrollo de muchos tumores. Entre sus funciones, Myc promueve la proliferación celular, favorece la troncalidad (v. blastocitos cancerosos, más adelante), aumenta la producción de energía y favorece la invasividad de las células tumorales. Es interesante anotar que Myc también puede activar programas de muerte celular en células con p53 intacto y otros efectores de muerte celular.
- **Fos y Jun:** juntas, estas proteínas conforman el factor de transcripción **AP-1** (proteína activadora 1). El aumento de la actividad de AP-1 promueve la proliferación y supervivencia celular (fig. 5-24) y generalmente es el resultado de una señalización incrementada mediante varias vías, que incluyen MAPK y la familia de proteínas cinasa C (PKC, v. antes). AP-1 también contiene la expresión de proteínas tumorales como p53 (v. más adelante).
- **Receptores de andrógenos y estrógenos:** estas proteínas receptoras citoplasmáticas actúan tanto como receptores como factores de transcripción. Se translocan al núcleo al unir sus ligandos afines. Una vez en el núcleo, actúan como factores de transcripción. Dependiendo del tipo de célula, estos receptores de hormonas sexuales esteroideas pueden estimular la proliferación celular. Por lo tanto, los receptores de estrógenos estimulan la proliferación de células epiteliales mamarias, y son importantes en el progreso de muchos cánceres de mama. En muchos cánceres de próstata, los andrógenos provocan la proliferación de las células tumorales prostáticas de manera similar.

Como se ha anotado, sin embargo, la proliferación celular mediada por estos receptores y otros similares no necesariamente requiere de hormonas exógenas. La estimulación autocrina puede presentarse cuando las mismas células tumorales producen los andrógenos o estrógenos requeridos. La habilidad del tumor para progresar se vuelve entonces independiente de las fuentes exógenas de la hormona estimulante y el tumor es resistente a las terapias hormonales antagonistas.

Por lo tanto, ya sea por amplificación génica, mutación puntual, translocación u otros mecanismos (v. inestabilidad ge-

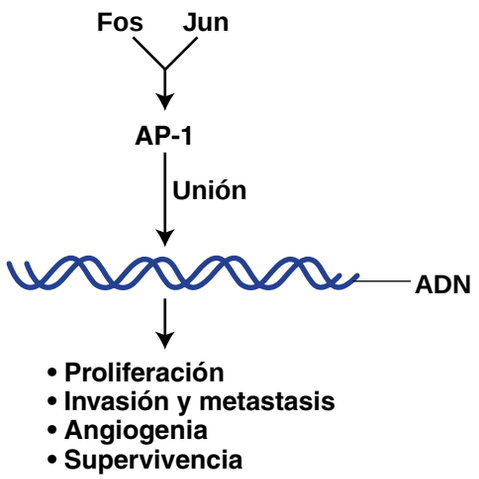



**FIGURA 5-24. Complejo proteína activadora 1 (AP-1).** Los productos proteicos de dos oncogenes, Fos y Jun, forman el complejo factor de transcripción AP-1. Cuando estos factores forman un heterodímero, unen ADN y dirigen la transcripción de genes, cuyos productos están involucrados en la proliferación celular, la invasión de células tumorales y la metástasis, la angiogenia y la inhibición de la apoptosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 189 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



nómica, a continuación), los tumores se caracterizan por una proliferación celular que es desencadenada por las cadenas reguladoras que limitan a las células normales. Deben todavía, sin embargo, escapar a otras restricciones.

## La senescencia celular ayuda a prevenir el cáncer

La senescencia es un proceso que mantiene la viabilidad celular cuando una célula no puede contribuir más en la homeostasis mediante la división celular. Las células senescentes dejan de crecer, permanecen viables, pero son incapaces de proliferar.

Este estado se documentó inicialmente en fibroblastos humanos cultivados. Después de un cierto número de mitosis (por lo general entre 40 y 45), dejaban de dividirse, pero permanecían con vida. El número máximo de duplicaciones se conoce como límite de Hayflick, por su descubridor original. En gran medida refleja los efectos del agotamiento de los telómeros al evitar los ciclos celulares cuando los telómeros se acortan mucho (v. adelante).

### Mediadores de senescencia celular

Es claro que un mecanismo que limita el número de mitosis a que puede someterse una célula debe estar neutralizado para que las células malignas se permitan proliferar sin límites. El fenotipo senescente implica la formación incrementada de heterocromatina (formación de heterocromatina asociada con la senescencia), donde ciertas proteínas se modifican, haciendo que unan ADN cromosómico e impidan la transcripción de genes E2F activados tales como la multiplicación celular mediada por esta (v. antes). Hay varios efectores de la senescencia involucrados:

- **Respuesta al daño del ADN:** como se ha explicado, una vez que los telómeros se han acortado hasta cierto punto, provocan daño al ADN. Las proteínas sensoras de las alteraciones del ADN activan p53 y cdc25, y la célula deja de dividirse hasta que se arregle el daño problemático de ADN, o bien se dirige a las vías de la senescencia o la apoptosis. Este mecanismo es crítico en la senescencia inducida por oncogenes (SIO, v. más adelante).
- **Supresores tumorales:** la intimidad entre varias proteínas críticas y el bloqueo del ciclo celular es importante para forzar a las células hacia un fenotipo senescente. Entre estas proteínas, son clave $p16^{INK4a}$ y Rb, que inducen a ciertas proteínas a asociarse con el ADN celular. Esto da lugar a la formación de heterocromatina asociada con la senescencia y silenciamiento de los genes.
- **Estrés oxidativo:** en células cultivadas, la senescencia puede retrasarse si el oxígeno ambiental se reduce. A la inversa, puede ser más veloz si se agregan oxidantes como $H_2O_2$ al cultivo. La activación de algunos oncogenes, como RAS, aumenta el estrés oxidativo. Los aumentos resultantes de ROS pueden desencadenar la señalización p38 MAPK, y activar ATM.
- **Citocinas:** las células secretan factores, incluyendo IL-6 e IL-8, que ayudan a disparar el fenotipo senescente. Junto con sus receptores, ayudan a establecer y mantener la senescencia. Su participación conduce a la designación descriptiva del fenotipo senescente asociado a la secreción (SASP). La regulación transcripcional que provocan estas citocinas inhibe la proliferación celular y promueve la senescencia.

### Estabilidad de los telómeros y tumorogénesis

Los telómeros son repeticiones en serie de la secuencia TTAGGG en los extremos de 3′ de cada cadena de ADN. Sirven como muelles para las capas de proteínas que unen los extremos de las secuencias de ADN y evitan que se usen en las reacciones NHEJ (v. antes). Debido a que las polimerasas del ADN «disminuyen» conforme se acercan a los extremos de los cromosomas, la longiitud de los telómeros disminuye con cada división celular. Cuando el tamaño de los telómeros disminuye hasta un punto crítico, se destapan y están sujetos a NHEJ. El NHEJ resultante puede fundir los extremos de dos cromátidas hermanas o de cromosomas no homólogos. Conforme progresa el ciclo celular, esta fusión genera un «puente» de cromosomas conforme las cadenas de ADN se obligan a separarse durante la anafase. La fuerza de la separación del cromosoma puede conducir a rotura cromosómica, la cual puede conducir a más recombinaciones (fig. 5-25).

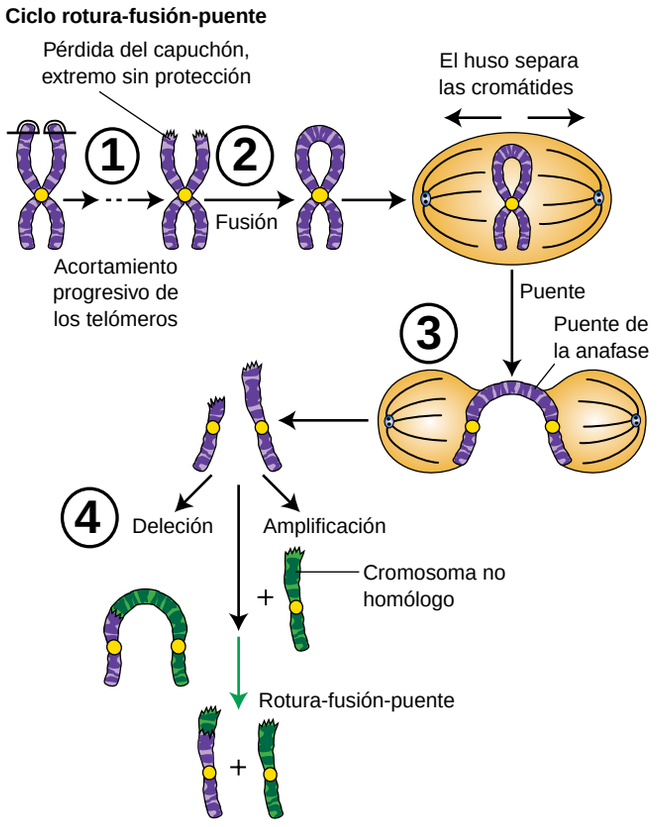



**FIGURA 5-25. La génesis de la rotura de cromosomas relacionada con los telómeros. 1.** En ausencia de telomerasa, la amplia proliferación celular provoca que los extremos de los telómeros queden desprotegidos. **2.** Estos se «reparan» mediante la fusión de telómeros entre cromátidas hermanas, y se crea una estructura tipo puente, similar a una tenaza. **3.** Durante la anafase, los husos fijos a los dos centrómeros provocan la separación de las cromátidas ahora fijas, con el resultado de cromosomas anómalos. **4.** La producción posterior de extremos de los cromosomas sin telómeros puede hacer que el ciclo se repita.

Este proceso puede evitarse de distintas maneras. En células normales, en las que las vías de p53 y pRb están intactas, los telómeros acortados activan puntos de regulación del ciclo celular y se detiene la división celular. Esto se conoce como senescencia replicativa (fig 5-26). Entonces, la célula puede permanecer en $G_0$ o morir. De forma alternativa, muchas células que replican frecuentemente (p. ej., epitelio de las criptas del colon) expresan **telomerasa,** una enzima ribonucleoproteína que alarga los telómeros y así mantiene la estabilidad genómica ante la proliferación celular continua.

### Senescencia celular inducida por los oncogenes

La gran mayoría de las células que sufren una mutación oncógena nunca se convierten en cáncer. En el cuerpo humano, tales

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 190 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





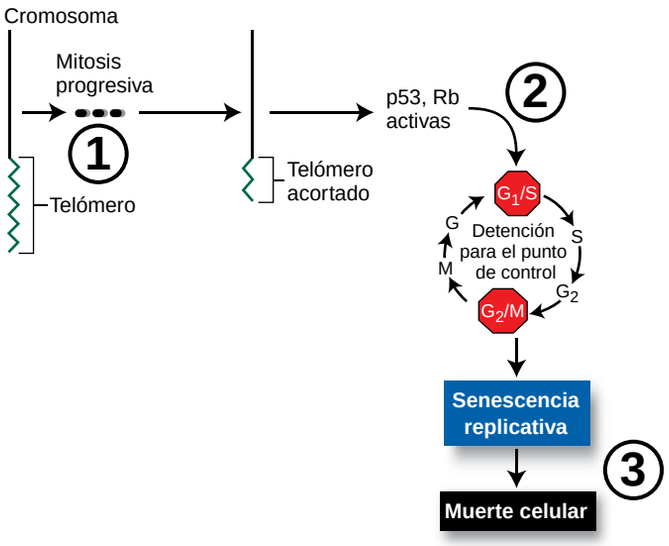



**FIGURA 5-26. Secuencia de acontecimientos que resulta de la inestabilidad del ADN causada por el acortamiento de los telómeros y que conduce a la muerte celular.** Esta secuencia ocurre cuando los supresores tumorales p53 y Rb están intactos. **1.** El acortamiento progresivo de los telómeros activa p53 y Rb. **2.** Esto conduce al detenimiento del ciclo celular en los puntos de regulación $G_1$/S y $G_2$/M. **3.** La consiguiente senescencia replicativa dispara programas de muerte celular.

mutaciones se producen muchas veces por minuto, lo cual contrasta con la relativa infrecuencia del cáncer durante la vida humana. Una barrera mayor al desarrollo del cáncer parece ser la senescencia celular (fig. 5-27). Se ha constatado que la senescencia celular inducida por oncogenes constriñe el desarrollo tumoral en varios tipos de cáncer. De manera consistente con este papel de la senescencia celular, la activación de los oncogenes estimula supresores tumorales tales como p53 y Rb.

Estudios previos muestran que después de que el Ras activado aumenta la proliferación de las células afectadas, se produce una interrupción del crecimiento irreversible (es decir, una senescencia celular). Esta senescencia puede evitarse mediante la paralización de las vías de p53 y Rb, lo que sugiere que tal senescencia celular en realidad evolucionó como un recurso para prevenir tumores (fig. 5-27). Las alteraciones en la activación de otros oncogenes también inducen senescencia celular *in vivo*. La habilidad para someterse a senescencia celular es una importante distinción entre muchos tumores benignos y malignos, y también entre las proliferaciones celulares «premalignas» y las que son francamente malignas. Es decir, los tumores benignos demuestran tal senescencia, mientras que los malignos avanzados no. Por ejemplo, los tumores benignos pueden mostrar una capacidad de respuesta aumentada a IL-8 (v. antes) que se pierde en la malignidad. Por tanto la senescencia celular evita que las proliferaciones celulares benignas progresen a la malignidad.

## Evasión de la senescencia

Si ocurre un acortamiento crítico y un destape de los telómeros en el contexto de la pérdida adquirida de la capacidad de los puntos de control del ciclo celular (p. ej., mutaciones en $p16^{INK4a}$ o p53), los cromosomas se vuelven susceptibles a la inestabilidad resultante de los tipos de reordenación que se mencionan arriba (ciclos punto de rotura-fusión-puente). Tal inestabilidad promueve la carcinogenia al facilitar reordenaciones de los cromosomas, lo que a la vez puede llevar a aneuploidía, translocaciones, amplificaciones y deleciones. Por lo tanto, el desgaste de los telómeros lleva a una inestabilidad genómica suficiente para montar el escenario para el desarrollo de mutaciones de números suficientes para que las céluals crucen la frontera de la benignidad hacia la malignidad.

Las células cancerosas pueden solucionar este problema, como se indica arriba, mediante la telomerasa. En células humanas normales, los niveles de esta enzima son insuficientes para mantener la longitud de los telómeros, y cada división celular,

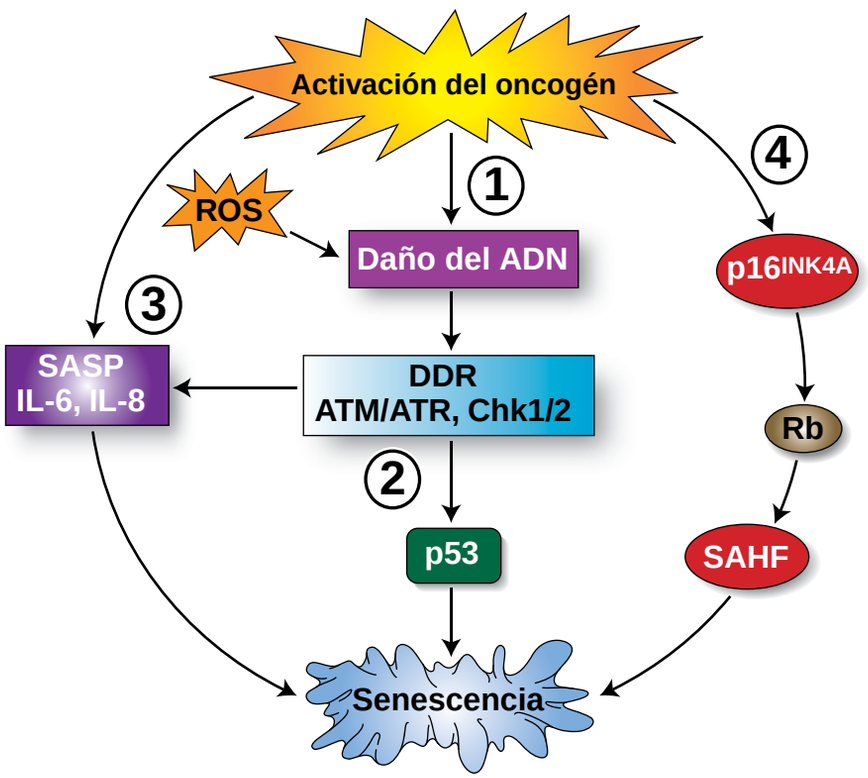



**FIGURA 5-27. Senescencia inducida por oncogenes.** El estrés oncogénico puede provocar respuestas celulares que culminan en la senescencia celular. **1.** La división celular excesiva, como resultado de la activación de los oncogenes, por ejemplo, provoca la acumulación del estrés oxidativo y el daño del ADN. **2.** En consecuencia, se activa la respuesta al daño del ADN, y la expresión de p53 bloquea la progresión del ciclo celular. **3.** La misma respuesta también puede activar el fenotipo secretor asociado con la senescencia (SASP), que hace que las células afectadas secreten citocinas que mantienen el estado senescente (interleucina 6 [IL-6], IL-8). También puede activarse SASP directamente mediante la actividad oncogénica excesiva. **4.** La activación oncogénica puede activar directamente el supresor tumoral $p16^{INK4A}$, que a su vez activa Rb. Esto lleva a la formación de heterocromatina asociada con la senescencia (SAHF), que restringe la expresión de los conductores del ciclo celular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 191 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



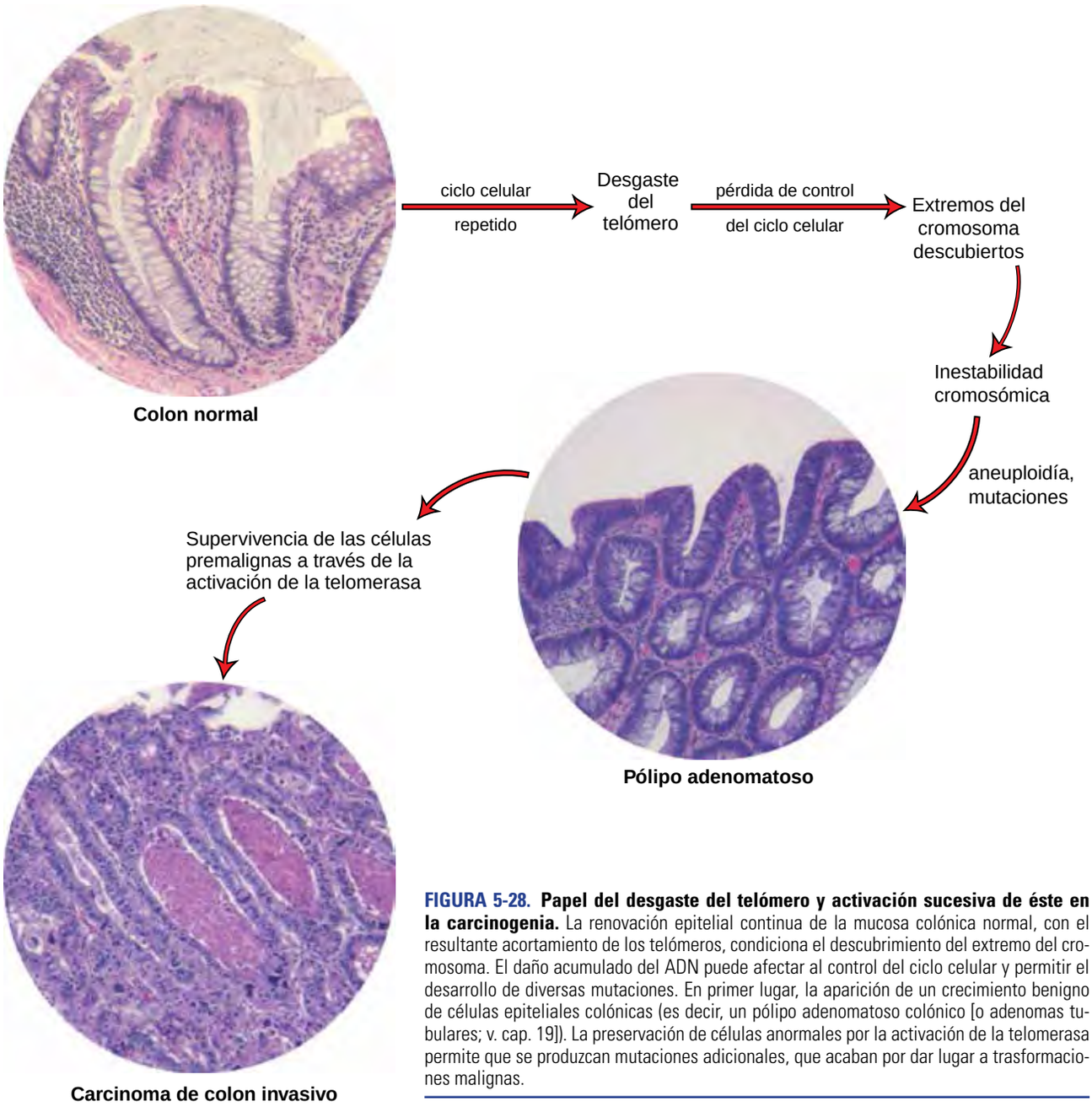



**FIGURA 5-28. Papel del desgaste del telómero y activación sucesiva de éste en la carcinogenia.** La renovación epitelial continua de la mucosa colónica normal, con el resultante acortamiento de los telómeros, condiciona el descubrimiento del extremo del cromosoma. El daño acumulado del ADN puede afectar al control del ciclo celular y permitir el desarrollo de diversas mutaciones. En primer lugar, la aparición de un crecimiento benigno de células epiteliales colónicas (es decir, un pólipo adenomatoso colónico [o adenomas tubulares; v. cap. 19]). La preservación de células anormales por la activación de la telomerasa permite que se produzcan mutaciones adicionales, que acaban por dar lugar a trasformaciones malignas.

por lo tanto, lleva a una atrición progresiva de los telómeros. Sin embargo, en las células normales que se dividen con frecuencia, la telomerasa hace una copia de ADN con base en una plantilla de telómero de ARN que la fija al extremo 3´de la cadena de ADN replicante. De este modo, la enzima mantiene la longitud de los telómeros y la integridad de los cromosomas a pesar de la división celular continua. No es de sorprender, entonces que entre las células normales que expresan telomerasa se incluyan aquellas que necesitan seguir dividiéndose durante toda la vida del individuo (p. ej., células progenitoras hematopoyéticas, células epiteliales gastrointestinales y células germinales).

Las células cancerosas cambian la historia. Se puede presumir que las células tumorales reactivan la telomerasa como una adaptación protectora ante la inestabilidad genómica: el 80 % de los tumores humanos muestran un aumento en la actividad de la telomerasa. Un alto nivel de esta actividad de hecho protege a la célula cancerosa al suprimir el desarrollo de una inestabilidad cromosomal posterior que resulta potencialmente mortal. *Por lo tanto, la activación de la telomerasa permite, pero no provoca directamente, que emerja el cáncer* (fig. 5-28).

Si una célula logra evitar la senescencia después de la activación de los oncogenes, de cualquier manera que lo haga, la célula puede continuar proliferando y puede decirse que se ha inmortalizado. Se ha demostrado en algunos casos que los tumores humanos benignos pueden conservar la habilidad de senescencia, mientras que sus contrapartes malignas han perdido dicha capacidad. Por lo tanto, la pérdida de las actividades supresoras tumorales que promueven la senescencia es importante para la célula cancerosa emergente.

## La muerte celular provocada previene la oncogénesis

El número total de células en cualquier órgano refleja un equilibrio entre la división celular y la muerte celular. La interferencia

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 192 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





con este equilibrio complicado puede provocar el desarrollo de un tumor. Los programas de muerte celular abarcan diversas vías diferenciadas (v. cap. 1) y su disfunción es a menudo un requisito fundamental para el desarrollo tumoral. Entre estas vías, las mejor conocidas son la apoptosis y la anoikis.

### La apoptosis como inhibidor del cáncer

Como se ha mencionado previamente en este y en el capítulo 1, la apoptosis elimina las células dañadas o anómalas. Las vías de la apoptosis se activan por medio de errores en la replicación del ADN o en su reparación, la inestabilidad genética o metabólica detectada, la pérdida de las conexiones de anclaje a la matriz extracelular (MEC) **(anoikis)** y otros estímulos. Ya que muchos disparadores de la apoptosis están entre los atributos de las células tumorales, no es de sorprender que dichas células a menudo desarrollen mecanismos para inhabilitarla. Se conocen muchas proteínas pro y anti apoptosis que interactúan en un sinfín de maneras. Para que se comprenda el tema, presentamos ejemplos que lo ilustran. Por lo tanto, el cáncer puede evitar la MCP al perjudicar las actividades proapoptóticas y/o aumentar las funciones prosupervivencia.

### Lucha por la supervivencia frente a la muerte

Hay muchos participantes en los programas de muerte celular. La proteína mejor conocida es p53, y no es de sorprender que el gen para esta, *TP53*, haya mutado en más de la mitad de los tipos de cáncer humano (v. más adelante). Como el ángel principal de la muerte celular, p53 es activada cuando se percibe peligro oncogénico, por ejemplo, si no puede repararse el daño al ADN celular (v. cap. 1). En una de sus muchas facetas, la p53 activada regula hacia arriba la transcripción de las proteínas tipo Bcl-2 proapoptóticas y regula negativamente a las proteínas relacionadas prosupervivencia. Además, es una proteína exclusiva de BH3 (v. cap. 1) y puede participar directamente en las tareas de la familia Bcl-2 al unir, por ejemplo, Bcl-2 prosupervivencia o Bcl-$X_L$ para obligarlas a liberar Bad y Bax proapoptosis. Estas últimas activan caspasas efectoras y provocan la muerte de la célula. Cabe recordar que la apoptosis no provoca respuestas inflamatorias floridas, ricas en citocinas, sino que más bien provoca que las células apoptóticas mueran con una explosión, sino con un gemido, ya que las retiran los macrófagos de manera silente y tranquila.

De manera similar, anoikis es una forma de apoptosis que se activa con integrinas de la membrana de las células epiteliales que ya no se unen a sus pares apropiados de la MEC. Las integrinas median señales prosupervivencia. Su separación de sus ligandos extracelulares los deja demasiado susceptibles a todos los tipos de estímulo proapoptótico. Además, las integrinas no ligadas pueden activar directamente a la caspasa 8. Sin embargo, en algunas células cancerosas, las integrinas no unidas pueden mantener la señalización de supervivencia y, por lo tanto, protegerse de la MCP.

El ejemplo prototípico de la efectividad de la inhibición de la apoptosis en el cáncer humano es el linfoma folicular (v. cap. 26). Ahí, la proteína prosupervivencia, Bcl-2, se activa constitutivamente mediante una translocación [t(14:8)] que coloca su expresión bajo el control del promotor de cadena pesada de inmunoglobulina. Como resultado, el equilibrio normal entre la vida y la muerte de los linfocitos B se altera en favor de los últimos, con lo que se permite la acumulación —o, quizá, más a favor de este punto— la eliminación insuficiente de las células neoplásicas B excedentes.

Algunos otros tipos de tumor, incluyendo el cáncer de pulmón y el linfoma no Hodgkin, también expresan Bcl-2 excedente. La translocación cromosomal no es el único mecanismo mediante el cual las células tumorales aumentan la expresión de Bcl-2. También pueden presentar metilación y supresión de micro-ARN (miARN) que reprimen la expresión de Bcl-2. De manera similar, una deficiencia en el funcionamiento de p53 puede aumentar la producción de Bcl-2 y disminuir la expresión de los pares de unión proapoptótica de Bcl2 (v. cap. 1), y por lo tanto, promover la formación tumoral.

Toda la cuestión relacionada con la MCP y el cáncer se complica todavía más a causa de la **apoptosis mediada por oncogenes.** Por ejemplo, aunque el factor de transcripción Myc generalmente se considera como oncogénico, si las vías de MCP están intactas, la sobreproducción de Myc induce a una vía de apoptosis por defecto. De este modo, la promoción de la proliferación celular a causa de la producción desregulada de Myc a menudo se equilibra mediante un aumento de la apoptosis. La inducción de la apoptosis por Myc actúa como una válvula de seguridad molecular para bloquear el desarrollo del cáncer. Si se van a desarrollar tumores estimulados por Myc, algunas células sobreproductoras de Myc también tienen que inactivar la MCP, ya sea mediante la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas o la activación de mediadores de la apoptosis, como p53.

Este ejemplo ilustra la complejidad inherente al control de encendido y apagado de la apoptosis en el desarrollo del cáncer.

## Los tumores estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogenia)

La **angiogenia** es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos sanguíneos pequeños ya existentes. Para crecer a más de 2 mm de diámetro, los tumores necesitan más suministro de nutrientes y oxígeno del que los vasos sanguíneos existentes pueden proveer. La mayoría de los tumores experimentan hipoxia, que induce la expresión de **factores inducibles por hipoxia** (HIF, *hypoxia-induced factor*), en especial **HIF-1α.** A su vez, HIF-1α provoca la producción de factores de crecimiento angiogénicos, que estimulan la formación de vasos sanguíneos nuevos asociados con el tumor. Este proceso es obligatorio para que un tumor primario crezca y haga metástasis.

Bajo condiciones homeostáticas, hay un equilibrio delicado entre los factores que favorecen la formación de nuevos vasos sanguíneos y aquellos que la impiden. En consecuencia, las células endoteliales se recambian lentamente, renovándose en el curso de meses o años. Los tumores sólidos a menudo alteran este equilibrio a favor de la formación de nuevos vasos sanguíneos.

### Pasos en la formación de nuevos vasos sanguíneos

La angiogenia tumoral comienza cuando las células existentes (p. ej., células tumorales o células estromales concomitantes) secretan sustancias (v. más adelante) que estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos. El proceso que disparan estos químicos se parece a la vasculogénesis en el desarrollo embrionario y sigue varios pasos:

1. Enzimas proteolíticas perforan las membranas basales de las vénulas poscapilares.
2. Se produce una proliferación de células endoteliales en el área de la membrana basal interrumpida. Estas migran hacia la fuente de las citocinas angiogénicas.
3. Se desarrolla un lumen en la masa celular que avanza.
4. Se confiere a los capilares inmaduros una membrana basal.
5. Las células en la vanguardia de la estructura en desarrollo («células de punta») se unen a otras células de punta similares y producen una red capilar.

Bajo ciertas circunstancias, y para ciertos tipos de tumor, los vasos de los tumores se pueden formar de manera distinta, directamente desde las mismas células tumorales. Al final, sin importar la manera en que se hayan generado los vasos sanguíneos, el resultado no siempre es una vascularidad bien formada. Los vasos asociados al tumor pueden ser distintos a sus contrapartes no asociadas al tumor de varias maneras.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 193 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



Los capilares asociados a tumores pueden estar rodeados de distintas maneras por los pericitos y las membranas basales. Pueden variar en tamaño y forma, tener excesivas fugas de componentes sanguíneos, mostrar excesiva tortuosidad y estar distribuidos de manera no homogénea. Demasiadas fugas en los vasos sanguíneos de los tumores pueden aumentar la presión hidrostática del tejido y así retrasar la difusión de materiales solubles en los tejidos. Consecuentemente, algunas áreas de los tumores pueden tener un rico suministro de oxígeno y nutrientes, mientras que otras áreas pueden encontrarse en total carencia.

## Mediadores de la angiogenia tumoral

Tres grupos principales de factores pueden mediar la agiogénesis tumoral: *1)* la familia de VEGF, *2)* las angiopoyetinas y *3)* otros agentes que estimulan la proliferación de los vasos sanguíneos asociados al tumor. Les apoya un grupo de cooperadores relacionados, que incluyen TGF-β (v. más adelante), varias interleucinas (IL-6, IL-8) y hormonas sexuales esteroideas. La multiplicidad (incluso podría sugerir redundancia) de factores estimulantes y de interacción tiene implicaciones importantes para la eficacia de las terapias tumorales que se enfocan en uno u otro de manera preferencial.

### VEGF

Este término representa a una familia de proteínas relacionadas entre ellas. De estas, la mejor comprendida es VEGF-A, que tiene varias isoformas. Nos referiremos a la familia colectivamente como VEGF, pero debe tenerse siempre en mente que hay una multiplicidad de ellas. VEGF es un medidador principal de la angiogenia tumoral y es producido por las células de la mayoría de los tumores. Sin embargo, también otras células, principalmente plaquetas y células del tejido conjuntivo, pueden producir cantidades de VEGF capaces de estimular la angiogenia tumoral. Una familia de mediadores relacionada, los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*), tiene un espectro similar de actividades. Además de estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos, VEGF también aumenta la permeabilidad capilar, promueve la supervivencia de las células endoteliales y moviliza células progenitoras (p. ej., de la médula ósea) para que participen en la angiogenia.

### Mecanismos de acción de VEGF

Como se ha explicado, las células tumorales producen HIF-1α cuando perciben falta de oxígeno. HIF-1α es un factor de transcripción que regula positivamente diversos genes, incluyendo los VEGF. La familia de VEGF une una familia de receptores en células endoteliales, la más importante de estas es VEGFR2. La interacción entre VEGF-VEGFR2 activa diferentes vías de señalización (fig. 5-29). Las consecuencias de la activación de VEGFR2 incluyen la proliferación de las células endoteliales, la protección de PCD, una migración celular aumentada y una permeabilidad vascular aumentada. Esta última función provoca la fuga de componentes sanguíneos como fibrinógeno en el área. Una vez que está fuera de los vasos sanguíneos, el fibrinógeno genera una matriz de fibrina que facilita la migración de las células endoteliales y la angiogenia. También se reclutan al sitio progenitoras VEGFR2-positivas de la sangre. Varios miembros de la familia VEGF también median la proliferación de los vasos linfáticos.

### Angiopoyetinas

Entre las varias angiopoyetinas conocidas, la angiopoyetina 2 es la que más contribuye a la formación de los vasos sanguíneos tumorales. Actúa principalmente estabilizando los vasos sanguíneos en crecimiento y estimulando a los pericitos para que rodeen las estructuras en desarrollo.

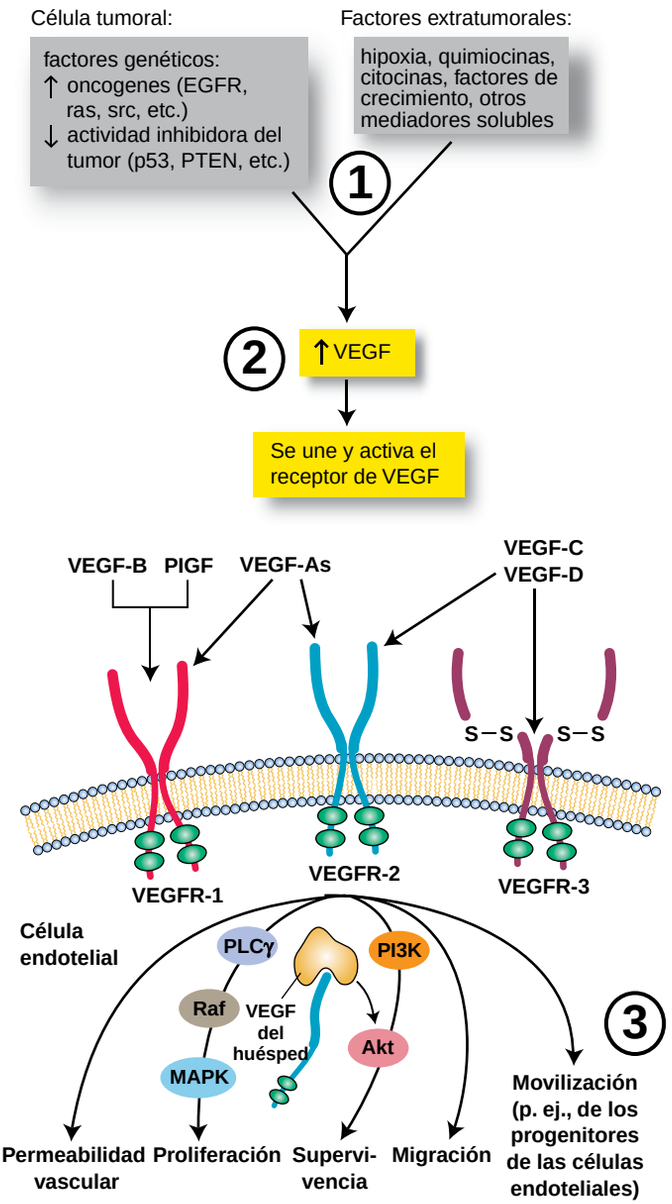



**FIGURA 5-29. Sistema de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y sus efectos. 1.** Bajo la influencia de factores generados por células tumorales (*izquierda;* expresión aumentada de ciertos oncogenes o actividad disminuida de supresores tumorales) o provenientes de otras fuentes (estroma relacionado con el tumor, ambiente externo, etc.), se producen varios VEGF. **2.** Estos se unen con los distintos receptores VEGF (VEGFR), siendo el principal de estos VEGFR-2. **3.** La señalización cascada abajo de estos receptores tiene diversos efectos en el endotelio vascular, incluyendo el aumento de la permeabilidad vascular, activando la proliferación celular y los mecanismos de supervivencia, induciendo la migración hacia adentro de las células endoteliales y movilizando a las células progenitoras hacia el área, para contribuir a la formación de nuevos vasos sanguíneos. PlGF, factor de crecimiento placentario.

### Otros factores angiogénicos

Otros estímulos importantes incluyen a las citocinas (p. ej., IL-6), andrógenos y estrógenos, así como diferentes factores de crecimiento. Estos llevan a cabo diversas funciones, incluyendo la inducción de la producción de VEGF. Las mutaciones en distintos oncogenes importantes, incluyendo *src*, *EGFR* y *ras*, pueden aumentar la secreción de VEGF de las células tumorales, y también lo puede hacer el impedimento de las actividades de ciertos genes supresores tumorales (v. más adelante).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 194 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





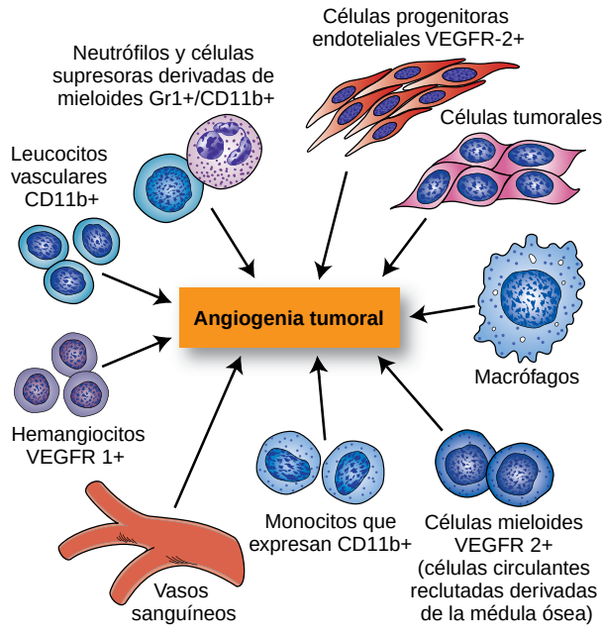



**FIGURA 5-30. Diferentes poblaciones de células derivadas de la médula ósea que participan en la angiogenia.** Células circulantes, derivadas de progenitoras, contribuyen al desarrollo de vasos sanguíneos relacionados con tumores. Estos incluyen macrófagos, células tempranas en las series mieloides (neutrófilos), neutrófilos y células supresoras derivadas de mieloides, células progenitoras endoteliales y células tumorales propiamente dichas.

La multiplicidad de actividades proangiogénicas incluye factores tales como FGF básico (bFGF) PDGF, homólogos e isoformas de VEGF, entre otros. Estos pueden aumentar el crecimiento de los vasos sanguíneos, desencadenado por factores primarios como FGF2 o angiopoyetina. Esta amplitud de factores angiogénicos tumorales, combinada con la posibilidad de que al menos algunas células tumorales puedan diferenciarse en vasos sanguíneos tumorales, frustra los intentos de los tratamientos tumorales que tienen como objetivo VEGF o VEGFR individuales.

### Citocinas inflamatorias y quimiocinas

Las células inmunitarias derivadas de la médula ósea y las células inflamatorias, como los macrófagos, neutrófilos, linfocitos citolíticos naturales, células dendríticas y células precursoras mielocíticas, producen numerosos factores angiógenos solubles y algunos pueden incluso diferenciarse en células endoteliales (fig. 5-30). También son igual de importantes los fibroblastos del estroma relacionados con el tumor. Sin embargo, la contribución de estas células al crecimiento de los vasos sanguíneos del tumor refleja el contexto del tumor. En algunos contextos, estas células asumen un fenotipo antineoplásico y producen actividades antitumorales y antiangiógenas; en otros pueden generar microambientes proangiógenos y protumorales. Como si esto no fuera lo suficientemente complejo, células como las dendríticas y como las inhibidoras derivadas de la médula son capaces de diferenciarse en células endoteliales.

## La invasión y la metástasis son sucesos que se producen en múltiples pasos

La mortalidad del cáncer reside en su habilidad para propagarse. Más del 90% de los pacientes que mueren de cáncer sucumbe por enfermedad metastásica. Si bien hemos acumulado un entendimiento considerable sobre la la tumorogénesis, la valoración de los principios básicos de la metástasis sigue aún siendo muy básica. Lo que está claro es que la propagación tumoral es un proceso de muchos pasos, y cada paso representa potencialmente mayores modificaciones genéticas y epigenéticas en las células tumorales y en su comportamiento.

Se requieren numerosos pasos para que las células malignas establezcan una metástasis (fig. 5-31):

1. Invasión de la membrana basal subyacente al tumor.
2. Movimiento a través de la matriz extracelular.
3. Penetración de los conductos vasculares o linfáticos.
4. Supervivencia dentro de la sangre o la linfa circulantes.
5. Establecimiento en un nuevo sitio y abandono de la circulación en ese lugar.
6. Establecimiento de una micrometástasis.

Un paso final, el crecimiento de focos micrometastásicos hasta convertirse en masas tumorales de tamaño considerable, culmina esta progresión y representa la máxima mortalidad de casi todas las neoplasias.

Las células cancerosas se desarrollan en una ubicación dada, estando cómodas en sus ambientes nativos, a menudo debido a sus interacciones con constituyentes de matriz asociados al tumor y células estromales e inflamatorias (v. más adelante). Esto último puede estar presente en la matriz extracelular o ser reclutado de la médula ósea. Para hacer metástasis, las células cancerosas también deben establecer un ecosistema comparablemente cómodo en un sitio distante. Esta no es una tarea sencilla.

Como lo va a demostrar la discusión que se presenta más adelante, algunos –quizá la mayoría— de los rasgos necesarios para que los tumores hagan metástasis son bastante distintos de aquellos que se necesitan para que los tumores se establezcan en sus sitios de origen. Cabe mencionar que no está claro cómo se seleccionan los rasgos requeridos para el comportamiento metastásico en los tumores primarios. Mientras que algunos rasgos necesarios para la tumorogénesis pueden sobreponerse con las necesidades de la metástasis, otros no lo hacen. Es más, mientras uno sube la escalera de pasos necesarios para la metástasis, se desconoce cómo las células que llevan un fenotipo que les permite tener éxito en un escalón están en posición de seleccionar las características que facilitan el éxito en el siguiente escalón.

El resultado práctico de estas reflexiones filosóficas es que *una vez que un tumor primario se ha retirado, los depósitos metastásicos ya están en su lugar.* La meta de la terapia subsecuente es limitar el crecimiento de metástasis ya existentes.

Las células tumorales comienzan a diseminarse en la etapa temprana de la oncogénesis. Muchas células tumorales entran en circulación todos los días (se estiman $10^6$ células por gramo de tumor al día). La remoción de un tumor primario bruto, entonces, no significa que «se quitó todo»: ya existen las micrometástasis.

### Invasión y motilidad de las células tumorales

Para los tumores sólidos, la invasión requiere que la célula previamente estacionaria se vuelva móvil. También debe volverse capaz de alterar y penetrar a la membrana basal subyacente, y luego pasar por la MEC. Orquestar el movimiento a través de la MEC requiere que las células cancerosas y las células no malignas pero asociadas al tumor secreten proteasas (v. más adelante). Las células cancerosas desarrollan protuberancias que contienen un núcleo de actina e integrinas. Estas proyecciones, conocidas como **invadopodios**, expresan **metaloproteinasas de la matriz** (MMP; v. más adelante) y otras proteasas. Las integrinas de la MEC pueden no sólo actuar como anclas mecánicas, pero también promover el desarrollo de invadopodios. Los invadopodios ayudan a degradar la MEC y ofrecen una guía para la célula, que ha quedado perpleja, y la ayudan a navegar en este microambiente mediante la exploración de las adhesiones entre células y de las células con la matriz, al percibir moléculas quimioatrayentes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 195 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



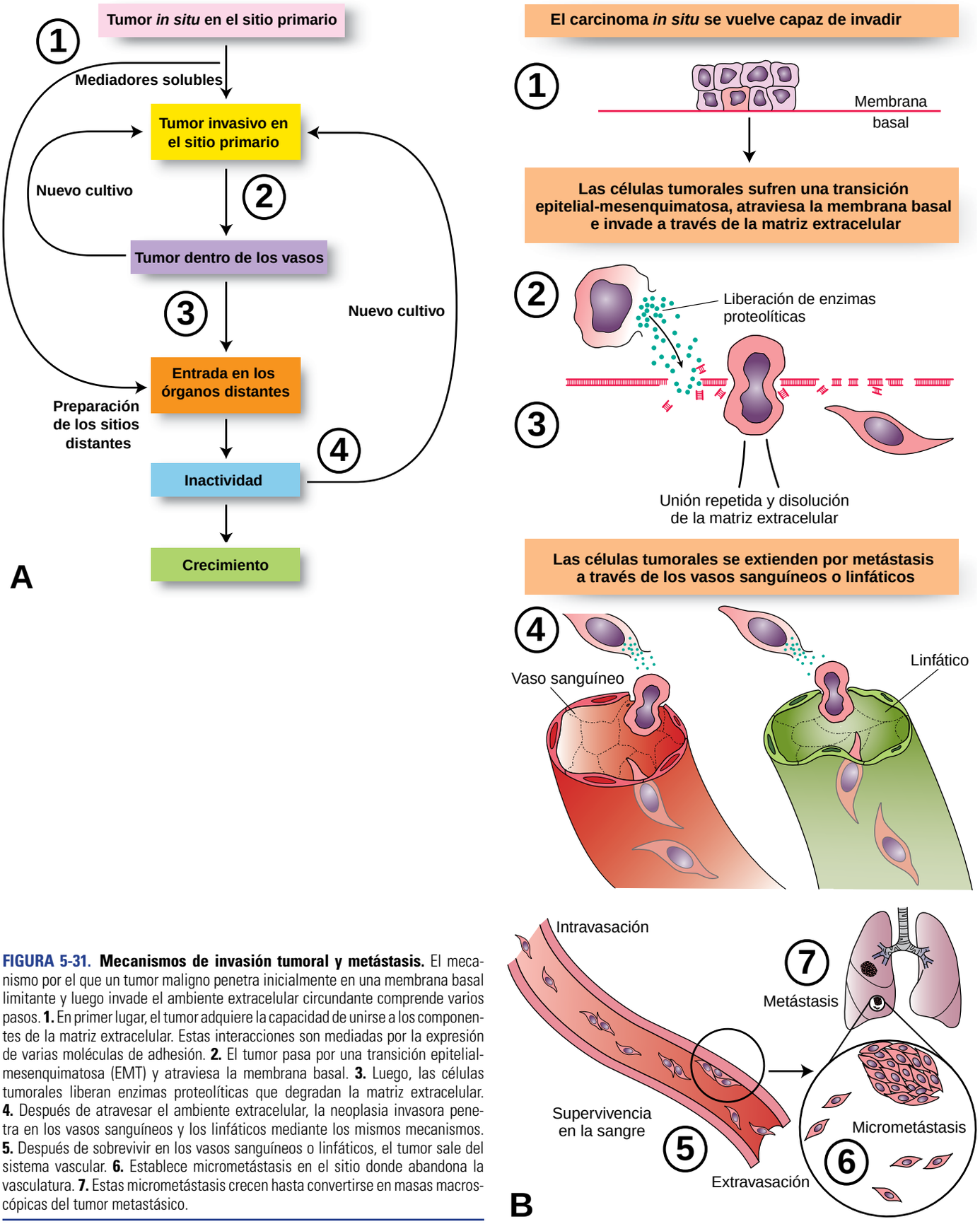



**FIGURA 5-31. Mecanismos de invasión tumoral y metástasis.** El mecanismo por el que un tumor maligno penetra inicialmente en una membrana basal limitante y luego invade el ambiente extracelular circundante comprende varios pasos. **1.** En primer lugar, el tumor adquiere la capacidad de unirse a los componentes de la matriz extracelular. Estas interacciones son mediadas por la expresión de varias moléculas de adhesión. **2.** El tumor pasa por una transición epitelial-mesenquimatosa (EMT) y atraviesa la membrana basal. **3.** Luego, las células tumorales liberan enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular. **4.** Después de atravesar el ambiente extracelular, la neoplasia invasora penetra en los vasos sanguíneos y los linfáticos mediante los mismos mecanismos. **5.** Después de sobrevivir en los vasos sanguíneos o linfáticos, el tumor sale del sistema vascular. **6.** Establece micrometástasis en el sitio donde abandona la vasculatura. **7.** Estas micrometástasis crecen hasta convertirse en masas macroscópicas del tumor metastásico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 196 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





## Transición entre el epitelio y el mesénquima

Para escapar de los confines de la mucosa en que se originan, las células cancerosas epiteliales asumen un fenotipo que permite una motilidad aumentada. Las células tumorales, que no son móviles y que están encajonadas en colectivos celulares mediante uniones estrechas entre células, quebrantan estas uniones y asumen un aspecto nuevo, como células mesenquimatosas individuales no polarizadas móviles. Esta **transición entre el epitelio y el mesénquima** (EMT, *epitelial-mesenchymal transition*) es reversible y temporal.

### ¿Qué provoca la EMT?

Son muchos los factores que contribuyen a la EMT (v. más adelante), pero es probable que diferentes estímulos desencadenen esta función. Entre ellos, la hipoxia se considera crítica. Ya que los radios de difusión de la glucosa y el oxígeno se limitan a 100-150 μ, los tumores que crecen *in situ* (p. ej., los carcinomas de mama intraductales tipo comedo; v. cap. 25) pueden mostrar necrosis central. La hipoxia induce HIF-1α (v. antes), que por sí misma regula a muchos genes. Entre estos, están las proteasas, MMP1 y MMP2, y la lisil oxidasa (LOX) (más adelante se abordan otras funciones de HIF-1α). MMP2 degrada la membrana basal, y MMP1 y LOX ayudan a digerir MEC para abrir una brecha para la célula tumoral.

EMT también implica la activación de una serie de factores de transcripción que promueven un fenotipo mesenquimatoso. Estos factores, que tienen nombres muy coloridos como Slug, Snail, Twist y ZEB1, ya se activaron una vez en la mediación de la motilidad celular durante la embriogénesis. Ahora, se reactivan para hacer que las células epiteliales adultas actúen como sus antepasados embrionarios mesenquimatosos. Snail y Twist regulan hacia abajo la expresión de cadherina E (v. más adelante), una glucoproteína que ancla a las células epiteliales unas con otras, y suprime la motilidad. Además, Twist y ZEB1 regulan hacia abajo las proteínas antiproliferativas $p16^{INK4a}$ y $p21^{CIP21}$. Liberadas de su «prisión» de cadherina E, las células epiteliales entonces pueden invadir. Las proteasas abren el camino.

## Células asociadas a tumores

Las células no neoplásicas asociadas con los tumores constituyen aproximadamente la mitad de todas las células que se encuentran dentro de las masas tumorales. Incluyen macrófagos, leucocitos, fibroblastos, células vasculares endoteliales, células neuronales y adipocitos (fig. 5-32). Muchas de estas residían originalmente en la MEC, pero otras tienen origen en la médula ósea y se reclutan al sitio del tumor en expansión. Todas estas células no tumorales pueden influir en el comportamiento del cáncer, tanto en su sitio de origen como en las localizaciones metastásicas.

### Las contribuciones del estroma tumoral

La estimulación de la invasividad de las células tumorales que provocan los elementos estromales vecinos desempeña un papel importante en la habilidad de las células cancerosas para traspasar la membrana basal y atravesar los tejidos conjuntivos subyacentes. Los tumores organizan las funciones de las células estromales normales, detonan reacciones inflamatorias y reclutan células adicionales al área de la malignidad en desarrollo para subvertir las barreras anatómicas y de otros tipos y poder invadir. De manera perversa, los componentes de los procesos inflamatorios y de reparación de heridas (v. caps. 2, 3 y 4) que existen para proteger, por ejemplo, de los patógenos, entran en juego para hacer al individuo susceptible de ser invadido por las células cancerosas. *Es importante apreciar que los participantes en la inflamación y la curación de las heridas que se observan en los tumores cercanos son orquestados por los mismos cánceres en desarrollo* (fig. 5-33) *y no deben malinterpretarse como protectores del huésped:*

- **MMP:** familia de endopeptidasas que normalmente están reguladas por inhibidores hísticos de MMP (IHMP). Durante el remodelado fisiológico de los tejidos, las células normales sintetizan y secretan MMP. En esos procesos, el equilibrio entre MMP e IHMP se regula de manera estricta. En contraste, los fenotipos invasivos y metastásicos de las células

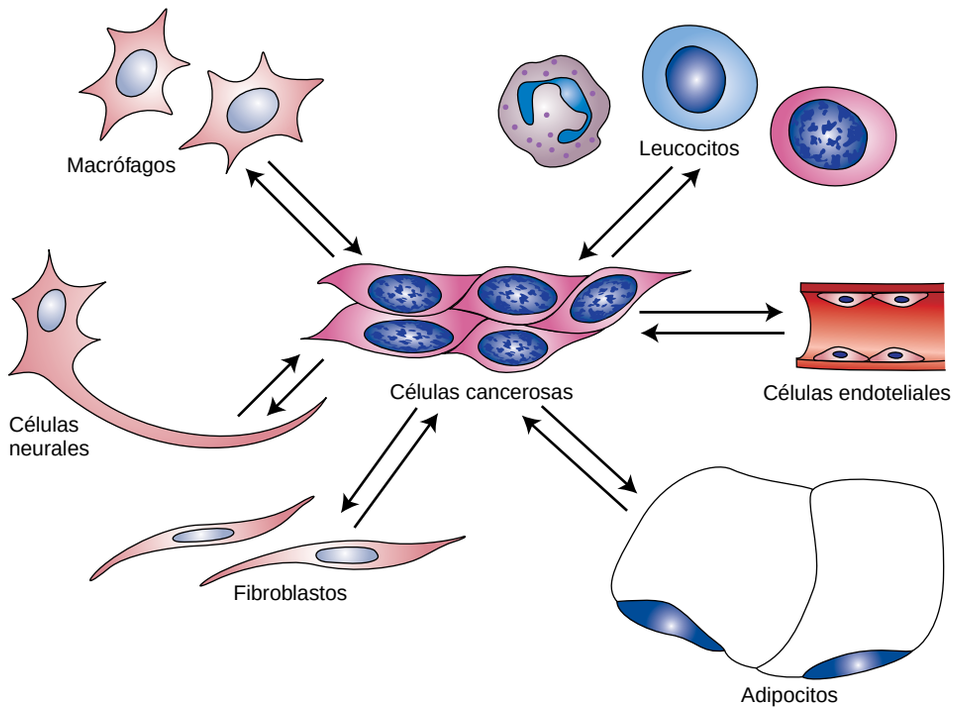



**FIGURA 5-32. Ecosistema de la célula cancerosa.** Las células tumorales en desarrollo interactúan con las células no malignas de su ambiente mediante la producción de mediadores solubles y otros.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 197 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



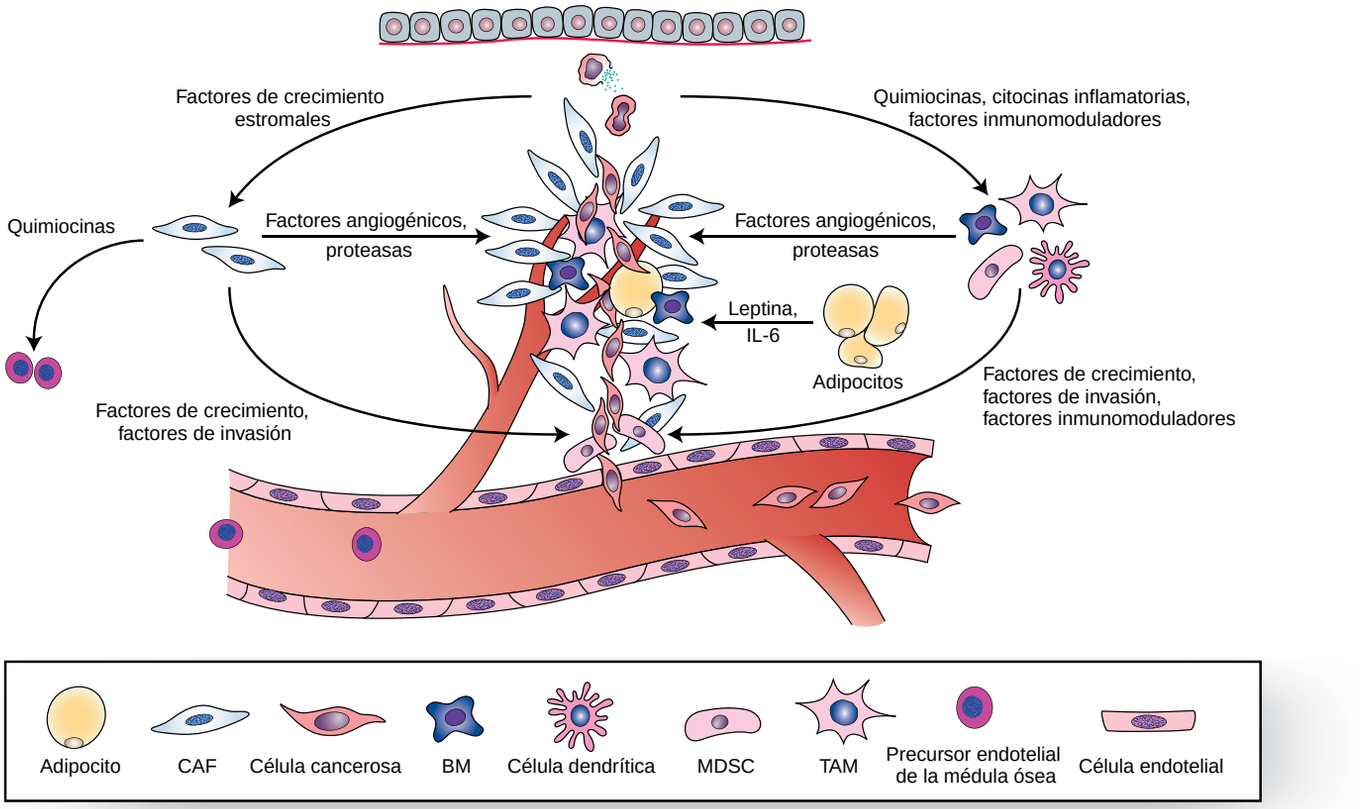



**FIGURA 5-33. Interacciones célula tumoral-estromal involucradas en la invasión y la metástasis.** El estroma adyacente al tumor es crítico para la supervivencia de las células tumorales en su ubicación, y para su diseminación. Este tipo de «estroma cancerizado» contiene elementos derivados de la médula ósea (fig. 5-30), que incluyen células supresoras derviadas de la médula (MDSC), células dendríticas, macrófagos asociados a tumores (TAM), fibroblastos, adipocitos y células endoteliales. Citocinas, quimiocinas y otros mediadores producidos por las células tumorales, así como las influencias de destrucción hística e hipoxia, reclutan TAM, MDSC, fibroblastos asociados a carcinoma (CAF) y blastocitos mesenquimatosos (BM). MSDC y TAM están presentes en los puntos frontales del tumor invasor, donde la membrana basal se rompe y las células tumorales están infiltrándose en el estroma. Estas células producen factores angiogénicos, proteasas y otros factotes que promueven la invasión tumoral. CAF producen facilitadores similares y traen células precursoras de vasos sanguíneos, derivadas de la médula ósea, para generar nuevos vasos sanguíneos.

cancerosas se caracterizan por una desregulación del equilibrio MMP-IHMP.

En muchos tumores, la invasividad se correlaciona directamente con una expresión aumentada de MMP. En muchos de estos mismos tumores, se disminuyen los IHMP. Las MMP en cánceres invasores pueden ser producidas por las mismas células tumorales, las células estromales circundantes, o ambas, dependiendo de la neoplasia en particular. Las MMP secretadas por células estromales pueden estar unidas a integrinas en la superficie de las células tumorales, suministrando así concentraciones locales particularmente altas de actividad proteasa, precisamente donde el tumor la necesita para poder invadir. La actividad MMP desregulada permite que las células cancerosas entren y atraviesen la MEC.

La motilidad de las células tumorales se incrementa mediante la regulación hacia arriba de receptores de quimiocina CXCR4 en las células cancerosas que se encuentran en el frente invasivo. Es interesante notar que las células invasoras inducen a las células estromales circundantes a secretar SDF-1 (también conocida como CXCL12), el ligando para este receptor.

- **Células supresoras derivadas de la médula** (MDSC, *marrow-derived suppressor cells*): los tumores reclutan a estas células de la sangre y de la médula ósea. Se encuentran en los márgenes de los tumores en desarrollo y afectan a las respuestas del huésped a los tumores (v. más adelante). Las MDSC también secretan MMP, que ayudan a degradar la membrana basal y la MEC. Estimulan la angiogenia al secretar VEGF y PDGF.
- **Macrófagos asociados a tumores** (TAM, *tumor-associated macrophages*): estas células se congregan en áreas en las que la membrana basal se está rompiendo. Al igual que MDSC, secretan proteasas, particularmente activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), que convierte el plasminógeno en plasmina. Esta última, a su vez, ayuda a digerir el colágeno tipo IV en las membranas basales. Los TAM también producen proteasas de catepsina en respuesta a la IL-4 hecha por las células tumorales, con lo que aumenta aún más la invasividad del tumor.
- **Fibroblastos asociados a carcinomas** (CAF, *carcinoma-associated fibroblasts*): del mismo modo que los TAM, los CAF producen proteasas que facilitan la invasión de las células tumorales. También sintetizan factores de crecimiento y factores angiogénicos, y reclutan células precursoras de la médula, para convertirse en endotelio vascular.
- **Adipocitos:** el estroma en el que se originan muchos tumores contiene adipocitos. El intercambio de comunicación entre estas células y las células tumorales facilita con frecuencia la invasión estromal temprana por parte de las células malignas. Las células grasas cercanas a los tumores expresan con frecuencia una MMP particular que contribuye a que las células cancerosas atraviesen el tejido conjuntivo circundante. La IL-6 derivada de adipocitos estimula la invasividad de la célula tumoral. La leptina que producen los adipocitos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 198 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





(v. cap. 13) estimula los macrófagos para que secreten citocinas proinflamatorias, las cuales a su vez activan la invasión y la metástasis.

- **Linfocitos:** los linfocitos T pueden facilitar la invasividad del tumor mediante TAM. Los TAM activados por linfocitos $CD4^+$ pueden provocar activación relacionada con EGFR en algunos tipos de cáncer.

La combinación de estos y otros elementos llevada a cabo por los tumores en desarrollo en ocasiones se conoce como estroma cancerizado. Debe hacerse notar que muchas interacciones entre células cancerosas y sus cómplices estromales constituyen un asa positiva de retroalimentación: los tumores reclutan y activan células estromales, que pagan el favor al magnificar las tendencias invasivas del tumor.

Después de su invasión del tejido circundante, las células malignas pueden propagarse a sitios lejanos mediante un proceso que incluye una serie de pasos.

## Invasión de la circulación

Las células malignas penetran los canales linfáticos o vasculares. Las células solitarias que ya han sido sometidas a EMT representan sólo un pequeño componente de la totalidad del tumor primario. Como viajeras solitarias, sin embargo, estas células se mueven más rápido que los racimos de células e **«intravasan»** (penetran) los vasos sanguíneos, que proveen una ruta para la migración hacia sitios corporales lejanos. Los capilares asociados a tumores, estimulados por VEGF que produce el tumor y los factores angiogénicos relacionados (v. antes) no son empleados completamente por los pericitos. Los vasos sanguíneos tumorales están en remodelación constante, y, por lo tanto, no están tan bien conformados como sus primos fisiológicos. El iniciador de la angiogenia, VEGF, aumenta la permeabilidad vascular. Además, los TAM producen EGF y las células tumorales secretan factor 1 de estimulación de colonias (CSF-1). Ambos aumentan la intravasación, MMP1 y MMP2, así como otros productos tumorales y de las células estromales, aumentan las fugas de los vasos sanguíneos inducidos por el tumor y facilitan la invasión de las células cancerosas.

En contraste, las colecciones compactas de células se transfieren de manera preferencial a los nódulos linfáticos, donde generalmente se quedan. La migración colectiva de las células parece ser independiente de la propagación a través de los vasos sanguíneos, y cada una de ellas puede ser el modo preferido de propagación de cada tipo específico de tumor. Sin embargo, las metástasis pueden a su vez hacer metástasis y células individuales pueden extrafiltrarse y diseminarse ampliamente por el torrente sanguíneo. Este fenómeno es la base de los ensayos que se hacen en la actualidad para cuantificar células tumorales en la sangre periférica. Los resultados de dichos ensayos se utilizan como indicadores pronósticos y para guiar la elección de quimioterapia.

En los nódulos linfáticos, las comunicaciones entre los linfáticos y los tributarios venosos permiten a las células acceder a la circulación sistémica. La mayoría de las células tumorales no sobrevive el viaje por el torrente sanguíneo, y un porcentaje pequeño es el que permanece ahí, para formar una colonia nueva.

### Supervivencia en el sistema vascular

Una vez en circulación, las células tumorales tienen dos tareas principales: sobrevivir y encontrar un nuevo hogar. Es poco probable que las **células tumorales circulantes** (CTC) se queden mucho tiempo en el sistema vascular. Su tamaño (20-30 µ de promedio) excede de largo el diámetro de los capilares pulmonares (alrededor de 8 µ). Un solo paso por la circulación pulmonar debería filtrar de la sangre a la gran mayoría.

Para mantenerse viables cuando se separan de su MEC nativa, las CTC deben ser capaces de evitar la anoikis (v. cap. 1), una forma de apoptosis que se desencadena con la pérdida del anclaje de la MEC que constituyen el ambiente nativo de una célula. En algunos casos, esto se logra al activar TrkB, un supresor de anoikis.

## Preparación del terreno

Hace muchos años que se sabe que la metástasis no es producto del azar. Es decir, que ciertos tipos de tumores tienden a colonizar específicamente ciertos órganos en particular. La base molecular de algunos de estos patrones de propagación del cáncer comienza a entenderse.

Existen ciertos mecanismos generales que, incluso antes de que un tumor empiece a diseminarse, ayudan a preparar sitios distantes para que el tumor errante esté cómodo. La secreción de factores de angiogenia, VEGF y su relacionado, el factor de crecimiento placentario, con cocteles variables de otros factores de crecimiento, generados por las células tumorales y su estroma, hace que las células hematopoyéticas mieloides progenitoras (HPC, *hematopoietic progenitor myeloid cells*) salgan de la médula ósea. Estas células hacen hogar en órganos específicos y organizan ahí un microambiente que se acomoda a las necesidades de las células tumorales metastásicas que pronto llegarán. Estos se conocen como nichos premetastásicos, y los remodelan repetidas veces las citocinas y enzimas producidas por las células derivadas de la médula. Las células inflamatorias reclutadas por el estroma del órgano y por la sangre producen citocinas y enzimas (como MMP y LOX) que hacen que el ambiente distante sea aún más acogedor para la colonización metastásica. El resultado es como si se hubiera construido una casa prefabricada, que solo espera que lleguen sus futuros ocupantes.

## Detención de las células tumorales en la circulación

Mientras circulan, las células tumorales se asocian con diversos componentes formados en la sangre que incluyen neutrófilos, células inmunitarias y plaquetas. Estas células sanguíneas protegen a las células tumorales de las tensiones tangenciales, inmunitarias y otras que puede haber en la circulación. Tales asociaciones son mediadas por moléculas de adhesión, tales como integrinas, selectinas (v. cap. 2) y una glucoproteína (CD44) en la superficie de las células tumorales. Las células tumorales producen un factor que activa a las plaquetas mediante la producción de trombina, e incluye fibrina y factor von Willebrand como proteínas puente. La unión de las células tumorales a las plaquetas requiere de P-selectina e integrinas plaquetarias, que reconocen a CD44 de la célula tumoral mediante el factor von Willebrand y la fibrina. Interacciones similares median el reconocimiento y anclaje a las células endoteliales y a los leucocitos unidos al endotelio (figs. 5-34 A y B).

## Abandono de la circulación

Después de su detención en el torrente sanguíneo, las células tumorales y sus compañeros de viaje median el proceso de extravasación. Este es un poco más complejo que su anverso (la intravasación) previo en la odisea de la célula cancerosa, ya que los vasos sanguíneos en el destino de la célula tumoral están bien construidos y completos anatómicamente, mucho más que los nuevos y mal formados vasos sanguíneos inducidos por el tumor. La extravasación parece ser específica de cada órgano, relativamente, así que los factores que se involucran en la extravasación de un tipo de tumor en el pulmón, por ejemplo, difieren de aquellos que ayudan al mismo tipo de tumor, u otro, a salir de la circulación en algún otro lado.

Con esa advertencia en mente, la habilidad de las células tumorales para entrar en el pulmón se ha adscrito a un pequeño número de proteínas que aumentan la permeabilidad vascular, degradan las uniones estrechas entre las células endoteliales y

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 199 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



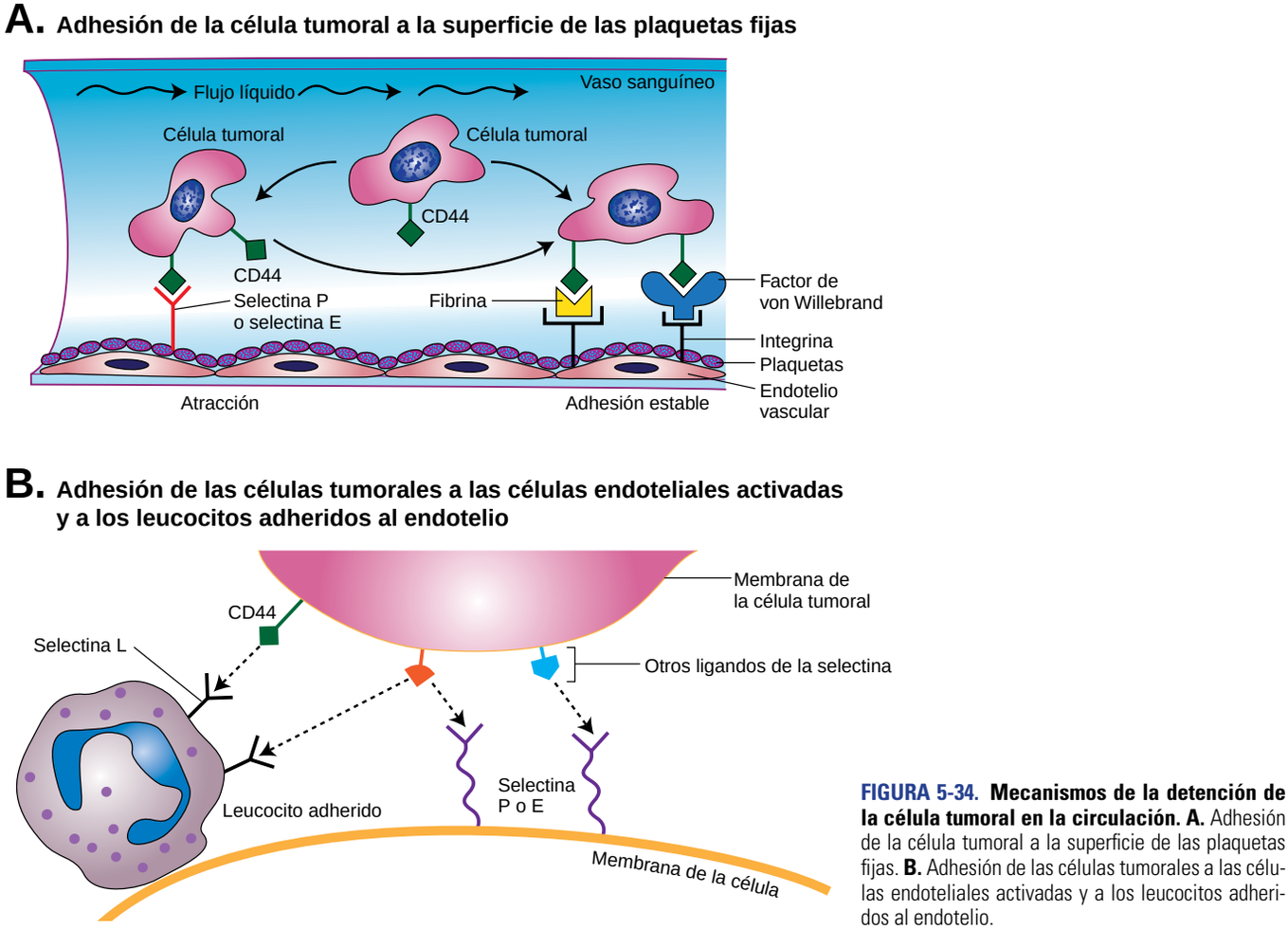



**FIGURA 5-34. Mecanismos de la detención de la célula tumoral en la circulación. A.** Adhesión de la célula tumoral a la superficie de las plaquetas fijas. **B.** Adhesión de las células tumorales a las células endoteliales activadas y a los leucocitos adheridos al endotelio.

promueven el escape de la circulación de las células tumorales. Estas incluyen varias MMP y VEGF, ciclooxigenasa 2 (COX-2), epiregulina, el ligando de EGFR y una proteína conocida como **angiopoyetina tipo 4 (Angptl4).** Esta última citocina es particularmente importante para disolver las uniones estrechas ente células endoteliales, y así facilitar la migración de las células tumorales a través de las paredes vasculares.

## Establecimiento de micrometástasis

*El proceso en que se establecen colonias distantes de los tumores primarios requiere de una sincronización compleja de la bioquímica, de la composición celular y de las matrices del sitio que pronto será metastásico con las células tumorales circulantes.* Las micrometástasis pueden sobrevivir pero nunca crecer. O pueden no sobrevivir. Los focos prospectivos de micrometástasis deben lidiar con problemas relacionados con la idoneidad de la MEC, suministro sanguíneo y las células estromales para que crezca el tumor. Con mayor frecuencia, las células tumorales individuales o los pequeños racimos de células pueden quedar latentes en los sitios distantes (v. más adelante) o morir. Por ejemplo, las células de carcinomas extravasadas pueden ser incapaces de conectarse de manera adecuada con los procesos de adhesión en las locaciones lejanas. Entre los factores que permiten que los focos micrometastásicos persistan está el reclutamiento de HPC derivadas de la médula ósea, para ayudar a las células tumorales y estimular su crecimiento. SDF-1, derivada de este tipo de células, une su receprtor, CXCR4, en las células tumorales y estimula la proliferación. La señalización activa a través de Src (v. antes) es importante para asegurar la supervivencia continua de las micrometástasis nacientes.

### La ineficiencia de la metástasis

Las células tumorales circulan en grandes cantidades en los pacientes de cáncer. Se ha estimado que por cada gramo de masa tumoral, $10^6$ células tumorales se liberan en la circulación diariamente. Las CTC pueden detectarse incluso antes de que el tumor primario se vuelva patológicamente invasivo. Es más, los pacientes que de manera inadvertida han desarrollado niveles muy altos de CTC debido a un problema peritoneal-vascular desarrollan enfermedad metastásica con poca frecuencia.

La explicación de la ineficiencia de la metástasis no está clara. Los mecanismos que la suprimen (v. más adelante), tanto inherentes como exteriores a las células tumorales, sin duda contribuyen. Hasta que haya un entendimiento mayor de estos mecanismos, y de cómo los tumores los evaden, nuestra efectividad en el tratamiento de los tumores metastásicos sólidos sigue siendo limitada.

## Latencia tumoral y evolución de las micrometástasis

¿Qué sucede con todos esos CTC que nunca se vuelven depósitos metastásicos macroscópicos? Algunos seguramente mueren, ya sea por apoptosis, anoikis, eliminación inmunitaria o algún otro mecanismo. Muchos, sin embargo, establecen un estado de latencia. Es bien sabido que las metástasis se pueden volver clínicamente aparentes muchos años, incluso décadas, después de que la masa tumoral primaria fue retirada. Esto sucede

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 200 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





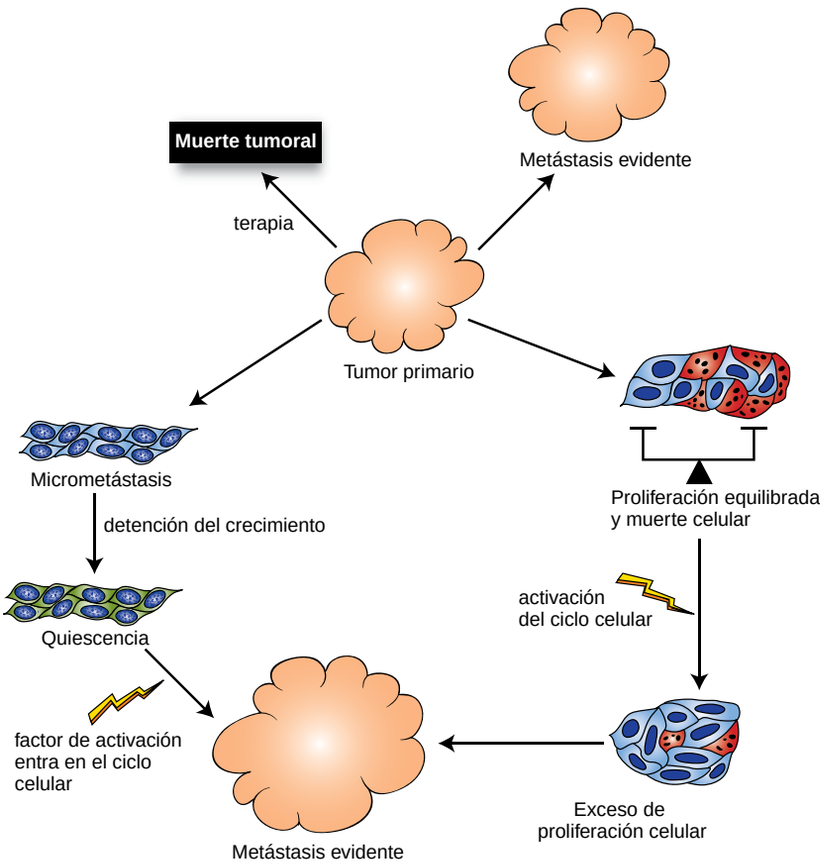



**FIGURA 5-35 Destino de los focos de las micrometástasis cancerosas.** Un cáncer primario puede ser destruido por tratamientos como la radiación o la quimioterapia o puede resecarse por medios quirúrgicos. El tumor puede producir metástasis evidentes a simple vista. Varios factores pueden determinar que algunos focos metastásicos diminutos de células tumorales indetectables en el análisis clínico entren en $G_0$ *(verde)*, o que se reactiven para entrar en el ciclo celular *(azul)* y formar una metástasis clínicamente detectable. De este modo, las metástasis también pueden representar un equilibrio entre la proliferación celular *(azul)* y la muerte celular *(rojo)*. Si este equilibrio se interrumpe a favor de la proliferación de la célula tumoral, el resultado puede ser una masa evidente a simple vista de un tumor metastásico.

particularmente en cánceres de mama y en melanomas malignos. Tales depósitos se derivaron claramente del tumor original, pero se mantuvieron fuera del radar clínico durante mucho tiempo.

También está claro que algunos tumores primarios pueden existir durante muchos años antes de que se detecten clínicamente. Se dice que los cánceres, sean primarios o metastásicos, que no se agrandan hasta un punto en que son detectados en el ámbito clínico están en una fase de **latencia del tumor.**

El crecimiento tanto del tumor primario como de las metástasis no es necesariamente exponencial. Más bien, a menudo lo interrumpen intervalos de quietud. Como resultado, el tiempo que necesita un tumor para crecer hasta ser una masa detectable clínicamente es altamente variable, y probablemente refleje las fluctuaciones entre distintas señales, por un lado estimulantes o permisivas y, por el otro, las acciones de los factores inhibidores, o ambos.

Aunque la latencia tumoral es una observación bien establecida, los mecanismos que explican el fenómeno se comprenden poco. Los factores implicados en la latencia tumoral y en la salida de la latencia tumoral incluyen la angiogenia, la vigilancia inmunitaria, la apoptosis después de la inactivación del oncogén (en células que son adictas al oncogén; v. antes), procesos locales como la inflamación, la activación de los blastocitos cancerosos y la presencia de moléculas de adhesión como las integrinas. A veces, los focos de los tumores latentes pueden representar un estado altamente dinámico (un equilibrio entre la proliferación y la pérdida de las células). En otros momentos, las células tumorales son hipnotizadas hacia un estado de somnolencia, en el que se mantienen en la fase $G_0$ del ciclo celular (fig. 5-35).

Se conocen muchos **genes supresores de metástasis.** Estos tienen la capacidad de prevenir los diferentes segmentos de la vía metastásica. Por lo tanto, la latencia tumoral tiene muchas caras, como refleja la multitud de vías por las cuales puede bloquearse la propagación de las células tumorales y a continuación se despiertan (fig. 5-35).

En la actualidad, la resección de muchos tumores en pacientes sin pruebas de metástasis distantes es seguida con frecuencia por tratamientos adyuvantes que se dirigen contra las micrometástasis que no se han detectado. Habitualmente, tales tratamientos son de corta duración y puede que no afecten a focos tumorales latentes. Si las metástasis están dormidas, este tipo de tratamientos pueden no afectar a los focos del tumor latente. Los futuros tratamientos contra el cáncer probablemente se enfoquen en explotar las características de la latencia tumoral (p. ej., alteración del equilibrio que las mantiene latentes a favor de la muerte celular o mediante el refuerzo de los focos latentes en ciclos más activos para facilitar su conversión en objeto de la quimioterapia convencional).

## SUPRESORES TUMORALES

Los supresores tumorales son un grupo muy grande y diverso de funciones celulares, llevados a cabo por diferentes vías y mediadores. Los supresores existen para todos los atributos del cáncer que se mencionan arriba (inmortalización, evasión de la MCP, etc.) y para todas las características que acompañan a los tumores (inestabilidad genómica, metabolismo alterado, etc.) que se describen adelante. Esta sección resalta la manera en que la supresión tumoral trabaja y la naturaleza de muchas moléculas diferentes, y los distintos tipos de moléculas, que llevan la carga de estas funciones. Se organiza de acuerdo con los atributos tumorales enumerados arriba e ilustra cómo algunos procesos contrarrestan estos atributos.

booksmedicos.org

booksmedicos.org



La supresión tumoral abarca una amalgama de procesos. Algunos de estos procesos son inherentes en ciertas moléculas celulares en particular (p. ej., regulación del ciclo celular y Rb, la vía intrínseca de la apoptosis y Bax). Existe la tentación de confundir a la función con los mediadores de la función, un salto lógico que se hace todo el tiempo. Pero, igual que sucede con la cucharada extra de helado, esta tentación debe ser resistida, y el estudiante hará bien en recordar que la supresión tumoral se define mediante la función, no por la estructura. La función de un supresor tumoral puede ser ejecutada por varias moléculas diferentes y cualquier molécula puede tener muchas funciones.

Hay un número casi infinito de variaciones en la cuestión de la supresión tumoral. Muchos supresores tumorales sólo inhiben el desarrollo y propagación de algunos tipos de tumores. Inclusive hay otros que son supresores tumorales en algunas circunstancias y oncogenes en otras (p. ej., WT1). Algunas moléculas pueden ejecutar sus deberes en algunos escenarios, pero no siempre. Es más, algunos supresores tumorales, al mutar (como p53) no sólo no inhiben el desarrollo tumoral, sino que también lo facilitan activamente, y desactivan algunos otros supresores tumorales. Esta fluidez debe mantenerse en mente. Presentamos a los supresores tumorales como estructuras estáticas (p. ej., PTEN, VHL, etc.) como un medio para apoyar la comprensión de su funcionamiento, los procesos que antagonizan y lo que se descompone cuando mutan o se inactivan.

El estudiante debe ser consciente de esta complejidad, ya que puede serle útil cuando se enfrente a uno de los principios de la naturaleza más desconcertantes, la ley de las consecuencias imprevistas. Es decir, que puede ayudar en la apreciación de que, por ejemplo, las manipulaciones terapéuticas concebidas con una lógica teórica férrea para producir un resultado en particular pueden resultar en consecuencias bastante distintas de las esperadas.

## Los mecanismos supresores tumorales protegen de la oncogénesis al inhibir todos los atributos tumorales

Las células poseen mecanismos complejos que las protegen contra el desarrollo de tumores. Los guardianes moleculares responsables de esta protección se conocen como supresores tumorales, y los genes que los codifican son genes supresores tumorales (GST). Las principales actividades de los supresores tumorales se ilustran en la figura 5-36. Si un tumor incipiente se va a desarrollar con éxito, debe inactivar a uno o más GST o a sus productos.

Hay muchos GST, con diferentes objetivos, funciones y mecanismos de acción. Algunos supresores tumorales tienen funciones y objetivos múltiples. Algunos no son proteínas, pero pueden ser especies no traducidas de ARN (v. más adelante). Y algunos son en ocasiones supresores tumorales y en ocasiones oncogenes. A la luz de esta complejidad considerable, nos

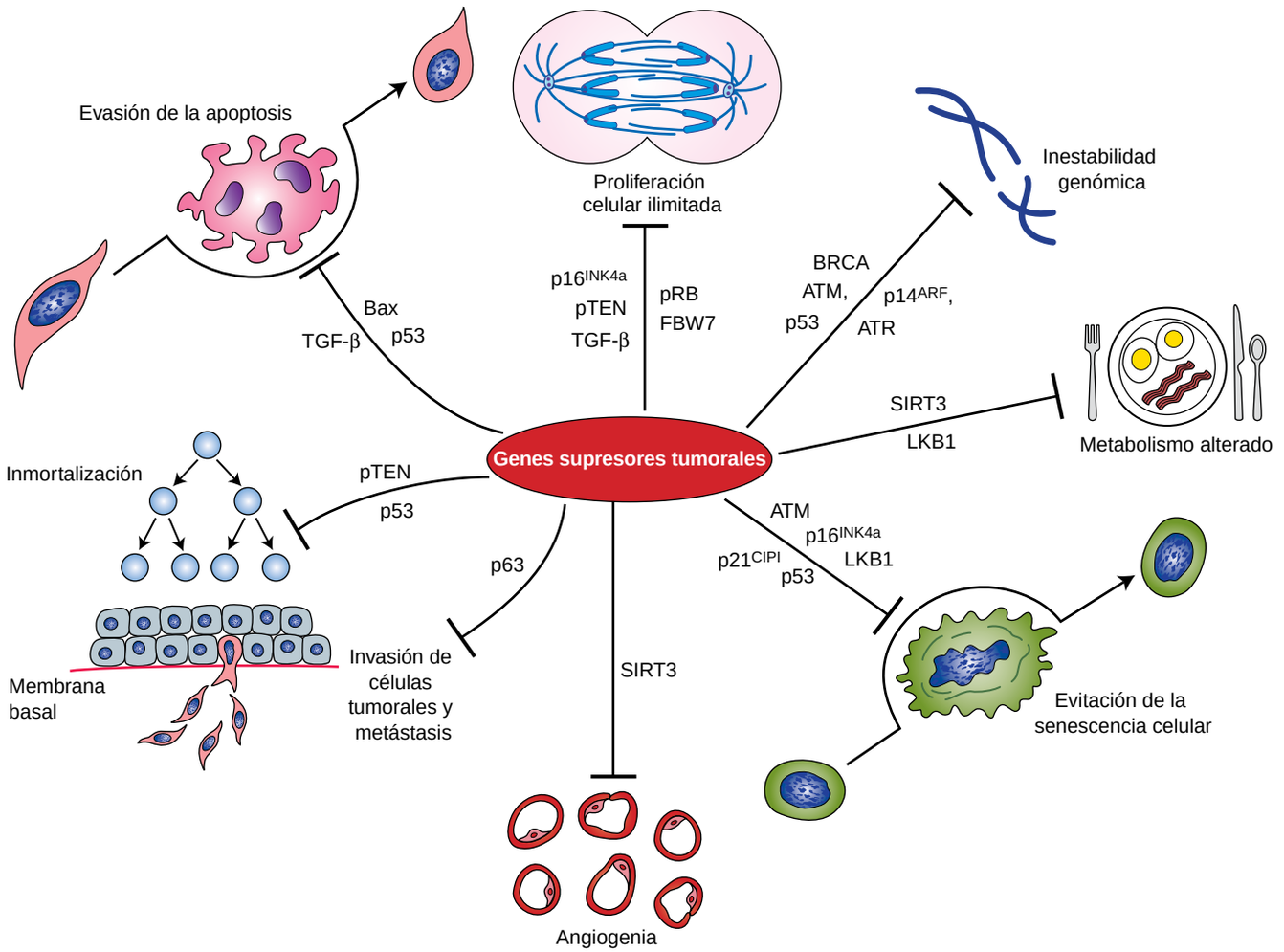



**FIGURA 5-36. Actividades relacionadas con los tumores que son detectadas por genes supresores tumorales importantes y supresores tumorales representativos.** Las características principales de los tumores malignos tienen antagonismo de múltiples productos de genes supresores tumorales. Estas características específicas, y las actividades de los supresores tumorales que trabajan en su contra, se ilustran aquí.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 202 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





enfocamos aquí en conceptos clave para la comprensión de cómo funcionan aspectos importantes en la supresión tumoral, las formas en que los supresores tumorales se evitan y cómo los tumores surgen cuando las actividades de GST se alteran. Las actividades protectoras de los supresores tumorales se ilustran más adelante para cada uno de los principales atributos del cáncer (v. antes).

## Los supresores tumorales regulan la proliferación celular

En escenarios normales, hay varios mecanismos importantes que limitan la división celular. Como se explica previamente, las interacciones entre las moléculas extracelulares y sus receptores de membrana celular detonan la señalización intracelular mediante vías múltiples (fig. 5-37). Estas incluyen la activación de PI3 cinasa (PI3K; v. antes), que fosforila fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) para producir fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). PIP3 entonces activa la señalización hacia abajo mediante Akt y mTOR para conducir la división celular. Una proteína supresora tumoral clave, PTEN, desfosforlila PIP3, y así impide la activación celular iniciada por la señalización mitogénica extacelular (fig. 5-38). PTEN es un supresor tumoral principal, solamente p53 está presente con más frecuencia en los casos de cáncer humano en que se observa la pérdida de la función de un supresor tumoral.

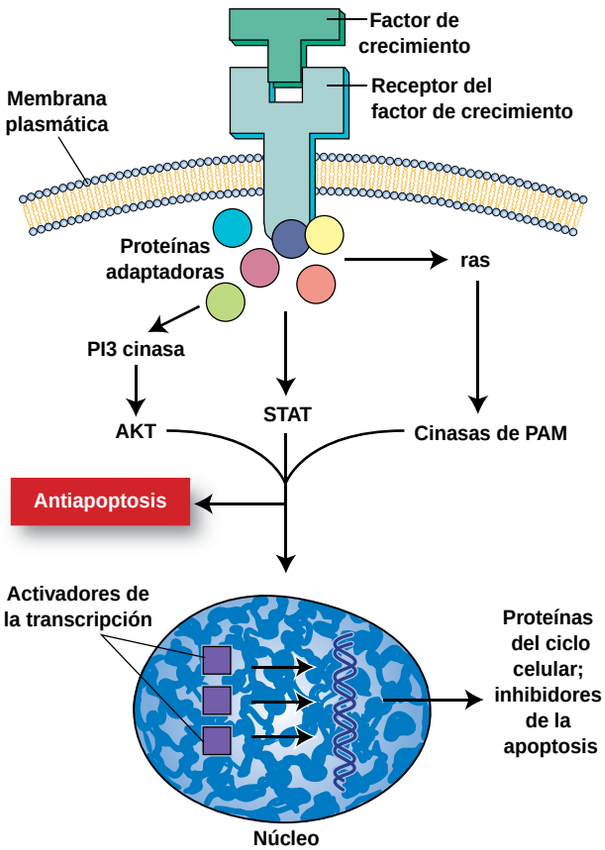



**FIGURA 5-37. Vías de señalización que controlan la proliferación y la apoptosis.** La activación de los receptores de factores de crecimiento por sus ligandos causa la unión de proteínas del adaptador y la activación de una serie de moléculas de señalización celular que llevan a la activación transcripcional, a la inducción de proteínas del ciclo celular y a la inhibición de la apoptosis. Los objetivos clave incluyen la *ras*, proteína de las proteínas cinasas activadas mitógenas (PAM), a los factores del transductor de señales y del activador de la transcripción (STAT), a la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3 cinasa) y a la cinasa de serina/treonina AKT.

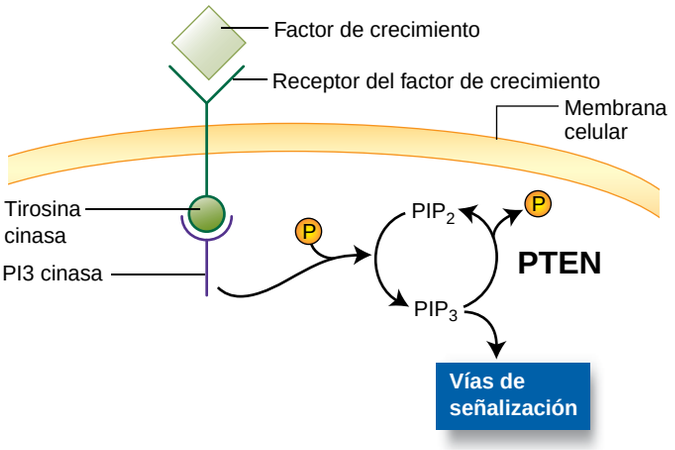



**FIGURA 5-38. Función de señalización del PTEN.** Normal. La unión de un factor de crecimiento a su receptor lleva a la fosforilación del difosfato de fosfatidilinositol (PIP2) a producir la importante molécula de señalización trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3). La concentración de PIP3 es regulada a través de la desfosforilización a que lo somete PTEN.

Muchos supresores tumorales actúan de forma anterógrada desde las interacciones receptor-ligando. Los objetivos (dianas) de los supresores tumorales clave incluyen varias transiciones en el ciclo celular (v. antes) y activación/inactivación de la transcripción genética. Es por esto que pRb bloquea el tránsito del ciclo celular, a menos que se hiperfosforile, para liberar la transcripción de factor de transcripción E2F, que conduce la división celular. Las enzimas que fosforilan pRb (CDK 2, 4 y 6, formando complejos con varias ciclinas; v. antes) son inhibidas por los supresores tumorales $p16^{INK4a}$ y $p21^{WAF1}$. Una vez que pRb se fosforila, sin embargo, puede desfosforilarse. Por lo tanto (v. antes), pRb puede desfosforilarse para restaurar su habilidad para inhibir E2F.

La transcripción medidada por E2F de muchos genes que conducen la división celular (p. ej., *c-myc*) es intensamente inhibida por TGF-β. Este une su receptor para activar una serie de moléculas intermediarias de señalización conocidas como Smads (fig. 5-39 A). Smad4 es un efector clave en la actividad transcripcional inducida por TGF-β. Primero bloquea la transcripción del protooncogen *c-myc* y así inhibe el tránsito celular y permite que Smad4 regule hacia arriba la expresión de genes que bloquean la división celular, $p16^{INK4a}$ y $p21^{WAF1}$ (fig. 5-39 B). La señalización con TGF-β se encuentra entre los mecanismos endógenos que inhiben la división celular, y suele estar mutado en el cáncer humano.

Los supresores tumorales también inhiben la división celular en etapas que suceden después de la activación o represión transcripcional. Entonces, la señalización TGF-β activa moléculas que impiden la traducción de ARN mensajero por proteínas que conducen la progresión del ciclo celular. Otro supresor tumoral, FBW7, es parte de un complejo ligasa de ubiquitina que elimina muchas proteínas que conducen la división celular, como son MYc, ciclina E y Jun.

Muchos otros supresores tumorales, demasiado numerosos para ser mencionados, también regulan la división celular. Las descripciones previas ilustran la diversidad de mecanismos que protegen al organismo de la proliferación de células prófugas.

## La muerte celular programada destruye las células que están al límite de volverse peligrosas

Las diversas redes de señalización que culminan en muerte celular se han descrito en el capítulo 1. Todas son relevantes en la protección contra el desarrollo tumoral, pero la más crítica es

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 203 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



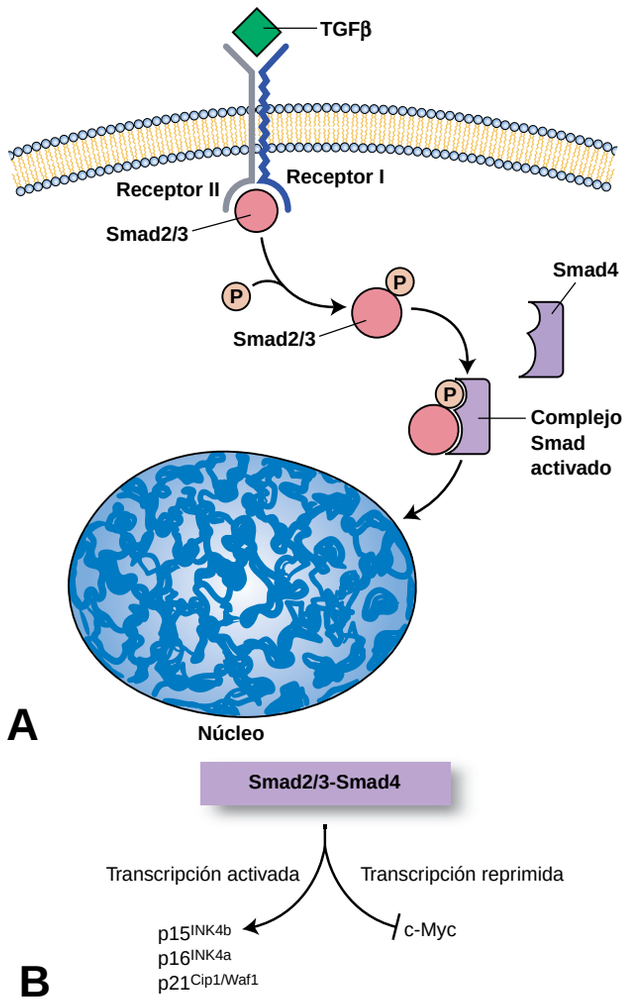



**FIGURA 5-39. El factor de crecimiento transformante β (TGF-β) como supresor tumoral. A. Señalización.** TGF-β une su receptor heterónomo para fosforilarlo y así activar Smads 2 y 3. Estas se unen a Smad4 para formar un complejo activado de Smad que se transloca hacia el núcleo para mediar la activación y represión transcripcional. **B. Consecuencias.** El complejo Smad2/3-Samd4 activa la transcripción de supresores del ciclo celular, como se muestra, y reprime la transcripción del activador de proliferación *c-Myc*.

la vía PCD, que es activada por una estructura de ADN alterada. Esta vía, en la que hay varios participantes clave, incluyendo ATM y ATR (v. antes) y, de manera más crítica, p53, se ilustra en las figuras 5-17 y 5-18.

El supresor tumoral p53 es un mediador principal de la detención del crecimiento, la senescencia y la apoptosis (figs. 5-17 y 5-18). En respuesta al daño del ADN, la activación oncogénica de otras proteínas y otros estreses (p. ej., hipoxia) los niveles de p523 suben y evitan que las células entren a la fase S del ciclo celular, dando así tiempo a que se repare el ADN. La proteína p53 actúa entonces como «guardiana del genoma», al restringir la proliferación descontrolada de las células bajo circunstancias en las que las células con ADN anómalo podrían propagarse.

Los desajustes adquiridos en las bases del ADN son detectados por ATM si ocurren en células en reposo dañadas radiación o por ATR, si se producen durante la replicación del ADN (v. antes). Entonces estas proteínas activan una de dos cinasas, ya sea Chk2 o Chk1, respectivamente. Esta última fosforila p53 (v. antes y fig. 5-17), lo que provoca su disociación de su inhibidora MDM2 y activa la respuesta al daño de p53.

La proteína p53 es un factor de transcripción que promueve la expresión de otros genes involucrados en el control de la progresión del ciclo celular y la apoptosis. El daño al ADN y otros estreses (p. ej., hipoxia) regulan hacia arriba la expresión de *p53*, que a su vez aumenta la síntesis de CKI. Esta última inactiva los complejos ciclina/CDK, y lleva a la detención de la célula en el punto de regulación $G_1$/S. Las células que se detienen en este punto de regulación bien pueden reparar el daño al ADN y volver a entrar al ciclo, o bien someterse a apoptosis. La estimulación de la transcripción de los genes por p53 resulta en la síntesis de proteínas (CP1, GADD45) (fig. 5-18 B) que mejoran la reparación del ADN al unirse al antígeno nuclear de la célula proliferante (PCNA, v. antes). Entonces, *la regulación hacia arriba de p53 como supresor tumoral tiene dos consecuencias importantes y relacionadas: la detención de la progresión del ciclo celular y la promoción de la reparación del ADN.*

Si no es posible volver al ADN de la célula a su secuencia correcta, entonces p53 puede desencadenar la muerte celular. Puede hacerlo de varias maneras (v. cap. 1). En gran medida p53 induce la apoptosis al activar la vía intrínseca. Lo hace de las siguientes maneras:

- Como factor de transcripción, aumenta la producción de proteínas proapoptóticas (p. ej., Bad, Bax, PUMA y otras) y reprime la transcripción de proteínas prosupervivencia (p. ej., Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1).
- Puede activar directamente Bac citosólica, que a su vez se mueve a las mitocondrias y desencadena la liberación de citocromo C (Cit c).
- p53 puede actuar exclusivamente como BH3 (v. cap. 1), un miembro de la familia proapoptótica Bcl-2, al unirse directamente con Mcl-1, liberando entonces Bak para soltar Cit C y otras proteínas mitocondriales proapoptóticas.

Cualquiera que sea el medio por el cual p53 active la apoptosis, el programa de muerte celular es ejecutado por caspasas, especialmente caspasas 3, 6 y 7 (v. cap. 1).

La cuestión de la apoptosis y la protección contra el cáncer se complica todavía más por el fenómeno de apoptosis **mediada por oncogenes.** El factor de transcripción Myc conduce la proliferación celular. Sin embargo, Myc activada puede ser una bendición encubierta. También induce una vía de apoptosis por defecto. Es decir, la producción desregulada de Myc promueve la proliferación celular pero a menudo se desequilibra por una apoptosis aumentada. La apoptosis inducida por Myc actúa como una «válvula de escape molecular» que bloquea el desarrollo del cáncer. Si va a ocurrir el desarrollo de un tumor estimulado por MYc, las células que producen Myc en niveles altos también tienen que superar los mecanismos de inducción de MCP, sobreexpresando así Bcl-2 u otras proteínas antiapoptóticas.

## Supresores tumorales y senescencia

La SIO no se puede explicar con un solo paradigma. La centralidad de la respuesta al daño del ADN (DDR, *DNA damage response*) mediante Rb y p53 se acepta de manera general, pero la senescencia implica una señalización compleja (fig. 5-27), y la perturbación de cualquier miembro de este proceso podría facilitar el desarrollo de una malignidad.

Como se describe arriba, el acortamiento continuo de los telómeros en las células normales lleva a la senescencia. Las actividades de los supresores tumorales que provocan la senescencia son defensas críticas en contra de la oncogénesis. Incluyen componentes del sistema DDR, tales como ATM, ATR, Chk 1 y 2, reguladores del ciclo celular p53 y Rb, y muchos otros.

## Los inhibidores de la angiogenia tumoral limitan el crecimiento tumoral

Hay muchos supresores endógenos potentes relacionados con el crecimiento de vasos sanguíneos relacionados con tumores:

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 204 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





- **VHL:** esta proteína es parte de una ligasa de ubiquitina que hace diana en factores de transcripción conocidos como HIF (v. cap. 1), para su degradación. La inactivación del gen *VHL* provoca un defecto en la conjugación de Ub, lo cual provoca un aumento de HIF-1α (v. antes), un factor angiogénico que activa la transcripción de genes importantes para las respuestas celulares a los ambientes donde hay poco oxígeno. Estos incluyen aquellos que: *1)* aumentan el consumo celular de glucosa para la glucólisis anaerobia, *2)* estimulan la angiogenia (VEGF; v. cap 16) y *3)* activan varios factores de crecimiento críticos.

  La carcinogenicidad asociada con la inactivación de VHL es provocada en gran medida por la acción de HIF-1α en la promoción del crecimiento del tumor. Es interesante notar que una activación similar de HIF-1 α ocurre en los núcleos faltos de oxígeno de muchos tumores, incluso cuando no hay mutación *VHL*. En esos escenarios, la disminución en la actividad de un cofactor para la reacción de ubiquitinación perjudica la degradación de HIF-1α.

  La proteína normal VHL tiene actividades supresoras adicionales, independientes de HIF-1α. Estas incluyen: *1)* promoción de la apoptosis, *2)* aumento de la inmovilización celular por adherencia a proteínas de la matriz y *3)* represión de ciertas respuestas de activación celular.
- **NOTCH:** aunque es un estimulador importante del desarrollo embrionario de los vasos sanguíneos, la familia NOTCH de receptores celulares endoteliales, junto con sus ligandos afines de la superficie celular (especialmente DLL4), inhibe la angiogenia del tumor. De hecho, la estimulación de VEFG provoca la producción de DLL4 como un mecanismo de retroalimentación negativa. A pesar de su conversión a inhibidor de la angiogenia en la vida postembrionaria, el sistema NOTCH/DLL4 se cree que representa un mecanismo mediante el cual los tumores superan a las terapias antiangiogénicas dirigidas a VEGF.
- **MEC y otros inhibidores de la angiogenia:** los constituyentes de MEC y otros factores coagulantes, y sus productos de descomposición, suprimen la angiogenia tumoral. La **trombospondina** (TSP-1), derivada de una glucoproteína MEC grande, es un inhibidor poderoso de la formación de vasos sanguíneos. La **angiostatina**, un producto de descomposición del plasminógeno, y numerosos fragmentos de constituyentes de MEC (endostatina, inhibina y muchos otros) también refrenan el crecimiento de los vasos sanguíneos relacionados con el tumor.
- **p53:** si bien se sabe que p53 no interfiere con la angiogenia tumoral en sí, esta regula hacia arriba la expresión de TSP-1, como se ha explicado anteriormente; por lo tanto, tiene una fuerte función antitumoral angiogénica. La inhibición de la angiogenia tumoral por TSP-1 es un accidente provocado por la pérdida de p53.
- **SIRT:** las desacetilasas de sirtuina son importantes en las respuestas al estrés y la longevidad. Una de las sirtuinas, SIRT3, aumenta la cantidad del antioxidante mitocondrial manganesio superóxido dismutasa (MnSOD; v. cap. 1). A raíz de esto, las mitocondrias producen menos especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que provoca una disminución en la actividad de HIF-1 y, por lo tanto, menos angiogenia.

## Para cada paso de la invasión y metástasis, ciertos antagonistas disminuyen la capacidad de propagación de los tumores

Así como el cuerpo acomoda sus defensas para evitar que surja el cáncer, ha desarrollado mecanismos para impedir cada paso del proceso de invasión y metástasis. Los inhibidores de la metástasis son conceptualmente distintos de los supresores tumorales. Para calificar como supresora de la metástasis, una molécula debe impedir uno de los procesos relacionados con la metástasis o la invasión sin afectar necesariamente al crecimiento y a la supervivencia de la lesión primaria. A la fecha, se conocen alrededor de 30 proteínas supresoras de la metástasis, más una familia creciente de miARN que muestran actividad supresora de la metástasis. Algunos supresores actúan en series de varios pasos, mientras que se sabe que otros actúan en solo uno. Asimismo, algunas moléculas pueden inhibir ciertos procesos en algunos tumores o tipos de tumor, pero tienen los efectos contrarios en otros. Finalmente, hay algunos supresores de la metástasis que tienen actividades adicionales y separadas, dirigidas en contra del tumor primario (p. ej., proapotosis, antiproliferativas).

### Alteraciones de la EMT

Las cadherinas constituyen una familia de moléculas de adhesión intercelular, la mejor caracterizada de las cuales es la cadherina E. Esta se expresa sobre la superficie de todos los epitelios y participa en la adhesión intercelular por interacciones mutuas de tipo **cremallera.** Las cateninas (α, β y γ) son proteínas que interactúan con el dominio intracelular de la cadherina E y crean un enlace mecánico entre esa molécula y el citoesqueleto, que es esencial para las interacciones efectivas de la célula epitelial. En conjunto, las cadherinas y cateninas son de enorme importancia en la inhibición de la invasión y la metástasis. La expresión de la cadherina E y las cateninas está reducida o falta en la mayoría de los carcinomas, debido en gran medida a la regulación hacia abajo provocada por los factores de transcripción mencionados anteriormente: Snail, ZEB1 y demás. Los miARN, miR-101 y la familia miR-200 ayudan a mantener el fenotipo epitelial. Este último lo hace al reprimir los niveles de ZEB1 y ZEB2, lo que alivia su represión de niveles de cadherina E (v. antes) (nada, por supuesto, es tan simple: las ZEB también regulan hacia abajo miR-200).

Para no ser menos, TGF-β, que es un inhibidor de la tumorogénesis, también es un promotor de la metástasis. Actúa en parte al regular hacia abajo miR-200. Como resultado, en la mayoría de los carcinomas, la falta de cadherina E se relaciona con el desarrollo de un fenotipo invasivo y agresivo. Desde el punto de vista clínico, hay una relación inversa entre las concentraciones de cadherina E y el grado tumoral y la mortalidad del paciente. Como hecho interesante, cabe señalar que la β-catenina también se une a la sustancia génica APC, un efecto que es independiente de su interacción con la cadherina E y con la α-catenina. Las mutaciones en el gen del APC o de la β-catenina están implicadas en el desarrollo del cáncer de colon (v. a continuación y cap. 19).

### Inhibidores de la invasividad de las células tumorales

**Nm23-H1.** Este fue el primer supresor de la metástasis que se descubrió. Su mecanismo de acción todavía no se entiende del todo, pero se sabe que inhibe la motilidad de las células tumorales. Nm23-H1 logra esto al bloquear la movilidad celular señalada mediante vías de activación relacionadas con Ras.

**p63.** Este miembro de la familia p53 de supresores tumorales (v. más adelante) ayuda a restringir la invasividad celular. p63 se expresa a menudo en algunos carcinomas *in situ*, como son los de la próstata y la mama. A menudo se reprime o pierde en los carcinomas agresivos, metastásicos. Además de esto, las mutaciones de p53 (v. más adelante) pueden unir y activar p63 al formar agregados de heterotetrámeros. Al actuar como reguladora transcripcional, p63 también regula hacia arriba la expresión de ciertos genes que inhiben la metástasis (p. ej., miR-130B).

El movimiento a través del tejido conjuntivo es una función clave de las células tumorales después de EMT. Este paso depende de la habilidad de las células para moverse dentro de la MEC, lo cual a su vez depende de la integrina-α5 como

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 205 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



mediadora de EMT y RhoA, que ayuda a dirigir el movimiento ameboide. Estas características invasoras se inhiben mediante miR-31 (v. más adelante).

### Supresores de la intravasación

Notch es un inhibidor clave de la angiogenia tumoral (v. antes). Los mecanismos que impiden la intravasación también involucran Notch. Entonces, una proteína conocida como Aes (potenciador amino-terminal de división) ayuda a inhibir la migración de las células tumorales a través de las células vasculares mediante redes de señalización que incluyen la activación de Notch.

### Limitando la supervivencia de las células tumorales en la circulación

La vida de una célula tumoral como solitaria errante no es sencilla. Anoikis (v. cap. 1) es una forma de muerte celular apoptótica desencadenada por la pérdida de los enlaces usuales de la célula con constituyentes familiares de la MEC. Además de los peligros que hay en el peregrinaje metastásico de la célula, muchas células endoteliales expresan la glucoproteína del grupo sanguíneo Duffy, **DARC.** Al reconocer KAI1 en las membranas de las células tumorales, DARC desencadena programas de senescencia, condenando así a la célula errante a una vida breve y estéril. Además, las células del sistema inmunitario innato pueden desatar también programas de muerte celular vía TRAIL y CD95 (v. cap. 1)

Como se ha mencionado anteriormente, las células tumorales tienden a ser considerablemente más grandes que el calibre de muchos espacios vasculares que encuentran. Esta disparidad puede estimular a las células que recubren los sinusoides hepáticos para que secreten óxido nítrico (NO). NO dispara la apoptosis en las células tumorales, que son demasiado grandes, y están tratando de abrirse paso a través de canales demasiado pequeños para ellas.

### Impidiendo la extravasación

El versátil miR-31 inhibe, por un lado, la invasividad, pero también bloquea la extravasación. Este miARN se dirige tanto a la integrina-5α como a RhoA en el proceso.

### Colonización metastásica

La colonización y el crecimiento subsiguiente pueden ser las partes más lentas del proceso de la metástasis tumoral. Están documentados varios supresores potenciales de la metástasis que pueden actuar en este punto, incluyendo KISS1 y su receptor, KISS1R. Este par debe sus nombres a que fueron descubiertos en Hershey, PA, hogar de los chocolates conocidos como kisses. KISS1, hecha por células tumorales, une su receptor de membrana celular, KISS1R. El resultado de esta interacción es la apoptosis de la célula tumoral.

Otros supresores de la colonización metastásica incluyen GATA3 en el cáncer de mama, que promueve la diferenciación celular e impide la multiplicación, y Psap en el cáncer de próstata, que induce a las células estromales a producir la sustancia antiangiogénica trombospondina 1 (v. antes). MiR-31, que tiene múltiples actividades antimetastásicas, también inhibe la habilidad de las células cancerosas para colonizar sitios distantes de manera efectiva.

Se han documentado las funciones antimetastásicas de varios supresores de la metástasis, pero los mecanismos mediante los cuales se ejercen estas propiedades todavía son inciertos. Una vez retirado un tumor primario, casi toda la terapia está enfocada en la supresión de las metástasis. Por lo tanto, no es de sorprender que la investigación farmaceútica tenga como objetivos clave activar las funciones supresoras endógenas de la metástasis e intentar imitarlas farmacológicamente.

## Diversos mecanismos influyen en la efectividad de los supresores tumorales

Por supuesto, y a pesar de los mejores esfuerzos del organismo, los tumores se siguen desarrollando. Para lograrlo es necesario que logren inactivar o burlar las potentes defensas descritas anteriormente. Hay una serie de mecanismos mediante los que los tumores pueden ganar la partida:

- **Pérdida de la heterocigocidad.**
- **Mutación espontánea.**
- **Mutaciones negativas dominantes.**
- **Translocaciones a sitios frágiles.**
- **Niveles o actividades de las proteínas supresoras tumorales alterados.**
- **Bloqueo funcional por otras proteínas relacionadas.**
- **Cambios epigenéticos que alteran la expresión o función de los supresores tumorales.**

Estos mecanismos se describen e ilustran más adelante. Los cambios epigenéticos en el cáncer se discuten en una sección siguiente.

### Gen del retinoblastoma y pérdida de heterocigocidad

La inactivación de la supresión tumoral puede ocurrir de muchas maneras y se le nombra responsable en la patogenia del cáncer humano, tanto hereditario como espontáneo. Debe tenerse en mente que los defectos heredados en la supresión tumoral son poco comunes, afortunadamente. Sin embargo, ayudan a identificar a los supresores tumorales, a delinear cómo actúan los productos genéticos de los supresores tumorales (TSG) y a identificar mecanismos de inactivación de la supresión tumoral. Los defectos adquiridos en la supresión tumoral son comunes.

Se conocen muchos más TSG de los que se describen aquí, y sus cifras están en aumento. Además, las mutaciones heredadas en los TSG son responsables de muchos síndromes de susceptibilidad que ya han sido nombrados. Algunos de estos se enumeran en la tabla 5-6 (v. más adelante).

#### Gen retinoblastoma

El retinoblastoma es una enfermedad infantil poco habitual; cerca del 40 % de la misma refleja una mutación de la línea germinal (hereditaria), mientras que el resto no son hereditarios. En los pacientes que presentan la forma hereditaria, todas las células somáticas tienen solamente un alelo de un gen faltante o mutado (el gen *Rb*) en el brazo largo del cromosoma 13. En los retinoblastomas que desarrollan, sin embargo, ambos alelos del gen *Rb* se encuentran inactivos. Como se ha mencionado anteriormente, el producto proteico de este gen *Rb,* $p105^{Rb}$, *es un punto de regulación crítico en el ciclo celular, y las proteínas Rb inactivas permiten la proliferación celular no regulada.*

#### Hipótesis Two-Hit de Knudson

Un niño con retinoblastoma hereditario es heterocigótico en el locus *Rb*. Este hereda un alelo defectuoso *Rb* más un alelo normal (fig. 5-40). Este estado heterocigótico no está asociado con ningún tipo de cambio en la retina, porque el 50 % del producto del gen *Rb* en el niño heterocigótico es suficiente para prevenir un retinoblastoma. Sin embargo, la heterocigocidad en algunos TSG es inestable, ya que una deleción o mutación subsecuente, adquirida al azar, puede inactivar al alelo *Rb* que permanecía normal. Si esto ocurre, no queda función residual supresora tumoral que proteja de la proliferación celular no regulada. El niño, entonces, desarrolla un retinoblastoma. Entonces, aunque el niño herede un genotipo heterocigótico *Rb*, se hereda la susceptibilidad al retinoblastoma de forma dominante: es el heterocigoto el que desarrolla el tumor.

La misma susceptibilidad a LOH ocurre precisamente cuando hay una mutación adquirida en *Rb.* Las células que portan a

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 206 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





**TABLA 5-6**

**ALGUNAS AFECCIONES HEREDITARIAS QUE SE RELACIONAN CON UN RIESGO AUMENTADO DE CÁNCER**

| Síndrome | Gen | Neoplasias predominantes | Función génica | Tipo de herencia[a] |
|---|---|---|---|---|
| **Síndromes de inestabilidad cromosómica** | | | | |
| Síndrome de Bloom | *BLM* | Muchos sitios | Reparación del ADN | R |
| Anemia de Fanconi | ? | Leucemia mielógena aguda | Reparación del ADN | R |
| **Cáncer hereditario de la piel** | | | | |
| Melanoma familiar | *CDKN2 (p16)* | Melanoma maligno | Regulación del ciclo celular | D |
| Xerodermia pigmentaria | *Grupo XP* | Carcinoma de células escamosas de la piel; melanoma maligno | Reparación del ADN | R |
| **Sistema endocrino** | | | | |
| Paraganglioma hereditario y feocromocitoma | *SDHD* | Paraganglioma; feocromocitoma | Detección y señalización de oxígeno | D |
| Neoplasia endocrina múltiple tipo I | *MEN1* | Tumores de células de los islotes pancreáticos | Regulacion transcripcional | D |
| Neoplasia endocrina múltiple tipo II | *RET* | Carcinoma medular de tiroides; feocromocitoma (neoplasia endocrina múltiple tipo 2A) | Receptor tirosina cinasa; regulación del ciclo celular | D |
| **Cáncer mamario** | | | | |
| Síndrome de cáncer de mama-ovario | *BRCA1* | Carcinomas de ovario, mama, trompa uterina y próstata | Reparación del ADN | D |
| Cáncer de mama específico localizado | *BRCA2* | Carcinoma de mama femenino y masculino; carcinomas de próstata, páncreas y ovario | Reparación del ADN (Fanconi) | D/R |
| Cáncer de mama | *PALB2* | Mama, páncreas | Reparación del ADN (Fanconi) | D/R |
| **Sistema nervioso** | | | | |
| Retinoblastoma | *Rb* | Retinoblastoma | Regulación del ciclo celular | D |
| **Facomatosis** | | | | |
| Neurofibromatosis tipo 1 | *NF1* | Neurofibrosarcomas; astrocitomas; melanomas malignos | Regulación de la señalización mediada por ras | D |
| Neurofibromatosis tipo 2 | *NF2* | Meningiomas; schwannomas | Regulador del citoesqueleto | D |
| Esclerosis tuberosa | *TSC1* | Carcinoma celular renal; astrocitoma | Regulador del citoesqueleto | D |
| **Sistema digestivo** | | | | |
| Poliposis adenotamosa familiar | *APC* | Carcinoma colorrectal | Regulación del ciclo celular; migración y adhesión | D |
| Carcinoma colorrectal hereditario no poliposo (síndrome de Lynch) | *hMSH2, hMSH6, MLH1, hPMS1, hPMS2* | Carcinomas de colon, endometrio, ovario y vejiga; melanoma maligno | Reparación del ADN | D |
| Poliposis colónica juvenil | *DPC4/Smad4* | Carcinoma colorrectal; carcinoma endometrial | Señalización del TGF-β | D |
| Síndrome de Peutz-Jeghers | *LKB1/STK11* | Carcinomas de estómago, intestino delgado y colon | Cinasa de serina y treonina | D |
| **Riñón** | | | | |
| Carcinoma papilar hereditario de célula renal | *MET* | Neoplasias testiculares; carcinoma tiroideo | Receptor tirosina cinasa; regulación del ciclo celular | D |
| Tumor de Wilms | *WT* | Tumor de Wilms | Regulación transcripcional | D |
| Von Hippel-Lindau | *VHL* | Carcinoma de célula renal | Regulador de la adhesión | D |
| **Sitios múltiples** | | | | |
| Complejo de Carney hereditario de célula renal | *PRKARIA* | Neoplasias testiculares; carcinoma de tiroides | Señalización AMPc | D |
| Síndrome de Cowden | *PTEN* | Carcinomas colorrectales, de mama y tiroides | Proteína fosfatasa de tirosina | D |
| Síndrome de Li-Fraumeni | *TP53* | Carcinoma de mama; sarcomas de tejido blando; tumores | Regulación transcripcional | D |
| Síndrome de Werner | *WRN* | Sarcomas de tejido blando | Reparación del ADN | R |
| Ataxia telangiectasia | *ATM* | Linfomas; leucemia | Señalización celular y reparación del ADN | R |

AMPc, 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico; *ATM,* AT mutado (gen); PTEN, homólogo de la fosfatasa y la tensina; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.
[a] D, autosómico dominante; R, autosómico recesivo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 207 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



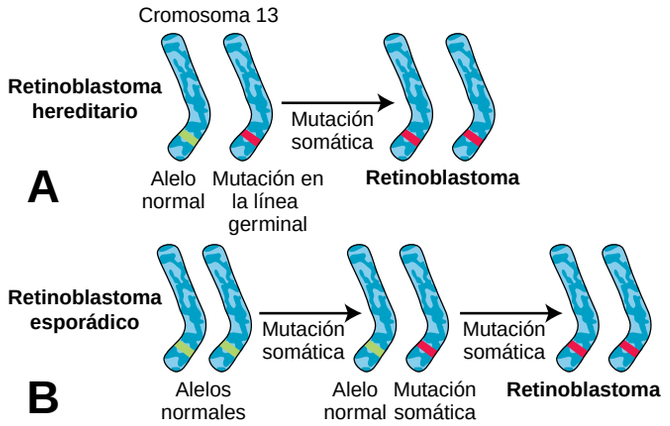



**FIGURA 5-40. Los «dos golpes» que originan el retinoblastoma. A.** Un niño con la forma hereditaria del retinoblastoma nace con una mutación en la línea germinal en un alelo del gen del retinoblastoma localizado en el brazo largo del cromosoma 13. Esta mutación no es suficiente para la tumorogénesis, pero la ausencia de dos alelos de tipo natural debilita la protección contra el desarrollo de tumores en el caso de que el alelo restante se altere. Una segunda mutación somática en la retina lleva a la inactivación del alelo funcionante del *Rb* y al desarrollo consecuente de un retinoblastoma. **B.** En casos esporádicos de retinoblastoma, el niño nace con los dos alelos normales del *Rb*. Se requieren dos mutaciones somáticas independientes para inactivar la función del gen *Rb* y permitir la aparición de un clon neoplásico.

la mutación recientemente adquirida se vuelven similarmente susceptibles de inactivación al alelo *Rb* que quedaba.

El principio, entonces, es que la presencia de un TSG con *Rb* mutante predispone eventualmente a LOH y al consiguiente desarrollo de la malignidad. Una mutación en un alelo (ya sea heredada o adquirida) facilita la expansión clonal de las células que portan una mutación en el otro alelo. Este hecho subraya una paradoja esencial de los genes supresores tumorales: incluso si un fenotipo natural es dominante, las células heterocigóticas se encuentran en alto riesgo de LOH y de convertirse en células mutantes homocigóticas, y el desarrollo tumoral es muy probable.

Mientras que *Rb* se conoce por su tumor emblemático, una mutación *Rb* heredada afecta a cada célula en el cuerpo y confiere una mayor posibilidad de desarrollar malignidades. Estos pacientes tienen un riesgo incrementado en 200 veces de desarrollar tumores mesenquimatosos en la vida adulta temprana. Asimismo, no es poco frecuente que *Rb* esté mutado en tumores esporádicos, que incluyen el 70% de casos de osteosarcoma y muchas veces carcinoma microcítico pulmonar, carcinomas de mama, vejiga y páncreas; y de otros órganos.

Se han descrito muchos tipos de mutaciones *Rb*, incluyendo mutaciones puntuales, deleciones y translocaciones. Los eventos epigenéticos, tales como la hipermetilación del promotor (v. más adelante) pueden también disminuir la expresión de *Rb* y contribuir a un fenotipo tumorogénico.

## p53, mutaciones puntuales adquiridas y mutaciones dominantes negativas

El gen *TP53* se localiza en el brazo corto del cromosoma 17, y su producto proteico, p53, está presente en prácticamente todos los tejidos normales. *TP53* está borrado o mutado en el 75% de los cánceres humanos colorrectales y frecuentemente también en carcinomas de mama, pulmón (células pequeñas), hígado, cerebro (astrocitomas) y muchos otros. *De hecho, las mutaciones de* TP53 *representan el cambio genético más habitual en el cáncer humano.* Las mutaciones inactivantes que se encuentran en el cáncer humano son en gran medida mutaciones sin sentido que perjudican la habilidad de p53 para unirse al ADN (fig. 5-41 A). Las células afectadas pueden entonces progresar a través del ciclo celular a pesar de tener ADN dañado. Mientras que en algunos tipos de cáncer los dos alelos *TP53* han sido inactivados mediante el mecanismo que se ha descrito, este no siempre es el caso. A menudo, es suficiente con un gen *TP53* mutante.

La forma activa de la proteína p53 es un homotetrámero (es decir, un compuesto de cuatro proteínas p53 individuales) (fig. 5-41 B). Para que el complejo sea funcional, los cuatro monómeros tienen que ser funcionales. Las subunidades de p53 mutada entonces pueden inactivar a todo el tetrámero (fig. 5-41 C). Cuando el producto proteico de un alelo mutante inactiva el del alelo natural, se dice que el mutante es un **negativo dominante.** Una célula que porta un alelo mutante *TP53* (p. ej., un heterocigoto) debe tener una ventaja de crecimiento sobre las células normales, y así predominar *in vivo* con un alto riesgo de entonces volverse cancerosa.

### Mecanismos adicionales en la inactivación de p53

Debido a que p53 se ha estudiado de forma exhaustiva, ya se han descubierto gran parte de los diversos mecanismos, relacionados con esta proteína, por los cuales puede inactivarse la supresión tumoral. Normalmente, la actividad de p53 se regula mediante su unión a la ligasa E3 de ubiquitina, MDM2. El complejo MDM2-p53 evita que p53 deje de funcionar y la dirige a su degradación por la vía ubiquitina-proteasoma. A su vez, MDM2 se inhibe (v. antes) al unir $p14^{ARF}$. Cualquier estímulo oncogénico (p. ej., *myc, ras)* regula hacia arriba la proteína supresora tumoral $p14^{ARF}$, que a su vez induce la fosforilación de Rb.

Algunos tipos de cáncer en los cuales los dos alelos de *p53* tienen estructuras normales pueden sobreexpresar MDM2 y, por consiguiente, aumentar la degradación de p53. Otros tumores en los que p53 está intacta no expresan $p14^{ARF}$ funcional, y así permiten la proteólisis de p53 mediada por MDM2. Como en el caso de *Rb,* ciertos productos virales del ADN en los tumores (p. ej., el virus del papiloma humano [VPH] E6; v. más adelante) se unen a p53 y promueven su degradación. Además de los numerosos lazos de retroalimentación, hay modificaciones postraduccionales (fosforilación, acetilación, etc.) transcripciones naturales antisentido, proteínas de unión y ARN reguladores pequeños. No es de sorprender, entonces, *que la mayoría de los tipos humanos de cáncer muestren mutaciones inactivantes de p53 o bien anomalías en las proteínas que regulan la actividad de p53.*

La proteína p53 dirige la detención del ciclo celular, la apoptosis y la senescencia celular, pero estas actividades sólo son parte de un complejo conglomerado de funciones de p53. Asimismo, p53 también regula las respuestas al estrés metabólico; la regulación de la autofagia y el estado redox; producción de ROS, y la promoción y limitación de la longevidad.

#### *La familia p53*

Como si se tratara de una reunión familiar en la que hay una persona más bulliciosa que las otras, la familia de proteínas tipo p53 ha sido dominada en gran medida por su miembro más conspicuo, es decir, p53. Sin embargo, hay varios relacionados importantes, como p63 y p73, además de algunas proteínas derivadas que merecen ser mencionadas. Al igual que la región del cromosoma 17 que codifica p53 a menudo muta o se borra en los distintos tipos de cáncer humano, como sucede con las regiones de los cromosomas 1 y 3 en las que residen p73 y p63, respectivamente. Si p63 y p73 están intactas, pueden compensar parcialmente la pérdida de p53. Ambas se consideran actualmente supresores tumorales por derecho, con funciones que en parte se sobreponen y que son parcialmente distintas de las de p53; p63 es un regulador transcripcional, que aumenta de manera directa los niveles de las proteínas proapotóticas, CD95 (FasR; v. cap. 1) y Bax. También es importante usar fármacos como *cis*-platino para que la quimioterapia sea efectiva.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 208 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





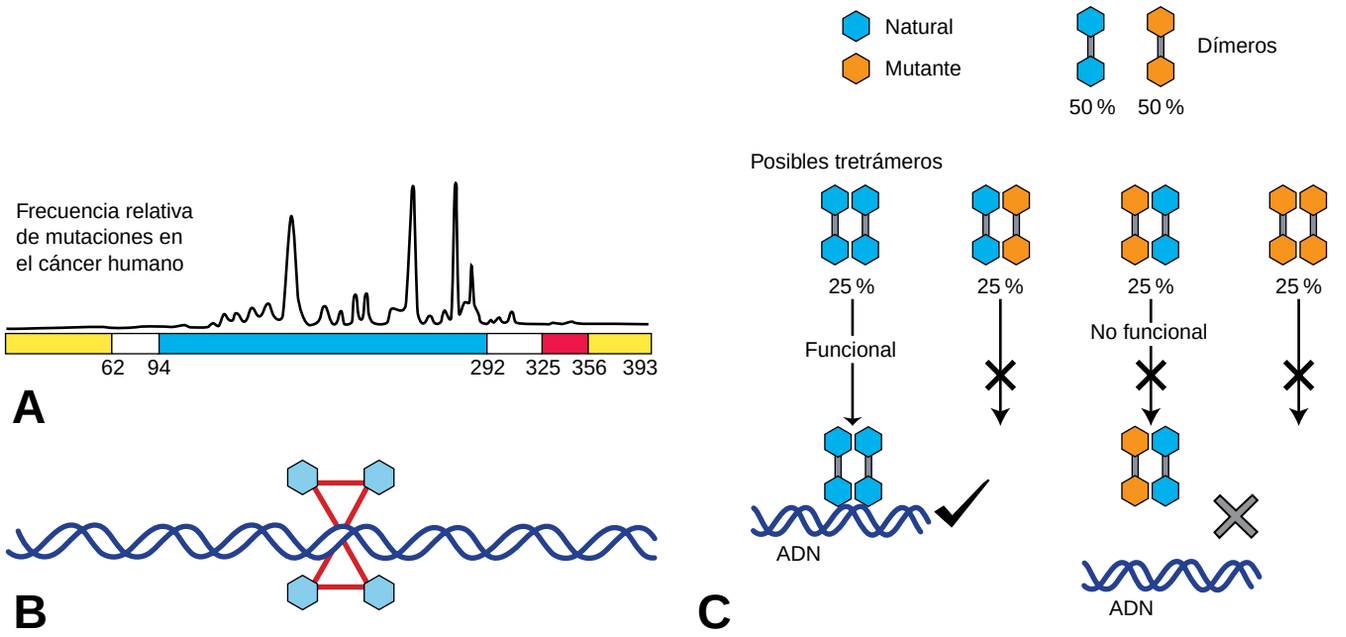



**FIGURA 5-41. Mutaciones de TP53 y estequiometría del deterioro de la función como supresor tumoral de p53. A. Locaciones y frecuencia de las mutaciones en diferentes regiones de la proteína p53.** Hay varios dominios de la proteína p53. El más grande de los dominios es el dominio de unión del ADN, que es donde la gran mayoría de las mutaciones de p53 que se conocen están ubicadas. **B. Unión de p53 al ADN.** Para regular la transcripción, p53 une al ADN como un tetrámero. El tetrámero está compuesto de dos dímeros. Cada dímero es el producto de uno de los dos alelos del gen *TP53*. **C. Consecuencias de la mutación heterocigótica en el gen *TP53*.** Si uno de los dos alelos del gen p53 es mutante, el resultado es que uno de los dímeros es completamente mutante (y por lo tanto inactivo) y el otro es natural (y por lo tanto activo). Sin embargo, como la actividad transcripcional requiere de un tetrámero totalmente funcional, y como la selección de los dímeros a un tetrámero es al azar, ¾ de los tetrámeros resultantes estarían inactivos, como se muestra. Por lo tanto, un alelo mutante de p53 inactiva ¾ partes de la actividad de p53.

Hay muchas variantes de cada una de estas proteínas. Estas pueden afectar a la protección otorgada por estas tres proteínas de diferentes maneras (v. más adelante).

### *Mutante p53 traidora*

Es interesante notar que el mal comportamiento de las moléculas p53 mutantes se extiende más allá de la simple inactivación de la función de p53 como supresor tumoral. La proteína aberrante también funciona como oncogen, y modula la transcripción de los genes. Además, p53 mutante protege a las células de la apoptosis, activa citocinas proinflamatorias y moduladores de matriz extracelular. Bloquea la protección mediada por ATM (v. antes) contra las roturas del ADN de cadena doble. Un denominador común que subyace a los efectos de p53 mutante es su estimulación propagada de genes involucrados en la proliferación celular. Más aún, p53 mutante activa mecanismos celulares que son responsables de la resistencia a los fármacos quimioterapéuticos. En muchos casos, incluso en tumores del sistema hematopoyético, mama, vejiga urinaria y cabeza y cuello, la proteína p53 mutante se asocia con un peor pronóstico. A lo largo de estas líneas, debe notarse que algunas variantes de empalme de p53 y p73, en particular aquellas que no tienen los dominios N-terminales, parecen inhibir aspectos de sus actividades como supresores tumorales y actuar en parte como oncogenes.

## Translocación a sitios frágiles

El genoma humano contiene un número de **sitios frágiles (SF) habituales** más o menos compartidos universalmente, con estructuras excesivamente inestables (pequeños porcentajes, 5 % o menos, de la población también posee sitios frágiles poco comunes propensos a la misma fragilidad). En estos sitios a menudo ocurren, de manera desmesurada, amplificaciones de los genes, translocaciones de los cromosomas, intercambios entre las cromátidas hermanas, deleciones y otros tipos de malfuncionamientos cromosómicos. Esta inestabilidad puede estar implicada en el desarrollo tumoral a través de la pérdida resultante de la integridad de TSG.

El SF habitual más activo se conoce como FRA3B, y las deleciones y translocaciones que ahí ocurren están asociadas con muchas malignidades humanas, que incluyen tumores sólidos y leucemias. Un gen que a menudo se inactiva o borra en ese escenario es el supresor tumoral **FHIT (tríada de histidina frágil).** Codifica una proteína que escinde ciertos nucleótidos en monofosfato de adenosina (AMP) y difosfato de adenosina (ADP), pero no está claro el nivel de relación entre su actividad como supresor tumoral y su función enzimática. A diferencia de la mayoría de los supresores tumorales, excepto APC, la proteína FHIT no une ADN. Más bien, mejora (como APC) el ensamblado de microtubos. También se cree que promueve la apoptosis mediante la activación de caspasa 8 (v. cap. 1). La falta de expresión de *FHIT* está asociada con una resistencia mayor a la apoptosis. Las alteraciones de FRA3B son especialmente comunes en los tipos de cáncer humano que se asocian con carcinógenos ambientales.

Otros supresores tumorales importantes que a menudo se inactivan durante las alteraciones genómicas que involucran SF habituales incluyen a Wwox, Parkina y caveolina-1. El gen que codifica Wwox abarca el SF habitual FRA16D. Wwox es importante en la regulación del crecimiento y en algunas formas de apoptosis. Los niveles de esta proteína se ven reducidos en la mayoría de las malignidades humanas. La parkina, una ligasa E3 ubiquitina, juega un papel importante en la autofagia (v. más adelante y cap. 1) y a menudo se pierde en ciertos tumores sólidos. La **caveolina 1** es uno de dos supresores tumorales (el otro es la testina) localizados en FRA7G. Las caveolinas regulan varias funciones celulares, incluyendo la transducción de la señal. Este sitio a menudo se pierde en varios tipos de cáncer humano, tanto en tumores sólidos como hematopoyéticos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 209 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



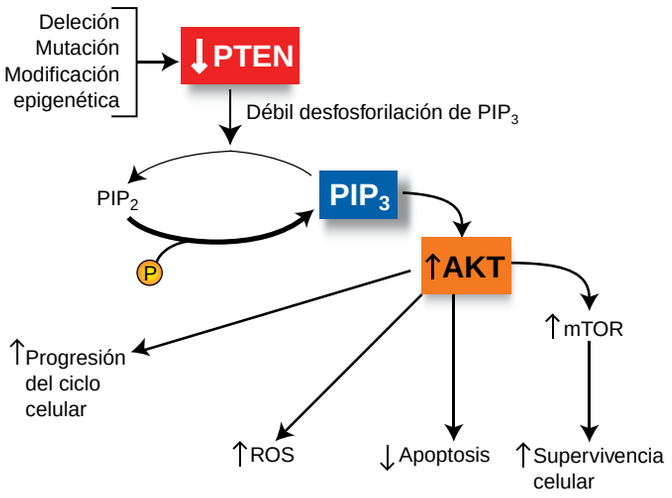



**FIGURA 5-42. Consecuencias de la disminución de PTEN.** Si la actividad del PTEN está disminuida por una mutación o por medios epigenéticos, el PIP3 se acumula, lo que activa a Akt, un intermediario de la señalización central. En consecuencia, p27, Bad y FOXO no son activados, lo que activa la progresión del ciclo celular y la reducción de la apoptosis. Al mismo tiempo, la activación de mTOR estimula la supervivencia celular. En consecuencia, la pérdida de actividad de PTEN facilita el desarrollo de la proliferación celular descontrolada y el cáncer.

## Niveles alterados de las proteínas supresoras de tumor o de su actividad

Sería fascinante comprender la pérdida de la supresión tumoral efectiva básicamente como una alteración de la estructura TSG, o LOH, como se ha explicado, aunque también sería incorrecto. Para algunos supresores tumorales importantes, el parámetro crítico es el nivel de actividad de los supresores tumorales. La presencia o ausencia de mutaciones sería importante solo en la medida en que determina el nivel de proteínas. Un supresor tumoral de este tipo es PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina detectada en el cromosoma 10).

### Función de PTEN

PTEN es una fosfatasa que desfosforila tanto proteínas como lípidos. Regula las muchas señales que conectan señales detonadas por factores de crecimiento de receptores en la superficie de la célula con factores nucleares de transcripción que median muchas funciones celulares. PTEN desfosforila al intermediario de señalización PIP3, altamente activo, a su forma inactiva 3,4-bisfosfato (PIP2). Al hacer esto, PTEN inhibe la vía AKT-mTOR (figs. 5-38 y 5-42). De igual manera, PTEN y p53 interactúan físicamente y se regulan una a la otra. p53 puede necesitar PTEN para funcionar y la protege de la degradación mediada por MDM2. En general, en virtud tanto de sus actividades como lípido-fosfatasa, la proteína PTEN es crítica para la respuesta al daño del ADN, apoptosis, regulación de la progresión del ciclo celular, mantenimiento de la polaridad epitelial y la inhibición de EMT. También regula el metabolismo celular, para limitar la glucólisis, al contrario de la fosforilación oxidativa (v. adelante).

La proteína PTEN normalmente se mantiene en una concentración estable y alta. Es por esto, que cualquier cosa que cambie los niveles de proteína PTEN, aunque sea ligeramente, ya sea la inactivación de uno o ambos alelos, actividad del promotor alterada, o cualquier otro cambio epigenético o postraduccional, puede bajar la concentración de la proteína a un punto en el que no puede modular los niveles de PIP3 de manera efectiva. La actividad disminuida de PTEN permite que PIP3 se acumule y active constitutivamente una variedad de vías de señalización involucradas en la proliferación celular y en la supervivencia, que son clave en el desarrollo del cáncer.

### Alteraciones en los niveles y funciones de PTEN

En los distintos tipos de cáncer humano, el segundo gen que más a menudo presenta mutaciones, después de p53, es PTEN. Sin embargo, la clave de su actividad como supresor tumoral es el nivel de actividad que mantiene. Las disminuciones de la actividad de PTEN, aunque sean pequeñas, pueden permitir que se desarrollen los tumores.

Hay muchos mecanismos y puntos en la vía de los genes hacia la actividad PTEN funcional, cuyos niveles de actividad están sujetos a la regulación hacia arriba, o, principalmente, hacia abajo (fig. 5-43):

- **Regulación de la transcripción:** se conocen diversos mecanismos epigenéticos (v. más adelante) que reducen los nive-

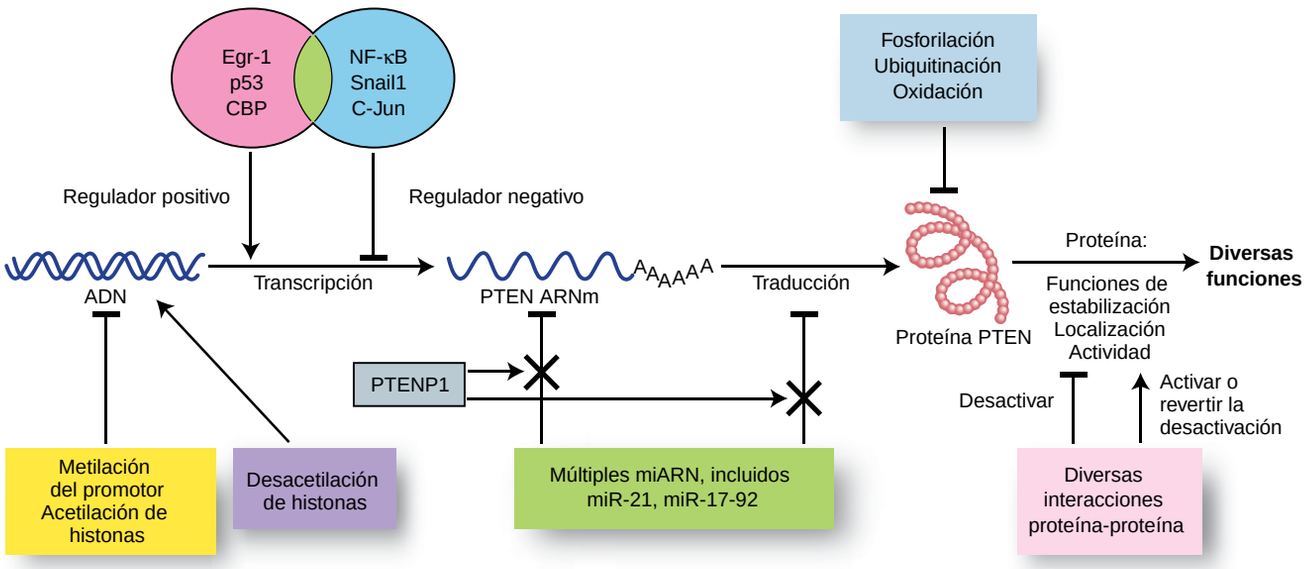



**FIGURA 5-43. Regulación de los niveles de expresión de PTEN y su actividad.** PTEN es un regulador fundamental de muchas actividades celulares involucradas en la oncogénesis (fig. 5-42). Los niveles de la expresión y actividad de PTEN son cruciales para la homeostasis celular. PTEN puede regularse mediante múltiples mecanismos, como se ilustra aquí. Desde la transcripción alterada hasta la estabilidad de ARN mensajero (ARNm) y las modificaciones proteicas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 210 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





les de transcripción del gen *PTEN*. Entre ellos se incluyen estructuras alteradas de histonas y metilación de ADN promotor. Las concentraciones de proteínas que aumentan o disminuyen la actividad promotora también son importantes.

- **miARN:** los micro-ARN (v. más adelante) unen principalmente la región no traducida de 3′ de la transcripción PTEN y pueden provocar la degradación de ARNm, o pueden evitar su traducción.
- **Transcripciones de seudogenes que funcionan como señuelos:** un gen, denominado *PTENP1*, que no codifica como proteína, produce un ARN no traducido que se parece mucho al ARNm de PTEN. Su transcripción es representativa de una clase de transcripciones conocidas como **ARN endógenos competitivos** (ceARN). La homología secuencial entre el ceARN del PTENP1 y el ARNm de PTEN le permite a este último unirse con miARN que de otra manera harían diana e inhibirían las transcripciones de PTEN. La importancia de este señuelo en la supresión tumoral se ilustra por el hecho de que el gen *PTENP1* a menudo se pierde en algunos tipos de cáncer humano, lo que provoca que disminuyan los niveles de proteína PTEN en ese tipo de tumores.
- **Modificaciones de las proteínas:** las modificaciones postranduccionales de la proteína PTEN que se conocen la pueden inactivar (acetilación, oxidación), señalarla para su degradación (poliubiquitinación), dirigirla a sitios subcelulares donde su actividad es particularmente necesaria (monoubiquitinación) o modificaciones inactivantes inversas (p. ej., SIRT1 desacetila PTEN).

Esta intrincación y diversidad de sistemas que controlan cantidades de proteína PTEN activa mantienen su funcionalidad en tejidos normales con tolerancias muy estrechas. Los datos sugieren que una disminución de solamente el 20% en los niveles de PTEN contribuye a la oncogénesis. En este contexto, algunos tejidos (p. ej., endometrio, hematopoyético) son más susceptibles que otros (p. ej., próstata) a la tumorogénesis cuando la actividad de PTEN se reduce ligeramente. Estas observaciones subrayan dos hechos importantes: *1)* pérdida de la función protectora del tumor que puede ocurrir cuando los niveles de una proteína supresora de tumores se reducen en tan solo un 20%, en la ausencia de una mutación inactivante en el mismo TSG, y *2)* los diferentes tejidos varían mucho en su susceptibilidad (v. más adelante) a los estímulos oncogénicos, ya sea que se trate de supresión tumoral disminuida o de promoción tumoral aumentada.

PTEN no es la única proteína para la cual aplican estas conclusiones. La protección otorgada por varios supresores tumorales, como son las proteínas de susceptibilidad al cáncer de mama BRCA1 y BRCA2, se perjudica cuando un alelo muta y el otro sigue activo y, por lo tanto, no requiere LOH necesariamente.

## Efectos de las formas alternativas o aberrantes de los supresores tumorales

### Mecanismos

Un solo gen puede codificar muchas proteínas, independientemente de las alteraciones en la estructura del ADN. Entre los más importantes de estos están los empalmes alternos y las actividades de múltiples promotores (fig. 5-44, partes 1 y 2). Se sabe que alrededor del 95% de los genes humanos con exones múltiples se empalman de muchas maneras, y generan proteínas de diferentes tamaños, que a menudo contienen diferentes secuencias de aminoácidos y tienen diversas funciones.

En la figura 5-44 (partes 3 y 4) se muestran dos aspectos característicos importantes de los empalmes alternativos. Lo que importa aquí es que la misma secuencia genómica del ADN es responsable de generar múltiples variantes de una proteína individual. Los sitios de los empalmes alternativos entre donante y aceptante pueden provocar la producción de una proteína total o parcialmente diferente, dependiendo de si el empalme resultante está en cuadro o no, comparado con la transcripción original «clásica» y su proteína derivada.

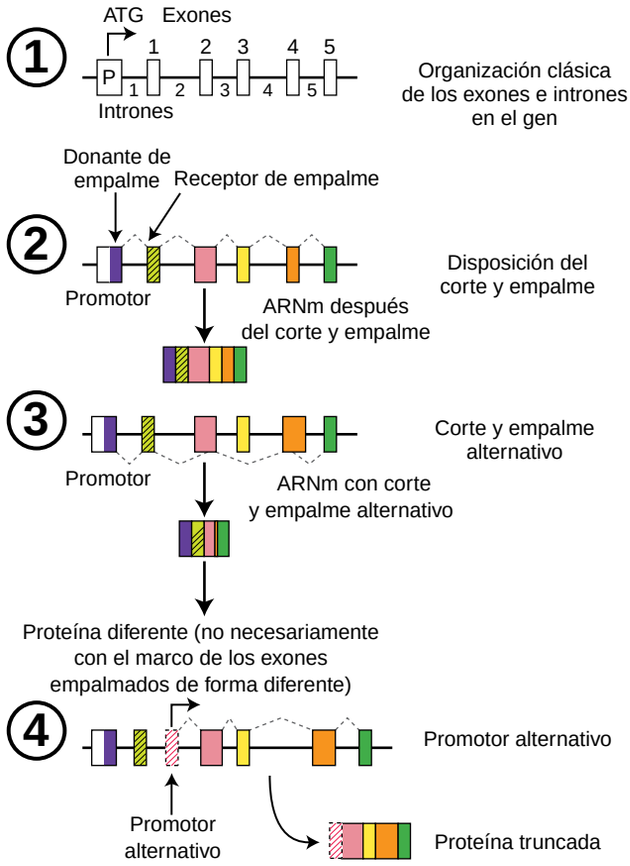



**FIGURA 5-44. Cómo afecta el corte y empalme alternativo a los productos génicos y sus actividades.** El corte y empalme de ARN es un mecanismo importante que controla la actividad génica. **1.** Se muestra la organización de los exones y los intrones en un gen hipotético. **2.** El ARN transcrito sufre el corte y empalme, es decir, un sitio «donante» de empalme en el extremo 3′ de un exón está ligado a un sitio «receptor» de empalme en el extremo 5′ del siguiente exón, con el ARN correspondiente al intrón que interviene eliminado. El resultado es un ARN mensajero (ARNm) que es exportado del núcleo para ser traducido en los ribosomas. **3.** Sin embargo, pueden existir sitios alternativos donantes y receptores de empalme en diferentes puntos con varios exones, de manera que se puede generar un ARNm totalmente diferente. La proteína resultante puede tener una secuencia con homología variable a la proteína producida en 2, dependiendo si los sitios alternativos de empalme originan un ARNm con marco correspondiente o no con el original. **4.** Otra estrategia para generar una proteína diferente a partir del mismo gen son los promotores alternativos. En este caso, un promotor diferente del promotor en 2 regula la activación de la transcripción, y esta comienza en un sitio completamente diferente en la secuencia de ADN. El resultado puede ser una proteína parcial, una proteína que sufre el corte y empalme de forma diferente de la original (en 2) y, en consecuencia, posiblemente es completamente diferente o alguna variación de la misma.

De manera alternativa, la transcripción puede iniciarse desde un segundo promotor (a menudo designado como P2). Esto puede producir una proteína homóloga a la «proteína clásica», pero truncada en su amino terminal. Estas variantes amino terminales a menudo se designan como ΔN. Por supuesto, estos dos mecanismos pueden operar en serie para producir un arreglo de proteínas variantes de distintos tamaños, composiciones y grados de homologación.

Los factores que determinan cómo ocurren los empalmes, los sitios que son posibles donantes y aceptantes y demás, son muy

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 211 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



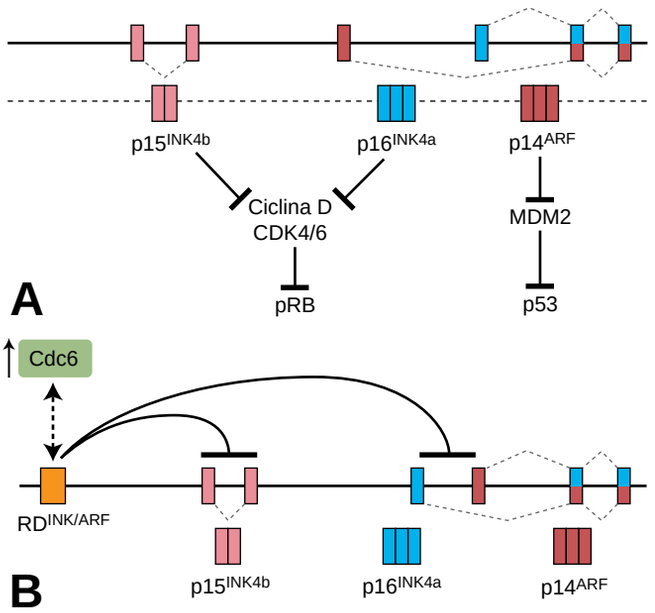



**FIGURA 5-45. Múltiples supresores tumorales de un locus. A. Organización del locus INK/ARF.** Este gen codifica tres importantes y diferentes supresores tumorales, como se muestra. $p15^{INK4b}$ y $p16^{INK4a}$ son ambos reguladores críticos de las ciclinas y cinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. p15 se transcribe por separado de p16. Sin embargo, las secuencias codificadoras p16 y $p14^{ARF}$ (ARF representa el marco alternativo de lectura) se superponen. Debido al corte y empalme alternativo (fig. 5-44) sus secuencias de codificación son totalmente diferentes. Las funciones de p16 y p14 también son distintas, como se muestra. **B.** El área $RD^{INK/ARF}$ representa una región de 5′ de la transcripción de los sitios de inicio que es el objetivo para la transcripción silenciadora Cdc6 mediante todas estas proteínas. Los tres supresores tumorales son silenciados por Cdc6, sin embargo, mientras cdc6 se une al promotor de p15 y recluta histona desacetilasas a todo el complejo de genes, lo que inhibe la transcripción de los tres supresores tumorales.

complejos. Involucran muchas moléculas participantes. Algunos de ellos son específicos del tejido, de modo que las diferentes alternativas de ARNm y las proteínas variantes resultantes pueden ser disímiles en diferentes tipos de células o de tejidos.

### Corte y empalme alternativo, supresión tumoral e interferencia con la supresión tumoral

El empalme alternativo, etc., son importantes en la generación de determinadas proteínas supresoras de tumores, en la determinación de su capacidad para proteger contra el cáncer y la propagación del cáncer, en la regulación de la supresión tumoral y en el escape de la supresión tumoral.

***El locus ARF-INK4.*** Uno de los errores más impresionantes de la naturaleza fue haber concentrado tres importantes (y varios otros de menor importancia) supresores tumorales en el mismo locus (fig. 5-45 A). Esto les confiere a todos, de forma simultánea, la susceptibilidad a la eliminación con un simple evento. Lo que es peor, estos supresores tumorales pueden ser apagados por una sola interacción entre una proteína represora y un área específica en el complejo de genes. Así, $p14^{ARF}$, $p15^{INK4b}$ y $p16^{INK4a}$ (v. antes) están todos codificados en el cromosoma 9p21. La pérdida de este locus es muy habitual en los cánceres humanos y conduce a la desregulación del control del ciclo celular relacionada con el Rb y la inhibición excesiva de p53 (fig. 5-45 A).

Las transcripciones supresoras de tumores están impulsadas por diferentes promotores, $p15^{INK4b}$ está antes de los otros. Sin embargo, algunos de los exones de $p14^{ARF}$ y $p16^{INK4a}$ son compartidos (fig. 5-45 A). La codificación de la secuencias compartida está en diferentes cuadros de lectura, sin embargo, de manera que las dos proteínas no tienen homología de la secuencia.

A pesar de tener diferentes promotores, estos tres marcos abiertos de lectura comparten un sitio represor común y pueden extinguir simultáneamente la expresión de los tres supresores de tumores críticos. La proteína Cdc6 se une a un sitio represor común y puede extinguir simultáneamente la expresión de tres supresores importantes.

Un mecanismo adicional de supresión tumoral es ejemplificado en este locus, el **ARN largo no codificante** (lncARN; v. a continuación). Un importante lncARN, denominado *ANRIL*, suprime la expresión de $p15^{INK4b}$ y es particularmente importante en algunas leucemias y cánceres prostáticos.

***p53 y relacionados.*** Como se ha mencionado anteriormente, p53 es el miembro más prominente de una familia de supresores de tumores con diversas funciones. Todas ellas son transcripciones activadoras y supresoras, que inhiben uno o más atributos de cánceres (v. arriba). Como p53, p63 y p73 están activas en este modo como homotetrámeros. Sin embargo, la historia de p53/p63/p73 es más compleja que eso. Cada uno de estos genes da lugar a múltiples transcripciones, para lo cual se han identificado funciones diversas, a veces antagónicas.

Las mejores entendidas de estas variantes acortan las transcripciones, generadas por corte y empalme alternativo y/o diferentes promotores internos. Estas variantes de ARN codifican para proteínas que carecen de una cantidad variable de proteínas de longitud completa. Formas deficientes de transcripcion de cada familia son conocidas: ΔNp53, ΔNp63, ΔNp73. Muchas variantes designadas con α, β, etc., también son conocidas. Estas variantes ΔN y de empalme pueden oligomerizar con las proteínas de longitud completa para formar tetrámeros transcripcionalmente inactivos. Además, estas variantes, especialmente las variantes ΔN pueden ligar con normalidad los promotores activados por las proteínas de longitud completa (p. ej., proteínas proapoptóticas, como Bax, Puma) y bloquear acceso a estos promotores (fig. 5-46). La presencia de múltiples promotores adicionales y muchas variantes de empalme para cada proteína complica más las cosas.

Sin embargo, las proporciones de longitud completa variantes ΔN son estrictamente reguladas en tejidos normales. Aunque los genes de p63 y p73 no suelen encontrarse mutados en cánceres, las formas ΔN de los miembros de la familia de p53 están sobreregulados —o ΔN:proporciones de longitud completa al-

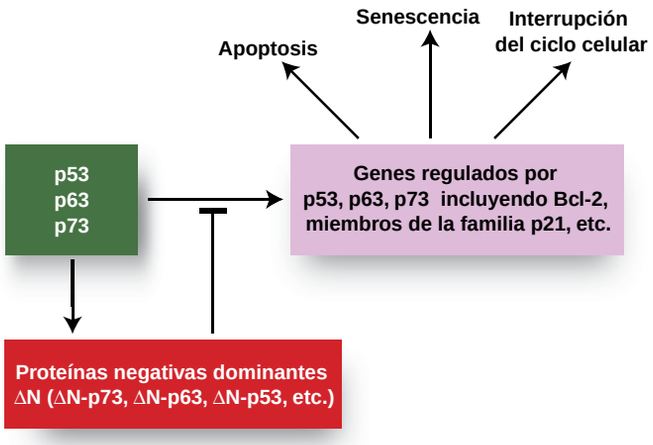



**FIGURA 5-46. Isoformas de los miembros de la familia p53 y sus interacciones.** Todos los miembros de la familia de las proteínas supresoras de tumores p53 tienen isoformas alternativas eliminadas en sus extremos amino terminales (ΔN), que actúan como proteínas dominantes negativas, e impiden la transcripción y otras actividades de la longitud total de las p53, p63 y p73.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 212 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





teradas— en muchos tumores. Por ejemplo, el predominio de ΔNp63 está asociado con una pobre respuesta con ciertas quimioterapias que tiene como objetivo el ADN y puede dar una prognosis desfavorable.

Por lo tanto, compleja como es, la disponibilidad de transcripciones alternativas, y las variantes resultantes o proteínas diferentes, codificadas por el mismo locus, representan medios importantes por los cuales los cánceres pueden evadir mecanismos de supresión de tumores.

## SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIOS

Los síndromes de cáncer atribuidos a mutaciones heredadas representan sólo el 1% de los cánceres. Estas mutaciones involucran principalmente supresores de tumores y genes de reparación de ADN. Como se ha discutido anteriormente para *Rb*, la herencia de un solo alelo mutado de un gen supresor de tumores resulta en un estado heterocigoto y alto riesgo de LOH (p. ej., la inactivación del alelo normal). Lo que se hereda en este entorno es un alto grado de susceptibilidad a desarrollar cáncer. Aunque el genotipo de la línea germinal de estas personas es heterocigoto, ambos alelos supresores de tumores se inactivan en los tumores que se desarrollan en estos individuos.

Los tumores hereditarios pueden dividirse arbitrariamente en tres categorías:

1. Tumores malignos hereditarios (p. ej., Rb, WT y muchos tumores endocrinos).
2. Tumores hereditarios que permanecen benignos o tienen un potencial maligno (p. ej., APC).
3. Síndromes hereditarios relacionados con un alto riesgo de tumores malignos (p. ej., síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia).

Estos síndromes resaltan las actividades supresoras de tumor y los genes que los ocasionan. Sin embargo, muchos síndromes hereditarios implican un espectro diferente de tumores que la importancia del gen(es) mutado podría sugerir. Por ejemplo, el PTEN disminuido es muy habitual en muchos tumores malignos (v. más adelante), pero la pérdida de la línea germinal de PTEN (síndrome de Cowden) se asocia principalmente con hamartomas benignos.

La mayoría de estas afecciones se describen con detalle en los capítulos relacionados con órganos específicos, y en la tabla 5-6 se presentan algunos ejemplos seleccionados.

Algunos trastornos, denominados **facomatosis** (p. ej., esclerosis tuberosa o neurofibromatosis), son difíciles de clasificar. Tienen características congénitas y neoplásicas. Los tumores relacionados con estos síndromes incluyen con más frecuencia al sistema nervioso.

Solo una pequeña proporción de todos los cánceres muestran una herencia mendeliana, pero sin lugar a dudas, ciertas enfermedades malignas tienden a darse en familias. Para muchos tumores, otros miembros de familia de una persona afectada tienen dos o tres veces mayor riesgo de desarrollar ese tipo de cáncer. Esta predisposición es particularmente marcada en los cánceres de mama y colon, pero también se ejemplifica en la interacción entre la herencia y el ambiente. Así, los fumadores estrechamente relacionados con una persona afectada con cáncer pulmonar tienen un riesgo más alto de desarrollar cáncer pulmonar que los fumadores sin este antecedente familiar.

### La especificidad de los órganos en los síndromes de cáncer hereditario

Muchas de las mutaciones de la línea germinal citadas anteriormente (p. ej., los genes *BRCA1* o *VHL*) dan lugar a síndromes tumorales específicos. Sin embargo, no queda claro por qué alteraciones en ciertos genes tienden a afectar algunos órganos, pero no otros. Por lo tanto, la importancia de los genes BRCA1 en la reparación del ADN en las pausas de doble filamento está bien establecida, pero no es claro por qué las mutaciones en la línea germinal *BRCA1* conducen principalmente a los cánceres de mama y de ovario y no otro tipo de cánceres, y por qué las mujeres son profundamente afectadas, comparado con los hombres.

## MECANISMOS EPIGENÉTICOS Y CÁNCER

Los cambios estructurales en los códigos de secuencias de los genes, cuyo estudio se denomina **genómica,** son determinantes importantes del desarrollo de cáncer. Sin embargo, ha quedado claro que la tumorogénesis y la supresión de tumores no pueden entenderse únicamente en términos de cambios en la secuencia de ADN que conducen bien a proteínas disfuncionales o a la pérdida de proteínas. Más bien, la regulación de la cantidad completa de proteínas en las células influye en el comportamiento de las células al menos tan profundamente como las secuencias de ADN que codifican esas proteínas. La **epigenética** es el término general para los mecanismos que controlan la expresión genética, con independencia de las secuencias base de ADN.

Los mecanismos epigenéticos más importantes involucrados en la neoplasia para suprimir el desarrollo de tumores, para facilitarlo o ambos, se enumeran en la tabla 5-7. Algunos ya se han mencionado anteriormente. Todos constituyen procesos psicológicos que son partes obligatorias del equilibrio celular normal. *Es cuando estos procesos van mal cuando se desarrollan los problemas, incluido el cáncer. De este modo, ninguna modalidad individual es necesariamente promotora de cáncer, o supresora, pero puede actuar tanto para inhibir el desarrollo de tumores como al contrario. El resultado final dependerá de los genes específicos involucrados y de cómo son afectados.* Estos mecanismos interactúan entre sí, por lo que los efectos de uno pueden participar de otros.

### La metilación del ADN en CpGs regula la actividad del promotor

La cantidad de proteína en una célula puede ser tan importante como la estructura de la proteína determinada que tan efectivamente repara ADN o restringe la proliferación celular. El nivel de transcripción de un gen está entre los determinantes más básicos de cuánta proteína es producida. La transcripción, a su vez, depende en la actividad del promotor. Los promotores de muchos genes contienen concentración desproporcionada de CpG dinucleótidos, denominados «**Islas CpG**» (la *p* representa el enlace interbase fosfodiéster). Estas islas son distribuidas de forma no homogénea en el genoma. Predominan en las regiones

**TABLA 5-7**

**PRINCIPALES MECANISMOS DE REGULACIÓN EPIGENÉTICA QUE AFECTAN A LA ONCOGÉNESIS**

| Mecanismo | Ejemplo |
|---|---|
| Modificaciones covalentes del ADN | Metilación CpG |
| Modificaciones covalentes de histonas | Acetilación |
| Reestructuración/reposición de nucleosomas | Incorporación de variantes de histona |
| ARN cortos no codificantes | Micro-ARN |
| ARN largos no codificantes | Transcripción de seudogenes |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 213 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



del promotor de muchos genes y en secuencias repetitivas de ADN, particularmente elementos extrapolables (v. a continuación).

*Hipermetilación del ADN*. Este trabajo lo lleva a cabo una familia de enzimas denominadas ADN-metiltransferasas (DNMT, *DNA methyl transferases*). Las DNMT, especialmente DNMT3A, son reclutadas en parte por las histonas modificadas (v. más adelante) a las Islas de CpG para ser metiladas. La metilación de las citosinas en CpG promotoras generalmente silencia el gen inmediatamente debajo. Esto ocurre porque la metilación CpG previene factores de transcripción que ligan al promotor y porque la metilación puede reclutar transcripciones supresoras al sitio. En muchos cánceres la metilación inactiva actividad TSG y suele ser más habitual como medio por el que los tumores evaden la supresión de mutaciones TSG. Algunos genes, especialmente $p15^{INK4b}$, FHIT y BRCA1 (v. antes), son altamente susceptibles a subregulación por la metilación del promotor. La metilación CpG también puede complementar la mutacion, para complementar la inactivación de ambos pares de alelos TSG. Así, si un alelo del gen *MLH1* de desajuste de reparación del ADN muta a un cáncer de colon, es probable el otro que sea inactivado por la metilación del promotor.

Hay que señalar que los patrones de metilacion del ADN no son transmitidos automáticamente a ambas celulas hijas después de la mitosis. Una enzima especial, DNMT1, es responsable por perpetuar la paternidad de los patrones de metilación celular del ADN a la progenie mitótica. Esta enzima se pierde o altera en algunos tumores.

*Hipometilación:* de promedio, el ADN de la mayoría de las células cancerosas es hipermetilado, comparado con sus contrapartes de tejido normal. Esto ocurre en secuencias repetitivas de ADN, así como en los exones e intrones de genes de la proteína codificada. La extensión de la hipometilacion de ADN puede aumentar como los avances de la oncogénesis de una proliferación benigna hacia un tumor maligno. La submetilacion desestabiliza la estructura de ADN y favorece la recombinación durante la mitosis, que conduce a un aumento de eliminaciones, desplazamientos, reordenación cromosómica y aneuploidia, que contribuyen a la progresión maligna. Secuencias transportables de ADN son particularmente propensas a sufrir desplazamiento cuando están hipermetiladas. La disminución de la metilación en genes asociados con la proliferación de células puede aumentar la transcripción de dichos genes. El mismo principio se aplica a los virus de tumores humanos latentes (p. ej., VPH o virus de Epstein-Barr), hipometilacion que puede llevar al desarrollo de tumores.

## Mecanismos de metilación y desmetilación

Aunque parezca sencillo, la realidad es siempre más compleja. De hecho, a pesar de que en general los tumores pueden beneficiarse de la hipometilacion, los niveles de metilación CpG pueden variar considerablemente de un gen al que le sigue. Algunos promotores de genes están hipermetilados (con frecuencia TSG) mientras que otros, como los oncogenes, secuencias de transposición y otros tramos repetitivos de ADN, son propensos a ser metilados.

También puede producirse desmetilación, aunque tiende a ser más compleja y puede involucrar reacciones no enzimáticas (v. a continuación), aumento de la oxidación y eliminación de las citosinas afectadas por las vías de reparación al daño del ADN.

Las DNMT tampoco son inmunes a los tumores relacionados con la inestabilidad genómica. Las mutaciones en DNMT3A son importantes para permitir que los blastocitos hematopoyéticos leucémicos proliferen, y por lo tanto también se asocian con un pronóstico desfavorable. Así, *la alteración básica es la* ***metilación aberrante*** *y ocurre en un sitio específico. Los patrones de la metilación CpG en cada tumor y en cada gen son diferentes.*

## Los micro-ARN pueden actuar como oncogenes y como supresores tumorales

No hace mucho tiempo, los investigadores notaron que un área específica en la leucemia linfocítica B (v. cap. 26) tenía tendencia a ser interrumpida, pero la región afectada no codificaba para ninguna proteína conocida. En análisis más detallados, determinaron que el gen alterado codificaba no una proteína sino una pequeña especie de ARN que actuaba como supresor de tumor. La pérdida de aquel miARN supresor de tumor estaba asociada al desarrollo de ese tipo de leucemia. Desde entonces, ya se han descubierto más de 1000 miARN. Y se ha conectado a muchos de ellos con funciones relacionadas con la neoplasia (tabla 5-8).

**TABLA 5-8**

**EJEMPLOS DE MICRO-ARN (miARN) QUE ACTUÁN COMO ONCOGENES, SUPRESORES TUMORALES O AMBOS, Y TIPOS TUMORALES EN LOS QUE DESPLIEGAN DICHAS ACTIVIDADES**

| miARN oncogénicos | | miARN supresores de tumores | | miARN que actúan como supresores y oncogenes | |
|---|---|---|---|---|---|
| **miARN** | **Órgano** | **miARN** | **Órgano** | **miARN** | **Órgano** |
| miR-21 | Mama, LLC, colorrectal, esófago, glioblastoma, hígado, pulmón, páncreas, próstata | miR-143 | Mama, LLC, colorrectal, pulmón, próstata | Grupo miR-23 | Vejiga (o), mama (o), LLC (o), próstata (s) |
| miR-23 | Vejiga, mama, LLC | Grupo let-7 [a] | LLA, mama, LLC, colorrectal, pulmón, páncreas | Grupo miR-23 | Vejiga (o), mama (o), LLC (o), próstata (s) |
| miR-221 | LMA, vejiga, LLC, glioblastoma, hígado, páncreas, próstata, tiroides | miR-145 | Vejiga, mama, colorrectal, pulmón, ovario, próstata | Grupo miR-181 | LLA (o), LMA (s), mama (o), LLC (s), glioblastoma (s), páncreas (o), próstata (o), tiroides (o) |
| Agrupación miR-17-92 [b] | LLA, LMC, colorrectal, pulmón, ovario | | | Grupo miR-125 | LLA (o, s), LMA (o), mama (s), glioblastoma (s), hígado (s), ovario (s), páncreas (o), próstata (s), tiroides (s) |

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mieloblástica aguda; LMC, leucemia mieloide crónica.
[a] El grupo let-7 incluye a let-7-a-a1 hasta -a3, -b hasta -g, -i y miR-98.
[b] La agrupación miR17-92 incluye al homólogo estructural miRs 17-3p, 17-5p, 18a, 19a, 19b-1, 20a y 92a-1.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 214 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





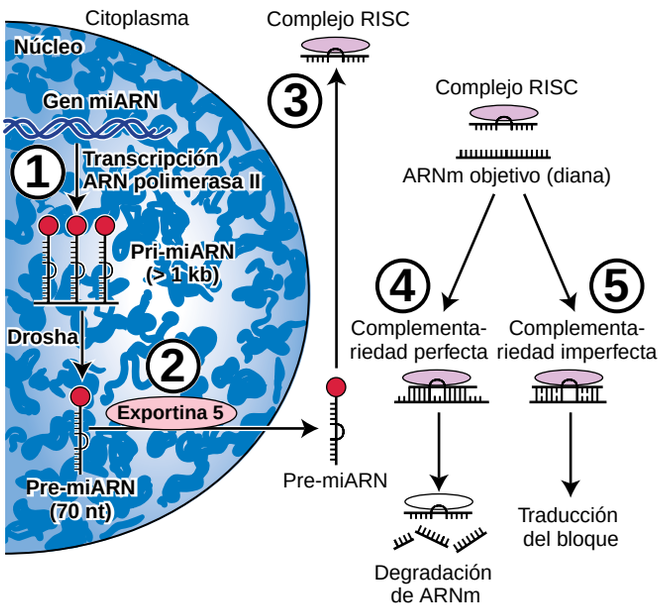



**FIGURA 5-47. Producción, modificación y actividades de micro-ARN (miARN). 1.** La mayor parte de miARN son transcritos por ARN polimerasa II, la misma enzima que transcribe al ARN mensajero para la producción de proteína. **2.** Sin embargo, la transcripción original, que representa más de 1 kb de longitud, es procesada por una enzima, Drosha, hacia una forma más corta, denominada pre-miARN. **3.** Esta forma es exportada desde el núcleo. En el citosol, se une a un complejo silenciador inducido por ARN (RISC), donde el pre-miARN se adapta aun más al miARN final por una enzima denominada Dicer. Un miembro de este complejo, una proteína llamada Argonauta o Ago, puede escindir los ARNm específicos. La naturaleza del efecto de miARN depende de la extensión de la complementariedad con un ARNm específico. **4.** Si los nucleótidos 2-8 de la miARM se alinean perfectamente con la región 3′ sin traducir de un objetivo, el objetivo es digerido y degradado. **5.** Si, por otro lado, la complementariedad es imperfecta, miARN inhibe la traducción del miARN objetivo.

## Generación y acciones de miARN

Los micro-ARN pueden estar codificados en cualquier lugar en el genoma: ADN intergénico, intrones, extrones, regiones 3′ no traducidas (RNT), etc. Son usualmente transcritas por polimerasa II (pol II) de ARN, la misma enzima que transcribe genes de proteína codificada. Los transcritos que eventualmente se convertirán en miARN suelen ser largos (>1 kb). Estos son procesados en los precursores miARN de más o menos 70 bases de largo, los cuales son exportados (fig. 5-47) al citosol. Ahí, son procesados aún más e incorporados como cadenas simples aproximadamente de 22 bases de largo en un complejo silenciador inducido por ARN **(RISC).** RISC incluye una enzima (Argonauta, o Ago) que puede escindir ARNm objetivo.

Si la secuencia de reconocimiento (bases 2-8) de un miARN coincide con un ARNm (normalmente la 3′ RNT) perfectamente o casi perfectamente, Ago puede degradar la transcripción específica. Si la complementariedad de miARN para un ARNm es imperfecta, la definición de esta última es bloqueada sin degradar el objetivo. Los miARN son heterogéneos, y cualquier miARN puede regular muchas diferentes transcripciones.

## miARN y cáncer

Los miARN son controladores críticos de muchas actividades, como embriogénesis y desarrollo, ciclos celulares, diferenciación, apoptosis, y mantenimiento de la pluripotencialidad de los blastocitos («troncalidad»). También regulan muchas etapas en la oncogénesis.

Los miARN pueden inhibir proteínas supresoras del tumor o pueden actuar ellas mismas como supresores de tumores. En este último caso, pueden cumplir diversas funciones, incluyendo la focalización directa de la transcripción de los oncogenes. En algunos casos, una especie de miARN, o conjunto de especies relacionadas, pueden promover el desarrollo de tumores en ciertos tejidos pero lo suprimen en otros. Este contexto de dependencia recuerda la ambidestreza de algunas proteínas que podrían ser supresores de tumores algunas ocasiones y activadoras de tumores en otras (v. antes). Ejemplos de actividades relacionadas al cáncer para un pequeño número de más de 1 000 miARN conocidas son mostrados en la tabla 5-8.

### miARN que promueven la oncogénesis

El conjunto de miARN homólogos denominados miR-17-92 aumenta en ciertos canceres hematológicos. La expresión de este miARN es inducida por c-Myc. El conjunto miR-17-92 protege a las células inducidas oncogenéticas (v. antes) de varias maneras: regulando estrechamente la proliferación de Myc inducida y subregulando la proteína proapoptótica Bim (v. cap. 1). Estos miARN también inhiben el supresor tumroal PTEN y el ciclo celular regulador $p21^{WAF1/CIF1}$ (v. antes).

MiR-21 también restringe la apoptosis y otras funciones supresoras de tumor. Regula a la baja a p53 y proteínas importantes en la apoptosis mitocondrial. MiR-21 también apunta a los principales reguladores de la proliferación celular, tales como la señalización de TGF-β y las vías de PTEN (v. antes). En varios tipos de tumor, miR-21 reduce otro supresor tumoral y actividades proapoptóticas, lo que subraya la dependencia del contexto y la promiscuidad de las acciones de miARN. Este miARN está sobreexpresado en muchos tumores humanos, incluyendo los de pulmón, páncreas y colon.

### miARN como supresores tumorales

La familia let-7 de miARN contiene 12 miembros altamente conservados. Presentan especificidades superpuestas y rangos objetivos (diana), especialmente proteínas de regulación negativa que activan la proliferación celular, tales como K-Ras, N-Ras y Myc. Los miARN de este grupo tambien eligen como blanco a CDK6 y CDC25A, bloqueando así el ciclo de tránsito de las células mediante la transición $G_1 \rightarrow S$. Los niveles de los miembros let-7 se ven reducidos en muchos tumores humanos, especialmente en los cánceres de pulmón.

Entre los importantes miARN que tienen como objetivo la rama de prosupervivencia (antiapoptótica) de la familia Bcl-2 se incluyen el grupo de especies miR-15/16. Estos inhiben directamente Bcl-2, la principal proteína antiapoptótica mitocondrial (v. antes, cap. 1). También bloquean la producción de importantes conductores del ciclo celular, incluyendo ciclinas D y E. Con frecuencia, MiR-15/16 se ve reducido o ausente en tumores sólidos y ciertos linfomas.

## Las modificaciones en las histonas alteran la capacidad de los reguladores no histónicos para alcanzar el ADN

La cromatina es un complejo de ADN y proteínas que promueven la estabilidad de ADN y le permiten ubicarse y caber en un espacio pequeño (el núcleo). Contiene unidades de repetición, los **nucleosomas**, estructuras espaciadas periódicamente que consisten en la combinación de 4 proteínas histónicas (H2A, H2B, H3, H4), envueltas en ADN. Las alteraciones covalentes a las histonas incluyen, entre otras, la metilación, acetilación, ubiquitinación y la fosforilación. Estas se producen a través de enzimas específicas modificadoras de histonas, y son reversibles. La función de las metilasas de histona puede ser revertida por desmetilasas de histonas. El trabajo de las histonas acetilasas (HAC) pueden revertirse por las histonas desacetilasas

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 215 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



(HDAC). Los cambios covalentes en la estructura de las histonas controlan las actividades génicas tales como la transcripción, la reparación de ADN y replicación de ADN. No sorpende, entonces, que las enzimas que acetilan o desacetilan y metilan o desmetilan histonas sean reguladores claves de varias actividades, incluyendo la oncogénesis.

*Metilacion de las histonas.* Las lisinas son los principales objetivos de la modificación de histonas, incluyendo acetilación y metilación. Sin embargo, hay muchas lisinas en varias especies de histonas, por lo que las consecuencias de metilación de histonas dependen de dónde (en qué histona, en qué aminoácido y cerca de qué gen) y en qué cantidad la histona es metilada. En algunos casos, un complejo represor transcripcional específico, el **PRC2** *(polycomb repressive complex 2),* es incorporado a promotores que han de ser inactivados. Este complejo metila un residuo específico sobre H3 y silencia la transcripción. Si, por diferentes medios, es metilada una lisina H3 diferente, se produce el efecto opuesto (activación transcripcional). La enzima de metilación de histona, EZH2, es parte de PRC2. La expresión alterada de EZH2 ocurre en muchos cánceres, y se ha relacionado con mal pronóstico. Las células pueden ganar o perder la función EZH2 por mutación o por niveles alterados de miARN que lo inhiben (miR-101).

*Acetilación de histonas.* La acetilación de histonas tiende a abrir la cromatina y suele asociarse con el aumento de la actividad transcripcional. La desacetilación de histonas causa una condensación de la cromatina, lo que la convierte en inaccesible para la transcripción y, por lo tanro, se asocia con silencio transcripcional. Las HDAC suelen encontrarse desreguladas en los cánceres, lo que causa silenciamiento de genes supresores de tumores y desrepresión de oncogenes. La combinación de modificaciones de histonas y metilacion de ADN constituye una intrincada red de regulación cuya interrupción juega un papel importante en la oncogénesis.

El papel del estado de acetilación de histonas en la regulación no puede, aparentemente, ser sobreestimado. Un trabajo reciente indica que la acetilación de histonas es un factor determinante en los comportamientos de apareamiento monógamo en ratones de campo. Aparentemente, la monogamia en estos animales ocurre (al menos en parte) a causa de acetilación de las histonas cerca de los genes receptores de oxitocina y vasopresina en el núcleo accumbens de sus cerebros.

### Histonas modificadas y metilación de ADN

Como se ha mencionado, el estado de acetilación de las histonas afecta a la actividad transcripcional del gen en cuestión. La metilación de histonas y la metilación de ADN también regulan la transcripción. Las histonas metilasas pueden incorporar de forma directa DNMT a un gen para ser silenciado. Las DNMT, a su vez, pueden atraer HDAC a estos mismos sitios para desacetilar histonas y detener la expresión génica. Sin embargo, estas relaciones son complejas. En algunos casos, la metilacion de ADN parece preceder la metilación y desacetilación de histonas, y viceversa. Así, los tres procesos están vinculados, pero la secuencia de eventos y el estado final del ADN y las histonas en un sitio son probablemente todas específicas para genes individuales.

## El posicionamiento del nucleosoma y la composición de la histona influyen en la actividad del gen

La estructura de la cromatina es dinámica y varía con las necesidades de una célula en un momento determinado. Los nucleosomas tienden a dejar abiertas esas partes de los genes donde se unen con el aparato de transcripción para dar inicio a la expresión del gen, y otra vez donde el aparato libera ADN al final de la transcripción. Los complejos de remodelación ocupados modifican la posición y composición del nucleosoma, lo que causa que los nucleosomas se deslicen o sean eliminados como sea necesario para adaptar la expresión de genes celulares a las circunstancias cambiantes.

El proceso de sincronizar la posición del nucleosoma conlleva la incorporación de histonas modificadas o variantes dentro de la cromatina. Estas también sustituyen a los relacionados más convencionales sobre una base continua e influyen fuertemente en la susceptibilidad o resistencia del ADN asociada con el silenciamiento por metilación. Dichas histonas ayudan a determinar la posición del nucleosoma por sí mismo. Además, las continuas modificaciones de proteínas histonas, forman parte de la remodelación dinámica de la cromatina. Por cada histona acetilando, metilando, ubiquitinando o fosforilando una enzima, hay otra que deshace estas modificaciones. Como veremos más adelante, estos modificadores de la estructura de la histona, así como los mecanismos que los guían, a menudo son fundamentales para el desarrollo de tumores.

## Los ARN largos no codificantes desempeñan importantes funciones reguladoras

Un 3% del genoma humano codifica para proteínas. No hace mucho se pensaba que la mayoría restante era inactiva o se correspondía con ADN basura. Nada más lejos de la realidad. Hoy día se tiene claro que el 90% del genoma humano está transcrito de forma activa, casi al completo como transcripciones que no hacen proteínas. Además, muchos cambios de secuencias en el ADN asociados al cáncer y otras enfermedades ocurren dentro de las regiones que codifican estos ARN no traducidos.

*Estos ARN se denominan* ***ARN largos no codificantes,*** *los cuales se definen como ARN, ya sean primarios o transcripciones por corte y empalme, que no caben dentro de clases reconocidas como ARN estructural, codificador de proteína o pequeño.* Las secuencias de ADN pueden codificar casi en cualquier lugar lncARN, incluyendo regiones intergénicas, intrones, exones incluso antisentido para regiones codificantes. Los lncARN pueden ser muy largos, a menudo de 1000s o 10000s bases. En la actualidad casi se han catalogado 5000, y es posible que existan más de 20000 especies diferentes. No obstante, a pesar de esta gran cantidad, son muy poco abundantes, todavía no se comprenden muy bien, son poco conocidas y están casi completamente sin caracterizar. Sin embargo, desempeñan diversos papeles importantes de regulación epigenética, incluyendo el procesado de ARN pequeños, así como controlando la transcripción y actuando como organizadores, señuelos, transductores de señal y andamios que unen a proteínas, ADN u otros ARN. Por ejemplo, la inactivación de uno del par de cromosomas X en las mujeres es responsabilidad de un lncARN denominado Xist. Este también ayuda a la remodelación directa de la cromatina y la metilación de ADN, así como a determinar la estabilidad y el destino de la codificación proteica de los ARN.

Hemos mencionado lncARN en varios contextos (arriba), incluido como productos de seudogenes (p. ej., PTENP1). Estos seudogenes lncARN pueden actuar como señuelo para los miARN reguladores (p. ej., como dianas alternativas para miARN degradativos), permitiendo que su relacionado de codificación de la proteína supresora de tumores (en este caso PTEN ARNm) sobreviva sin importunarlos. En la tabla 5-9 se enumeran diversos lncARN implicados en el desarrollo de cáncer.

## En los cánceres se produce una distorsión de los reguladores epigenéticos

La complejidad del control epigenético sobre los procesos celulares normales debería ser muy evidente, al igual que las limitaciones de nuestra comprensión de la misma. El desarrollo del tumor, la progresión y la difusión conllevan un extenso desequilibrio en todos los niveles de actividad epigenética. Las explicaciones anteriores han cubierto mucho, tanto en principios

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 216 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





**TABLA 5-9**
**ARN LARGOS NO CODIFICANTES REPRESENTATIVOS (lncARN) QUE ESTÁN ALTERADOS EN LAS NEOPLASIAS**

| lncARN | Tipo de tumor | Alteración | Función/consecuencia |
|---|---|---|---|
| MALAT1 | CPCNP, colorrectal | ↑ | Progresión y diseminación del tumor |
| ANRIL | Próstata, leucemia | ↑ | Silencia a los genes supresores tumorales $p15^{INK5b}$ al reclutar PRC2 para metilar al promotor |
| PTENP1 | Pulmón, próstata, endometrio | ↓ | El seudogén sirve como señuelo para proteger al ARNm PTEN de la destrucción mediada por miARN |
| HOTAIR | Páncreas, colorrectal, mama, hígado | ↑ | Recurrencia; metástasis; recluta PRC2 para silenciar a los supresores tumorales |
| HULUC | Hígado | ↑ | Reprime la expresión del supresor tumoral miR-372 |

ARNm, ARN mensajero; CPCNP, carcinoma no microcítico pulmonar; miARN, micro-ARN; PRC2, complejo represor transcripcional 2.

generales como específicamente. *Debe subrayarse, como resumen de esta cuestión, que el diablo se encuentra siempre en los detalles, y que las generalizaciones globales acerca de cómo se desarrollan los tumores pueden ser conceptualmente útiles pero a menudo romperse cuando uno trata de aplicarlas a las situaciones específicas.* Por lo tanto, una función de activación transcripcional puede encontrarse demasiado activa en un tumor y así regular positivamente un oncogén, pero la misma función puede ser bloqueada con respecto a un supresor tumoral en el mismo tipo de cáncer. Con esta salvedad, es razonable resumir el impacto de la epigenética en el cáncer de la siguiente manera:

- **Metilación del ADN:** generalmente, los genomas de las élulas cancerígenas se encuentran hipometilados. Esto causa inestabilidad genómica general y amplia desrepresión de la transcripción que afecta a muchos genes, especialmente oncogenes. Al mismo tiempo, la hipermetilación de sitio específico (p. ej., de los genes supresores de tumor) también caracteriza a los cánceres. El papel de PRC2 (v. antes) se está convirtiendo en fundamental para estos cambios.
- **Modificaciones de histonas:** muchos tumores muestran una pérdida general de la acetilación de histonas, especialmente asociada con la silenciación de TSG. La sobreexpresión de HDAC es habitual en los cánceres, lo que ha estimulado el desarrollo de inhibidores de HDAC terapéuticos. Sin embargo, las HAC también suelen ser anómalas en los cánceres, y es la interacción específica de HAC y HDAC en relación a los genes supresores de tumores y los oncogenes la que determina el resultado final: qué genes son activados y qué genes son reprimidos. Otro tipo de enzima modificadora de histona, tal como la enzima de metilación EZH2, se ha relacionado a menudo con el silenciamiento de los genes supresores de tumor.
- **Posicionamiento del nucleosoma:** la estructura alterada de la cromatina en cáncer acompaña cambios en la metilación de ADN y derivados de histonas. Así, la localización del nucleosoma en las células de tumor difieren de aquellas células no malignas de sus contrapartes.
- **ARN no codificantes:** los niveles de ARN no codificantes específicos (tanto los cortos como los largos) en el cáncer son muy diferentes de los de las células normales. Estas alteraciones del equilibrio normal desempeñan un rol central en la regulación de casi todos los aspectos del comportamiento de las células del cáncer.

## Los estímulos ambientales dan forma a los reguladores epigenéticos

El epigenoma es altamente dinámico y responde a la modulación por la nutrición, el estrés, fármacos, agentes tóxicos y otras influencias. Por ejemplo, los gemelos idénticos divergen cada vez más con el tiempo en los patrones de la metilación del ADN. De hecho, patrones de metilación CpG de genes específicos cambian en el curso de años en cualquier individuo. Las formas en que el medio celular influye en la regulación epigenética son en gran parte desconocidas. No obstante, lo que sí se conoce sugiere que este impacto puede ser fundamental para los procesos por los cuales se originan los tumores y la propagación.

## La remodelación epigenética como una función del metabolismo

El metabolismo de las células tumorales es en esencia diferente del de las células normales (v. a continuación). Las diferencias clave que se sabe que afectan a la regulación epigenética son: *1)* dependencia de la glucólisis para la energía (en oposición a la fosforilación oxidativa); *2)* aumento de los niveles de HIF-1α; *3)* entorno altamente oxidante; *4)* mutaciones en enzimas clave en el ciclo de Krebs y, *5)* niveles demasiado altos de biosíntesis de ácido graso. Estos factores influyen en los reguladores epigenéticos de la siguiente forma:

- **Acetilación de histonas:** el resultado neto de las acciones de HAC y HDAC en las histonas determina en gran medida la expresión génica (v. antes). El donante de acetilo para la acetilación es la acetil coenzima A (CoA). Una combinación de disminución de la eficacia del ciclo de Krebs a través de mutaciones y otros medios, y la alta necesidad de acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos, reduce la reserva de acetil-CoA disponible para la acetilación de histonas. Esto puede aumentar la represión transcripcional, especialmente de TSG.
- **Desacetilacion de histonas:** un tipo clave de HDAC (clase III) son las sirtuinas, las cuales usan $NAD^+$ para desacetilar histonas. La excesiva dependencia de las células cancerosas en la glucólisis disminuye las reservas de $NAD^+$ disponibles, lo que restringe a este grupo de HDAC y causa un mayor desequilibrio en la acetilación de histonas. Esta situación se exacerba aún más por las consecuencias metabólicas de sobrerregulación HIF-1α, que a menudo se da en los tumores y que limita aún más la disponibilidad de $NAD^+$.
- **Metilación:** las DNMT y las histonas metiltransferasas (HMT) requieren S-adenosilmetionina (SAM) como grupo donante de metilo. Los altos niveles de estrés oxidativo en las celulas transformadas disminuyen el nivel de SAM de muchas maneras y acelera su conversión hacia otras especies (especialmente el antioxidante glutatión). La menor disponibilidad de SAM desequilibra tanto a las histonas como a la metilación del ADN.
- **Cambios de base y oxidación:** diversos cambios asociados con la oxidación y la modificación del ADN pueden resultar en cambios de base, que afectan particularmente a los CpG. Por lo tanto, la citosina metilada (5-metilcitosina) puede someterse a dos cambios que alteran la estructura del ADN. Puede ser mutada de forma espontánea a timina, generando así una transición de cambio de base C→T. En un ambiente rico en oxidante, también puede oxidarse a 5-hidroximetil-citosina. Esta reacción, catalizada por una enzima denominada **tet metilcitosina-dioxigenasa** (TET2), es de señalar porque el gen *TET2* se encuentra mutado específicamente en ciertos tumores malignos hematológicos y condiciones premalignas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 217 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



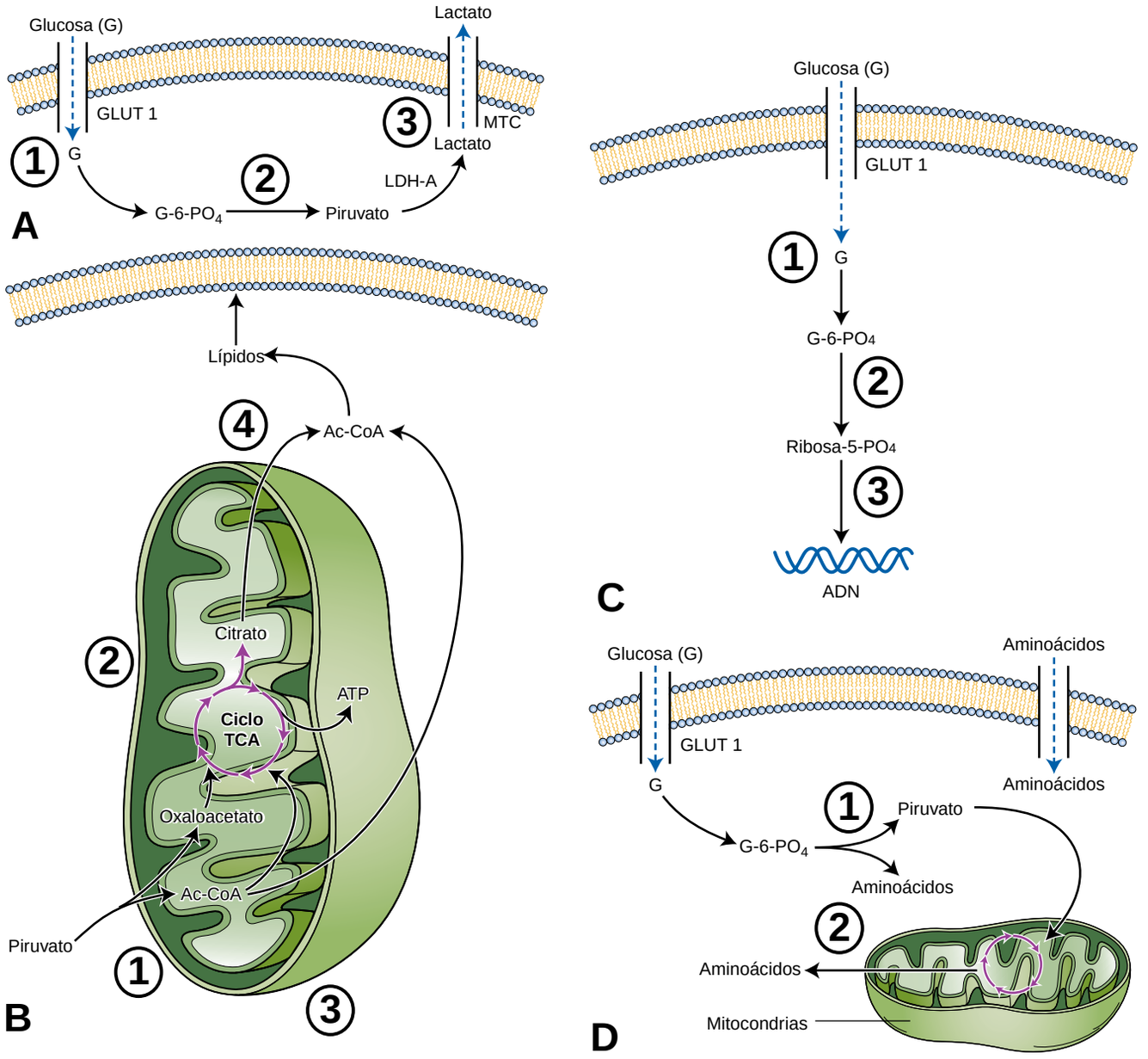



**FIGURA 5-48. Metabolismo celular. A. Entrada de la glucosa. 1.** La entrada de la glucosa está mediada por el transportador de glucosa GLUT1. Al entrar, se convierte en glucosa-6-fosfato. **2.** La mayor parte de la glucosa-6-fosfato se metaboliza por glucólisis, que provoca la producción de piruvato. A su vez, el piruvato se convierte, mediante deshidrogenasa láctica-A (LDH-A) en lactato. **3.** El lactato se exporta de la célula mediante un transportador conocido como MTC. **B. Utilización del piruvato en las mitocondrias. 1.** Parte del piruvato generado a partir del metabolismo de la glucosa entra en las mitocondrias, y se convierte en oxaloacetata y se une al ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), que conduce la fosforilación oxidativa para producir trifosfato de adenosina (ATP). **3.** El piruvato puede convertirse también en acetil-coenzima A (acetil-CoA). **4.** Ya sea este acetil-CoA o el citrato del ciclo TCA se exporta al citosol, donde se incorpora a los lípidos. **C. Incorporación al ADN. 1.** La glucosa-6-fostato se somete a un número de alteraciones enzimáticas. **2.** Es un precursor del ribosa-5-fosfato (ribosa 5-$PO_4$). **3.** La ribosa-5-$PO_4$ entra en el núcleo y es un bloque de construcción importante en la síntesis del ácido nucleico. **D. Incorporación en los aminoácidos. 1.** Los productos metabólicos de glucosa-6-fosfato pueden convertirse directamente en ciertos aminoácidos. **2.** De manera alternativa, después de que el piruvirato entra en las mitocondrias, los productos del ciclo TCA pueden convertirse en aminoácidos.

La actividad TET2 también se ve afectada por ciertas aberraciones metabólicas (v. a continuación). El grupo hidroxilo añadido puede entonces ser oxidado adicionalmente a un grupo carboxilo, que se elimina enzimáticamente para regenerar la citosina no metilada original.

Asimismo, la oxidación de la G en CpG puede producir 8-oxoguanina. Esto no sólo afecta a la metilación de CpG, sino que también es altamente mutagénico, ya que las polimerasas pueden leer a 8-oxo-G como G o como A.

Asi pues, los reguladores epigenéticos son centrales para el equilibrio celular normal. Durante la carcinogenia se desequilibran, pero de manera dispar, por lo cual los cambios opuestos en estos reguladores afectan a los supresores tumorales en comparación con los oncogenes. Entonces, la epigenética es tanto importante como compleja: siendo central para el desarrollo y propagación tumorales, no hay todavía un principio general que se aplique en todos los aspectos de la regulación epigenética.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 218 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





## METABOLISMO DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

Todas las células deben involucrarse en varias actividades críticas entre las que se incluyen la generación de energía, la producción y reparación del ADN, ARN, la membrana y otros lípidos; fabricar proteínas, etc. Las proporciones de los sustratos que las células importan o sintetizan y que la célula dedica a distintos fines, depende de lo que hace la célula. Muchas de estas funciones comienzan con una fuente de carbono, que se usa para generar energía y construir constituyentes celulares.

### El metabolismo celular normal favorece la generación de ATP

Las células normales utilizan glucosa como su principal (pero no única; v. más adelante) fuente de carbono, tanto para producir ATP como para sintetizar macromoléculas. La producción de energía a partir de la glucosa incluye lo siguiente (fig. 5-48):

- **Entrada de glucosa:** la glucosa entra en las células mediante transportadores; el mejor conocido es GLUT1 (fig. 5-48 A), aunque GLUT2, GLUT3 y GLUT4 también pueden participar.
- **Glucólisis aerobia:** estas reacciones enzimáticas transforman la glucosa en piruvato y generan 2 ATP netos.
- **Piruvato:** este producto de la glucólisis aerobia es el eje del metabolismo en las células normales y malignas. El piruvato entra en las mitocondrias, donde puede volverse acetil-CoA, en una reacción catalizada por piruvato deshidrogenasa (PDH; v. más adelante). El piruvato puede entrar al ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) de dos maneras: después de la conversión a oxaloacetato o después de la conversión a acetil-CoA (fig. 5-48 B).
- **Ribosa-5-fosfato:** este azúcar es producido a partir de un producto de la primera reacción que se lleva a cabo en la glucosa después de entrar en la célula (es decir, su conversión a glucosa-6-fosfato). Entonces, la ribosa-5-fosfato se incorpora a los ácidos nucleicos (fig. 5-48 C).
- **Acetil-CoA:** el piruvato entra en la mitocondria y se convierte en acetil-CoA mediante PDH. Este paso permite la entrada en el ciclo TCA, que eventualmente produce 36 ATP (fig. 5-48 D). El acetil-CoA también puede salir de las mitocondrias para participar en la biosíntesis de los lípidos.
- **Síntesis de aminoácidos:** muchos aminoácidos entran en la célula mediante transportadores de membrana celular. Algunos son conocidos como aminoácidos esenciales, que los humanos no pueden sintetizar y necesitan derivar de los alimentos. Otros aminoácidos, sin embargo, pueden ser sintetizados por las células a partir del piruvirato o sus metabolitos que son parte, por ejemplo, del ciclo TCA.

Por lo tanto, el metabolismo de la glucosa provee a la célula de mucho más que simple energía. Proporciona los bloques clave de construcción requeridos para casi todos los tipos de constituyentes celulares estructurales y funcionales.

### El consumo de glucosa ayuda a determinar el metabolismo celular

Las células importan glucosa (y otras fuentes de carbono; v. más adelante) en respuesta tanto a las señales intracelulares como a las extracelulares. Muchas de estas señales están considerablemente alteradas en el cáncer, y contribuyen al metabolismo anómalo de las células tumorales.

*Señales exógenas.* La clave de los reguladores del metabolismo celular está en la insulina y la IGF-I. Al unir sus receptores, estas hormonas activan señales intracelulares que conducen a muchos de los procesos y mediadores que participan en la oncogénesis.

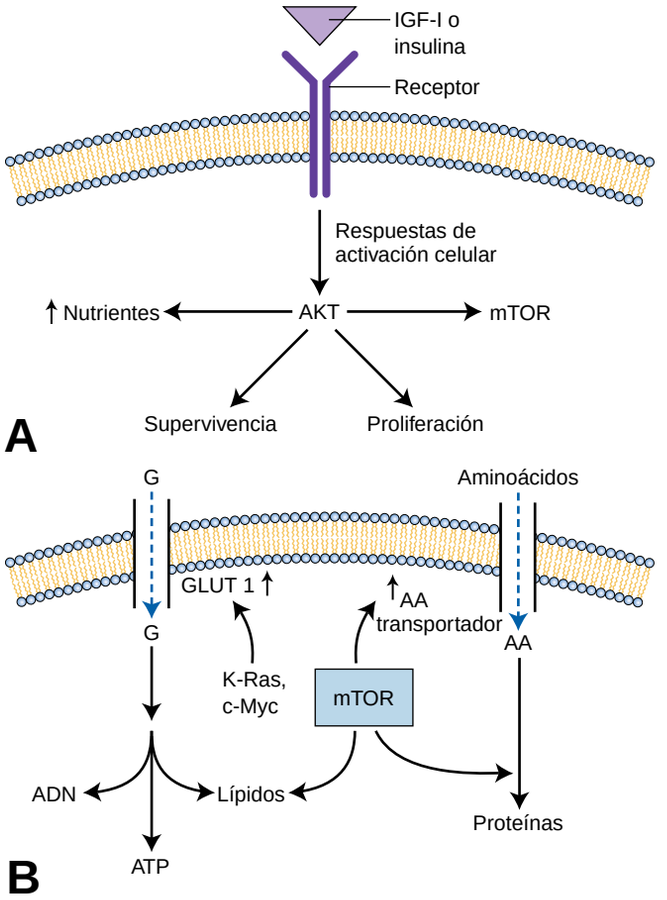



**FIGURA 5-49. Efectos de la activación metabólica del metabolismo de las células cancerosas. A. Activación del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I).** Cuando IGF-I o insulina se une a su receptor, activa Akt, lo que a su vez provoca muchas respuestas anterógradas. Entre los mediadores clave de los efectos de Akt en el metabolismo de las células cancerosas, está mTOR. **B. Consecuencias de la activación de mTOR en el metabolismo de las células cancerosas.** Al operar en serie con K-Ras y c-Myc activadas en el transportador GLUT1 de glucosa, mTOR aumenta la síntesis de lípidos. También aumenta la actividad de los transportadores de la membrana celular, de manera que los aminoácidos aumentados estén disponibles para soportar las necesidades proteosintéticas aumentadas de las células cancerosas.

*Mediadores endógenos.* En el centro de la respuesta intracelular está Akt (fig. 5-49 A). En virtud de las muchas vías anterógradas desde Akt (v. cap. 1), la célula queda protegida de la apoptosis, se estimula su proliferación, etc. La función de Akt es antagonsita del supresor tumoral PTEN. En términos de metabolismo, el efector anterógrado clave de Akt es mTOR. Esta proteína estimula la producción de transportadores de aminoácidos y el consumo de aminoácidos (fig. 5-49 B). También provoca un incremento en la síntesis de lípidos y proteínas. C-Myc, también regulada de forma retrógrada por IGF-I, aumento de la producción de GLUT1, e importación de la glucosa.

### El metabolismo en las células cancerosas

Las células cancerosas tienen diferentes necesidades que las células normales. Como su tasa proliferativa generalmente excede de largo la de sus relacionadas normales, deben producir los componentes estructurales de sus próximas células hijas en una tasa que sostenga su actividad mitótica. Por lo tanto, la síntesis de proteínas, lípidos y más debe acoplarse a un ritmo mucho más rápido que el normal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 219 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



En 1930, Otto Warburg observó que las células tumorales generaban energía principalmente mediante glucólisis aerobia en el citosol, produciendo piruvato y 2 ATP, más que mediante la fosforilación oxidativa mitocondrial, que genera 36 ATP, $CO_2$ y $H_2O$. La paradoja aparente entre las grandes necesidades metabólicas de las células tumorales y su preferencia por una vía que produce mucho menos energía puede resolverse, al menos en parte, al notar que el piruvato contribuye en la síntesis de proteínas, lípidos y otras macromoléculas. Además, el lactato generado mediante LDH a partir del piruvirato (fig. 5-48) puede exportarse por un canal de membrana celular especial (transportador de monocarbohidrato [MCT]).

Igual que un atleta que ocupa una serie de distintas barras de energía, las células tumorales también pueden generar energía a partir de múltiples fuentes de carbono. El lactato, excretado vía la MCT por algunas células tumorales después de la glucólisis aerobia, puede importarse por el mismo canal. LDH convierte a su lactato otra vez en piruvato, para usarlo de alguna de las maneras que se describen antes. El acetato también puede ser consumido por las células tumorales, donde puede convertirse en acetil-CoA, para usarlo principalmente para la síntesis de lípidos. Otra fuente importante de energía para las células cancerosas es la glutamina, que se convierte en α-cetoglutarato, un intermediario de TCA. Aunque las células normales, dependiendo de sus funciones, también pueden explotar a estas otras moléculas de manera similar, las células cancerosas han convertido a esta multiplicidad de fuentes de carbono en una forma de arte.

## Las células cancerosas utilizan niveles incrementados de glucosa

Como se explica antes, las células importan más glucosa en respuesta a la estimulación de la insulina exógena. Este fenómeno puede explicar en parte la gran incidencia de cáncer en pacientes obesos con altos niveles de insulina circulante. Muchos estudios relacionan tanto la hiperglucemia como la hiperinsulemia de la diabetes mellitus tipo 2 (v. cap. 13) a un peor pronóstico para ciertos tumores. Sin embargo, GLUT1, el principal importador de la glucosa, se regula hacia arriba por varias oncoproteínas, especialmente por c-Myc, B-Raf y K-Ras. Es interesante notar que c-Myc también aumenta el transporte de glutamina en las células cancerosas y regula hacia arriba LDH, que cataliza la interconversión bidireccional de lactato y piruvato. Los tumores dependientes de Myc a menudo se inhiben si se disminuye la cantidad de LDH o glutamina.

HIF-1α ayuda a mediar el metabolismo aumentado en las células cancerosas. Regula hacia arriba GLUT1, aumenta la importación celular de glutamina y estimula la glucólisis. También inhibe el movimiento del piruvato hacia el interior de las mitocondrias al bloquear PDH. Con esto, se favorece la glucólisis sobre el ciclo TCA en la producción de energía. HIF-1α aumenta cuando la presión de oxígeno es baja, o cuando su inhibidor, el supresor tumoral VHL, se pierde. La activación de mTOR, aun cuando no hay hipoxia, también aumenta los niveles de HIF-1α.

## Los supresores tumorales regulan el metabolismo

La habilidad de las oncoproteínas para acelerar el anabolismo suele verse equilibrada por la efectividad de los supresores tumorales para prevenir el metabolismo prófugo:

- **VHL:** este componente de ligasa de ubiquitina E3 es responsable de dirigir la poliubiquitinación (y subsiguiente degradación de HIF-1α). VHL, por lo tanto, evita que HIF-1α redirija la producción energética de la célula hacia la glucólisis.
- **PTEN:** la activación de mTOR, que conduce a una glucólisis mejorada, entre otras cosas, es una consecuencia directa del aumento en la descarga de PI3K mediante Akt (v. antes). PTEN inhibe fuertemente a PI3K. Disminuye la actividad de mTOR, reduce HIF-1α y limita la producción de GLUT1 (fig. 5-50). Ya que inhibe HIF-1α, PTEN también evita el bloqueo inducido por HIF-1α del uso mitocondrial del piruvato para hacer avanzar el ciclo TCA.

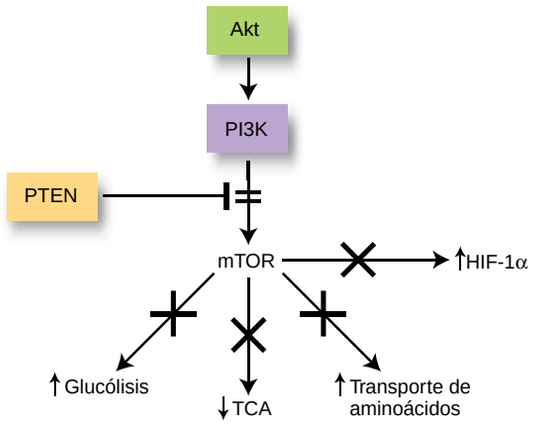



**FIGURA 5-50. PTEN controla el metabolismo celular y es un supresor de los cambios metabólicos que dan energía a la actividad de las células cancerosas.** PTEN regula hacia abajo mTOR al desfosforilar fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) (fig. 5-38). Todos los efectos anterógrados de mTOR quedan entonces restringidos: la regulación del factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1α), glucólisis aumentada, transporte de aminoácidos aumentado y actividad disminuida de ácido tricarboxílico (TCA). Por lo tanto, la regulación de mTOR por parte de PTEN imposibilita que las células cancerosas generen los bloques de construcción biosintéticos necesarios para sostener la proliferación.

- **P53:** además de sus muchas otras funciones regulatorias, p53 controla y dirige el metabolismo celular. Se ha sugerido, de hecho, que la principal razón para el fenómeno de Warburg es que muchos tumores inactivan p53. Las acciones de p53 para orquestrar al metabolismo celular se resumen en la figura 5-51 y se describen más adelante. *Es instructivo no ver las actividades de p53 como si sólo se tratara de dirigir ciertas funciones de producción de energía. También es importante apreciar cómo la pérdida de la actividad de p53 (p. ej., por mutación) afecta a todas estas actividades.* p53 es activada por AMPK en respuesta al estrés metabólico. Como resultado de esto, p53:
  - Regula hacia arriba un regulador de la glucólisis, **TIGAR** (regulador TP53 inducido por glucólisis), que bloquea la glucólisis aerobia y deriva a sus intermediarios hacia otras vías.
  - Reduce la síntesis de los transportadores de glucosa (principalmente GLUT1), impidiendo así la entrada de la glucosa a las células.
  - Bloquea el factor nuclear-κB (NFκB), impidiendo así su activación directa e indirecta de glucólisis (NFκB regula HIF-1α hacia arriba).
  - Aumenta la síntesis de un estimulador de citrocromo oxidasa, **$SCO_2$**, que entonces aumenta el transporte mitocondrial de electrones.
  - Aumenta la importación de piruvato y glutamina a las mitocondrias, y su incorporación en el ciclo TCA al regular PDH hacia arriba.
  - Disminuye los niveles de Myc al activar miR-145, un inhibidor directo de c-Myc; esto, a su vez, disminuye la producción de HIF-1α estimulada por c-Myc, y aumenta la fosforilación oxidativa.
  - Impide indirectamente la biosíntesis de ácidos grasos.
  - Regula hacia arriba moléculas intermediarias que pueden desencadenar la autofagia (v. más adelante).

  El efecto metabólico neto de p53, al actuar de todas estas maneras, es impedir el paso la producción de energía hacia la glucólisis y dirigirla hacia la fosforilación oxidativa. Por lo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 220 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



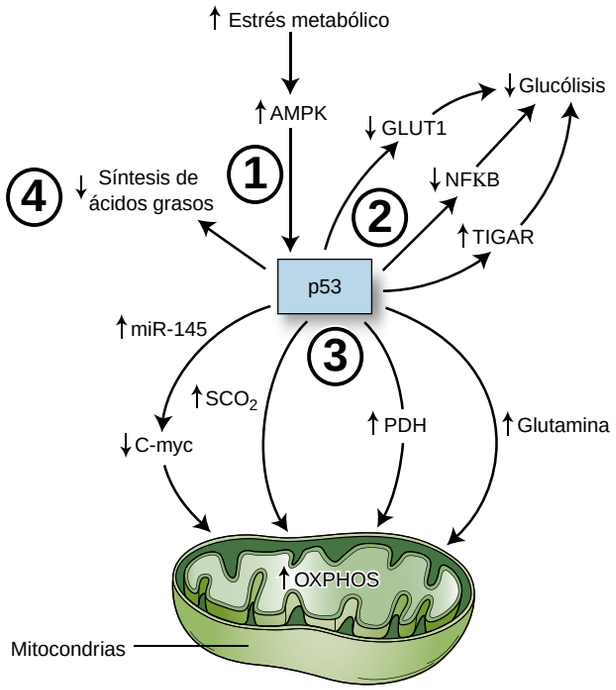



**FIGURA 5-51. La regulación mediante p53 del metabolismo celular.** Además de sus otras funciones, p53 es un regulador metabólico vital. Evita que las células cancerosas logren su potencial maligno por distintas vías. **1.** p53 se activa por el estrés metabólico provocado por el aumento de la proliferación celular. Esto activa monofosfato de adenosina (AMP)-proteína cinasa (AMPK), que a su vez activa p53. **2**. Directamente, p53 regula hacia abajo la transcripción de GLUT1 y factor nuclear-κB (NFκB). También regula hacia arriba TIGAR (TP53-regulador de la glucólisis inducida), lo cual impide la glucólisis y dirige a los intermediarios glucolíticos hacia otras vías. **3.** Incrementa la actividad del ciclo TCA de distintas maneras. P53 regula hacia arriba $SCO_2$, un regulador de citocromo oxidasa que aumenta directamente el transporte de electrones mitocondriales. También aumenta la incorporación de piruvato y glutamina en el ácido tricarboxílico (TCA) al regular hacia arriba piruvato deshidrogenasa (PDH). De igual manera, regula hacia arriba miR-145, que directamente regula hacia abajo c-Myc, con lo que se evitan los efectos metabólicos medidados por MYc (fig. 5-49). **4.** Asimismo, p53 regula hacia abajo una enzima clave que media la síntesis de ácidos grasos.

tanto, la pérdida de p53 conduce directamente al fenómeno de Warburg.

Vale la pena notar en este contexto que la protección metabólica relacionada con p53 es desencadenada por una secuencia de eventos en los que se activa AMPK, que inhibe directamente a mTOR (v. antes). La estimulación farmacológica de AMPK (p. ej., con metformina) se ha empleado en la terapia tumoral.

- **Isocitrato deshidrogenasa** (IDH): esta enzima TCA ha resultado ser un potente supresor tumoral. Un alelo de IDH se muta en un alto porcentaje de los gliomas malignos (v. cap. 32) y en los síndormes mielodisplásticos (MDS; v. cap. 26). La mutación oncogénica resulta de una alteración de ganancia de función, que lleva a la generación de grandes cantidades de un nuevo producto (conocido como **R-2-hidroxiglutarato, o R2HG).** R2HG inhibe directamente a la familia TET de hidroxilasas de ADN y también a una familia de histona demetilasas (v. antes). El resultado es que la desmetilación de histonas relacionada con TET2 y con hidroxilación de metilcitosina (v. antes) no se encuentran disponibles para deshacer la regulación hacia abajo de los promotores de los genes supresores tumorales por CpG y metilación de histonas, tal como ocurre durante la oncogénesis. Esta inactivación de los supresores de tumores TET facilita el desarrollo tumoral.

## El estroma asociado al tumor sostiene el metabolismo de las células cancerosas

El efecto Warburg, que se basa en observaciones hechas a células cancerosas cultivadas, suele aceptarse como un reflejo del metabolismo de las células cancerosas. Sin embargo, puede no ser toda la historia. *In vivo*, el cáncer contiene células tumorales y estromales. Estas dos últimas influyen fuertemente, y también reciben la fuerte influencia del metabolismo de sus vecinos malignos.

### Respuestas estromales a los disparadores derivados de células tumorales

Las células tumorales crean un medio de estrés oxidativo. Los fibroblastos estromales responden a esto en una secuencia de eventos que involucra una función mitocondrial dañada. Esto, a su vez, incrementa los niveles de ROS. El aumento de ROS daña aún más a las mitocondrias de las células estromales, lo que lleva a un aumento de ROS y a un todavía mayor perjuicio de la función mitocondrial, en un círculo vicioso (fig. 5-52 A). Las ROS resultantes, generadas por las células estromales, afectan a las células tumorales adyacentes al promover daños desestabilizadores aún más grandes en su ya desestabilizado ADN celular.

La lesión mitocondrial que sostienen las células estromales en este proceso, eventualmente lleva a la destrucción autofágica de los organelos dañados (mitofagia; v. cap 1). Desprovistas en gran medida de la maquinaria de la fosforilación oxidativa, las células estromales se involucran en más glucólisis aerobia. Entonces, producen y exportan más lactato (v. antes), que las células cancerosas cercanas usan como fuente de energía y sustrato biosintético, como se detalla arriba (fig. 5-52 B). Entonces, las células tumorales inducen alteraciones metabólicas en sus vecinos estromales no malignos, que hacen que se sometan a lesiones oxidantes y autofagia, y que suministren a las células tumorales con lactato abundante, que usarán en múltiples actividades nefastas, propias de las células cancerosas.

## La autofagia se regula estrechamente en las células cancerosas

La autofagia (v. cap. 1) es un proceso de reciclado y eliminación, principalmente de constituyentes celulares. Primero se notó que era una respuesta celular a las necesidades metabólicas en tiempos de estrés (p. ej., inanición). Como tal, puede ser de gran utilidad para los tumores que pasan por periodos de agotamiento de energía y sustratos metabólicos. Sin embargo, quizás de manera contraintuitiva, el activador clave de la autofagia, Beclin-1, se encuentra entre los genes más habitualmente mutados en el cáncer humano. Los ratones a los que se les ha borrado uno o ambos genes Beclin-1 desarrollan muchos más cánceres que los animales que tienen ambos genes intactos.

¿Por qué? A la fecha, la mejor manera de entender esta explicación se enfoca en las funciones de la autofagia que no están relacionadas directamente con la nutrición celular. La autofagia es un medio clave mediante el cual las proteínas celulares y los orgánulos dañados por oxidantes se reconocen y retiran. Si se altera la autofagia, se acumulan lesiones por oxidantes, con dos consecuencias importantes. En primer lugar, las moléculas celulares dañadas oxidativamente pueden acumularse, agregarse y mediar más lesiones oxidantes (v. cap.1), eventualmente, se aumenta la tasa de mutación de ADN y se provoca inestabilidad genómica (v. adelante). La acumulación de constituyentes celulares dañados se basa en la proteína relacionada con la autofagia, p62 (v. cap. 1). De hecho, p62 es central en la tumorogénesis y está sobreexpresada en muchos tumores. Sin ella, los agregados oxidizados no se forman y el daño genético oxidante resultante no ocurre.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 221 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



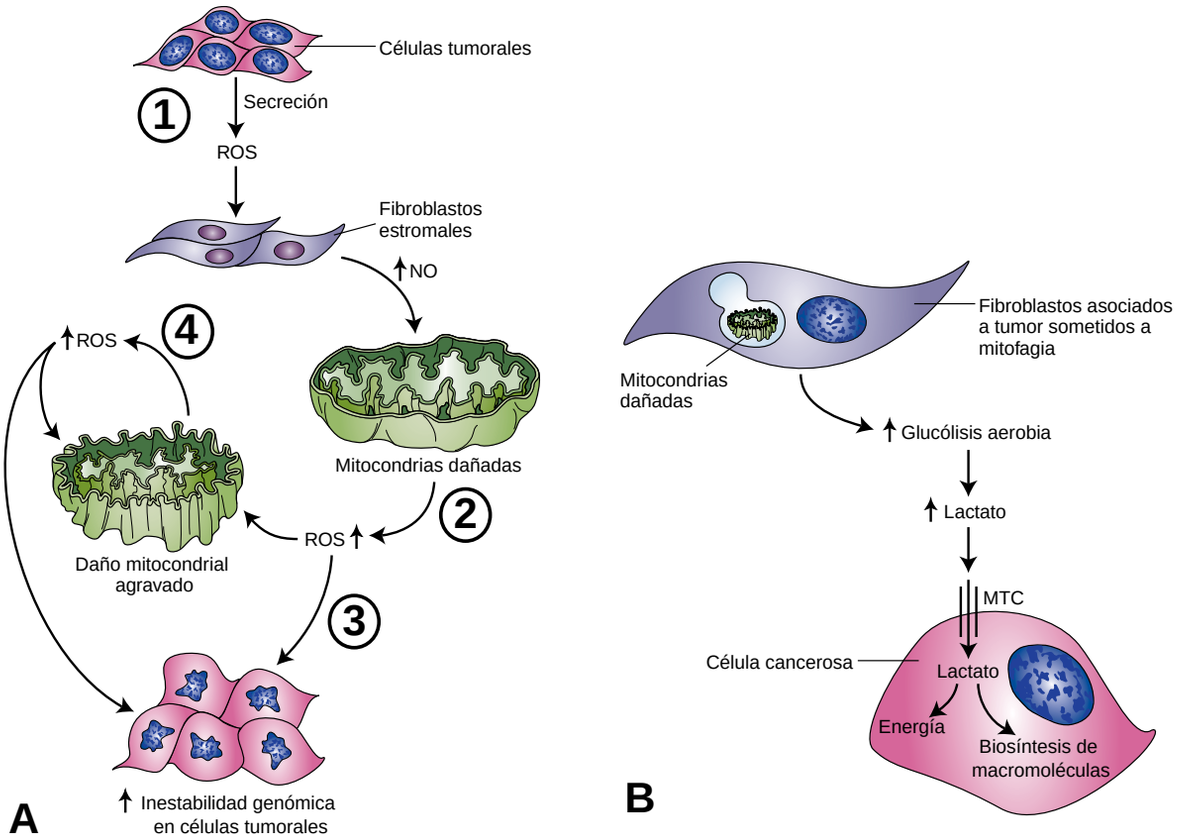



**FIGURA 5-52. Respuestas de las células estromales a las señales derivadas de las células tumorales. A. Papel de las especies reactivas de oxígeno (ROS).** Las células tumorales manipulan las células estromales para aumentar la actividad metabólica de las células tumorales. **1.** Las ROS elaboradas por las células tumorales estimulan a las células estromales para que incrementen su producción de óxido nítrico (NO). Este NO causa lesiones mitocondriales en las células estromales. **2.** Como resultado de lo anterior, las células estromales generan un exceso de ROS. **3.** El aumento de ROS provocado por las células estromales genera más lesiones oxidativas en las células cancerosas vecinas, lo cual provoca una mayor inestabilidad genómica en el tumor. **4.** El aumento de ROS provocado por las células estromales también aumenta las lesiones mitocondriales de las células estromales, lo que genera un círculo vicioso y aumenta aún más la inestabilidad genómica de las células tumorales. **B. Metabolismo alterado en fibroblastos asociados a tumores.** El daño mitocondrial en los fibroblastos asociados a tumores conduce a la autofagia de las mitocondrias dañadas (mitofagia). La pérdida resultante de mitocondrias dirige más metabolismo de fibroblastos hacia la glucólisis, con lo que se produce lactato, que es secretado por las células estromales. Las células tumorales consumen, vía MTC, el lactato. Este se usa para la biosíntesis de macromoléculas y otras actividades metabólicas propias de las células tumorales.

En segundo lugar, si se altera la autofagia, la acumulación de componentes celulares dañados y perjudiciales conducirá a la muerte celular. Pero la apoptosis dependiente de p53 en tales escenarios requiere de un proceso de autofagia intacto. En consecuencia, la célula muere, no por apoptosis, pero sí por necrosis. A diferencia de la apoptosis, la muerte necrótica provoca respuestas inflamatorias, que incluyen a personajes tan oscuros como los macrófagos asociados a los tumores, que facilitan y promueven la apoptosis (v. antes).

Muchos supresores tumorales, como PTEN y las proteínas de la esclerosis tuberosa (TSC1, TSC2), facilitan la autofagia constitutivamente. El supresor tumoral supremo, p53, tiene una relación ambigua con la autofagia, y la estimula de algunas maneras, pero la inhibe de otras. Varias proteínas oncogénicas (AKt, Bcl-2, mTOR) alteran a la autofagia, subrayando su importancia como un proceso antioncogénico. Hay genes importantes que están involucrados en la autofagia, como Beclin-1, que a menudo se encuentran mutantes en varios tipos de cáncer humano. Es un hecho interesante saber que hay medicamentos antineoplásticos que promueven la autofagia fuertemente. A pesar de que la conexión entre la autofagia y el cáncer no se entiende del todo, las alteraciones de las funciones supresoras tumorales de la autofagia pueden tener como resultado la acumulación de materiales dentro de la célula que provoquen inestabilidad cromosomal, que en última instancia puede provocar el desarrollo del cáncer.

## INESTABILIDAD GENÓMICA EN EL CÁNCER

La patogenia del cáncer incluye múltiples cambios genéticos e, indudablemente, epigenéticos, y la inestabilidad genómica es un factor clave en estos procesos. Aunque no sea universal en todos los tumores, la **inestabilidad cromosómica (IC)** provoca una tasa aumentada de adiciones o deleciones de cromosomas completos, o porciones de los mismos, que producen variabilidad en los cariotipos celulares. La IC puede resultar en **aneuploidía** (un desequilibrio en el número de cromosomas), **amplificación génica** (número aumentado de copias génicas) y **pérdida de la heterocigosidad** (pérdida de un alelo de un par de alelos). La perdida de la heterocigosidad puede ser resultado de la pérdida de un cromosoma completo, de la deleción de un segmento del ADN que tiene el gen en cuestión o de la inactivación de ese gen. Como resultado, el fenotipo que corresponde al del alelo remanente es el único para este locus. Si el alelo remanente es anormal, la falta del segundo alelo para contrarrestarlo significa que su genotipo anormal carece de oposición. Más aún, el fenotipo del alelo remanente puede promover el desarrollo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 222 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





de un cáncer. Típicamente, alrededor de una cuarta parte de los alelos se pierde en las neoplasias.

### Mecanismos de activación alterada de genes celulares

Hay tres mecanismos generales mediante los que se activan los protooncogenes:

- Una mutación en un protooncogén conduce a la **producción constitutiva de una proteína anormal.**
- La expresión incrementada de un protooncogén causa **sobreproducción de un producto génico normal.**
- La activación o expresión de los protooncogenes es regulada por numerosos mecanismos autoinhibidores que protegen contra una actividad inapropiada. Muchas mutaciones en los protooncogenes los vuelven insensibles a las restricciones **autoinhibidoras y reguladoras normales** y llevan a una activación generalizada.

Los procesos inversos aplican para la inactivación de los supresores tumorales (v. antes). Es decir, *1)* pueden sufrir mutaciones que aumenten la producción de una proteína anómala que puede carecer de o interferir con la supresión tumoral; *2)* su efectividad se vuelve inútil cuando una diana regulatoria se sobreexpresa, sobrepasando la capacidad de un supresor expresado normalmente; o *3)* su expresión está alterada, ya sea por una mutación inactivante o por inactivación epigenética.

## Mecanismos múltiples que generan inestabilidad genómica

Son diversos los mecanismos de inestabilidad genética que contribuyen a la tumorogénesis. Estos incluyen: *1)* mutaciones puntuales, *2)* translocaciones, *3)* amplificaciones y deleciones, *4)* pérdida o ganancia de cromosomas completos y *5)* cambios epigenéticos. Estos tipos de inestabilidad ocurren de muchas maneras. Entre las más importantes, esta la pérdida (ya sea por herencia, mutación o inactivación epigenética) de proteínas que protegen a la célula de mutaciones. Estas incluyen a las proteínas reguladoras del ciclo celular (puntos de regulación, corrección de pruebas, proteínas relacionadas con la mitosis seleccionadoras de cromosomas, etc.) y proteínas que median las funciones reparadoras del ADN.

### Papel de los defectos en los sistemas de reparación del ADN

La comprensión de cómo contribuyen las anomalías en la reparación del ADN a la carcinogenia se deriva en parte de observaciones efectuadas en síndromes de cáncer familiares. Por ejemplo, un tipo de síndrome de cáncer colónico, el cáncer colónico no poliposo hereditario (CCNPH, síndrome de Lynch), implica un riesgo de por vida del 75% de sufrir un cáncer colónico. La mayoría de los pacientes con CCNPH tienen mutaciones en las enzimas de reparación de los desajustes del ADN MLH1 o MSH2 (v. antes).

La esclerodermia pigmentaria, un síndrome hereditario que se caracteriza por sensibilidad aumentada a la luz UV y desarrollo de cáncer de piel, refleja anomalías en las enzimas que reparan la escisión de nucleótidos. En algunos tipos comunes de cáncer pulmonar espontáneo, una mayoría de casos muestran proteínas mutantes participando en la reparación de la escisión de nuleótidos.

### Reparación de la rotura de la doble hebra y cáncer

Como se señaló antes, la detección de la rotura de la doble hebra y el inicio de los procesos de reparación incluyen la proteína ATM. Las mutaciones en la ATM y otras enzimas que participan en la reparación de la rotura de la doble hebra se relacionan con una frecuencia más alta de tumores malignos.

### Mutaciones puntuales

Aunque los humanos han desarrollado mecanismos sumamente eficientes para reconocer y reparar los cambios en las bases de ADN, los cambios en una sola base ocurren normalmente, con una tasa de $10^{-9}$/bases/división celular en las células somáticas y $10^{-11}$ en células germinales. El uso de técnicas especializadas de secuenciación del ADN ha permitido detectar muchos de estos cambios de una sola base en los tumores, que se conocen como polimorfismos de un solo nucleótido o SNP *(single nucleotide polymorphisms)*.

#### Activación por mutación puntual

*Las mutaciones por las cuales los protooncogenes se convierten en oncogenes pueden incluir: 1) mutaciones puntuales; 2) deleciones, o 3) translocaciones cromosómicas*. El primer oncogén identificado en un tumor humano fue un *HRAS* activado de un cáncer vesical. Se encontró que este gen tenía una alteración muy sutil, es decir, una mutación puntual en el codón 12, un cambio que tiene como resultado la sustitución de una valina por una glicina en la proteína ras. Estudios sucesivos de otros cánceres revelaron mutaciones puntuales que intervienen en otros codones del gen *ras*, lo que sugiere que estas posiciones son críticas para la función normal de la proteína ras. Como sucedió con el descubrimiento de las mutaciones en *HRAS*, se han descrito diversas alteraciones en otros genes reguladores del crecimiento.

Las mutaciones activadoras, o la ganancia de función, en los protooncogenes suelen ser alteraciones somáticas más que en la línea germinal. Las mutaciones en la línea germinal de los protooncogenes, los cuales como se sabe son reguladores importantes del crecimiento durante el desarrollo, son por lo regular mortales en el útero. Hay numerosas excepciones a esta regla. Por ejemplo, se cree que c-*ret* interviene en la patogenia de ciertos cánceres endocrinos hereditarios, y c-*met*, que codifica el receptor para el factor de crecimiento del hepatocito, está asociado con una forma hereditaria de cáncer renal.

### Translocación cromosómica

Las translocaciones cromosómicas consisten en la transferencia de una parte de un cromosoma a otro. Estas reordenaciones generalmente contribuyen a la tumorogénesis de uno o dos modos. A veces sitúan a un gen normal, como un protooncogén,

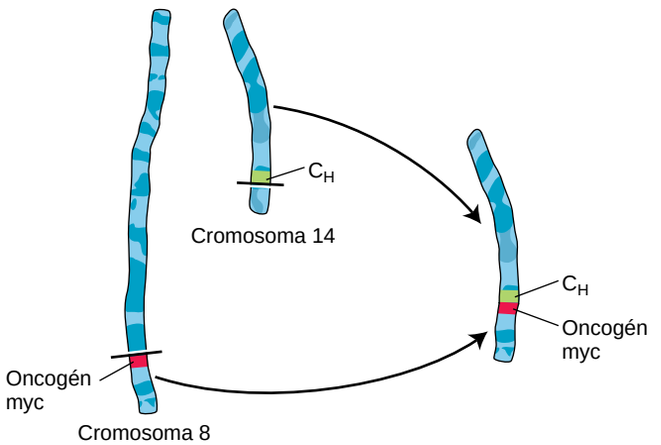



**FIGURA 5-53. Representación esquemática de la transolcación t(8;14) del linfoma de Burkitt.** En esta enfermedad, las roturas cromosomáticas incluyen a los brazos largos de los cromosomas 8 y 14. El gen c-*myc* en el cromosoma 8 se transloca a una región del cromosoma 14 que está adyacente al gen que codifica para la región constante de una cadena pesada de inmunoglobulina ($C_H$). La expresión de c-*myc* es mejorada al asociarse con las regiones promotoras/potenciadoras de los genes de inmunoglobulina transcritos activamente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 223 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



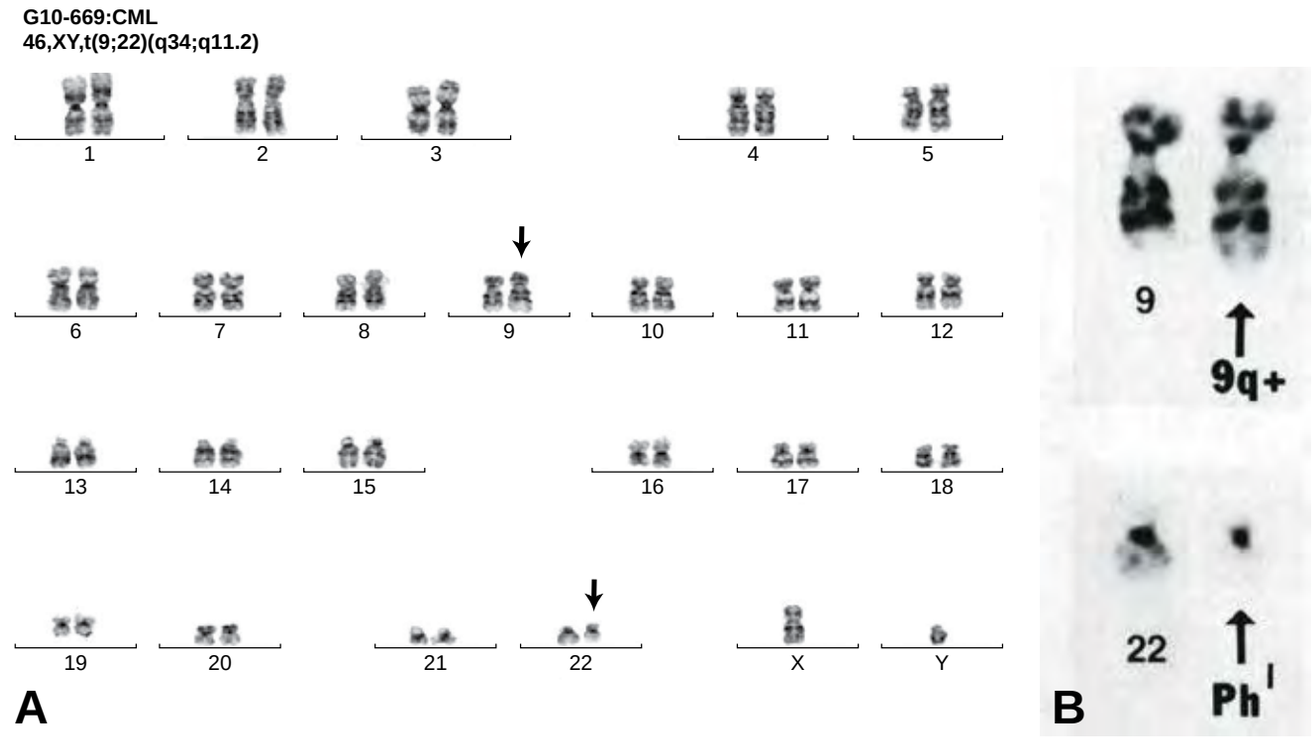
bajo el control de un promotor que está regulado con menos eficiencia que la del promotor protooncógeno nativo.

En el 75% de los pacientes con linfoma de Burkitt (v. más adelante y cap. 26), hay una translocación de c-*myc*, un protooncogén que interviene en la progresión del ciclo celular, desde su lugar en el cromosoma 8 a una posición en el cromosoma 14 (fig. 5-53). Esta translocación coloca c-*myc* en un lugar adyacente a genes que controlan la transcripción de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina. En consecuencia, el protooncogén c-*myc* es activado por las secuencias activadoras/potenciadoras de estos genes de la inmunoglobulina y por tanto se expresa en una forma constitutiva más que de una manera regulada. En el 25% de los pacientes con linfoma de Burkitt, el protooncogén c-*myc* permanece en el cromosoma 8, pero es activado por la translocación de los genes de la cadena ligera de la inmunoglobulina desde el cromosoma 2 o 22 hasta el extremo 3′ del gen c-*myc*. En cada caso, la translocación cromosómica no crea una proteína quimérica nueva, pero estimula la sobreproducción de un producto génico normal. En el linfoma de Burkitt, la cantidad excesiva del producto normal de c-*myc*, quizá en asociación con otras alteraciones genéticas, provoca la emergencia de un clon dominante de linfocitos B, que se dirige inexorablemente a una proliferación como neoplasia monoclonal. Muchas otras neoplasias hematopoyéticas, linfomas y tumores sólidos reflejan la activación de oncogenes a través de una translocación cromosómica. Aunque algunas afecciones malignas se **inician** mediante una translocación cromosómica, durante la **progresión** de muchos cánceres tienen lugar múltiples anomalías cromosómicas (translocaciones, roturas, aneuploidía, etc.).

### Activación por translocación cromosómica

Además, la translocación cromosómica puede provocar la producción de una proteína nueva anómala. Por lo tanto, una parte de un cromosoma que incluye parte de o la totalidad de la región codificante de una proteína (p. ej., un protooncogén) se mueve hacia otro cromosoma, en el interior de la región codificante de otro gen. Como resultado de esto, hay una nueva proteína, que comparte homología secuencial con las originales, pero que es activa en la conducción de la oncogénesis de un modo en que las originales no lo hacen.

Este proceso se ha implicado en la patogenia de varias leucemias y linfomas humanos. El primer y todavía mejor ejemplo conocido de una translocación cromosómica adquirida en un cáncer humano es el **cromosoma Filadelfia**, que se encuentra



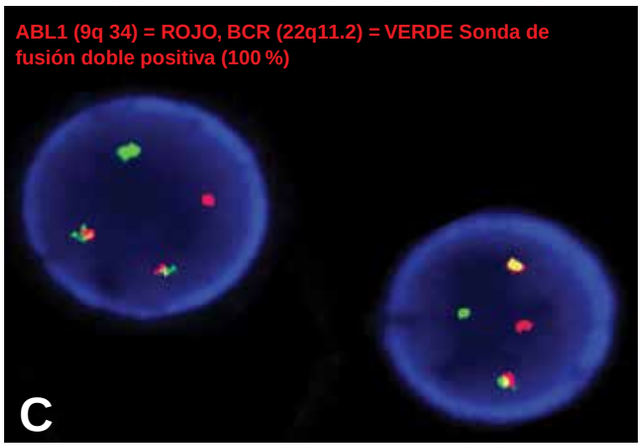




**FIGURA 5-54. Translocación t(9;22) en la leucemia mielogénica crónica. A. Cariotipo anómalo con el cromosoma 22 acortado y el cromosoma 9, más largo, resaltado. B. Cromosomas translocados vistos con un mayor aumento. C. Hibridación fluorescente *in situ* (FISH).** Este ensayo muestra el cromosoma de fusión con el empleo de una sonda roja ABL para el cromosoma 9, y una sonda verde BCR para el cromosoma 22. La unión de estos genera una señal amarilla. Se muestran dos células tumorales. Cada una tiene un cromosoma 9 normal y un cromosoma 22 normal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 224 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





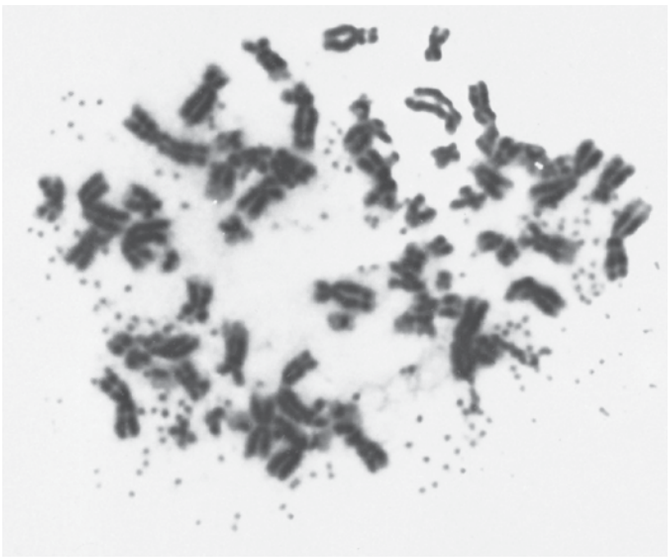


**FIGURA 5-55. Minutos dobles en cánceres humanos.** Los minutos dobles en un cariotipo en un sarcoma de tejido blando aparecen como pequeños cuerpos múltiples.

en el 95% de pacientes con leucemia mielógena crónica (CML; fig. 5-54). El protooncogén *c-abl* del cromosoma 9 está translocado en el cromosoma 22, donde su colocación se yuxtapone a una zona conocida como región agrupada del punto de rotura *(bcr)*. El gen *c-abl* y la región *bcr* se unen para producir un oncogen híbrido que codifica una proteína aberrante con una muy alta actividad de tirosina cinasa, la cual genera señales mitogénicas y antiapoptóticas. La translocación cromosómica que produce el cromosoma Filadelfia es un ejemplo de activación de un oncogén mediante la formación de una proteína quimérica (de fusión). La inhibición de la cinasa anómala resultante por el fármaco imatinib provoca remisiones a largo plazo en la CML.

## Amplificaciones y deleciones

Las amplificaciones genéticas son duplicaciones de regiones de tamaños variables de los cromosomas. En términos citogenéticos, tales modificaciones aparecen como pequeños fragmentos de ADN que no son parte de ningún cromosoma, y que se conocen como «minutos dobles» (fig. 5-55), o como un incremento de la intensidad de señal cuando sondas fluorescentes para regiones específicas hibridan con cromosomas. Estos cambios afectan con frecuencia a los oncogenes, genes con resistencia a fármacos o a caracteres malignos relacionados con fragmentos genómicos adyacentes.

### Activación por amplificación génica

El protooncogén *ERBB2* es amplificado en hasta una tercera parte de los cánceres de mama y ovárico. El gen *ERBB2* (también designado *HER2/neu*) codifica un receptor del tipo de la tirosina cinasa que muestra similitud estructural cercana con el receptor del EGF. La amplificación del *ERBB2* en el cáncer de mama y ovario puede relacionarse con una menor supervivencia total y tiempo de recaída disminuido. En este contexto, ahora se usa un anticuerpo preparado contra el *HER2/neu* (trastuzumab) como terapia adjunta contra los cánceres de mama que sobreexpresan esta proteína.

### Inactivación por deleción

Las deleciones son, naturalmente, cromatina perdida. Estas pueden variar de piezas pequeñas hasta brazos completos de cromosomas. Igual que las amplificaciones tienden a ocurrir en los sitios de los oncogenes, las deleciones que llaman nuestra atención en las células cancerosas tienden a afectar a los genes supresores tumorales.

## Alteraciones del número de cromosomas

La adición o pérdida de cromosomas completos generalmente ocurre durante la mitosis y se cree que refleja defectos en las uniones del huso mitótico a cinetocoros (v. antes), posiblemente debido a un mal funcionamiento del aparato de la cinasa Aurora B (v. antes). En consecuencia, los cromosomas se adjuntan con demasiada avidez a los husos mitóticos y no pueden separarse y segregarse de manera adecuada.

Casi todos los tumores sólidos tienen cariotipos anómalos. De forma habitual, los tumores pierden solo una copia de un cromosoma 10, donde reside el gen para PTEN (v. antes), o poseen copias extra de cromosomas que portan oncogenes particulares.

Sin embargo, un tumor con un cariotipo normal puede todavía haber experimentado pérdida cromosómica. Un cromosoma parental de cualquier par en particular puede haberse perdido, solo para reemplazarlo por una copia reduplicada de la copia de ese cromosoma derivada del otro padre. Es decir, la copia de un padre de un cromosoma puede ser reemplazada por la copia de un cromosoma del mismo número, duplicada por el otro padre del otro cromosoma. La pérdida de heterocigocidad resultante, conocida como pérdida de copia-neutro de heterocigocidad (CN-LOH) se conoce como **disomía uniparental,** y es habitual en varias malignidades. CN-LOH tiene significancia pronóstica en varios tipos de cáncer, por ejemplo, en la leucemia mieloide aguda.

## Modificadores epigenéticos en la inestabilidad genómica del cáncer

Existen, como se ha mencionado anteriormente, muchos factores hereditarios que pueden afectar a la expresión genética sin necesariamente cambiar la secuencia de las bases de ADN. El alcance de las alteraciones epigenéticas en el cáncer humano apenas se entiende, pero toda la evidencia a la fecha indica que

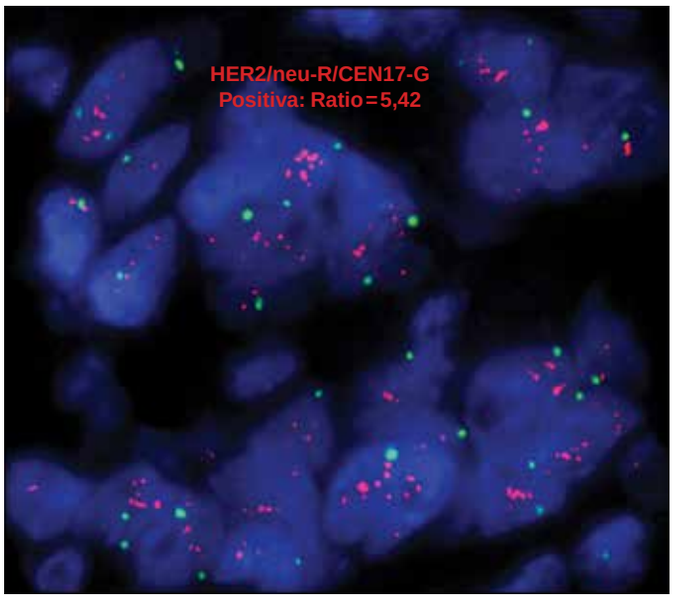



**FIGURA 5-56. Amplificación de *ERBB2* en cáncer humano.** Amplificación de ERBB2, también conocida como HER2/neu, en un cáncer humano de mama (hibridación fluorescente *in situ* [FISH]); muestra las múltiples copias (fluorescencia roja) como cuerpos minutos. Para control cromosómico, se muestra una sonda verde para el cromosoma 17.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 225 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



tales modificaciones impactan en el desarrollo y progresión de manera muy importante.

Una mutación en un gen que participa en la remodelación de la cromatina se observa en la mayoría de los tumores rabdoides. Esta mutación ocurre en las células diploides sin alteraciones genómicas obvias o amplificaciones/deleciones de genes. Está, sin embargo, asociada con cambios profundos en la expresión de genes.

Los modificadores epigenéticos no sólo necesitan involucrar a mecanismos directos de proliferación celular. Pueden, por ejemplo, afectar a la sensibilidad celular de los quimioterapéuticos o suministrar vías de escape si un fármaco en particular se dirige hacia una mutación habilitante.

## El papel del sistema inmunitario en la carcinogenia no está claro

El sistema inmunitario distingue a las moléculas propias de las no propias, y es muy efectivo en el combate de agentes infecciosos. La noción de que desempeña un papel en la supresión del desarrollo tumoral está originada en el concepto de que los tumores son entidades no propias, con «antígenos tumorales específicos» únicos que pueden generar respuestas inmunitarias protectoras. Este principio se ha demostrado de manera extensa en animales de laboratorio.

Los sistemas experimentales en los que los tumores se inducen mediante carcinógenos químicos poderosos, han demostrado que tales tumores pueden ser altamente inmunogénicos, particularmente cuando se transplantan en recipientes inmunocompetentes. Los ratones con defectos, ya sean innatos o por inmunidad adaptativa (v. cap. 4), desarrollan tumores más a menudo que los animales inmunocompetentes. De forma similar, la gente con deficiencias inmunitarias, tales como los pacientes de SIDA, también son más propensos a los tipos de cáncer que los individuos inmunocompetentes.

Los tumores que se desarrollan en estos escenarios, sin embargo, son poco parecidos a la mayoría de tipos de cáncer humano. Los carcinógenos potentes son mutágenos potentes y pueden provocar el surgimiento de alteraciones genéticas sustanciales. Hay poca evidencia de que los tumores humanos espontáneos porten dichos antígenos. Asimismo, los tumores que aparecen en humanos y animales inmunocomprometidos, son casi siempre inducidos por virus, y, de nuevo, diferentes a los tumores que normalmente afectan a la gente (pulmón, colon, etc.) que no están conectados a agentes infecciosos. Los déficits inmunitarios pueden considerarse, entonces, como defectos en la limpieza de los virus (o eliminación de las células infectadas por virus) más que como mecanismos de supervisión antitumoral o de defensa.

### Células inflamatorias cercanas a los tumores: ¿amigas o enemigas?

Los patólogos han observado por muchos años que las células mononucleares inflamatorias a menudo acompañan al cáncer (fig. 5-57). Una vez que se hubo desarrollado un entendimiento del rol de los linfocitos en la función inmunitaria, se concluyó que estos (y otras células) eran parte de una respuesta del huésped a la presencia del tumor. La conclusión de que los tumores producían antígenos que provocaban una respuesta de este tipo resultó inevitable.

Se ha documentado que, para ciertos tipos de tumor, la infiltración mononuclear abundante cerca del tumor puede estar correlacionada con un buen pronóstico. Tales observaciones condujeron a muchos intentos de inmunoterapia, ya sea con el fin de provocar o engrandecer las respuestas inmunitarias frente a los tumores. La inmunoterapia se intentó particularmente para los tumores en los que este tipo de infiltraciones eran con-

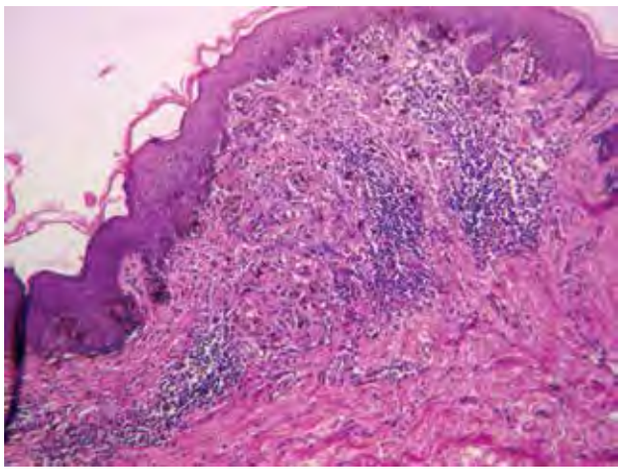


**FIGURA 5-57. Infiltrado mononuclear adyacente al melanoma maligno.** Células mononucleares diseminadas (en su mayoría linfocitos) cercanas a un melanoma maligno primario en la piel. No está clara la importancia de las células mononucleares, aunque tradicionalmente se ha considerado que representa la respuesta inmunitaria del huésped a la presencia de un «antígeno tumoral extraño».

comintantes comunes, si no invariables. Los melanomas son un ejemplo de ello. A la fecha, la inmunoterapia de cualquier tipo de tumor permanece en el terreno experimental, sin que se haya probado todavía su efectividad como modalidad de tratamiento.

Incluso la presencia de infiltrados mononucleares cerca de los tumores no necesariamente significa que dichas células manifiesten inmunidad del huésped contra el tumor. Los infiltrados mononucleares asociados a los tumores pueden no ser, de hecho, inflamatorios. Como se ha indicado anteriormente, este tipo de células, lejos de representar las defensas del huésped frente al invasor extraño, a menudo sirven a los propósitos de los tumores en desarrollo. En pocas palabras, no se ha establecido la función de las infiltraciones mononucleares asociadas a tumores.

### Antígenos tumorales

El cáncer humano refleja mutaciones somáticas que pueden producir, en teoría, proteínas mutantes, que a su vez sirven como dianas del sistema inmunitario. Además, las proteínas normales pueden ser sobreexpresadas, y las modificaciones postraduccionales de las proteínas normales pueden producir antígenos alterados. Los antígenos tumorales no asociados con virus oncogénicos pueden categorizarse de la siguiente manera:

- **Antígenos específicos de tumor (AET):** representan mutaciones o alteraciones somáticas en el procesamiento de las proteínas (y otros) exclusivas de los tumores.
- **Antígenos relacionados con el tumor (ART):** reflejan la producción de proteínas normales, ya sea en exceso o en un contexto distinto de aquél de su expresión normal.

### Antígenos específicos de tumor

La mayoría de las mutaciones relacionadas con tumores ocurren en proteínas intracelulares, que podrían, en teoría, ofrecer dianas inmunológicas. Sin embargo, la mayoría de los AET tienden a ser específicos para los tumores de pacientes individuales, y no para tipos tumorales, lo que convierte el objetivo inmunitario del tratamiento en algo muy complicado y personalizado. Sin embargo, como los AET se expresan solamente en células cancerosas y no en tejidos normales, no debería existir tolerancia inmunitaria preexistente a los mismos y, desde el punto de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 226 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



vista teórico, son candidatos excelentes para la inmunoterapia tumoral. Estas conclusiones son asimismo válidas para las proteínas normales que sufran modificaciones postraducción aberrantes, tales como la glucosilación alterada, asociaciones con lípidos y otras.

### Antígenos relacionados con los tumores

Los ART son moléculas compartidas entre las células cancerosas y las normales, e incluyen:

- **Antígenos oncoespermatogoniales:** estas moléculas normalmente se ven sólo en las células germinales de los testículos, pero también pueden ser producidas por células malignas. Como los testículos se encuentran en un lugar de privilegio inmunitario, tales moléculas no suelen exponerse al sistema inmunitario. Sin embargo, la reactividad inmunitaria de las ramas celulares y mediadas por anticuerpos a estos antígenos tiende a ser débil.
- **Antígenos de diferenciación:** estas moléculas se observan en células normales de la misma derivación que las células cancerosas. Como ejemplo, CD20, que es un antígeno de diferenciación de los linfocitos B normales, es expresado por algunos linfomas, y el anticuerpo anti-CD20 (rituximab) es un tratamiento efectivo para este tipo de tumores.
- **Antígenos oncofetales:** estos antígenos son producidos por estructuras embriónicas normales y por varios tipos de cáncer (p. ej., antígeno carcinoembrionario, α-fetoproteína).
- **Antígenos sobreexpresados:** son proteínas normales sobreproducidas en ciertas células malignas (p. ej., antígeno prostático específico, HER2/neu).

Como los ART representan una clase de antígenos principalmente reconocidos como «propios» por el sistema inmunitario, y que por lo tanto han generado tolerancia, no conducen a respuestas inmunológicas efectivas.

A la fecha, la evidencia de un control natural de la neoplasia por mecanismos mediados inmunológicamente (supervisión inmunitaria) en humanos es escasa. El mayor interés en esta área se dirige hacia las posibles aplicaciones terapéuticas.

El desarrollo potencial de la inmunoterapia efectiva contra el cáncer se complica cuando los mecanismos tumorales evaden la destrucción mediada inmunológicamente (tabla 5-10). Entre las rutas de escape de los tumores ante el ataque inmunitario se encuentra la producción de citocinas inmunosupresoras, la resistencia a la lisis mediante linfocitos citotóxicos, inhibición de la señalización apoptótica y cambios en los perfiles antigénicos. De forma interesante, existen indicios científicos sustanciales que implican a p53 mutante como protector de las células cancerosas de la apoptosis mediada por granzimas (v. cap. 1) provocada por los linfocitos citotóxicos C (CTL).

Otro efecto de la inmunoterapia contra el cáncer que debe superarse todavía está relacionadao con la heterogenicidad de los tumores. Los anticuerpos o CTL dirigidos contra los antígenos tumorales pueden llevar a la emergencia selectiva de clones malignos que han perdido estos antígenos. Sin embargo, continúan llevándose a cabo grandes esfuerzos para desarrollar nuevas terapias inmunitarias para el cáncer.

**TABLA 5-10**
**POSIBLES VÍAS MEDIANTE LAS CUALES LAS CÉLULAS TUMORALES EVADEN LA DESTRUCCIÓN MEDIADA INMUNOLÓGICAMENTE**

| |
|---|
| **Relacionadas con los linfocitos T citotóxicos** |
| Desarrollo de la tolerancia inmunitaria |
| Pérdida de los linfocitos T colaboradores |
| Recuento menor de LTC sensibilizados |
| Falta de especificidad de las células malignas |
| Barreras de entrada de los LTC en el ambiente tumoral |
| Deterioro de la transducción de señales en los linfocitos T |
| Deficiencias en la actividad citolítica de los LTC |
| Los linfocitos T reguladores bloquean la actividad antitumoral |
| **Relacionadas con las células tumorales** |
| Incapacidad de las células tumorales para estimular la reactividad latente de las células tumorales |
| Niveles bajos de producción de antígeno tumoral |
| Inmunogenicidad débil a los antígenos tumorales |
| Disminución de los antígenos CPH en las membranas de las células tumorales |
| Elaboración de las moléculas inmunosupresoras por los tumores |
| Resistencia de las células cancerosas a la apoptosis y a otros mecanismos de muerte celular |
| Las células tumorales hacen que los LTC inicien la apoptosis |

CPH, complejo principal de histocompatibilidad; LTC, linfocito T citotóxico.

## BLASTOCITOS CANCEROSOS Y HETEROGENEIDAD TUMORAL

### La mayoría de los cánceres tienen origen monoclonal

*Los estudios de tumores humanos y experimentales indican que la mayoría de los cánceres se originan a partir de una sola célula transformada.* Esta conclusión ha quedado mejor establecida para los desórdenes proliferativos del sistema linfoide, en los que la clonalidad puede evaluarse con mayor facilidad. Las células plasmáticas neoplásicas en varios tipos de mieloma producen una inmunoglobulina exclusiva, única para cada paciente y consistente al paso del tiempo. El receptor monoclonal de los linfocitos T y la reordenación del gen de inmunoglobulina, así como los marcadores de superficie de las células monoclonales, establecen un origen monoclonal de muchas malignidades linfoides. Los linfomas de linfocito B están compuestos de células que muestran exclusivamente cadenas ligeras κ o λ en sus superficies, mientras que las proliferaciones linfoideas policlonales, que son casi siempre benignas, presentan ambos tipos de células, algunos con cadenas ligeras de κ o λ.

La monoclonalidad también se ha demostrado en las metástasis individuales de varios tumores sólidos. Uno de los mejores ejemplos de este principio se derivó del estudio de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en mujeres que eran heterocigotas para dos isoenzimas, A y B (fig. 5-58). Estas isoenzimas son codificadas por genes que se localizan en el cromosoma X. Puesto que un cromosoma X se inactiva al azar, sólo uno de los dos alelos se expresa en cualquier célula dada. Por lo tanto, aunque los genotipos de todas las células son el mismo, sus fenotipos varían con respecto a la expresión de la isoenzima A o B. Un examen de los tumores benignos del músculo liso uterino (leiomiomas o «fibroides») reveló que todas las células de un tumor individual expresan A o B. Ningún tumor incluyó una mezcla de células que expresaran A y también B. Por lo tanto, cada tumor derivó de una célula progenitora.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 227 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



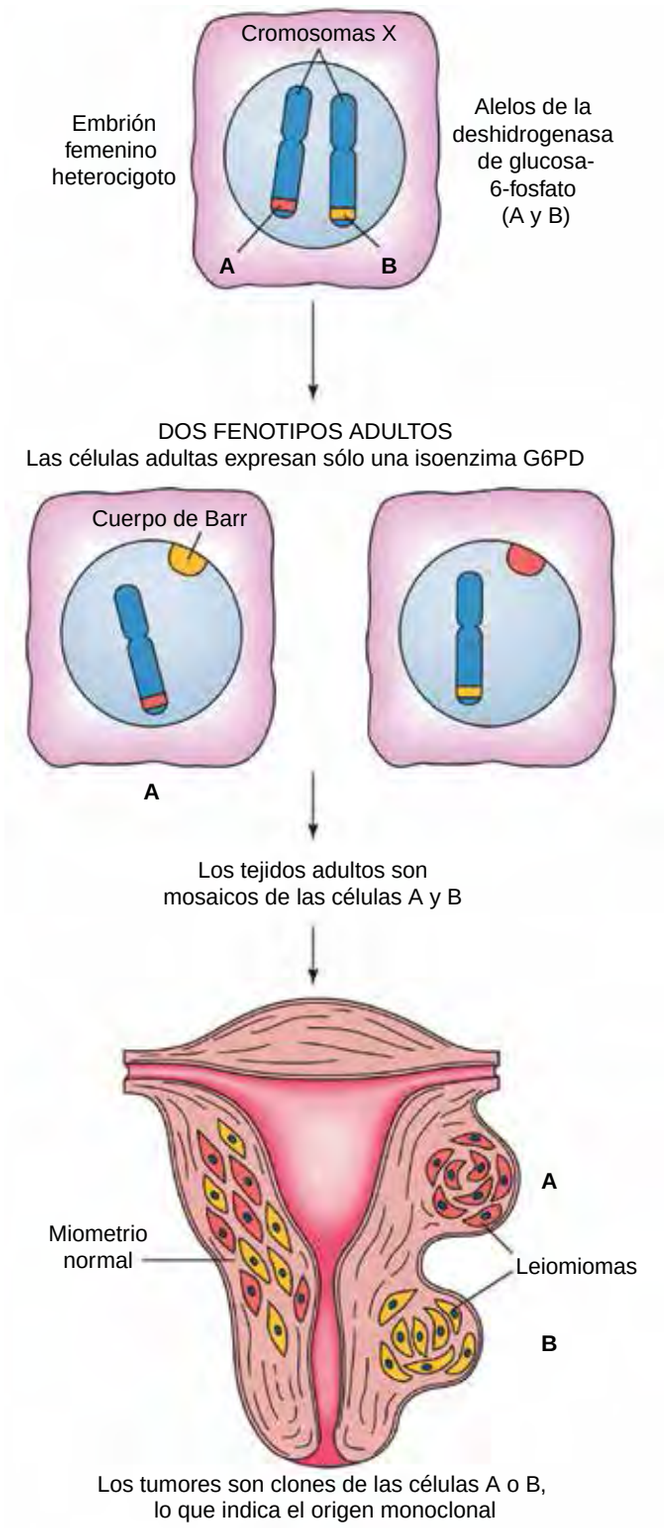



**FIGURA 5-58. Origen monoclonal de los tumores humanos.** Algunas mujeres son heterocigotas para los dos alelos de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) en el brazo largo del cromosoma X. En una etapa temprana de la embriogénesis, uno de los cromosomas X es inactivado al azar en cada célula somática y aparece citológicamente como un cuerpo de Barr fijo a la membrana nuclear. En consecuencia, los tejidos son un mosaico de células que expresan la isoenzima A o B de la G6PD. Se ha demostrado que los leiomiomas del útero contienen una u otra de las isoenzimas (A o B) pero no ambas, un dato que demuestra el origen monoclonal de los tumores.

Se han descrito tumores oligoclonales, pero son poco comunes y generalmente son causados por infecciones por virus oncogénicos (v. más adelante).

## Los blastocitos cancerosos son células malignas primordiales de las que surgen los tumores y pueden generar y regenerarlos

Sólo una parte diminuta de las células de un tumor maligno puede producir un nuevo tumor cuando se trasplantan en un animal con deficiencia inmunitaria. Los tejidos normales contienen blastocitos somáticos pluripotentes que pueden tanto reabastecer sus propios números (autorrenovación) como diferenciarse en células derivadas más maduras. El cáncer también tiene una población pequeña de células malignas que tienen este tipo de capacidades. Se conocen como **blastocitos cancerosos.** Su existencia se ha constatado de manera bastante convincente en malignidades hematológicas como leucemia mieloblástica aguda (AML), aunque también hay fuerte evidencia de su existencia en un número cada vez mayor de tumores sólidos.

En la AML, apenas el 1% de las células leucémicas expresan marcadores de membrana de blastocito hematopoyético ($CD\text{-}34^+$, $CD\text{-}38^-$). Sólo estas células, de entre la totalidad de la población leucémica, pueden restablecer la leucemia en un huésped apropiado para el trasplante. Se han obtenido datos comparables, pero no idénticos, de estudios llevados a cabo en cáncer de mama, colon y cerebro, en los que los diferentes marcadores identifican poblaciones de células ricas en blastocitos cancerosos y excluye a la gran mayoría de células tumorales, que no pueden sintetizar la tumorogénesis. Los blastocitos cancerosos se definen funcionalmente. Los marcadores respectivos nos permiten identificar poblaciones que están enriquecidas por las células troncales, pero no blastocitos cancerosos puros. Sólo algunas de las células en esas poblaciones funcionan como blastocitos cancerosos.

### Derivación de blastocitos cancerosos

Los orígenes de los blastocitos cancerosos son confusos. En algunos casos, pueden derivarse de blastocitos somáticos pluripotentes del órgano afectado, por ejemplo, blastocitos hematopoyéticos en el caso de AML (fig. 5-59 A). En otros casos, las células progenitoras comprometidas con su linaje podrían ser las culpables. Tales células son multipotentes, pero no pluripotentes, en el momento de su transformación. Pueden readquirir un nivel de «troncalidad» que les permite tanto recuperar sus propios números como diferenciarse en más células comprometidas (fig. 5-59 B). Por lo tanto, es muy probable que los blastocitos cancerosos puedan surgir tanto de células troncales hísticas como de la progenie inmediata, ligeramente diferenciada, de estas células troncales. Habitan dentro del tumor y funcionan como un reservorio de células que continúa suministrando más células tumorales diferenciadas, y que puede regenerar el tumor completo, si fuera necesario.

### Células tumorales derivadas de blastocitos cancerosos

Aunque la mayoría de los tumores benignos comienza como clones individuales de células neoplásicas, conforme crecen, sus células muestran variaciones considerables en su apariencia (fig. 5-60) y comportamiento. La diversidad de células entre la población de un tumor tiene amplias implicaciones para su progesión y diseminación, así como para las respuestas a la quimioterapia y el desarrollo de resistencia a estos fármacos. Diversas teorías, que no necesariamente son mutuamente excluyentes, y que pueden ser todas correctas en algunos casos, se han propuesto como explicaciones del desarrollo de células diferentes fenotípicamente en los tumores.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 228 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





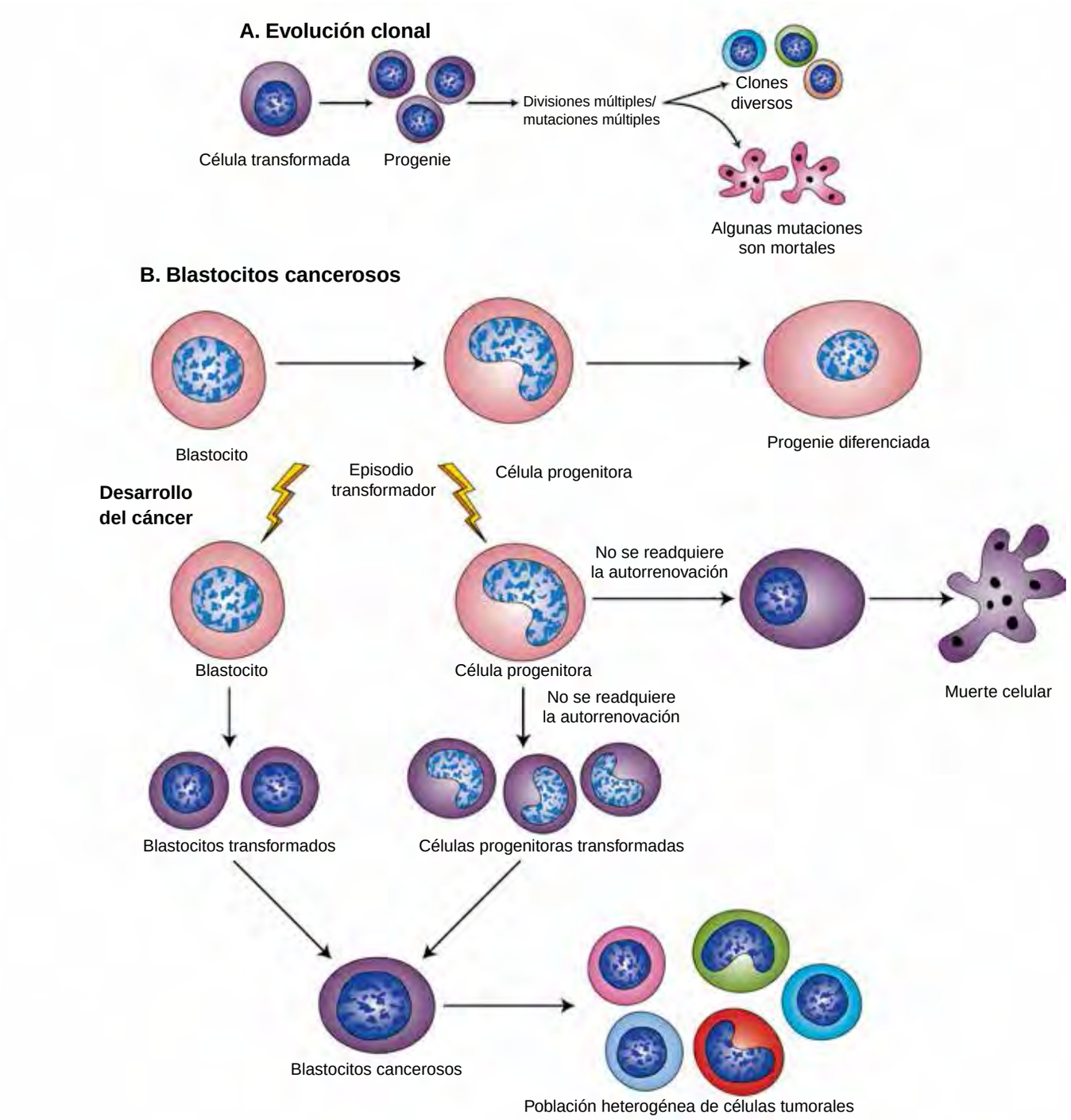



**FIGURA 5-59. Paradigmas de la heterogeneidad tumoral. A. Evolución clonal.** Las células tumorales en proliferación terminan por desarrollar diversas mutaciones, por lo que diferentes células adquieren diferentes mutaciones, lo que conduce a la heterogeneidad en la población celular del tumor. Algunas de esas mutaciones son inconsistentes con la supervivencia de la célula, mientras que otras facilitan la progresión del cáncer. **B. Blastocitos cancerosos y células progenitoras.** Habitualmente, los blastocitos *(arriba)* dan origen a células progenitoras afectadas. Estas producen células con diferenciación terminal. Un estímulo oncógeno *(abajo)* a un blastocito puede llevar a un fondo extenso de blastocitos transformados. Estos se vuelven blastocitos cancerosos. Alternativamente, el estímulo oncógeno puede afectar a una célula progenitora afectada. Si esta última reproduce un programa de autorrenovación, la progenitora transformada resultante puede convertirse en un blastocito canceroso. Si este no activa el programa de autorrenovación, se producirá la progenie diferenciada resultante y terminará por morir. Los blastocitos cancerosos generados a través de la transformación de los blastocitos o de la transformación de progenitoras afectadas pueden ser el antecedente de una población celular maligna heterogénea.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 229 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



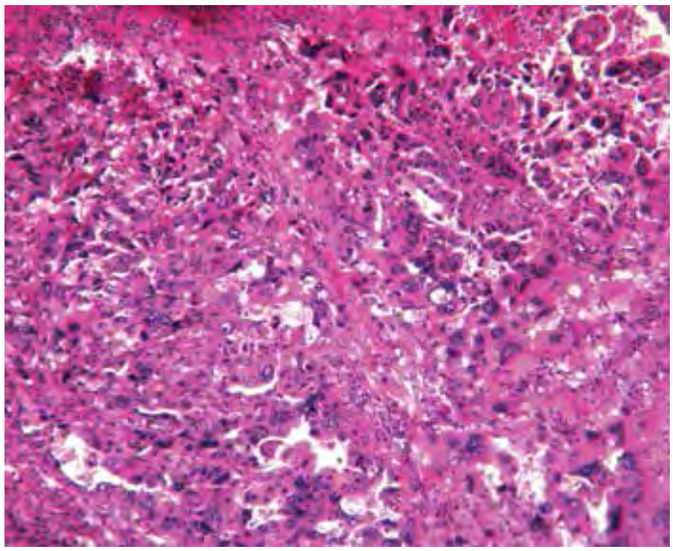


**FIGURA 5-60. Diversidad fenotípica de los tumores humanos.** Las células tumorales humanas muestran una gran heterogeneidad en su apariencia, actividad proliferante y demás. Por lo tanto, la mayoría de los tumores humanos son mezclas de células pequeñas y grandes, a menudo con formas diversas, apariencias nucleares variadas y diferencias en su actividad mitótica.

Es de vital importancia entender que una inmensa mayoría de masas tumorales está compuesta de estas células de las que se originan. Los tratamientos que reducen el volumen tumoral se dirigen principalmente a estas células, y el volumen tumoral reducido consecuente refleja su susceptibilidad (no de los blastocitos cancerosos) a los tratamientos que se utilizan. Sin embargo, como se verá claramente (v. más adelante), la reducción del volumen tumoral no es equivalente con la eliminación de blastocitos cancerosos, ni necesariamente afecta a la habilidad de estos para regenerar el tumor tras el tratamiento.

## Evolución clonal

La explicación original de la heterogeneidad tumoral implica que las células tumorales acumulan progresivamente nuevas mutaciones conforme proliferan. Un tumor en el cual muchas células se encuentran en división puede, por lo tanto, a lo largo del tiempo, generar una población diversa de células diferentes desde el punto de vista genético. Algunas de estas células pueden ser destinadas a la muerte celular, mientras que otras pueden prosperar como subclones distintos de las células malignas originales desde el punto de vista genético (fig. 5-59 A). La selección de tipo darwiniano (ya sea debida a una hipoxia localizada, diferencias en las tasas de proliferación, potencial invasivo y metástasis, tratamiento, etc.) determina qué subclones serán exitosos y cuáles han de morir, cuáles serán metastatizantes y cuáles permanecerán localizados.

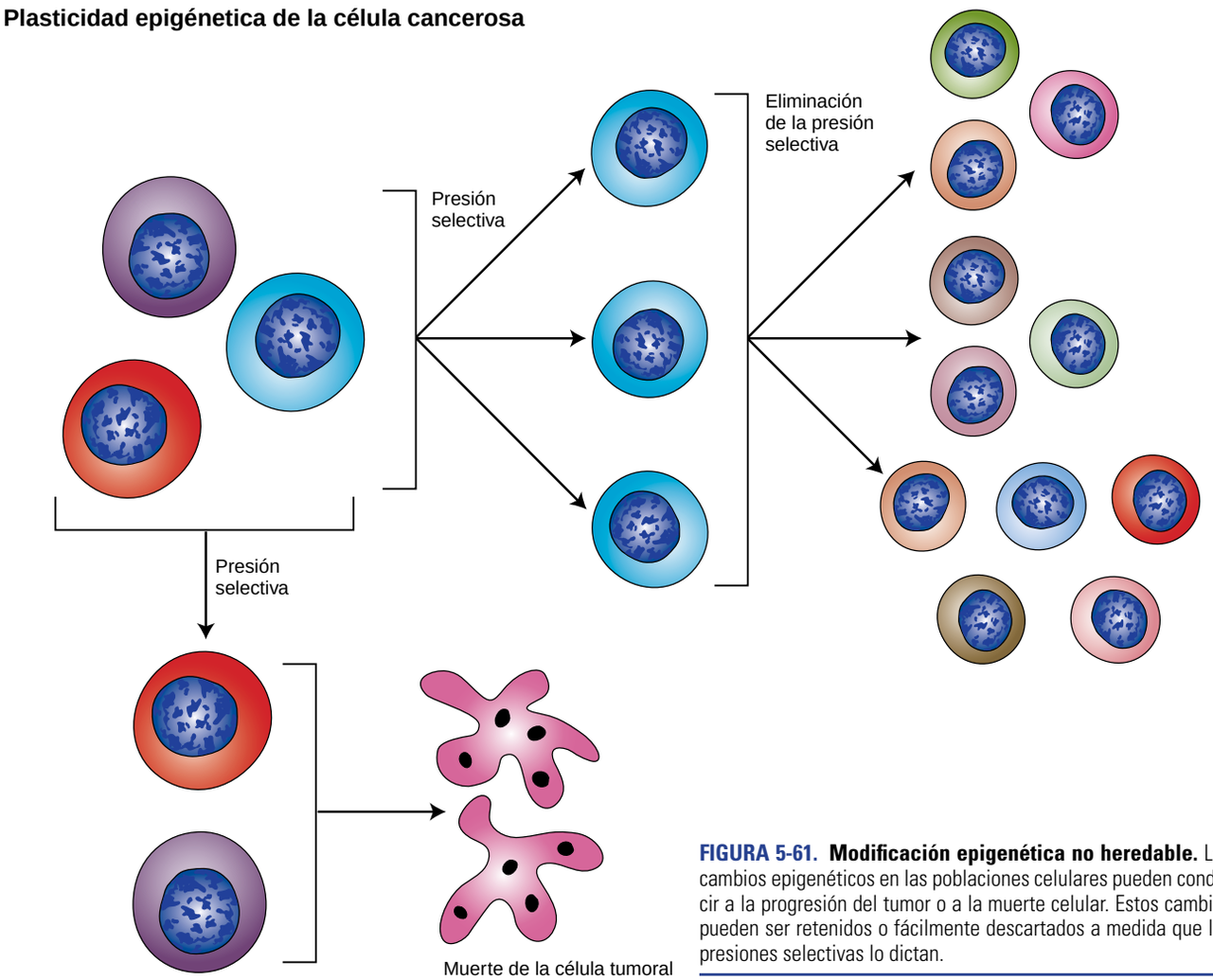



**FIGURA 5-61. Modificación epigenética no heredable.** Los cambios epigenéticos en las poblaciones celulares pueden conducir a la progresión del tumor o a la muerte celular. Estos cambios pueden ser retenidos o fácilmente descartados a medida que las presiones selectivas lo dictan.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 230 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





### Plasticidad epigenética de la célula cancerosa

Las «malvadas maquinaciones» de las neoplasias han improvisado incluso métodos más tortuosos para mantener y hacer crecer los tumores. Por lo tanto, en algunos tumores (p. ej., melanomas malignos), la heterogeneidad de las poblaciones de células tumorales y la capacidad para regenerar una neoplasia pueden implicar cambios epigenéticos (p. ej., ARN no codificantes, o la expresión de proteínas que modifican a las histonas) (fig. 5-61). Una población de células tumorales que prolifera lentamente puede alternar entre diferentes estados epigenéticos y de este modo fluctuar entre la capacidad para reconstituir un tumor y la pérdida de tal capacidad. Este tipo de desviaciones permiten que diversas poblaciones de células tumorales alternen entre células de división lenta reconstituyentes de tumores y células de división rápida que no son reconstituyentes. Además, las células tumorales pueden alcanzar tales metamorfosis sin necesidad de incurrir en nuevas mutaciones.

Las implicaciones de este fenómeno son sustanciales. Algunos tumores malignos pueden representar objetivos terapéuticos en constante cambio, con una plasticidad increíble para adaptarse al cambio del medio quimioterapéutico a través de su capacidad para cambiar sus fenotipos con rapidez y de ese modo evadir los fármacos antineoplásicos, y a continuación cambiar de nuevo para reaparecer en una posición defensiva y reasegurar una naturaleza agresiva.

### La relevancia de los blastocitos cancerosos

Los blastocitos cancerosos no son simplemente una curiosidad experimental: son las células de las cuales muchos tumores humanos surgen. Se dividen con poca frecuencia, lo que permite que evadan la destrucción de los agentes quimioterapéuticos citotóxicos que matan preferentemente a las células que se dividen de forma rápida. Por lo tanto, mientras que la quimioterapia puede destruir a la masa de células que se dividen rápidamente en una masa tumoral maligna, los blastocitos cancerosos residuales pueden sobrevivir y regenerar el cáncer.

Todavía más significativo es que los blastocitos cancerosos están de muchas maneras cerca de sus contrapartes de tejido normal que de las células que componen la masa del tumor. Por ejemplo, pueden ser mucho más capaces de reparar el daño al ADN que sus más diferenciadas células derivativas malignas. También, porque proliferan menos, se apoyan menos en las vías de señalización activantes de las células mutantes, y se parecen más que a su progenie, altamente activa mitóticamente. Por lo tanto, los principales determinantes de su supervivencia hacen que sea más probable que perseveren a los tratamientos, incluso a los inhibidores de cinasa, que matan a las células que se dividen rápidamente y que componen la mayor parte del tumor. La radiación de glioblastomas puede matar a la gran mayoría de las células tumorales, pero los blastocitos cancerosos son resistentes a las radiaciones. Sus números, como un porcentaje de células tumorales remanentes viables, aumentan después de la radiación. Sobreviven y repoblan al tumor. En este sentido, el tratamiento puede destruir un 99,9 %, incluso un 99,99 % de un tumor, encogiendo su masa de manera correspondiente, pero puede hacer poco más que conseguirle a un paciente unos cuantos meses más de vida.

Los blastocitos cancerosos han evolucionado de muchas maneras para evadir la apoptosis y la senescencia, y por lo tanto son propensos a ser menos sensibles a los tratamientos contra el cáncer que sus contrapartes de tejido normal. Por lo tanto, los blastocitos tumorales están mejor diseñados para sobrevivir a tratamiento citotóxico, que probablemente matará a los blastocitos normales del tejido del cual se derivaron, con toda probabilidad, los blastocitos cancerosos.

*Es, por lo tanto, vital tener en cuenta que la meta del tratamiento tumoral no es eliminar la masa del tumor, sino salvar la vida del paciente. Esto requiere de aproximaciones que son efectivas frente a los blastocitos cancerosos, porque estas células son, y no el agregado de su progenie altamente proliferativa, las que van a regenerar al tumor después del tratamiento citorreductor o de otro tipo. Los blastocitos cancerosos, así pues, son los verdaderos enemigos; son ellos los que matarán al paciente.*

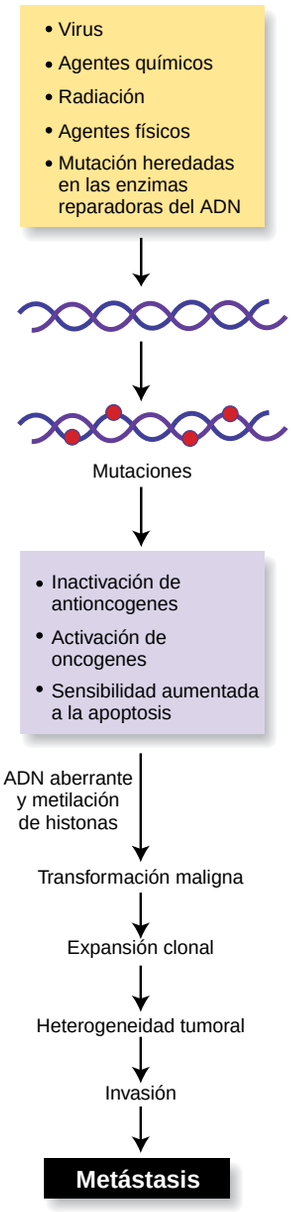



**FIGURA 5-62. Resumen de los mecanismos generales del cáncer.**

### Los tumores son heterogéneos

Hemos aludido a la heterogeneidad fenotípica en la morfología de las células tumorales y en la evolución divergente después de que las células tumorales surgen de los blastocitos cancerosos (fig. 5-62). Sin embargo, el término «heterogeneidad tumoral» tiene, de hecho, dos significados básicos y diferentes. La **heterogeneidad intertumoral** describe la variación (genética, epigenética, fenotípica) entre los tumores que se desarrollan en un paciente y los que surgen en otros. La **heterogeneidad intratumoral** se refiere a las variaciones dentro de los mismos parámetros entre las diferentes células y áreas tumorales, y entre el tumor principal y sus metástasis, en un solo paciente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 231 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



### Heterogeneidad intertumoral

> Walter Donovan: «…Estamos en el umbral de completar una búsqueda que comenzó [muchos] años atrás. Sólo estamos a un paso de distancia.»
>
> Indiana Jones: «Ahí es, por lo general, cuando el suelo se cae directamente bajo tus pies.»
>
> *Indiana Jones y la última cruzada*

Hay distintos patrones de alteraciones que son característicos de ciertos tipos de tumores y que ofrecen objetivos terapéuticos útiles, al menos para las malignidades hematológicas. Por ejemplo, casi todos los casos de linfoma de Burkitt tienen reordenaciones cromosómicas que involucran al gen *MYC* en el cromosoma 8. Estos tumores parecen seguir la secuencia paradigmática que se muestra en la figura 5-59 A. Un conjunto inicial de mutaciones desencadenan el tumor y se le necesita para continuar con lo que sea que siga. De manera similar, casi todos los casos de leucemia mieloide crónica muestran la translocación t(9;22) para generar la proteína mutante bcr-abl. La focalización exitosa de bcr-abl es emblemática para la meta que son los agentes del desarrollo específicos para las mutaciones y que son necesarios para que sobreviva el tumor.

Resulta reconfortante este paradigma para las malignidades hematológicas (al menos algunas), pero la situación para las mutaciones características en los tumores sólidos es más problemática. Aunque algunos estudios que se han enfocado en genes individuales seleccionados han encontrado patrones mutacionales, estos estudios, en retrospectiva, pueden haber ejercitado niveles tan altos de selectividad que muchas otras mutaciones, quizá más importantes, no fueron detectadas. Un análisis genético más extenso de las partes codificantes de proteínas del genoma (secuencias completas de exomas) han demostrado una amplia diversidad entre los tumores sólidos individuales. Un estudio de casi 200 tipos de cáncer pulmonar mostró mutación en sólo 4 genes (todos ellos SNP o mutaciones puntuales) en más del 10% de los tumores, y el 15% de los tumores no mostró mutación alguna.

Nuestro conocimiento cada vez mayor de los papeles de los ARN no traducidos en el cáncer humano (v. antes) subraya este problema. Mientras más grande sea la red que lancemos, más será lo que encontremos, y será más restringida la aplicabilidad del modelo escalonado simple que se muestra en la figura 5-59 A. La gran diversidad que hay entre tumores (p. ej., fig. 5-61) en los patrones de los cambios genéticos en los tumores sólidos subraya la complejidad potencial del desarrollo de terapias dirigidas de manera efectiva.

### Heterogeneidad intratumoral

Además de la variabilidad de un tumor de cierto tipo de una persona a otra, todos los modelos predicen que habrá variabilidad dentro del tumor de cada individuo. Si un modelo de mutación estocástico (es decir, al azar) (p. ej., fig. 5-61) aplica para la evolución de un tumor sólido, más que un modelo escalonado en el que todas las células deriven progresivamente de progenitoras alteradas de la misma exacta manera (como en la fig. 5-59 A), se podría esperar que las células de cualquier tumor individual sean altamente heterogéneas entre sí.

Aunque se han documentado pocos estudios de este tipo, generalmente confirman nuestros peores miedos entre estas líneas. Es claro que, por lo menos para algunos tumores sólidos, la variabilidad es enorme. En un estudio de carcinomas de células renales, varias biopsias de una sola masa tumoral mostraron que sólo el 34% de las alteraciones genéticas que codifican proteínas fueron concordantes con *diferentes especies de esa misma masa tumoral.* Cuando los análisis también incluyeron a las metástasis, o la comparación de muestras tumorales pre y postratamiento, la concordancia fue aún menor.

Por lo tanto, las herramientas sofisticadas que se usan para analizar a los tumores no nos han permitido imponer exactamente un paradigma creado por el hombre, ni de manera analítica ni terapéutica, en el campo de la biología del cáncer. Más bien, estas tecnologías han iluminado el hecho de que el cáncer, especialmente el sólido, es diverso genéticamente y que cada tumor en cada paciente en particular presenta un vasto arreglo no uniforme de mutaciones. Cuando se consideran las variaciones entre pacientes en los genotipos tumorales, está claro que los tumores son increíblemente más complicados de lo que imaginábamos. Apenas estamos comenzando a levantar el velo en cuanto a esta heterogeneidad.

# Agentes implicados en las causas del cáncer

## VIRUS Y CÁNCER HUMANO

A pesar de la existencia de oncogenes virales y muchos virus que se sabe que causan cáncer en roedores y otros animales, tan sólo unos pocos virus causan cáncer en humanos de forma constatada. Así, se estima que las infecciones virales causan el 15% de todos los cánceres humanos. Las asociaciones más importantes entre virus específicos y el desarrollo de cáncer en seres humanos es la siguiente:

- Virus de la leucemia humana de linfocito T tipo I (VLHT-1, **retrovirus ARN**) con leucemia de linfocito T/linfoma.
- Virus de la hepatitis B (VHB, **ADN**) y virus de la hepatitis C (VHC, **ARN**) con carcinoma hepatocelular primario.
- VPH **(ADN)** y carcinoma del cuello uterino, ano y vulva, y algunos cánceres bucofaríngeos.
- Virus de Epstein-Barr (VEB, ADN) con ciertas formas de linfoma y carcinoma nasofaríngeo.
- Virus 8 del herpes humano (VHH-8, **ADN**) con el sarcoma de Kaposi.

Alrededor del mundo, las infecciones con los virus de la hepatitis B y C y con el VPH sólo representan el 80% de todos los cánceres relacionados con virus.

### El virus de la leucemia humana de linfocito T tipo I es un agente linfótropo

El único cáncer humano que se ha vinculado con firmeza a una infección con un retrovirus ARN es la excepcional leucemia de linfocito T del adulto, que es endémica en el sur de Japón y en el Caribe, mientras que en otras partes del mundo se presenta esporádicamente. El agente etiológico, VLHT-I, muestra tropismo por los linfocitos T $CD4^+$ y también se le atribuye alguna participación en la patogenia de varios trastornos neurológicos. Se estima que la leucemia se desarrolla en el 3-5% de las personas infectadas con el VLHT-I, y sólo después de un período de latencia de 30-50 años. Otro virus con una relación muy cercana con el anterior, el VLHT-II, se ha vinculado sólo con unos pocos casos de trastornos linfoproliferativos.

El genoma del VLHT-1 no contiene oncogenes conocidos y no se integra en ningún lugar específico del ADN del huésped. La oncogenicidad viral parece estar mediada principalmente por el activador transcripcional viral Tax. La proteína tax no sólo incrementa la transcripción desde su propio genoma viral, sino que también propicia la actividad de otros genes que participan en la proliferación celular, como NFκB y el receptor de IL-2. Esta proteína también regula a la baja proteínas que controlan el ciclo celular, $p16^{INK4a}$ y p53. La transformación *in vitro* de los linfocitos que lleva a cabo el VLHT-I es inicialmente monoclonal y sólo más tarde se vuelve policlonal. En consecuencia, parece

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 232 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





probable que la proteína tax sólo inicie la transformación, pero que se necesiten acontecimientos genéticos adicionales para que surja el fenotipo maligno completo.

## Los virus de la hepatitis B y C son responsables de carcinomas hepáticos

Estudios epidemiológicos han establecido una asociación fuerte entre la infección crónica por el VHB, un virus ADN, y el VHC, un virus ARN, y el desarrollo de un carcinoma hepatocelular primario (v. cap. 20). Se han invocado dos mecanismos para explicar el proceso de la carcinogenia en el cáncer hepático relacionado con virus. Una teoría asegura que la proliferación continua del hepatocito que acompaña a la lesión hepática crónica termina por conducir a una transformación maligna. Sin embargo, un pequeño subgrupo de pacientes con la infección por el VHB ha desarrollado un carcinoma hepatocelular en hígados que no son cirróticos. Una segunda teoría implica a una proteína codificada por virus en la patogenia del cáncer hepático inducido por el VHB. Los ratones transgénicos que expresan HBx, una pequeña proteína reguladora viral, también desarrollan cáncer hepático, pero sin lesión ni inflamación evidente de la célula hepática preexistente. El producto del gen *HBx* regula al alza a varios genes celulares. Además, la HBx se une al p53 y lo inactiva. Los mecanismos que explican la carcinogenia inducida por el VHB todavía son controvertidos y requieren más investigación.

No se ha demostrado que el VHC sea directamente oncógeno. Los tumores, cuando se desarrollan en pacientes infectados con VHC, tienden a hacerlo 20 años o más después de la infección primaria, y luego, por lo general, en el contexto de cirrosis y lesión hepática crónica. Sin embargo, algunos datos sugieren que la expresión de la proteína central VHC puede contribuir a la patogenia del carcinoma hepatocelular, y una de las proteínas de VHC no estructurales activa NFκB.

## Los virus ADN codifican proteínas que se unen a proteínas reguladoras

En el desarrollo de los cánceres humanos, existen sospechas sobre la participación de cuatro virus ADN (VPH, VEB, VHB y VHH-8). Los genes transformantes de los virus oncógenos ADN no muestran virtualmente homología con los genes celulares, mientras que los retrovirus ARN de los animales (oncogenes) derivan de sus contrapartes celulares (protooncogenes), de los cuales son homólogos. Como ya se ha explicado, los virus ADN oncógenos encierran genes que codifican productos proteínicos que se unen a las sustancias de los antioncogenes, a los que inactivan (p. ej., *Rb, p53*).

### Virus del papiloma humano (VPH)

En los humanos, los VPH causan lesiones que progresan hasta el carcinoma de células escamosas. Son virus que expresan un tropismo acentuado por los tejidos epiteliales, y su ciclo de vida productiva completa sólo tiene lugar en las células escamosas. Se han identificado más de 140 VPH diferentes y la mayoría se relacionan con lesiones benignas del epitelio escamoso como verrugas, papilomas laríngeos y condilomas acuminados (verrugas genitales) de la vulva, el pene y la región perianal. En ocasiones, los condilomas acuminados y los papilomas laríngeos sufren una transformación maligna a carcinoma de células escamosas. Aunque las verrugas de la piel nunca dejan de ser benignas, en una rara enfermedad hereditaria denominada **epidermodisplasia verruciforme,** el VPH produce verrugas planas benignas que por lo general progresan hasta convertirse en carcinomas escamosos. Al menos hay 20 tipos de VPH que se relacionan con el cáncer de cuello uterino, en especial los VPH-16 y 18 (v. cap. 18). Esta asociación se produce tanto en el carcinoma escamoso ectocervical como en el adenocarcinoma endocervical. Una vacuna recientemente disponible protege contra la infección por la mayoría de los tipos oncógenos de VPH y se espera que reduzca la incidencia del cáncer cervical.

En años recientes, el VPH, en especial el VPH-16, se identificó en casi todos los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, especialmente en los de las amígdalas y la bucofaringe (v. cap. 29). Una localización similar se ha comunicado en los carcinomas pulmonares no microcíticos. Algunos de estos tumores están relacionados con el hábito tabáquico, y los tumores que son positivos para VPH también pueden presentarse en los fumadores. Además, las cepas de VPH de riesgo están involucradas en alrededor del 6% de los tipos de cáncer pulmonar que surgen en los fumadores.

Las principales oncoproteínas que codifica el VPH son la E5, la E6 y la E7. La E6 se une al p53 y lo dirige para su degradación. También activa la expresión de telomerasa y promueve el desarrollo tumoral mediante otros mecanismos que son independientes de p53. E7 se une a Rb, y entonces libera su efecto inhibidor en la actividad transcripcional de E2F, y permite la progresión del ciclo celular. E6 y E7 de las cepas de VPH que no producen cáncer no tienen estas actividades. E5 activa el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Durante el último medio siglo, un cáncer cervical derivado de la línea celular, cuyas células fueron denominadas *células HeLa*, ha suscitado un gran interés en todo el mundo en el estudio del cáncer. Como hecho interesante se encontró que estas células expresan VPH-18 E6 y E7, y la inactivación de esas oncoproteínas desemboca en la interrupción del crecimiento. Por consiguiente, después de muchos años de crecimiento *in vitro* en innumerables laboratorios, estas células cancerosas permanecen dependientes de la expresión de proteínas del VPH.

### Virus de Epstein-Barr (VEB)

El VEB es un virus del herpes humano que se halla tan diseminado que el 95% de los adultos del mundo lo tiene o presenta anticuerpos contra el mismo. El VEB infecta los linfocitos B y los transforma en linfoblastos. En una pequeña proporción de infecciones primarias con el VEB, esta transformación linfoblastoide se manifiesta como mononucleosis infecciosa (v. cap. 9), una enfermedad linfoproliferativa benigna de corta duración. Pese a ello, el VEB también se asocia estrechamente con el desarrollo de ciertos cánceres humanos. Varios genes del VEB han sido implicados en la inmortalidad de los linfocitos, incluidos los antígenos nucleares de Epstein-Barr; ciertos ARN nucleares no traducidos de Epstein-Barr, denominados EBER1 y EBER2, y proteínas de membrana asociadas con la latencia. Asimismo, alrededor de 40 miARN son codificados mediante VEB, y algunos de ellos activan o reprimen ciertos genes celulares específicos. Las proteínas de membrana asociadas con la latencia tipo 1 interactúan con las proteínas celulares que habitualmente transducen señales del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), pero no desencadena apoptosis. Más bien, inactiva NFκB y otras moléculas de señalización asociadas a la división celular. En general, los tumores relacionados con VEB están adscritos a las actividades de los genes asociados a la latencia viral.

Los tumores inducidos por VEB tienden a reflejar el establecimiento de patrones de expresión genética asociados con la latencia viral. Esto puede suceder incluso en las infecciones agudas. VEB, de hecho, es poco habitual en los linfomas relacionados con virus (v. más adelante) que se presentan durante la exposición primaria. Los tres patrones diferentes que se conocen de latencia VEB (conocida como latencia I, II y II) tienen diferentes asociaciones con malignidades humanas. Sin embargo, los tumores humanos que se desarrollan a raíz de esto parecen todos implicar la orquestación viral de los mismos tipos de características específicas de cáncer (v. más adelante) que determinan los cánceres esporádicos que ocurren de manera independiente de tales infecciones.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 233 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



***LINFOMA DE BURKITT:*** el VEB fue el primer virus que se relacionó inequívocamente con el desarrollo de un tumor humano. En 1958, Denis Burkitt describió una forma de linfoma infantil en el cinturón geográfico que atraviesa el África Ecuatorial, a través del cual sugirió una posible etiología viral. Unos pocos años más tarde, Epstein y Barr descubrieron partículas virales en líneas celulares cultivadas de pacientes con linfoma de Burkitt.

El linfoma de Burkitt africano es un tumor de linfocitos B en el cual los linfocitos neoplásicos contienen invariablemente el VEB y manifiestan antígenos relacionados con el VEB (v. cap. 26). El tumor también ha sido reconocido en poblaciones no africanas, pero en tales casos sólo alrededor del 20% contienen el genoma del VEB. La localización del linfoma de Burkitt en África Ecuatorial no se comprende, pero se ha sugerido que la estimulación prolongada del sistema inmunitario a causa del paludismo endémico puede ser un factor relevante. Bajo circunstancias normales, la proliferación de linfocitos B estimulada por el VEB es controlada por linfocitos T inhibidores. La falta de una respuesta adecuada del linfocito T observada con frecuencia en las infecciones crónicas de paludismo puede causar la proliferación descontrolada del linfocito B, lo que proporciona el trasfondo para episodios genéticos adicionales que conducen al desarrollo del linfoma. Como se ha descrito anteriormente, uno de esos acontecimientos se conoce como translocación cromosómica, en la cual el protooncogén *c-myc* es desregulado por estar roto en la proximidad de una región activadora de inmunoglobulinas. Además, se ha demostrado que las proteínas VEB inhiben la apoptosis y activan vías de señalización participantes en la proliferación celular. Como consecuencia, una secuencia postulada en la patogenia de múltiples pasos del linfoma de Burkitt africano puede visualizarse de la siguiente manera:

1. Infección y transformación linfoblastoide policlonal de los linfocitos B ocasionada por el VEB.
2. Proliferación de los linfocitos B e inhibición de los linfocitos T inhibidores causadas por el paludismo.
3. Desregulación del protooncogén *c-myc* por translocación en un solo linfocito B, que tiene efectos sobre otras vías de señalización.
4. Proliferación descontrolada de un clon maligno de linfocitos B.

***CARCINOMA NASOFARÍNGEO:*** el carcinoma nasofaríngeo es una variante del carcinoma de células escamosas que está muy difundida en ciertas partes de Asia. El ADN del VEB y los antígenos nucleares de Epstein-Barr están presentes en casi todos estos cánceres. Las células epiteliales podrían exponerse al VEB por lisis o a linfocitos infectados que viajan a través del epitelio rico en tejido linfoideo. Se ha constatado que una de las proteínas VEB de este tumor activa la señalización del receptor de EGF. Por fortuna, el 70% de los pacientes con esta enfermedad son curados sólo mediante radioterapia.

***OTROS TUMORES ASOCIADOS CON EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR:*** los marcadores del VEB han sido identificados en casi la mitad de los casos de linfoma de Hodgkin clásico, en el cual el virus infecta las células de Reed-Sternberg. Se ha descubierto que varios linfomas de linfocitos T y de linfocito linfocítico natural también albergan el VEB, así como que el 5% de los carcinomas gástricos también presentan pruebas de existencia del VEB.

***LINFOPROLIFERACIÓN POLICLONAL EN LOS ESTADOS INMUNODEFICIENTES:*** los estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida pueden complicarse por el desarrollo de trastornos proliferativos del linfocito B causados por el VEB. Desde el punto de vista clínico y patológico, estas lesiones pueden ser indistinguibles de los verdaderos linfomas malignos, pero difieren en que la mayor parte de ellas son policlonales. La incidencia de neoplasia linfoidea en receptores inmunodeprimidos de trasplante renal es 30 a 50 veces más alta que en la población general. Casi todos los casos de inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (especialmente SIDA) y de linfoproliferaciones relacionadas con trasplantes de órganos están relacionados con VEB. En ocasiones, puede desarrollarse un verdadero linfoma monoclonal cuando hay antecedentes de un trastorno linfoproliferativo inducido por el VEB.

### Virus del herpes humano 8

El sarcoma de Kaposi es un tumor vascular que fue descrito originariamente en un anciano del este europeo y más tarde se observó en el África subsahariana (v. cap. 16). El sarcoma de Kaposi es hoy en día la neoplasia más habitual relacionada con el SIDA. Las células neoplásicas contienen secuencias de un novedoso virus del herpes, el VHH-8, también conocido como virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi. Debe destacarse que el VHH-8 está presente en casi todos los especímenes de sarcoma de Kaposi, ya provengan de pacientes con o sin VIH, y que parece ser necesario, pero no suficiente, para el desarrollo del sarcoma.

Hay otros factores, no identificados, que también contribuyen a su aparición. Hay mucha más población VHH-8 que personas que acaban desarrollando la enfermedad. En EE.UU., alrededor del 6% de la población son portadores del VHH-8, y entre el 60-80% de la población negra del África subsahariana son seropositivos para el VHH-8, pero el riesgo de desarrollar sarcoma de Kaposi es minúsculo comparado con estos porcentajes. Además, entre las personas positivas para el VIH-1, el riesgo de desarrollar la enfermedad es mayor cuando la infección fue adquirida por transmisión sexual más que por transfusión o por infección de un bebé a través de una madre infectada.

Además de infectar las células fusiformes del sarcoma de Kaposi, el VHH-8 es linfótropo y ha sido implicado en dos enfermedades linfoideas malignas raras por linfocitos B, el **linfoma de derrame primario** y **la enfermedad de Castleman multicéntrica** (v. cap. 26).

Como otros virus ADN, el genoma viral del VHH-8 codifica proteínas que interfieren con las vías inhibidoras de tumores de p53 y Rb. Algunas proteínas virales también inhiben la apoptosis y actúan de distintas maneras para acelerar el tránsito del ciclo celular. VHH-8 codifica un inhibidor del regulador normal de NFκB (es decir, IκB). Como resultado, la infección por VHH-8 se asocia con la activación descontrolada de NFκB. El desarrollo y progresión del sarcoma de Kaposi parece implicar una interdependencia entre una infección lítica por VHH-8 y células infectadas latentes. Asi, los fármacos antivirales que inhiben la infección lítica proporcionan una protección firme contra el desarrollo del sarcoma de Kaposi.

### Otros virus del ADN

Ha habido afirmaciones intrigantes con respecto a que un virus de reciente descubrimiento, el **poliomavirus de las células de Merkel** (PCM) provoca un tumor de la piel muy poco habitual: el carcinoma de células de Merkel. Los genomas del PCM integrados al ADN celular se han identificado en el 70% de estos tumores. Sin embargo, evidencias serológicas indican que la infección por PCM está muy difundida en la población en general, así que la naturaleza de la asociación del virus con el tumor poco habitual que le da al PCM su nombre permanece incierta.

Se han documentado otros virus relacionados con el cáncer humano a través de los años, pero hay muy poca, y no verificable, información para soportar dichas afirmaciones. SV40, que sí provoca tumores en algunos roedores, es un buen ejemplo. Sin embargo, después de estudios intensivos, no hay datos experimentales o epidemiológicos reproducibles que soporten la idea de que SV40 sea oncogénico para los humanos.

Las enormes diferencias entre especies en cuanto a la susceptibilidad a la oncogenicidad, y la experiencia pasada, refuerzan las preocupaciones en cuanto a los peligros de caer en la credulidad excesiva y aceptar lo que parece suficientemente razonable en lugar de los datos crudos. Uno debe ser escéptico en cuanto

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 234 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





a tales declaraciones y reclamar que se hagan estudios cuidadosos y con una verificación independiente antes de inculpar a un agente como causante de cáncer humano.

## CARCINOGENIA QUÍMICA

El campo de la carcinogenia química surgió hace aproximadamente dos siglos al realizar descripciones de una enfermedad profesional (este no fue el primer reconocimiento de un cáncer relacionado con una ocupación, ya que una predisposición específica de las monjas al cáncer de mama se había apreciado antes, como ya se ha comentado). El médico inglés Sir Percival Pott recibió un amplio reconocimiento al relacionar el cáncer de escroto de los limpiadores de chimeneas con una exposición química específica, es decir, al alquitrán. Hoy en día se sabe que otros productos de la combustión de materiales orgánicos son la causa principal de un cáncer epidémico en el hombre: el cáncer pulmonar en los fumadores de cigarrillos.

La producción experimental de cáncer mediante agentes químicos se inició hacia 1915, cuando investigadores japoneses produjeron cánceres de piel en conejos con alquitrán de hulla. Desde entonces, la lista de carcinógenos orgánicos e inorgánicos ha crecido exponencialmente. Sin embargo, ha existido una curiosa paradoja durante muchos años. Se sabe que muchos compuestos carcinógenos son potentes y al mismo tiempo relativamente inertes en términos de reactividad química. *La solución a este enigma se alcanzó a principios de la década de 1960, cuando se demostró que la mayoría de los carcinógenos químicos, aunque no todos, requieren activación metabólica antes de que puedan reaccionar con los constituyentes celulares.* Sobre la base de estas observaciones y la relación estrecha entre mutagenicidad y carcinogenia, una década después se desarrolló un ensayo *in vitro* en el que se usaron microorganismos de *Salmonella* para detectar el potencial de los carcinógenos químicos —la prueba de Ames. A continuación se realizaron varios ensayos de genotoxicidad y todavía se usan para detectar la potencial carcinogenicidad de los agentes químicos y los nuevos fármacos.

### Los carcinógenos químicos son en su mayoría mutágenos

A lo largo de la historia, las asociaciones entre exposición a un agente químico específico y los cánceres humanos se establecieron sobre la base de investigaciones epidemiológicas. Tales estudios tienen numerosas desventajas inherentes, como la imprecisión de las dosis estimadas, la variabilidad de la población, la latencia larga y variable y la dependencia de registros clínicos y de salud pública de exactitud cuestionable. Como una alternativa a los estudios epidemiológicos, los investigadores cambiaron al uso de estudios que incluyeran animales. En efecto, las normas legales requieren tales estudios antes de la introducción de un nuevo fármaco en el mercado. Sin embargo, el incremento logarítmico en el número de agentes químicos que se sintetizan cada año hace que incluso este método sea prohibitivo por la complejidad de recursos que implica y por razones económicas. La búsqueda de ensayos de detección rápida, reproducible y confiable de la actividad carcinógena potencial se ha centrado en la interrelación entre carcinogenicidad y mutagenicidad.

*Un **mutágeno** es un agente que puede alterar permanentemente la constitución genética de una célula.* La prueba de Ames usa la aparición de mutaciones en el marco de lectura y las sustituciones de pares de bases en cultivos de bacterias de una especie de *Salmonella*. Las mutaciones, la síntesis no programada de ADN y la rotura de las hebras del ADN también se detectan en los hepatocitos de ratas, células de linfoma del ratón y células del ovario de hámster chinos. Ahora, las células humanas cultivadas se usan crecientemente en ensayos de mutagenicidad. Alrededor del 90% de los agentes carcinógenos conocidos son mutágenos en estos sistemas. Más aún, la mayoría de los mutágenos, aunque no todos, son carcinógenos. Esta correlación cercana entre carcinogenicidad y mutagenicidad se produce presumiblemente debido a que ambas reflejan el daño al ADN. Aunque no son infalibles, los ensayos de mutagenicidad *in vitro* han demostrado ser herramientas valiosas en la detección del potencial carcinógeno de las sustancias químicas.

### La carcinogenia química es un proceso en múltiples pasos

Los estudios de carcinogenia química en animales de laboratorio han arrojado información sobre las diferentes etapas que sigue la progresión de las células normales hasta el cáncer. Mucho antes de que se apreciaran las bases genéticas del cáncer se demostró que una sola aplicación de un carcinógeno a la piel de un ratón no fue, en sí misma, suficiente para producir cáncer. Sin embargo, cuando a continuación se aplicó un estímulo proliferativo localmente en la forma de un segundo agente químico irritante (p. ej., un éster de forbol) no carcinógeno, los tumores aparecieron. El primer efecto se denominó **iniciación.** La acción de un segundo agente químico no carcinógeno se llamó **activación.** A continuación, experimentos adicionales en modelos de roedores de una variedad de cánceres específicos de órgano (hígado, piel, pulmón, páncreas, colon, etc.) expandió el concepto de un mecanismo en dos etapas a la comprensión presente sobre *la carcinogenia como un proceso de múltiples etapas que incluye numerosas mutaciones.*

A partir de estos estudios, la carcinogenia química puede resumirse en cuatro etapas:

1. La **iniciación** representa quizá una mutación en una célula.
2. La **activación** refleja la expansión clonal de la célula iniciada, a la que la mutación le confiere una ventaja en el crecimiento. Durante la activación, las células alteradas dependen de la presencia continua del estímulo activador. Dicho estímulo puede ser un agente químico o físico exógeno o puede reflejar un mecanismo endógeno (p. ej., por estimulación hormonal [mama, próstata] o por efecto de las sales biliares [colon]).
3. La **progresión** es la etapa en la cual el crecimiento se vuelve autónomo (es decir, independiente del carcinógeno o del activador). Para entonces, se han acumulado suficientes mutaciones como para inmortalizar las células.
4. El **cáncer,** el resultado final de toda la secuencia, se establece cuando las células adquieren la capacidad de invadir otros tejidos y producir metástasis.

Los cambios morfológicos que reflejan la carcinogenia en múltiples pasos en seres humanos se explican mejor con los epitelios, como los de la piel, cuello uterino y colon. Aunque la iniciación no cuenta con una contraparte morfológica, *la activación y la progresión están representadas por la secuencia de hiperplasia, displasia y carcinoma* in situ.

### Los carcinógenos químicos suelen sufrir activación metabólica

La International Agency for Research in Cancer (IARC) elaboró una lista con alrededor de 75 agentes químicos considerados carcinógenos humanos. Los agentes químicos causan cáncer por vía directa o, con mayor frecuencia, después de su activación metabólica. Los agentes carcinógenos de acción directa son reactivos inherentemente y cuentan con el suficiente poder para unirse de forma covalente a macromoléculas celulares. En esta categoría se incluyen varios compuestos orgánicos como la mostaza nitrogenada, el *bis* (clorometil) éter y los cloruros de bencilo, así como ciertos metales. Sin embargo, la mayoría de los carcinógenos orgánicos requiere convertirse en un compuesto final más reactivo. Esta conversión es enzimática y en su mayor parte es efectuada por sistemas celulares que intervienen en el metabolismo y desintoxicación de los fármacos. Muchas células

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 235 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



del cuerpo, en particular las células hepáticas, poseen sistemas enzimáticos que pueden convertir los procarcinógenos en sus formas activas. Sin embargo, cada carcinógeno tiene su propio espectro de tejidos objetivo finales, con frecuencia limitado a un solo órgano. La base de la especificidad orgánica en la carcinogenia química todavía no se comprende bien.

***HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS:*** derivan originariamente del alquitrán de hulla y se encuentran entre los carcinógenos más estudiados. A esta clase pertenecen compuestos modelos como el benzo(a)pireno, el 3-metilcolantreno y el dibenzoantraceno. Estos compuestos tienen un amplio espectro de órganos objetivo y por lo general producen cánceres en el lugar de aplicación. El tipo específico de cáncer producido varía con la vía de administración e incluye tumores de la piel, de tejidos blandos y de la mama. Los hidrocarburos policíclicos se han identificado en el humo del cigarrillo y por eso se ha sugerido, aunque no se ha demostrado, que están involucrados en el desarrollo del cáncer de pulmón.

Las oxidasas de función mixta dependientes del citocromo P450 metabolizan los hidrocarburos policíclicos a epóxidos electrófilos, los cuales reaccionan a su vez con proteínas y ácidos nucleicos. La formación del epóxido depende de la presencia de un enlace insaturado entre dos carbonos. Por ejemplo, el cloruro de vinilo, la molécula de dos carbonos más simple a partir de la cual se sintetiza el plástico policloruro de vinilo, que se usa con mucha mayor extensión, es metabolizada por un epóxido, el cual es el factor causal por sus propiedades carcinógenas. Los trabajadores expuestos al monómero de cloruro de vinilo en el ambiente desarrollan más tarde angiosarcomas hepáticos.

***AGENTES ALQUILANTES:*** muchos fármacos quimioterápicos (p. ej., ciclofosfamida, cisplatino, busulfano) son agentes alquilantes que transfieren grupos alquilo (metilo, etilo, etc.) a las macromoléculas, entre otras las guaninas que forman parte del ADN. Aunque tales fármacos destruyen las células cancerosas al dañar su ADN, también pueden afectar a las células normales. Por lo tanto, la quimioterapia alquilante representa un riesgo significativo de neoplasias sólidas y sanguíneas a posteriori.

***AFLATOXINA:*** la aflatoxina $B_1$ es un producto natural del hongo *Aspergillus flavus.* Como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, la aflatoxina $B_1$ se metaboliza a un epóxido, que puede unirse de forma covalente al ADN. La aflatoxina $B_1$ se encuentra entre los carcinógenos hepáticos más potentes reconocidos, y produce tumores en los peces, pájaros, roedores y primates. Como las especies de *Aspergillus* son ubicuas, la contaminación de los alimentos vegetales expuestos a condiciones húmedas y calientes, en particular cacahuetes (maníes) y granos, puede desembocar en la formación de cantidades significativas de aflatoxina $B_1$. Se ha sugerido que además de la hepatitis B y C, los alimentos ricos en aflatoxinas pueden contribuir a la alta incidencia de cáncer de hígado en algunas partes de África y Asia. En roedores expuestos a la aflatoxina $B_1$, los tumores hepáticos resultantes muestran una mutación inactivadora específica en el gen *p53* (transversión G:C→T:A en el codón 249). Cabe destacar que en áreas de alta concentración dietética de aflatoxina, los cánceres hepáticos humanos presentan la misma mutación en el gen *p53.*

***AMINAS AROMÁTICAS Y COLORANTES AZOADOS:*** en contraste con los hidrocarburos aromáticos policíclicos, no son habitualmente carcinógenos en el lugar de aplicación. Sin embargo, por lo regular producen, respectivamente, tumores vesicales y hepáticos cuando se utilizan para alimentar a animales de laboratorio. Las aminas aromáticas y los colorantes azoados se metabolizan sobre todo en el hígado. La reacción de activación que sufren las aminas aromáticas es la N-hidroxilación para formar los derivados de hidroxilamina, los cuales se desintoxican por conjugación con el ácido glucurónico. En la vejiga, la hidrólisis del glucurónido libera la hidroxilamina reactiva. La exposición ocupacional a aminas aromáticas en forma de colorantes de anilina ha producido cáncer de vejiga.

***NITROSAMINAS:*** las nitrosaminas carcinógenas son un tema de considerable estudio debido a que se sospecha que pueden desempeñar un papel en las neoplasias digestivas humanas y quizás en otros cánceres. La nitrosamina más simple, dimetilnitrosamina, produce tumores renales y hepáticos en roedores. Las nitrosaminas son también carcinógenos potentes en primates, aunque se carece de pruebas fiables de que cause cáncer en los humanos. Sin embargo, la incidencia extremadamente alta de carcinoma esofágico en la provincia de Hunan en China (100 veces más alta que en otras áreas) se ha relacionado con el alto contenido en nitrosaminas de la dieta. Hay preocupación acerca de que las nitrosaminas también estén implicadas en otros cánceres digestivos debido a que los nitritos, que se agregan habitualmente para preservar las comidas procesadas y otros alimentos, pueden reaccionar con otros componentes de la dieta y formar nitrosaminas. Además, se han identificado nitrosaminas específicas del tabaco, aunque su contribución a la carcinogenia no ha sido demostrada. Las nitrosaminas se activan por hidroxilación, seguida de la formación de un ion reactivo de alquil carbonio.

***METALES:*** varios metales o compuestos metálicos pueden provocar cáncer, pero los mecanismos carcinógenos se desconocen. Los cationes metálicos divalentes, como el níquel ($Ni^{2+}$), el plomo ($Pb^{2+}$), el cadmio ($Cd^{2+}$), el cobalto ($Co^{2+}$) y el berilio ($Be^{2+}$), son electrófilos y en consecuencia pueden reaccionar con macromoléculas. Además, los iones metálicos reaccionan con los grupos guanina y fosfato del ADN. Un ion metálico como el níquel puede despolimerizar polinucleótidos. Algunos metales pueden unirse a las bases de purina y pirimidina a través de enlaces covalentes o a los electrones pi de las bases. Estas reacciones se producen *in vitro,* y el grado en el cual suceden *in vivo* se desconoce. La mayor parte de los cánceres causados por metales se produce en un contexto ocupacional (v. cap. 8).

## Los factores endógenos y ambientales influyen en la carcinogenia química

La carcinogenia química en animales de laboratorio incluye tomar en consideración los aspectos genéticos (especies y cepas, edad y sexo del animal), el estado hormonal, la dieta y la presencia o ausencia de inductores de sistemas metabolizantes de fármacos y activadores tumorales. Sobre la base de estudios epidemiológicos, se ha postulado un papel similar al de tales factores en los seres humanos.

***METABOLISMO DE LOS CARCINÓGENOS:*** las oxidasas de función mixta son enzimas cuyas actividades cuentan con una determinación genética; se ha observado una correlación entre las concentraciones de estas enzimas en varias cepas de ratones y su sensibilidad a los carcinógenos químicos. Como la mayoría de los carcinógenos químicos requieren activación metabólica, los agentes que aumentan la activación de los procarcinógenos a carcinógenos deben conducir a una carcinogenicidad mayor, mientras que aquellos que aumentan las vías de desintoxicación deben reducir la incidencia de cáncer. En general, este es el caso experimental. Como los seres humanos se exponen a numerosos agentes químicos en la dieta y en el ambiente, tales interacciones encierran un potencial importante de significación.

***ESTADO SEXUAL Y HORMONAL:*** estos factores son determinantes importantes de la susceptibilidad a los carcinógenos químicos, pero son variables en extremo y en muchas circunstancias no son fáciles de predecir. En animales de laboratorio, existe susceptibilidad ligada al sexo hacia la carcinogenicidad de ciertos agentes químicos. Sin embargo, los efectos del estado sexual y hormonal sobre la carcinogenia química en seres humanos no están claros.

***DIETA:*** la composición de la dieta puede afectar a las concentraciones de las enzimas metabolizantes de fármacos. En

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 236 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





estudios experimentales, una dieta baja en proteínas, que reduce la actividad hepática de las oxidasas de función mixta, se relaciona con una sensibilidad disminuida a los carcinógenos hepáticos. En el caso de la dimetilnitrosamina, la incidencia más baja de tumores hepáticos se acompaña de una incidencia más alta de tumores renales, una observación que destaca el hecho de que el metabolismo de los carcinógenos puede regularse de manera diferente en cada tejido.

## CARCINOGENIA FÍSICA

Los agentes físicos de la carcinogenia que se describen aquí son la luz UV, los asbestos y los cuerpos extraños. La carcinogenia por radiación se trata en el capítulo 8.

### La radiación ultravioleta causa cánceres de piel

Entre las personas de piel clara, habitualmente un bronceado solar se considera como el signo de unas vacaciones beneficiosas. Sin embargo, esta manifestación pública de los supuestos efectos saludables alcanzados con el sol oculta un daño hístico subyacente. Los efectos peligrosos de la radiación solar ya eran reconocidos por mujeres de épocas pasadas, que se protegían del sol con parasoles para mantener un cutis «de rosas y leche» y prevenir las arrugas. La moda más reciente de una tez bronceada se ha acompañado no sólo del deterioro cosmético de la piel facial sino de una incidencia mayor de los principales cánceres de piel.

*Los cánceres atribuidos a la exposición solar, es decir, el carcinoma basocelular, el carcinoma escamoso y el melanoma, se producen predominantemente en personas de raza caucásica.* La piel de las personas de razas más oscuras está protegida por la concentración mayor del pigmento melanina, que absorbe la radiación UV. En la gente de piel clara, las áreas expuestas al sol tienen mayor tendencia a desarrollar cáncer de piel. Más aún, hay una correlación directa entre la exposición total a la luz solar y la incidencia de cáncer de piel.

La radiación UV es la porción de longitud de onda más corta del espectro electromagnético, adyacente a la región violeta de la luz visible. Parece que sólo ciertas partes del espectro UV se relacionan con daño hístico y el efecto carcinógeno se produce con longitudes de onda de 290-320 nm. *Los efectos de la radiación UV sobre las células incluyen inactivación enzimática, inhibición de la división celular, mutagénesis, muerte celular y cáncer.*

El efecto bioquímico más importante de la radiación UV es la formación de **dímeros de pirimidina** en el ADN, un tipo de daño en el ADN que no se ve con otros carcinógenos. Los dímeros de pirimidina pueden formarse entre timina y timina, entre timina y citosina o sólo entre pares de citosina. La formación de dímeros conduce a un anillo de ciclopentano, que distorsiona la columna vertebral de fosfodiésteres de la doble hélice en la región de cada dímero. A menos que se eliminen de manera eficiente a través de la vía reparadora de la escisión de nucleótidos, la lesión genómica que produce la radiación UV es mutágena y carcinógena.

La **xerodermia pigmentaria**, una enfermedad autosómica recesiva, ejemplifica la importancia de la reparación del ADN en la protección contra los efectos dañinos de la radiación UV. En este raro trastorno, la sensibilidad a la luz solar se acompaña de una alta incidencia de cánceres de la piel, como el carcinoma basocelular, el carcinoma de células escamosas y el melanoma. En la xerodermia pigmentaria, tanto los trastornos neoplásicos como los no neoplásicos de la piel se atribuyen a un deterioro en la escisión del ADN dañado por la luz UV.

### Los asbestos causan mesotelioma

La asbestosis pulmonar y las neoplasias relacionadas con las asbestosis se describen en el capítulo 12. Aquí se revisan los mecanismos posibles de carcinogenia atribuidos a los asbestos. En este contexto, no se ha establecido de manera concluyente si los cánceres relacionados con la exposición a los asbestos deben considerarse ejemplos de carcinogenia química o de tumores inducidos por medios físicos, o por ambos.

Los asbestos, un material que se usa con amplitud en la industria de la construcción, para el aislamiento y en la industria fabril, son una familia de silicatos fibrosos relacionados, que se clasifican como «serpentinas» o «anfíbolos». Las serpentinas, de las cuales el crisotilo es el único ejemplo de importancia comercial, está presente en las fibras flexibles; los anfíbolos, representados sobre todo por la crocidolita y la amosita, son bastones estrechos y firmes.

*El tumor característico asociado con la exposición a asbestos es el **mesotelioma maligno** de las cavidades pleural y peritoneal.* Este cáncer, que es excesivamente raro en la población general, se presenta, según se ha comunicado, en el 2-3% (en algunos estudios incluso más) de los trabajadores muy expuestos. El período latente (es decir, el intervalo entre la exposición y la aparición de un tumor) suele ser de alrededor de 20 años, pero puede ser del doble. Resulta razonable suponer que los mesoteliomas de la pleura y el peritoneo reflejan el contacto cercano de estas membranas con las fibras de asbesto transportadas hasta allí por los conductos linfáticos.

La patogenia de los mesoteliomas asociados a los asbestos es oscura. Las fibras de crocidolita se relacionan con un riesgo considerablemente mayor de mesotelioma que las fibras más gruesas y cortas de amosita o que las fibras de crisotilo. Hay una creciente evidencia de que las propiedades de superficie de las fibras de asbestos tienen propiedades carcinogénicas importantes.

Se ha establecido una asociación clara entre el cáncer de pulmón y la exposición a los asbestos en los fumadores. Se ha comunicado un leve incremento en la prevalencia de cáncer pulmonar en no fumadores expuestos a los asbestos, pero el pequeño número de casos hace que la asociación sea cuestionable. Las quejas de que la exposición a los asbestos incrementa el riesgo de cáncer digestivo no cuentan con análisis estadísticos de los datos recogidos. En cualquier caso, la amplia adopción de normas de seguridad estrictas ha relegado definitivamente los peligros de los asbestos a un asunto histórico.

### Los cuerpos extraños producen cáncer en ensayos experimentales

La implantación de materiales inertes causa sarcomas en ciertos animales de laboratorio. Sin embargo, *los humanos son resistentes a la carcinogenia por cuerpos extraños, como muestra la ausencia de cáncer después de la implantación de prótesis construidas de plástico y metales.* Unos escasos informes de cáncer en desarrollo en la cercanía de los cuerpos extraños en seres humanos reflejan quizá la formación de una cicatriz, que en algunos órganos se considera vinculada con una incidencia aumentada de cáncer. Pese a las numerosas demandas en contra en los juicios, no hay pruebas de que una lesión traumática única pueda conducir a ninguna forma de cáncer.

Los mecanismos generales subyacentes al desarrollo de neoplasias se resumen en la figura 5-62.

### Las influencias dietéticas en el desarrollo del cáncer son muy controvertidas

Hace cerca de un cuarto siglo, algunos respetables epidemiólogos sugirieron que alrededor de un tercio de los cánceres en EE.UU. podría evitarse mediante cambios en la dieta. Numerosos estudios epidemiológicos han intentado identificar la posible interrelación entre los factores dietéticos y la aparición de una diversidad de cánceres. Tales investigaciones hicieron énfasis particular en las actividades de las grasas, la carne roja y la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 237 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



fibra dietética. Los resultados de los estudios que comparan diferentes grupos étnicos o sociedades a través de las fronteras internacionales no se han aceptado con frecuencia como exactos y, en los hechos, a veces encierran conclusiones erróneas sobre lo actuado. Algunos estudios de cohorte prospectivos en los que se compararon poblaciones similares son en realidad más fiables.

Algunos de esos estudios de cohorte indican correlaciones entre el consumo de grasa animal (pero no vegetal) y el riesgo aumentado de cáncer mamario. Esta interrelación se limitó a la mujer premenopáusica y se ha sugerido que los componentes que no son lípidos de los alimentos que contienen grasa animal pueden estar afectados.

En el caso del cáncer de colon, el consumo de carne roja se ha relacionado con un riesgo incrementado; la grasa total y la grasa animal consumidas no se relacionan, independientemente del consumo de carne roja. En un momento se pensó que el consumo de fibra dietética protegía del cáncer colorrectal y otras neoplasias, pero estas conclusiones no han sido confirmadas con la prueba del tiempo.

Se ha propuesto una asociación entre el riesgo de cáncer de próstata agresivo (pero no inactivo) y el consumo de carne roja. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales sobre este asunto.

Pese a las manifestaciones de que las frutas y los vegetales ayudan a prevenir el cáncer, hay pocas pruebas de que estos constituyentes dietéticos protejan contra el desarrollo tumoral. Aunque hay una creencia popular de que el consumo alto y las concentraciones en sangre de la vitamina D pueden asociarse con una incidencia más baja de algunos cánceres, una revisión reciente indica que este no es el caso. Numerosos estudios epidemiológicos han proporcionado datos preliminares en los que se sugiere que una dieta rica en folato disminuye el riesgo de cáncer colorrectal.

En conclusión, los efectos beneficiosos de los constituyentes dietéticos sobre el riesgo de cáncer están mejor delimitados y con frecuencia son controvertidos. Las consecuencias de un tipo específico de dieta sobre la longevidad están limitadas en gran medida a reducir la enfermedad cardiovascular.

La actividad física y la obesidad se relacionan muy estrechamente con la dieta y la disección de los efectos independientes de estas influencias mediante técnicas epidemiológicas ha demostrado que resulta en exceso difícil. La mejor prueba de que la actividad física reduce el riesgo de desarrollar cáncer sólo existe para las neoplasias de la mama y el colon. Lo mismo es cierto para la obesidad, que añade riesgo al cáncer endometrial, al esofágico y al de riñón. No obstante, se acepta generalmente que las pruebas para estas interrelaciones no son suficientes como para permitir hacer recomendaciones específicas con respecto a los cambios en el estilo de vida que serían adecuados para reducir el riesgo de cáncer.

## EFECTOS SISTÉMICOS DEL CÁNCER EN EL HUÉSPED

En su mayor parte, los síntomas del cáncer aluden a los efectos locales del tumor primario o a sus metástasis. Sin embargo, en una minoría de pacientes, el cáncer produce efectos remotos que no son atribuibles a la invasión tumoral o a las metástasis y que en conjunto se denominan **síndromes paraneoplásicos.** Aunque estos efectos rara vez son mortales, en algunos casos dominan el horizonte clínico. Es importante reconocer estos síndromes por varias razones. En primer lugar, los signos y síntomas del síndrome paraneoplásico pueden ser la primera manifestación clínica de un tumor maligno. En segundo lugar, estos síndromes pueden confundirse con los que produce la enfermedad metastásica avanzada y pueden, por tanto, conducir a una terapia inadecuada. En tercer lugar, cuando el síndrome paraneoplásico produce incapacidad, el tratamiento dirigido a aliviar los síntomas puede tener importantes efectos paliativos. Por último, ciertos productos tumorales que provocan síndromes paraneoplásicos proporcionan un medio para vigilar la recidiva del cáncer en pacientes que sufren resecciones quirúrgicas o están en tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

Aquí discutimos las manifestaciones paraneoplásicas sistémicas. Aquellas que manifiestan principalmente la participación de uno u otro órgano se abordan en los capítulos específicos para cada órgano.

### Fiebre

No es raro que los pacientes con cáncer se presenten inicialmente con una fiebre de origen desconocido que no puede explicarse por una enfermedad infecciosa. La fiebre atribuida al cáncer se relaciona con el crecimiento tumoral, desaparece después del tratamiento y vuelve a presentarse con la recidiva. Los cánceres en los que se presenta con más frecuencia son la enfermedad de Hodgkin, el carcinoma de células renales y el sarcoma osteógeno, aunque muchos otros tumores en ocasiones se complican con fiebre. Las células tumorales pueden liberar pirógenos y las células inflamatorias del estroma tumoral pueden producir IL-1.

### Anorexia y pérdida de peso

Un síndrome paraneoplásico de anorexia, pérdida de peso y caquexia es muy habitual en los pacientes con cáncer y suele aparecer antes de que su causa maligna sea evidente. Por ejemplo, un cáncer pancreático pequeño y asintomático puede sospecharse sólo sobre la base de una pérdida de peso progresiva y sin explicación. Si bien los pacientes con cáncer suelen reducir su ingesta calórica debido a la anorexia y a las alteraciones del gusto, la ingesta restringida de alimentos no explica el deterioro profundo, tan habitual entre ellos. Los mecanismos que explican este fenómeno son poco conocidos. Sin embargo, se sabe que, a diferencia de la inanición, que se acompaña de una velocidad metabólica muy baja, el cáncer a menudo se acompaña de una velocidad metabólica elevada. Se ha demostrado que las citocinas TNF-α y otras (interferones, IL-6) pueden producir un síndrome consuntivo en los animales de laboratorio.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

La mera compilación de los datos epidemiológicos en bruto es de poca utilidad, a menos que se sometan a análisis cuidadosos. En la valoración sobre la relevancia que tienen las observaciones epidemiológicas de las causas del cáncer, los criterios de Hill se relacionan con:

- Fuerza de la asociación.
- Consistencia bajo diferentes circunstancias.
- Especificidad.
- Temporalidad (p. ej., la causa debe preceder al efecto).
- Gradiente biológico (es decir, que exista una interrelación entre la dosis y la respuesta).
- Plausibilidad.
- Coherencia (es decir, una interrelación entre causa y efecto no viola los principios biológicos básicos).
- Analogía con otras asociaciones conocidas.

No es obligatorio que un estudio epidemiológico válido satisfaga todos los criterios, ni que se adhiera a garantizar que la hipótesis derivada de los datos es forzosamente cierta. Sin embargo, como guía puede resultar útil.

*El cáncer representa una quinta parte de la mortalidad total en EE.UU. y es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y del accidente cerebrovascular.* Para la mayoría de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 238 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





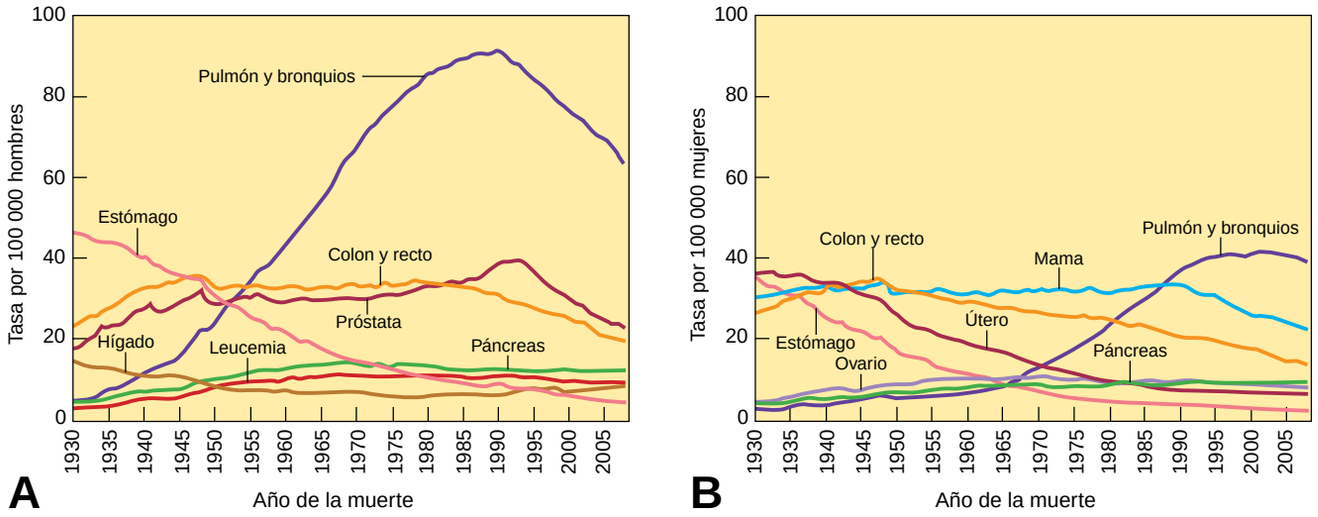



**FIGURA 5-63. Tasas de muerte por cáncer en Estados Unidos,** de 1930 a 2002, entre hombres **(A)** y mujeres **(B).**

los cánceres, las tasas de muerte en EE.UU. han permanecido en gran medida estables desde hace más de medio siglo, con algunas excepciones notables (fig. 5-63). La tasa de muerte por cáncer de pulmón entre los hombres aumentó de manera drástica desde 1930, cuando era un tumor raro, hasta el presente, cuando es de lejos la causa más habitual de muerte por cáncer en hombres. Como se explica en el capítulo 8, la epidemia completa de muertes por cáncer de pulmón es atribuible al hábito de fumar. Entre las mujeres, fumar no se vuelve interesante hasta la Segunda Guerra Mundial. Si se tiene en cuenta el lapso necesario entre el inicio de este hábito y el desarrollo del cáncer de pulmón, no es sorprendente que el incremento en la tasa de muerte por cáncer de pulmón en mujeres no se haya modificado significativamente hasta después de 1965. En EE.UU., la tasa de muerte por cáncer de pulmón en mujeres excede en la actualidad a la del cáncer de mama, y a día de hoy es, como en los hombres, la causa más habitual de cáncer mortal. En contraste, por razones difíciles de comprender, el cáncer de estómago, que en 1930 era de lejos el cáncer más habitual en hombres y llegó a ser más habitual que el de mama en mujeres, ha mostrado una disminución notable y sostenida en su frecuencia. Igualmente, hay una disminución acentuada en la tasa de muerte por el cáncer del cuerpo y del cuello de útero que tal vez pueda explicarse por las mejores detecciones, técnicas diagnósticas y métodos terapéuticos. En total, después de décadas de incremento estable, la mortalidad ajustada por edad como resultado de todos los cánceres ha alcanzado en el presente una meseta. La clasificación de la incidencia de tumores en hombres y mujeres en EE.UU. se muestra en la tabla 5-11.

Los cánceres individuales tienen sus propios perfiles relacionados con la edad, pero para la mayoría el aumento en la edad se acompaña de un incremento en su incidencia. El ejemplo más llamativo de la dependencia de la edad lo representa el cáncer de próstata, en el cual la incidencia se incrementa 30 veces en hombres con edades de 50-85 años. Ciertas enfermedades neoplásicas, como la leucemia linfoblástica aguda en el niño y el cáncer testicular en los adultos jóvenes, muestran picos de incidencia diferenciados en relación con la edad (fig. 5-64).

**TABLA 5-11**

**TIPOS TUMORALES MÁS COMUNES EN HOMBRES Y MUJERES**

| Tipo tumoral | % | Tipo tumoral | % |
|---|---|---|---|
| **Hombres** | | **Mujeres** | |
| Próstata | 29 | Mama | 29 |
| Pulmón y bronquios | 14 | Pulmón y bronquios | 14 |
| Colon y recto | 9 | Colon y recto | 9 |
| Vejiga urinaria | 7 | Cuerpo uterino | 6 |
| Melanoma (cutáneo) | 5 | Tiroides | 5 |
| Riñón y pelvis renal | 5 | Melanoma (cutáneo) | 4 |
| Linfoma no Hodgkin | 4 | Linfoma no Hodgkin | 4 |
| Cavidad oral | 3 | Riñón y pelvis renal | 3 |
| Leucemia | 3 | Ovario | 3 |
| Páncreas | 3 | Páncreas | 3 |
| El resto de localizaciones | 18 | El resto de localizaciones | 20 |

Fuente: American Cancer Society, estimaciones para el año 2012.

## Las diferencias geográficas y étnicas influyen en la incidencia del cáncer

***CÁNCER NASOFARÍNGEO:*** es raro en la mayor parte del mundo excepto en ciertas zonas de China, Hong Kong y Singapur.

***CARCINOMA ESOFÁGICO:*** el rango en la incidencia de carcinoma esofágico varía desde extremos muy bajos en mujeres mormonas de Utah a valores 300 veces más altos en la población femenina del norte de Irán. Las tasas altas de cáncer esofágico se notan en el así llamado cinturón del cáncer esofágico asiático, que incluye las grandes extensiones de tierra que van desde Turquía hasta el este de China. Es interesante señalar que a través de esta región, a medida que la incidencia aumenta, la desproporción a favor de los hombres disminuye; en algunas de las áreas de incidencia más alta hay incluso una mayor proporción de cáncer femenino. La enfermedad también es más habitual en ciertas regiones del África subsahariana y entre afroamericanos de EE.UU. Las causas del cáncer esofágico se desconocen, pero se sabe que en muchas áreas del mundo la pobreza influye de manera desproporcionada, y la combinación de abuso en el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 239 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



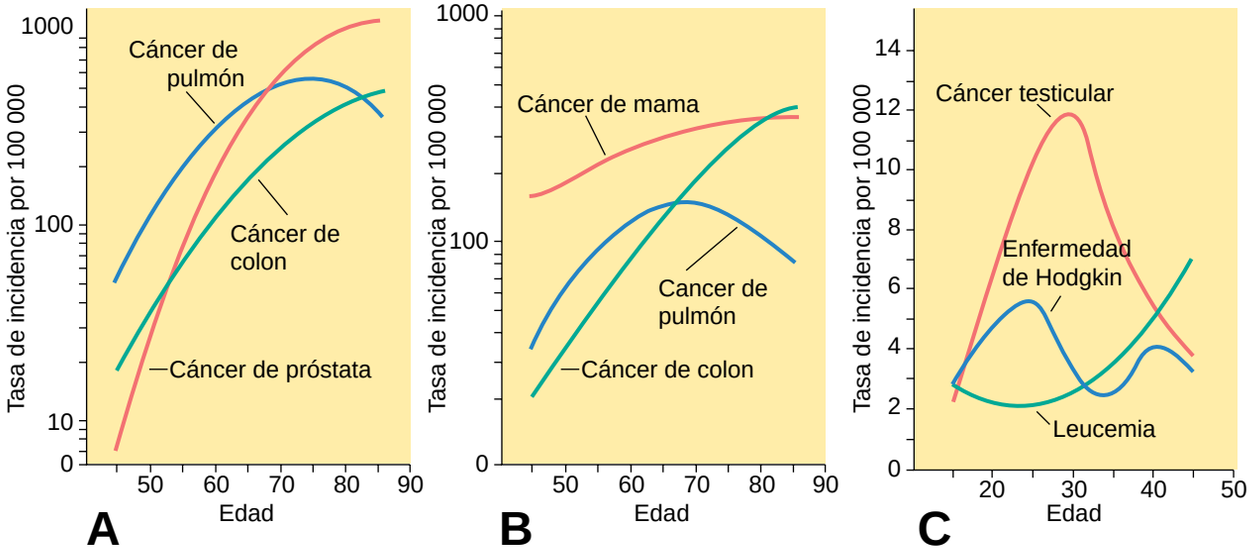



**FIGURA 5-64. Incidencia de cánceres específicos en función de la edad. A.** Hombres. **B.** Mujeres. **C.** Cáncer testicular en hombres y enfermedad de Hodgkin y leucemia en ambos sexos. La incidencia de estos cánceres en **C** tiene el pico en edades más jóvenes que en **A** y en **B**.

consumo de alcohol y tabaco se vincula a un riesgo especialmente alto.

***CÁNCER DE ESTÓMAGO:*** la incidencia más alta de cáncer de estómago tiene lugar en Japón, donde la enfermedad es casi 10 veces tan frecuente como entre los caucásicos americanos. También se ha observado una alta incidencia en países de Latinoamérica, en particular en Chile. El cáncer de estómago también es habitual en Irlanda y en el este de Europa.

***CÁNCER COLORRECTAL:*** la incidencia más alta de cáncer colorrectal se encuentra en EE.UU., donde es de tres a cuatro veces más habitual que en Japón, India, África y Latinoamérica. Se ha sugerido que el contenido alto en fibra de la dieta en áreas de bajo riesgo y el contenido alto en grasa en EE.UU. se relacionan con esta diferencia, pero esta idea ha sufrido serios cuestionamientos.

***CÁNCER HEPÁTICO:*** hay una fuerte correlación entre la incidencia de carcinoma hepatocelular primario y la prevalencia de hepatitis B y C. Las regiones endémicas de ambas enfermedades incluyen extensas áreas del África subsahariana y la mayor parte de Asia, Indonesia y Filipinas. Debe recordarse que las concentraciones de aflatoxina $B_1$ son altas en la dieta básica de muchas de las áreas de alto riesgo.

***CÁNCER DE PIEL:*** como se ha subrayado anteriormente, las tasas de los cánceres de piel varían con el color de la piel y la exposición al sol. Por consiguiente, se han comunicado tasas particularmente altas en el norte de Australia, donde la población predominante es de origen inglés y la exposición al sol es intensa. Hay tasas más altas de cáncer de piel también entre la población caucásica del sudoeste americano. Las tasas más bajas se encuentran entre personas con piel pigmentada (p. ej., japoneses, chinos e indios). Las tasas en gente de color africana, pese a su piel tan pigmentada, a veces son más altas que en asiáticos debido a la incidencia mayor de melanomas de las plantas y las palmas en la primera población.

***CÁNCER DE MAMA:*** el adenocarcinoma de la mama, el cáncer femenino más habitual en muchas partes de Europa y Norteamérica, muestra una considerable variación geográfica. Las tasas en las poblaciones africana y asiática son sólo de una quinta a una sexta parte de las que prevalecen en Europa y en EE.UU. Los estudios epidemiológicos han contribuido a la comprensión actual sobre la etiología del cáncer de mama.

***CÁNCER DE CUELLO UTERINO:*** existen marcadas diferencias en la incidencia de carcinoma escamoso del cuello uterino entre grupos étnicos y diferentes niveles socioeconómicos. Por ejemplo, la tasa más baja en los judíos askenazíes de Israel contrasta con una tasa 25 veces más alta en la población hispana de Texas. En general, los grupos con un nivel socioeconómico bajo tienen una incidencia mayor de cáncer cervical que los más prósperos y mejor educados. Este cáncer también se relaciona directamente con la actividad sexual temprana y la multiparidad y es excepcional entre mujeres que no tienen actividad sexual, como las monjas. También es excepcional entre mujeres cuyos esposos están circuncidados. Se ha demostrado una fuerte asociación con la infección por el VPH y por eso el cáncer cervical debe clasificarse como una enfermedad venérea.

***CORIOCARCINOMA:*** es un cáncer raro de la diferenciación trofoblástica, que se encuentra predominantemente en mujeres, después de un embarazo, aunque también puede presentarse en hombres como un tumor testicular. En particular, las tasas de esta enfermedad son altas en el anillo pacífico de Asia (Singapur, Hong Kong, Japón y Filipinas).

***CÁNCER PROSTÁTICO:*** la incidencia más baja de cáncer prostático se ha comunicado en las poblaciones asiáticas, en particular en japoneses, mientras que las tasas más altas descritas se producen en afroamericanos, en los que la enfermedad tiene lugar de forma casi 25 veces más frecuente. La incidencia en caucásicos americanos y caucásicos europeos es intermedia.

***CÁNCER TESTICULAR:*** un aspecto desconocido del cáncer testicular es su rareza universal entre poblaciones de piel negra. Cabe destacar que, aunque la tasa en afroamericanos es sólo de alrededor de una cuarta parte respecto a la que se presenta en los caucásicos, es todavía considerablemente más alta que la tasa que se observa entre la gente de color africana.

***CÁNCER DE PENE:*** el carcinoma escamoso es casi inexistente entre los hombres circuncidados de cualquier raza, pero es habitual en muchas partes de África y Asia. Suele asociarse con la infección por el VPH.

***CÁNCER DE LA VEJIGA URINARIA:*** las tasas del carcinoma de células de transición de la vejiga son bastante uniformes. El carcinoma escamoso de la vejiga, sin embargo, es un caso especial. A menudo es mucho menos habitual que el carcinoma de células de transición, pero tiene una incidencia alta en áreas donde la infestación por esquistosomas de la vejiga (bilharziosis) es endémica.

***LINFOMA DE BURKITT:*** el linfoma de Burkitt, una enfermedad infantil, se describió por primera vez en Uganda, donde

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 240 11/10/16 13:44

booksmedicos.org





representa la mitad de todos los tumores infantiles. Desde entonces, se ha observado una alta frecuencia en otros países africanos, en particular en tierras bajas calientes y húmedas. No ha sido difícil advertir que estas son áreas donde el paludismo también es endémico. También se han registrado tasas altas en otras áreas tropicales como Malasia y Nueva Guinea, pero los casos europeos y americanos se encuentran sólo esporádicamente.

***MIELOMA MÚLTIPLE:*** este tumor maligno de las células plasmáticas es raro entre caucásicos americanos, pero muestra una incidencia de tres a cuatro veces mayor en afroamericanos y nativos sudafricanos.

***LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA:*** es habitual entre personas mayores de Europa y Norteamérica, pero es considerablemente menos común en Japón.

## Los estudios de poblaciones migratorias dan pistas sobre el desarrollo del cáncer

Aunque los experimentos planeados sobre la etiología del cáncer humano son poco factibles, ciertas poblaciones, sin saberlo, han realizado tales experimentos al migrar de un ambiente a otro. Inicialmente al menos, las características genéticas de tales personas permanecen iguales, pero el nuevo ambiente difiere en clima, dieta, agentes infecciosos, ocupaciones y muchas más. *En consecuencia, los estudios epidemiológicos de poblaciones migrantes han proporcionado muchas pistas intrigantes sobre los factores que pueden influir en la patogenia del cáncer.* EE.UU., que ha sido el destino de uno de los movimientos poblacionales más grandes de todos los tiempos, es la fuente de casi todos los datos importantes en este campo.

***CÁNCERES COLORRECTALES, MAMARIOS, DE ENDOMETRIO, OVARIO Y PRÓSTATA:*** los emigrantes de áreas de bajo riesgo de Europa y Japón hacia EE.UU. muestran un riesgo mayor de cáncer colorrectal en EE.UU. Más aún, su descendencia continúa en alto riesgo y alcanza los niveles de incidencia de la población general americana. Esta regla del cáncer colorrectal también es válida para los cánceres de mama, endometrio, ovario y próstata.

***CÁNCER DE HÍGADO:*** como se ha señalado anteriormente, el carcinoma hepatocelular primario es habitual en Asia y África, donde se relaciona con la hepatitis B y C. Sin embargo, en la población afroamericana y en la asiática la neoplasia no es más común que entre caucásicos americanos, una situación que tal vez refleja la prevalencia relativamente baja de hepatitis viral crónica en EE.UU.

***ENFERMEDAD DE HODGKIN:*** en general, en países de escaso desarrollo, la forma infantil de la enfermedad de Hodgkin es la única que se comunica con alguna frecuencia. En países occidentales desarrollados, en contraste, la enfermedad es más habitual entre adultos jóvenes, excepto en Japón. Ese patrón es característico de ciertas infecciones virales. Es una prueba adicional de una influencia ambiental la incidencia más alta de enfermedad de Hodgkin en los descendientes americanos de japoneses que en los que están en Japón.

booksmedicos.org

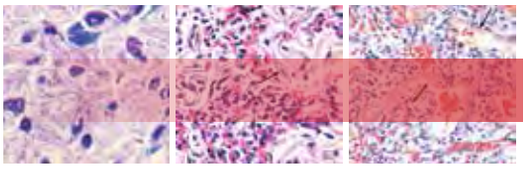
Rubin7e9788416654505-CH005.indd 241 11/10/16 13:44

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH005.indd 242 11/10/16 13:44

booksmedicos.org



6

# Trastornos del desarrollo y de origen genético

Linda A. Cannizzaro

**Introducción**

**Principios de teratología**

**Errores de la morfogénesis**
Síndromes de malformación clínica

**Citogenética y cromosomas**
Estructura cromosómica
Bandeo cromosómico
Hibridación *in situ* con fluorescencia
División celular
Anomalías estructurales de los cromosomas
Síndromes/anomalías numéricas de los cromosomas

**Síndromes cromosómicos**
Síndromes por deleción cromosómica
Síndromes por translocación
Síndromes por rotura cromosómica
Aberraciones numéricas en los cromosomas sexuales
Anomalías monogénicas

**Trastornos autosómico dominantes**
Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo

**Trastornos autosómicos recesivos**
Fibrosis quística
Enfermedades por depósito lisosómico
Metabolopatías congénitas de aminoácidos

**Trastornos ligados al cromosoma X**

**Enfermedades mitocondriales**

**Impronta genética**

**Herencia multifactorial**
Labio y paladar hendidos

**Detección de portadores de trastornos genéticos**

**Diagnóstico prenatal de los trastornos genéticos**

**Enfermedades de la lactancia y la niñez**

**Prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino**
Inmadurez orgánica
Síndrome de dificultad respiratoria del neonato
Eritroblastosis fetal
Lesiones durante el parto
Síndrome de muerte súbita del lactante

**Neoplasias de la lactancia y la niñez**
Trastornos similares a tumores
Tumores benignos de la niñez
Neoplasias pediátricas

## GLOSARIO

Los términos siguientes se utilizan en el texto y las figuras de este capítulo:

**Alelo:** una de las formas múltiples que adquiere un locus genético en un cromosoma específico.
**Autosomas:** cualquier cromosoma diferente de un cromosoma sexual; los autosomas normalmente se presentan en pares en las células somáticas e individualmente en los gametos.
**Centrómero:** región estrecha cercana al centro del cromosoma, que es el punto de anclaje con la fibra del huso.
**Codón:** tres nucleótidos consecutivos de ADN o ARN que especifican un solo aminoácido que será incorporado dentro de una proteína o que sirven como una señal de terminación.
**Codón de terminación (paro):** uno de los tres codones (UAG, UAA, UGA) que finaliza la síntesis de un polipéptido.
**Desequilibrio de vinculación:** la aparición no aleatoria de alelos en dos o más locus (es decir, cuando dos locus no son independientes el uno del otro). Involucra a un grupo de marcadores que se heredan en forma coordinada.
**Enfermedad multifactorial:** que se debe a la interacción de factores genéticos y ambientales múltiples.
**Epigenética:** regulación de la expresión de la actividad de un gen sin alteración de la secuencia de nucleótidos del ADN, como la metilación de secuencias reguladoras y la modificación de histonas.
**Escisión alternativa:** mecanismo regulador por el cual las variaciones de la incorporación de los exones de un gen, o regiones codificadoras, crean formas diferentes de ARN mensajeros maduros (ARNm) del mismo gen, causando la producción de más de una proteína relacionada o isoforma.
**Exón:** región de un gen que codifica para un ARNm maduro, que luego es traducido a una proteína.
**Fenotipo:** la apariencia u otras características de una persona como resultado de un gen(es) específico(s) o las interacciones de la constitución genética con el ambiente.
**Gen:** unidad funcional de la herencia que ocupa un lugar específico (locus) en un cromosoma.
**Gen regulador:** un gen que codifica para el ARN o una molécula de proteína que regula la expresión de otros genes.
**Genómica:** estudio de las funciones y las interacciones de todos los genes del genoma, lo que incluye sus interacciones con los factores ambientales.
**Genotipo:** constitución genética completa de un individuo en uno o más loci de genes.
**Haplotipo:** grupo de genes con interrelación física en un cromosoma que se heredan en conjunto.
**Hemicigótico:** que cuenta con un gen en un cromosoma para el cual no existe contraparte en el otro componente del par.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 243 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



**Heterocigótico:** que cuenta con dos alelos distintos en un locus específico.
**Heterocromatina:** cromatina que permanece densamente empaquetada durante todo el ciclo celular. Incluye al ADN satélite en los centrómeros; los brazos cortos acrocéntricos; 1qh, 9qh, 16qh y Yqh (todas heterocromatina constitutiva), y el cromosoma X inactivo (heterocromatina facultativa).
**Homocigótico:** que cuenta con dos alelos idénticos en un locus específico.
**Intrón:** región de un gen que se ubica en las secuencias interpuestas entre exones. Los intrones se transcriben en ARN, pero se cortan fuera del ARNm maduro que es traducido hacia una proteína. Por lo tanto, los intrones no contribuyen al marco de lectura abierto que codifica una proteína.
**Monogénica:** un rasgo o enfermedad dirigida por la acción de un solo gen.
**Mutación del marco de lectura:** adición o deleción de bases de ADN en número distinto a múltiplos de tres que altera los límites de los nucleótidos en los codones, de manera que desplaza el marco de lectura de un gen. Los codones en situación distal a partir de la mutación se modifican. La proteína que resulta es anormal. La introducción prematura de un codón de detención o la eliminación de un sitio de terminación normal de la transducción puede modificar el tamaño de la proteína.
**Mutación con ganancia funcional:** mutación que genera una proteína que adquiere una función nueva o incrementa su potencia original.
**Mutación con pérdida funcional:** mutación que limita/inactiva la producción o la función de una proteína.
**Mutación puntual:** sustitución de una sola base del ADN en la secuencia normal del ácido.
**Mutación de sentido erróneo o de sustitución:** sustitución de una base de ADN, que da lugar al cambio del aminoácido que codifica un codón.
**Mutación silente:** sustitución de una sola base del ADN, de manera característica en la tercera posición de un codón, que no produce cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína que se codifica.
**Mutación sin sentido:** un cambio en 1 pb que causa la introducción de un codón de paro, que ocasiona el truncamiento prematuro de una proteína.
**Par de bases (pb):** la asociación de bases de nucleótidos en las cadenas opuestas de ADN en un cromosoma. La adenina (A) forma pares con la timina (T) y la citosina (C) forma pares con la guanina (G) en la doble hélice de ADN. Un número adjunto (p. ej., 12 pb) denota el tamaño de una secuencia de ADN.
**Penetrancia:** probabilidad de que un fenotipo anómalo se presente en una persona que cuenta con un gen mutante específico.
**Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphism*/«Snip»):** variación (sustitución, deleción o inserción) de la secuencia del ADN, en la cual se presenta la modificación de un solo nucleótido en un punto del genoma que muestra diferencias entre los miembros de una especie. La mayor parte de los SNP sólo cuentan con dos alelos.
**Secuencia de repetición:** secuencias de ADN presentes en múltiples copias idénticas en el genoma.

## INTRODUCCIÓN

Nuestra comprensión de los trastornos del desarrollo, genéticos y neoplásicos ha aumentado dramáticamente desde el año 2003, cuando el Proyecto del Genoma Humano proporcionó la primera versión de los aproximadamente 3 mil millones de nucleótidos en el genoma humano. El genoma humano contiene unos 23 000 genes que codifican proteínas, pero estos constituyen menos del 2% del genoma completo. Además, la mayoría de los genes que codifican proteínas en el genoma humano se encuentran en los genomas de otros organismos, incluyendo formas de vida inferiores como las levaduras. Es el 98% restante del genoma humano que añade la complejidad notable que finalmente determina a la especie humana. El 98% restante incluye muchos genes que no codifican proteínas que son transcritos en moléculas de ARN como los micro-ARN y los ARN largos no codificantes, que son cada vez más reconocidos por cumplir funciones reguladoras importantes.

Los avances en las tecnologías de genética molecular y citogenética han mejorado de manera importante la caracterización clínica de la base genética de la enfermedad humana. Ahora también es posible dirigir los fármacos a loci genéticos específicos responsables de la susceptibilidad y la prevención de la enfermedad. El moderno campo de la farmacogenómica busca crear nuevas clases de fármacos dirigidos contra variantes específicas en la estructura génica y proteica para proporcionar tratamientos altamente específicos con menos de los efectos adversos que se producen en muchos de los fármacos actuales. Las terapias génicas también tienen un gran potencial para tratar enfermedades genéticas y adquiridas.

Las enfermedades que se manifiestan durante el período perinatal pueden estar causadas sólo por factores en el ambiente fetal, por anomalías genómicas o por interacciones entre los defectos genéticos y las influencias del entorno. Por ejemplo, la fenilcetonuria (PKU), una deficiencia genética de hidroxilasa de fenilalanina, causa retraso mental solamente si un niño afectado se expone a la fenilalanina de la dieta.

Cada año, aproximadamente un cuarto de millón de bebés en EE.UU. nacen con un defecto del nacimiento. A nivel mundial, al menos 1 de cada 50 neonatos tiene una anomalía congénita mayor, 1 de cada 100 tiene un defecto que puede ser atribuido a una anomalía de un solo gen y 1 de cada 200 tiene una anomalía cromosómica mayor. Al mismo tiempo, se ha estimado que los genomas de las personas sanas contienen al menos 400 variantes de secuencias que dañan las proteínas y al menos 2 mutaciones de enfermedades genuinas. Por lo tanto, sólo tener una mutación que potencialmente puede causar una enfermedad no produce inevitablemente la enfermedad. Como veremos en este capítulo, la expresión de la enfermedad depende en última instancia de las interacciones complejas entre los factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

***En más de dos terceras partes de todos los defectos congénitos no es aparente una causa específica*** (fig. 6-1). No más del 6% puede atribuirse a factores uterinos; los trastornos maternos como los desequilibrios metabólicos o las infecciones durante el embarazo, o las exposiciones ambientales (fármacos, químicos, radiación). Otros están causados por defectos genómicos (rasgos hereditarios o mutaciones espontáneas) y sólo un pequeño número por anomalías cromosómicas. Actualmente un 70% no tienen causas genéticas conocidas o de otro tipo.

Hasta el 50% de los fetos abortados de forma espontánea al inicio del embarazo tienen anomalías cromosómicas. ***La incidencia de anomalías cromosómicas numéricas específicas en los abortos es varias veces mayor que en los niños a término, lo que indica que la mayoría de dichos defectos cromosómicos son mortales.*** Por lo tanto, sólo un pequeño número de niños con anomalías citogenéticas nacen vivos.

En los países occidentales, los defectos congénitos del desarrollo y genéticos representan la mitad de las muertes en la lactancia y la niñez. En contraste, el 95% de la mortalidad infantil en los países menos desarrollados se debe a causas ambientales como las enfermedades infecciosas y la desnutrición. Las disminuciones actuales en la incidencia de las anomalías congénitas requerirán del asesoramiento genético, el diagnóstico prenatal temprano, la identificación de los embarazos de alto riesgo, evitar los posibles teratógenos y la aplicación de medidas

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 244 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





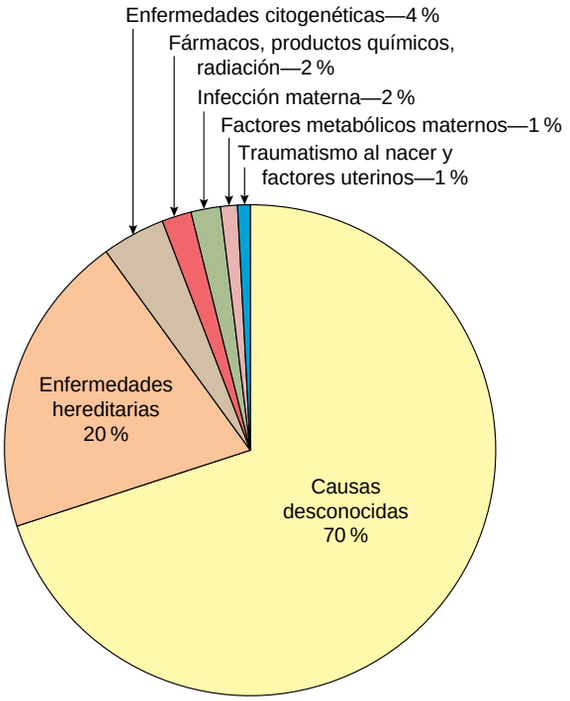



**FIGURA 6-1. Causas de defectos congénitos en el humano.** La mayor parte de los defectos congénitos es de causa desconocida.

preventivas. Por ejemplo, la introducción de suplementos dietéticos prenatales de ácido fólico ha reducido de forma importante la incidencia de defectos congénitos del tubo neural.

## PRINCIPIOS DE TERATOLOGÍA

La teratología es el estudio de las anomalías del desarrollo (del griego *teraton*, 'monstruo'. Los **teratógenos** son agentes químicos, físicos y biológicos que provocan anomalías del desarrollo. Aunque sólo un número relativamente pequeño de teratógenos han sido *probados* en humanos, muchos medicamentos y productos químicos son teratógenos en animales, de manera que deben considerarse potencialmente peligrosos para el humano.

Las **malformaciones** son defectos morfológicos o anomalías en un órgano, parte de un órgano o una región anatómica que derivan de una alteración de la morfogénesis. La exposición a un teratógeno puede desencadenar una malformación, pero no siempre. Estas observaciones condujeron a la formulación de los principios generales de la teratología:

- **La susceptibilidad a los teratógenos es variable.** Los determinantes principales de esta variabilidad son los genotipos del feto y la madre, pero otros factores desempeñan un papel. Por ejemplo, el síndrome alcohólico fetal, que afecta a algunos hijos de madres alcohólicas, pero no a otros. Un bebé de una madre alcohólica nacido con rasgos faciales característicos, talla pequeña y alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) puede ser diagnosticado con síndrome alcohólico fetal, pero estas madres a menudo abusan de otras sustancias y el reporte propio de la ingesta de alcohol puede ser poco preciso. Por lo tanto, las conclusiones sobre los efectos teratógenos de la exposición prenatal al alcohol pueden ser confundidos con muchas otras variables.
- **La susceptibilidad a los teratógenos es específica de cada fase embrionaria.** La mayor parte de los agentes son teratogénicos sólo en períodos específicos del desarrollo (fig. 6-2). Por lo tanto, la infección materna por rubéola puede causar síndrome de rubéola congénita, pero sólo si la madre es infectada en las primeras 20 semanas de embarazo.
- **El mecanismo de la teratogénesis es específico de cada agente.** Los fármacos teratógenos pueden inhibir el funcionamiento de enzimas cruciales o receptores, interferir con la formación de husos mitóticos o bloquear la producción de energía, con lo que inhiben pasos metabólicos críticos para la morfogénesis normal. Muchos medicamentos y virus afectan a tejidos específicos (p. ej., muestran neurotropismo o cardiotropismo) y de esa manera dañan a algunos órganos en desarrollo más que a otros.
- **La teratogénesis depende de la dosis y puede ser idiosincrática.** No es posible identificar con antelación una dosis que sea del todo segura para cada mujer.
- **Los teratógenos inducen muerte, retraso del crecimiento, malformaciones o alteración funcional.** El resultado depende de interacciones complejas entre el teratógeno, el organismo materno y la unidad fetoplacentaria.

Los teratógenos humanos pueden ser identificados por: *1)* censos poblacionales; *2)* estudios prospectivos y retrospectivos de malformaciones únicas, y *3)* la investigación de los efectos adversos informados de los medicamentos y de otros químicos. La lista de teratógenos comprobados es larga e incluye a la mayor parte de los fármacos citotóxicos, el alcohol, algunos antiepilépticos, los metales pesados y la talidomida. Muchos fármacos y productos químicos han sido declarados seguros para su uso durante el embarazo debido a que no resultaron teratógenos para animales de laboratorio; sin embargo, el hecho de que un medicamento no sea teratógeno para ratones o conejos no implica de forma necesaria que sea inocuo para el humano. Por ejemplo, la talidomida no era teratógena en ratones y ratas, pero produjo malformaciones complejas en el humano cuando las mujeres embarazadas la utilizaron durante el primer trimestre del embarazo. Los fármacos antivirales para tratar el herpes simple y el zóster, los inhibidores de la bomba de protones para tratar el reflujo gastroesofágico y los antiepilépticos se han estudiado en muchas mujeres embarazadas con resultados relativamente tranquilizadores, pero aún se desconoce si siempre son seguros durante el embarazo. Algunas vacunas recomendadas durante el embarazo para prevenir infecciones en las madres y los niños han sido probadas en ensayos clínicos que específicamente excluyeron a las embarazadas; por lo tanto, la evaluación de su seguridad depende completamente de los estudios observacionales. Sin los datos adecuados y bien controlados, es necesario ponderar los beneficios de los fármacos o las vacunas contra los posibles riesgos para el embrión o el feto.

**Los trastornos del desarrollo y genéticos se clasifican como sigue:**

- **Errores de la morfogénesis.**
- **Anomalías cromosómicas.**
- **Defectos de un solo gen.**
- **Enfermedades poligénicas hereditarias.**

Un feto también puede ser lesionado por **influencias transplacentarias nocivas** o deformidades y lesiones causadas por traumatismos intrauterinos o durante el parto. Después del nacimiento, las enfermedades adquiridas de la lactancia y la niñez también son causas importantes de morbimortalidad.

## ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS

El desarrollo intrauterino y posnatal normal depende de la activación secuencial y la represión de los genes. Un óvulo fertilizado (cigoto) cuenta con todos los genes de un organismo adulto, pero casi todos se encuentran inactivos. Al tiempo que los cigotos entran a las fases de división para el desarrollo, se activan genes específicos o series de genes en diferentes fases

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 245 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



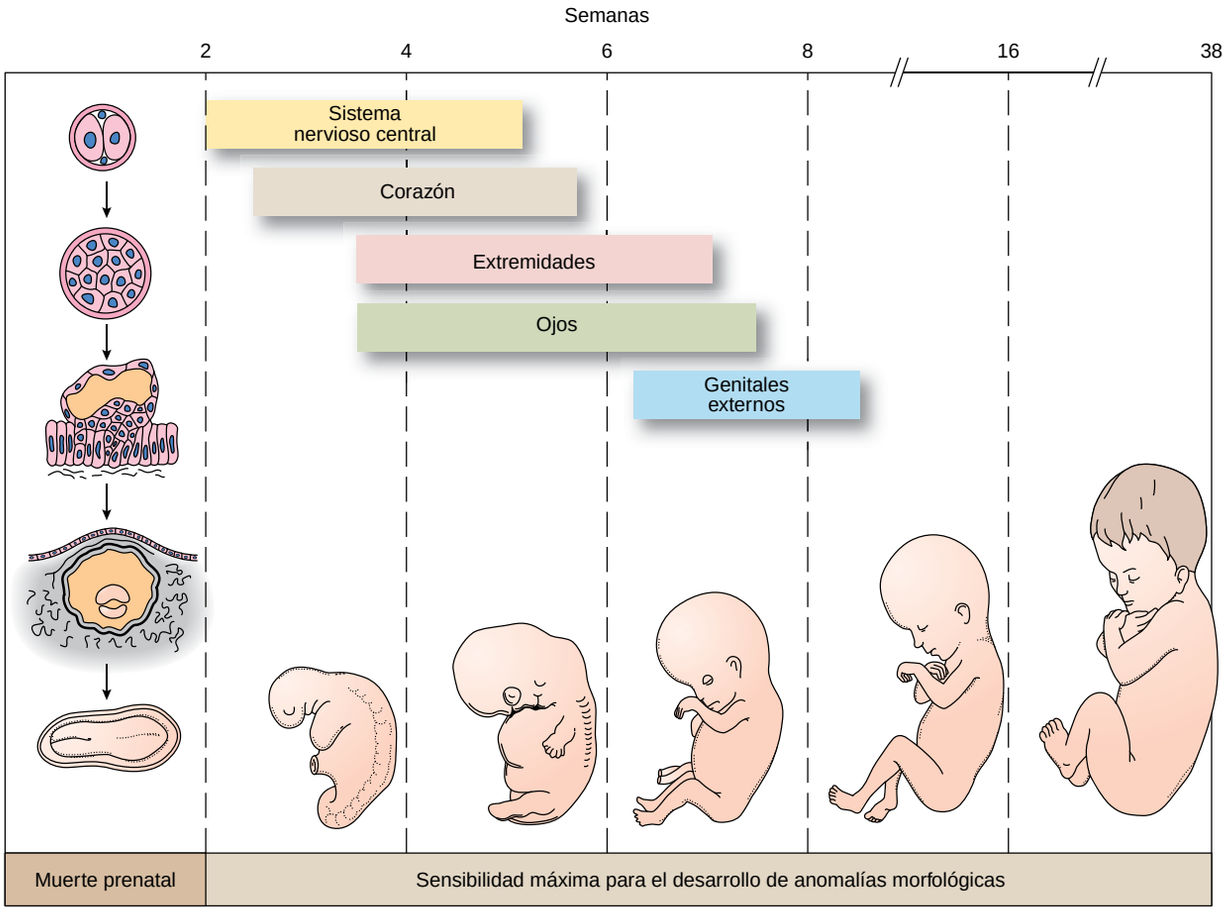



**FIGURA 6-2. Sensibilidad de órganos específicos a los agentes teratógenos en fases críticas de la embriogénesis humana.** La exposición a factores adversos antes de la implantación y en una fase temprana tras la implantación *(extremo izquierdo)* conduce a la muerte prenatal. Los períodos de sensibilidad máxima a los teratógenos *(barras horizontales)* varían para los distintos sistemas orgánicos, pero en general se limitan a las primeras ocho semanas del embarazo.

de la embriogénesis. Así, ***las anomalías de la activación o la estructura de los genes en las células embrionarias tempranas pueden provocar la muerte.***

Las células que constituyen a los embriones de dos y cuatro células (blastómeras) son equipotentes: cada una puede dar origen a un organismo adulto. Si las células embrionarias se separan en esta fase, el resultado es el nacimiento de mellizos o cuatrillizos. Puesto que las blastómeras son equipotentes e intercambiables, la pérdida de una sola de ellas en esa fase no se relaciona con secuelas graves. Pero, si una blastómera porta genes mortales, quizá las otras también lo hagan. La activación de estos genes deriva de manera inevitable en la muerte. De modo similar, los agentes exógenos nocivos generalmente afectan a todos los blastómeros y causan la muerte. ***Como regla, las toxinas exógenas que actúan sobre los embriones en fase previa a la implantación no inducen errores de la morfogénesis y no causan malformaciones* (fig. 6-2). *La consecuencia más frecuente de la exposición tóxica en la fase previa a la implantación es la muerte del embrión, que en muchas ocasiones pasa desapercibida o se confunde con un sangrado menstrual intenso, aunque tardío.***

La lesión durante los primeros 8-10 días tras la fertilización puede provocar una separación completa de las blastómeras y tener como resultado la formación de gemelos unidos («siameses»), que pueden encontrarse fusionados, por ejemplo, por la cabeza (craneópagos), el tórax (toracópagos) o la cadera (isquiópagos). Si los gemelos unidos son asimétricos, uno se desarrolla bien y el otro es rudimentario o hipoplásico. Este último siempre es anormal y se encuentra fundido por vía externa, o bien interna, al cuerpo del hermano mejor desarrollado (feto en feto). Algunos teratomas congénitos, en especial en el área sacrococcígea, corresponden de hecho a individuos asimétricos.

Las anomalías más complejas del desarrollo que afectan a varios sistemas orgánicos habitualmente se deben a lesiones durante la organogénesis temprana. Este período se caracteriza por una división celular rápida, la diferenciación celular y la formación de los denominados **campos de desarrollo,** en los cuales las células interactúan y determinan el destino de desarrollo de las otras. Este proceso conduce a una diferenciación irreversible de grupos celulares. Los desplazamientos morfológicos complejos constituyen los primordios de los órganos (*anlage* o cúmulos), tras los cuales los órganos se interconectan en sistemas activos desde la perspectiva funcional. ***La fase del desarrollo embrionario más susceptible a la teratogénesis es aquella en que se da la formación de los sistemas orgánicos primordiales, debido a la actividad deficiente de los genes o a los efectos de toxinas exógenas*** (fig. 6-2). La alteración en la morfogénesis puede afectar a: *1)* células y tejidos; *2)* órganos y sistemas orgánicos, y *3)* regiones anatómicas.

- La **agenesia** es la ausencia total del primordio de órgano. Puede manifestarse como: *1)* ausencia total de un órgano (p. ej., agenesia renal unilateral o bilateral); *2)* ausencia de parte de un órgano, como agenesia del cuerpo calloso del cerebro, o *3)* falta de tipos celulares específicos en un órgano, como la ausencia de células de germinales testiculares en el síndrome congénito de sólo células de Sertoli. Este síndrome inusual se caracteriza por la espermatogenia gravemente reducida o

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 246 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





ausente, a pesar de la presencia de las células de Sertoli y de Leydig. Se ha considerado que las microdeleciones en la región Yq11 del cromosoma Y, conocida como la región AZF (factor de azoospermia), son responsables.

- La **aplasia** es la persistencia de un primordio o rudimento de un órgano sin el desarrollo del órgano maduro. Así, en la aplasia pulmonar, por ejemplo, el bronquio principal muestra terminación ciega en un tejido indiferenciado compuesto de conductos rudimentarios y tejido conjuntivo.
- La **hipoplasia** es la reducción del tamaño que deriva de un desarrollo incompleto de todo el órgano o parte de él. La micrognatia (mandíbula pequeña) y la microcefalia (cerebro y cráneo pequeños) son ejemplos comunes.
- Las **anomalías del rafe** corresponden a defectos que se generan ante la falta de fusión de estructuras opuestas. En la espina bífida, el conducto medular no se cierra en su totalidad, y el hueso y la piel suprayacentes no se fusionan, lo que permite la persistencia de un defecto en la línea media.
- El **fracaso de la involución** denota la persistencia de estructuras embrionarias o fetales que normalmente involucionan durante el desarrollo. Por lo tanto, un conducto tirogloso persistente está causado por la involución incompleta del tracto que conecta la base de la lengua con la tiroides en desarrollo.
- El **fracaso de la división** está causado por la muerte celular programada incompleta en los tejidos embrionarios (v. cap. 1). Los dedos de las manos y los pies se forman en el extremo distal del brote de la extremidad, por efecto de la pérdida de las células que se ubican entre los primordios que contienen cartílago. Si estas células no sufren apoptosis, los dedos permanecen unidos o muestran separación incompleta (sindactilia).
- La **atresia** refleja la formación incompleta de un orificio corporal normal o un conducto tubular. Muchos órganos huecos se originan como tiras de células y cordones, cuyos centros están programados para morir y permitir la formación de una cavidad central o lumen. La atresia esofágica se caracteriza por la ausencia localizada de lumen, que no se establece en su totalidad durante la embriogénesis.
- La **displasia** se debe a una organización anómala de las células de los tejidos, que desencadena una histogénesis anormal (este proceso difiere de la «displasia» que caracteriza a las lesiones epiteliales precancerosas [v. caps. 1 y 5]). La esclerosis tuberosa se caracteriza, por ejemplo, por un desarrollo anormal del cerebro, en el que coalescen células con desarrollo normal para formar «tubérculos» visibles.
- La **ectopia o heterotopia** denota la existencia de un órgano con formación normal, que se sitúa fuera de su ubicación anatómica ordinaria. Por lo tanto, las glándulas paratiroides heterotópicas pueden surgir dentro del timo en el mediastino anterior.
- La **distopia** es la migración inadecuada de un órgano desde el sitio donde se desarrolló hasta su localización normal. Así, los riñones se forman en la pelvis y luego se desplazan en sentido cefálico. Los riñones distópicos permanecen en la pelvis. Los testículos distópicos permanecen en el canal inguinal y no descienden hacia el escroto (criptorquidia).

***Las anomalías del desarrollo que derivan de la interferencia con la morfogénesis tienden a ser múltiples:***

- El **efecto politópico** ocurre cuando un agente perjudicial afecta a varios órganos a la vez durante una etapa crítica del desarrollo.
- Un **efecto monotópico** hace referencia a una anomalía localizada aislada, que deriva de una cascada de acontecimientos patogénicos.
- Una **anomalía de la secuencia del desarrollo** (anomalía compleja) es un patrón de defectos que surgen de una sola anomalía o mecanismo patogénico. En el complejo de Potter (fig. 6-3), la hipoplasia pulmonar, los signos externos de compresión fetal intrauterina y todos los cambios morfológicos

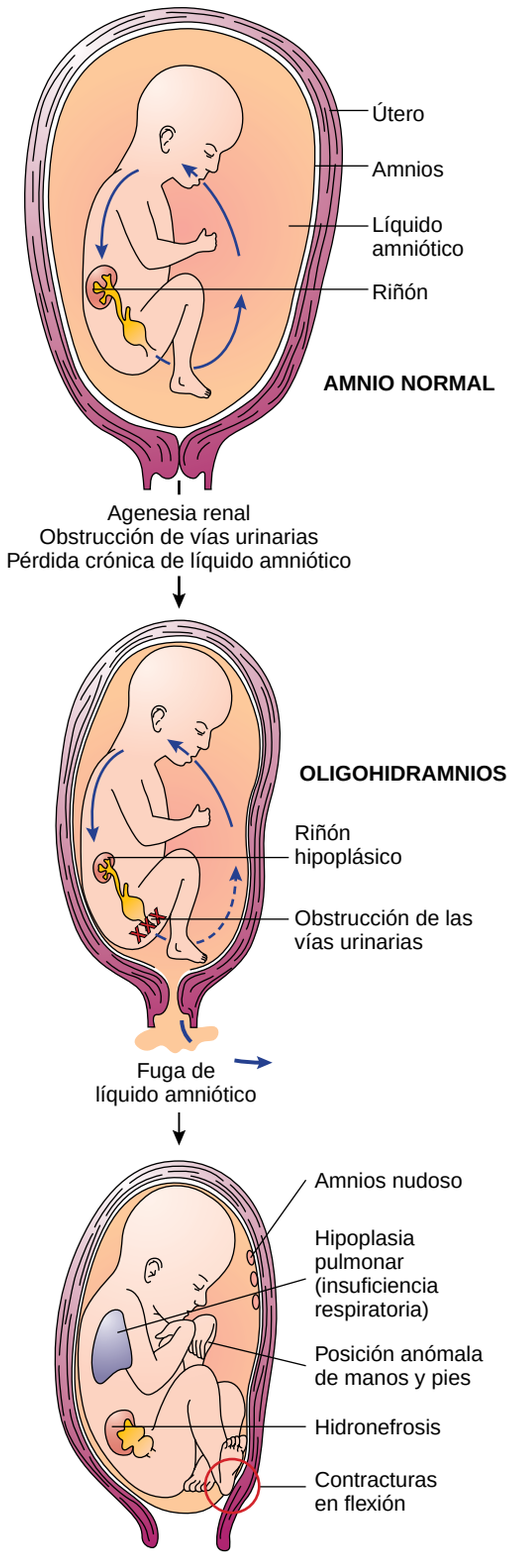



**FIGURA 6-3. Complejo de Potter.** En condiciones normales, el feto deglute el líquido amniótico y, en consecuencia, excreta orina, de manera que mantiene un volumen normal del líquido amniótico. Cuando existe alguna afección en las vías urinarias (p. ej., agenesia renal u obstrucción de las vías urinarias) o fuga de líquido amniótico, el volumen de este se reduce y se desencadena una enfermedad denominada **oligohidramnios.** El oligohidramnios induce diversas anomalías congénitas que se agrupan en la **secuencia de Potter,** y entre ellas se encuentran la hipoplasia pulmonar y las contracturas de las extremidades. El amnios muestra un aspecto nodular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 247 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



del amnios guardan relación con el oligohidramnios (una disminución marcada de la cantidad del líquido amniótico). Las características del complejo de Potter ocurren sin importar la causa del oligohidramnios.

Un **síndrome del desarrollo** se refiere a múltiples anomalías que surgen de un mecanismo patogénico común. El término **síndrome** indica anomalías en distintos órganos dañados por un mismo efecto politópico durante un período crítico del desarrollo. Muchos síndromes de este tipo reflejan anomalías cromosómicas o defectos monogénicos. Una **asociación del desarrollo** o **sintropía** describe múltiples anomalías que surgen al mismo tiempo pero que tienen diferente patogenia. Las anomalías congénitas en un niño con múltiples defectos no necesariamente están interrelacionadas y no implican de forma automática la exposición a un teratógeno exógeno o a un defecto genético común. Es necesario distinguir los síndromes específicos de las asociaciones aleatorias para predecir con precisión el riesgo de recurrencia en la descendencia subsecuente.

***Después del tercer mes del embarazo, rara vez los teratógenos inducen errores importantes de la morfogénesis.*** Sin embargo, aún pueden presentarse anomalías funcionales y, en menor grado, estructurales, en los niños expuestos a teratógenos exógenos durante los últimos trimestres del embarazo. Si bien los órganos ya se encuentran formados al final del tercer mes del embarazo, la mayoría de ellos todavía debe reestructurarse y madurar en función de los índices prescritos. Por ejemplo, el SNC alcanza la madurez funcional varios años después del nacimiento y continúa siendo susceptible a las influencias exógenas adveras durante este intervalo.

Una **deformación** es una anomalía de la estructura, la configuración o la posición de una parte del organismo, que se genera por fuerzas mecánicas. La mayoría de los defectos anatómicos que surgen en los últimos dos trimestres del embarazo entran en esta categoría. Las fuerzas responsables pueden ser externas (p. ej., bandas amnióticas en el útero) o intrínsecas (p. ej., hipomotilidad central secundaria a la lesión del SNC). Así, el pie equino varo puede generarse por la compresión que ejerce la pared uterina en caso de oligohidramnios, o a anomalías de la médula espinal que desencadenan defectos de la inervación y el movimiento en el pie.

## Todos los sistemas de órganos son susceptibles de malformaciones

### Anencefalia y otros defectos del tubo neural

La anencefalia es la ausencia congénita de la bóveda craneal. En este defecto por disrafia del cierre del tubo neural, los hemisferios cerebrales están del todo ausentes o se encuentran reducidos a masas pequeñas situadas en la base del cráneo. Normalmente se trata de un defecto disráfico del cierre del tubo neural, por lo que un defecto más distal en este proceso causa anomalías en la columna vertebral. La **espina bífida** es un cierre incompleto del cordón medular, de la columna vertebral o de ambos. La protrusión de las meninges a través de una anomalía en la columna vertebral se denomina **meningocele.** En un **mielomeningocele,** el meningocele también contiene a la médula espinal herniada. Los defectos del tubo neural se analizan en el capítulo 32.

### Malformaciones inducidas por talidomida

Las deformidades por reducción de las extremidades constituyen defectos congénitos raros en su mayoría de origen desconocido y que afectan a 1 de cada 5000 nacidos vivos. Han sido reconocidos durante años. Para ilustrar este trastorno en los textos médicos se utilizó la representación de un niño afectado creada por el pintor español Goya en el s. XVIII. En la década de 1960, el aumento súbito de la incidencia de las deformidades

**FIGURA 6-4. Deformidad de los brazos inducida por talidomida.**

o la reducción de las extremidades en Alemania e Inglaterra se vinculó con el uso materno de un sedante, la talidomida, durante una fase temprana del embarazo. Este derivado del ácido glutámico es teratógeno si se usa entre los días 28 y 50 del embarazo. Muchos niños nacidos de mujeres expuestas a la talidomida presentaron deformidades esqueléticas y defectos pleomórficos en otros órganos, mayoritariamente en el oído (**microtia** y **anotia**) y en el corazón. De forma característica, sus brazos eran cortos y mal formados (fig. 6-4) y se parecían a las aletas de una foca **(focomelia)** o, en ocasiones, incluso totalmente ausencia de extremidades **(amelia).** El SNC no estaba afectado y su inteligencia era normal. Una vez que se vinculó la focomelia con la talidomida definitivamente, se prohibió el uso del fármaco (en 1962), pero no antes de que nacieran alrededor de 3000 niños con malformaciones. La talidomida altera el crecimiento de las extremidades al impedir la angiogenia y, quizá, al inducir la apoptosis que depende de la caspasa 8. Esas mismas propiedades confieren al medicamento utilidad potencial en el tratamiento de las neoplasias.

### Síndrome fetal por hidantoína

Entre los niños que nacen de madres que durante el embarazo ingieren fármacos anticonvulsivos, como la hidantoína, el 10% muestran rasgos faciales característicos, hipoplasia de las uñas y los dedos y distintos defectos cardíacos congénitos. También se presenta en niños nacidos de madres epilépticas que no han recibido tratamiento, lo que pone en duda los efectos adversos del fármaco. A pesar de esto, la susceptibilidad fetal a ese trastorno parece tener relación con las concentraciones en el feto de la enzima microsómica desintoxicante hidrolasa del epóxido, lo que sugiere que la acumulación de los intermediarios reactivos del metabolismo de la hidantoína pueden ser teratógenos.

### Síndrome alcohólico fetal

El síndrome alcohólico fetal es un complejo de anomalías causadas por el consumo materno de bebidas alcohólicas durante el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 248 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





embarazo. Estas anomalías incluyen: *1)* retraso del crecimiento; *2)* anomalías del SNC, y *3)* dismorfia facial característica. No todos los niños que sufren lesión por el abuso de alcohol en la madre muestran el espectro completo de anomalías. En estos casos también se utiliza el concepto **efecto del alcohol en el feto.**

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y ETIOLÓGICOS:** el daño causado por la exposición intrauterina al alcohol se registró durante la epidemia histórica de la ginebra en Londres (1720-1750). Sin embargo, no se identificó un síndrome específico hasta 1968. La incidencia del síndrome alcohólico fetal es de 0,2 a 2,0 de cada 1 000 nacidos vivos en EE.UU., pero puede ser tan alta como 20 a 150 casos por cada 1 000 en las poblaciones con tasas elevadas de alcoholismo, como algunas tribus americanas nativas. ***La deficiencia mental leve y los trastornos emocionales relacionados con los efectos del alcohol en el feto son mucho más habituales que el síndrome alcohólico fetal en toda su expresión.*** La cantidad mínima de alcohol que se requiere para inducir lesión en el feto no se encuentra bien definida, pero los niños que muestran el espectro completo del síndrome suelen nacer de madres que son alcohólicas crónicas. El consumo intenso de alcohol durante el primer trimestre del embarazo es particularmente peligroso. El mecanismo mediante el cual el alcohol daña al feto en desarrollo es poco conocido.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los neonatos que nacen de madres alcohólicas muestran a menudo retraso del crecimiento prenatal, que persiste tras el nacimiento. También presentan microcefalia, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar, labio superior delgado, micrognatia y surco nasolabial con desarrollo deficiente. Una tercera parte de ellos muestra anomalías en los tabiques cardíacos, aunque estos suelen mostrar cierre espontáneo. Pueden existir anomalías menores en las articulaciones y las extremidades.

***El síndrome alcohólico fetal es la causa más frecuente de retraso mental adquirido pero prevenible.*** Una quinta parte de los niños con síndrome alcohólico fetal presenta un coeficiente intelectual (CI) inferior a 70, y en el 40% es de entre 70 y 85. Incluso si su CI es normal, estos niños tienden a sufrir limitaciones de la memoria y muestran comportamiento impulsivo, a la vez que inestabilidad emocional (v. cap. 8).

## Complejo TORCH

El acrónimo TORCH hace referencia a un conjunto de signos y síntomas similares que derivan de la infección fetal o neonatal por *Toxoplasma* (T), rubéola (R), citomegalovirus (C) o virus del herpes simple (H). La letra «O» de la sigla representa a los «otros», que incluye la sífilis, el virus de la varicela zóster (varicela), la quinta enfermedad (parvovirus B19) y el VIH. El acrónimo se acuñó para alertar a los pediatras sobre el hecho de que estas infecciones fetales y neonatales pueden ser indistinguibles entre sí, y que es necesario realizar pruebas para identificar todos los agentes TORCH en casos sospechosos (fig. 6-5).

Las infecciones por agentes TORCH afectan al 1-5% de todos los nacidos vivos en EE.UU. Son las causas principales de morbilidad neonatal y mortalidad. La sospecha de una infección congénita y la detección de sus características principales facilitan el diagnóstico temprano. El daño grave que provocan estos microorganismos es en gran medida irreparable y la prevención es la estrategia óptima. Los microorganismos específicos del complejo TORCH se discuten con detalle en el capítulo 9.

**PATOLOGÍA:** los signos clínicos y patológicos varían en los neonatos sintomáticos. Sólo una minoría muestra el espectro completo de anomalías multisistémicas

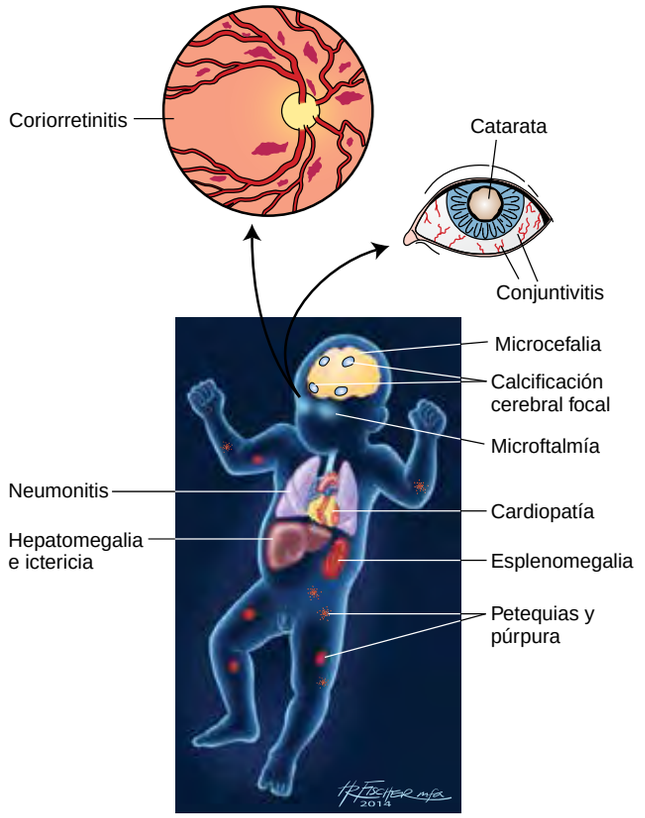



**FIGURA 6-5. Complejo TORCH.** Los niños que sufren infección intrauterina por *Toxoplasma*, virus de la rubéola, citomegalovirus o virus del herpes simple desarrollan anomalías con similitud notoria.

(tabla 6-1). El retraso del crecimiento y las anomalías cerebrales, oftálmicas, hepáticas, hematopoyéticas y cardíacas son habituales.

Las **lesiones en el SNC** constituyen los cambios patológicos más graves en los niños infectados por agentes TORCH. En la encefalitis aguda se encuentran focos de necrosis rodeados al principio por células inflamatorias. Estas últimas lesiones se calcifican, de manera más prominente, en la toxoplasmosis congénita. La microcefalia, la hidrocefalia y anomalías de la configuración de los giros y los surcos (microgiria) son frecuentes. Radiológicamente, pueden identificarse cavidades cerebrales anómalas (porencefalia), ausencia de los bulbos olfatorios y otros defectos cerebrales importantes. La lesión grave en el SNC puede causar un retraso psicomotor, defectos neurológicos y convulsiones.

Los **defectos oftálmicos** también son prominentes, en particular en la infección por rubéola, por la cual dos tercios de pacientes desarrollan cataratas y microftalmía. Pueden presentarse glaucoma y malformaciones de la retina (coloboma). La coriorretinitis, normalmente bilateral, es habitual en la rubéola, así como en las infecciones por *Toxoplasma* y CMV. La queratoconjuntivitis es la lesión oftálmica más frecuente en la infección neonatal por herpes.

Las **anomalías cardíacas** afectan a muchos de los niños con el complejo TORCH, en particular aquellos con rubéola congénita, persistencia del conducto arterioso y defectos del tabique. En ocasiones se identifican estenosis de la arteria pulmonar y anomalías cardíacas complejas.

## Sífilis congénita

El microorganismo que produce la sífilis, *Treponema pallidum*, pasa al feto a través de la madre que adquiere la infección duran-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 249 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



**TABLA 6-1**
**SIGNOS PATOLÓGICOS EN EL FETO Y EL NEONATO CON INFECCIÓN POR AGENTES TORCH**

| | |
|---|---|
| Generales | Prematuridad<br>Retraso del crecimiento intrauterino |
| Sistema nervioso central | Encefalitis<br>Microcefalia<br>Hidrocefalia<br>Calcificaciones intracraneales<br>Retraso psicomotor |
| Oído | Daño al oído interno con pérdida auditiva |
| Ojo | Microftalmía (R)<br>Coriorretinitis (TCH)<br>Pigmentación retiniana (R)<br>Queratoconjuntivitis (H)<br>Cataratas (RH)<br>Glaucoma (R)<br>Disfunción visual (TRCH) |
| Hígado | Hepatomegalia<br>Calcificaciones hepáticas (R)<br>Ictericia |
| Sistema hematopoyético | Anemia hemolítica y de otros tipos<br>Trombocitopenia<br>Esplenomegalia |
| Piel y mucosas | Lesiones ampollosas o ulcerosas (H)<br>Petequias y equimosis |
| Sistema cardiopulmonar | Neumonitis<br>Miocarditis<br>Cardiopatía congénita |
| Esqueleto | Lesiones óseas diversas |

C, citomegalovirus; H, virus del herpes; R, virus de la rubéola; T, *Toxoplasma.*

te el embarazo o, quizá, en el transcurso de los 2 años previos al mismo. Alrededor de 1 de cada 2000 nacidos vivos en EE.UU. tienen sífilis congénita. Un tercio de los embarazos en las mujeres con sífilis terminan en muerte, y el restante en niños a término con sífilis congénita. *Treponema pallidum* puede invadir al feto en cualquier momento del embarazo. Las infecciones tempranas producen en especial aborto, pero el 50-80 % de los neonatos que sobreviven a la transmisión vertical temprana muestran infección congénita. Los signos evidentes de sífilis congénita sólo se observan en fetos infectados después de la semana 16 del embarazo. Puesto que las espiroquetas crecen en todos los tejidos del feto, las manifestaciones clínicas varían.

Los niños con sífilis congénita pueden parecer normales al principio o presentar cambios del complejo TORCH. Las lesiones tempranas en distintos órganos contienen espiroquetas. Muestran infiltración perivascular por linfocitos y células plasmáticas y lesiones similares a los granulomas, que se denominan **gomas.** Muchos neonatos y lactantes están asintomáticos y sólo desarrollan características típicas de la sífilis congénita en los primeros años de vida. Los síntomas tardíos de la sífilis congénita aparecen años después y reflejan la destrucción y la reparación hísticas de evolución lenta:

- **Rinitis:** en casi todos los casos se desarrolla una rinorrea mucopurulenta conspicua, como signo temprano de la sífilis congénita. La mucosa nasal aparece edematosa y tiende a ulcerarse, lo que desencadena rinorragia. La destrucción del puente nasal causa finalmente aplanamiento nasal, que constituye el signo de la **nariz en silla de montar.**
- **Piel:** es frecuente la existencia de exantema maculopapular en una fase temprana de la sífilis congénita. Normalmente afecta a las palmas y las plantas de los pies (como en la sífilis secundaria en el adulto), aunque también puede observarse en todo el cuerpo o en cualquiera de sus estructuras. Se presentan fisuras en torno a la boca, el ano y la vulva. Es posible que se desarrollen de forma temprana o tras algunos años placas planas elevadas **(chancros sifilíticos)** alrededor del ano y los genitales femeninos.
- **Vísceras:** es posible que durante el período neonatal se desarrolle una neumonitis característica, en la que los pulmones desarrollan crepitación discreta y palidez **(neumonía alba).** La hepatoesplenomegalia, la anemia y la linfadenopatía también pueden observarse en la sífilis congénita temprana.
- **Dientes:** las gemaciones de los incisivos y los primeros molares permanentes se desarrollan en una fase temprana de la vida posnatal, período en el que la sífilis congénita muestra una especial agresividad. Así, los incisivos permanentes pueden tener muescas **(dientes de Hutchinson)** y los molares malformaciones **(molares en mora).**
- **Huesos:** es habitual la inflamación perióstica con formación de hueso nuevo **(periostitis),** en especial en la cara anterior de la tibia. Esto genera una deformación distintiva de tipo convexo **(tibias en sable).**
- **Ojo:** la vascularización progresiva de la córnea **(queratitis intersticial)** es una complicación en especial desconcertante de la sífilis congénita que puede presentarse desde los 4 años de edad hasta los 20 años. Finalmente, la córnea muestra cicatrización y se opacifica.
- **Sistema nervioso:** el sistema nervioso se ve afectado en muchos casos y los síntomas comienzan durante el período neonatal o 1 año después. La **meningitis** predomina en la sífilis congénita temprana y causa convulsiones, hidrocefalia leve y retraso mental. La **sífilis meningovascular** es frecuente en una fase posterior y puede desencadenar sordera, retraso mental, paresia y otras complicaciones. La **tríada de Hutchinson** corresponde a la combinación de sordera, queratitis intersticial y deformación de los dientes incisivos.

Los hallazgos clínicos junto con los antecedentes de infección materna sugieren el diagnóstico de sífilis congénita, pero la confirmación serológica de la infección activa en los neonatos puede ser complicada, puesto que tiene lugar transferencia transplacentaria de la inmunoglobulina tipo G (IgG) de la madre. La penicilina es el medicamento de elección para el tratamiento de la sífilis intrauterina y posnatal. Si se administra durante la vida intrauterina o los primeros 2 años de vida posnatal, permite un pronóstico excelente y con ello se previenen la mayor parte de los síntomas de la sífilis congénita.

## CITOGENÉTICA Y CROMOSOMAS

La **citogenética** es el estudio de los cromosomas y sus anomalías. El sistema actual de clasificación es el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN, 2013). Un humano normal tiene 46 cromosomas: 2 cromosomas sexuales (XX o XY) más 44 cromosomas no sexuales, o autosomas.

Los estudios citogenéticos pueden realizarse en cualquier tipo celular que pase por una división mitótica. Los linfocitos son los que se utilizan con mayor frecuencia porque su división

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 250 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





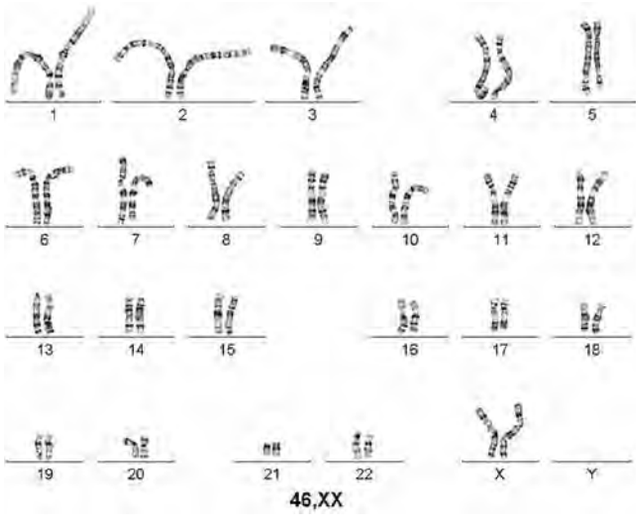



**FIGURA 6-6. Cariotipo normal femenino en bandas G.** Los cromosomas se agrupan como se muestra: #1-3 son del grupo A; #4, 5, del grupo B; #6-12, del grupo C; #13-15, del grupo D; #16-18, del grupo E; #19, 20, del grupo F; #21, 22, del grupo G.

puede ser estimulada con facilidad. Las células proliferativas se detienen en metafase, y luego se extienden sobre laminillas de vidrio para dispersar los cromosomas. La tinción, generalmente con tripsina de Giemsa, facilita la identificación de los cromosomas, pues genera los patrones de bandas distintivos (fig. 6-6).

## Estructura cromosómica

La detección precisa de las anomalías cromosómicas específicas depende de métodos definidos para identificar cromosomas normales. Los cromosomas se clasifican por la longitud y la posición del centrómero, el punto en que dos cadenas idénticas de ADN cromosómico, es decir, las cromátides hermanas, se unen entre sí durante la mitosis. Según la localización del centrómero se clasifican como metacéntricos, submetracéntricos y acrocéntricos. Los cromosomas metacéntricos (1, 3, 19, 20) tienen centrómeros en el centro. Aunque estos cromosomas se dividen en dos partes iguales, la parte superior que es el brazo corto se conoce como parte p (del francés, 'petit'), y la parte inferior se denomina q, el brazo largo. En los cromosomas submetacéntricos (2, del 4 al 12, 16, 17, 18, X), los centrómeros producen dos brazos de longitud desigual, donde el brazo q es más largo que el brazo p superior. Los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21, 22, Y) tienen brazos p muy cortos que contienen tallos y satélites conectados a centrómeros situados excéntricamente. En un **cariotipo,** los cromosomas están alineados de acuerdo con su tamaño y la posición del centrómero, y se clasifican en varios grupos (de la A a la G, del más grande al más pequeño) (fig. 6-6).

## Bandeo cromosómico

Se utilizan tinciones especiales para delinear bandas específicas de cada cromosoma. ***Esto permite reconocer cada cromosoma, los pares de cromosomas homólogos e identificar los defectos en cada segmento de un cromosoma.*** Las bandas cromosómicas se identifican de la forma siguiente:

- Las **bandas G** se resaltan utilizando tinción de Giemsa (de ahí la denominación «G»).
- Las **bandas Q** se tiñen con Giemsa y muestran fluorescencia cuando se tratan con quinacrina («Q»).
- Las **bandas R,** al utilizarse la tinción apropiada, se observan como imágenes invertidas («R», *reverse*) de las bandas G y Q; esto es, las bandas G oscuras aparecen como bandas R claras, y viceversa.
- Las tinciones para **bandas C** tiñen los centrómeros (de ahí «C») y otras regiones de los cromosomas que contienen **heterocromatina constitutiva,** altamente condensadas, secuencias de ADN repetitivas transcripcionalmente silentes. Por contra, la **heterocromatina facultativa,** que constituye el cromosoma X inactivo (corpúsculo de Barr), no es repetitiva pero comparte la estructura condensada de la heterocromatina constitutiva.
- La **tinción para las regiones organizadoras de nucléolos** revela las constricciones secundarias (tallos) de los cromosomas con satélites.
- Las tinciones para **bandas T** tiñen los extremos terminales (de ahí «T») de los cromosomas.

Los laboratorios de citogenética clínica utilizan principalmente el bandeo G para distinguir los patrones cromosómicos normales y anormales. Sin embargo, cada una de estas tinciones identifica las secuencias de ADN con diferente estructura y función a lo largo de cada cromosoma. En el ADN centromérico, la mayoría de las secuencias son repeticiones largas, mientras que las unidades de repetición muy cortas de ADN forman la región de los telómeros de cada cromosoma.

## La hibridación *in situ* con fluorescencia utiliza sondas de ADN para identificar regiones cromosómicas específicas

Las sondas de ADN marcadas con un fluoróforo tienen tamaños distintos que varían desde un solo gen hasta regiones pequeñas de los cromosomas. La hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) también se utiliza para observar si se pierde o adquiere material genético. Al utilizar sondas con fluoróforos distintos es posible identificar translocaciones cromosómicas. En la FISH con colores múltiples, o cariotipificación espectral, estas sondas se hibridan con cromosomas

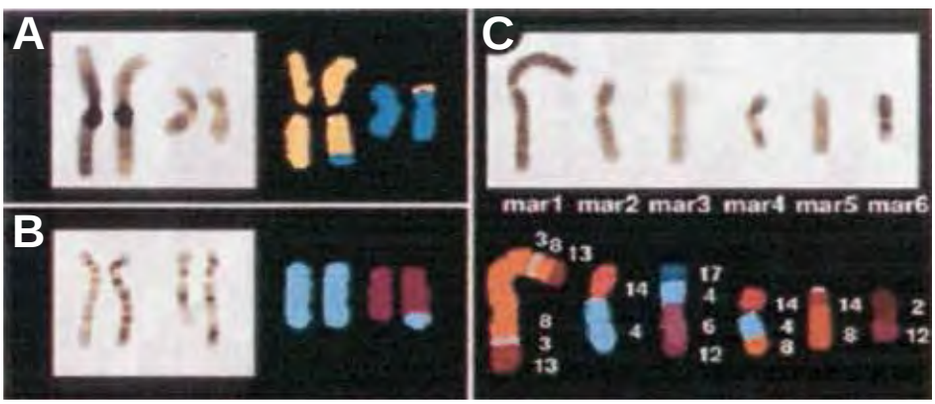



**FIGURA 6-7. Translocaciones en los cromosomas humanos, demostrados mediante cariotipificación espectral. A.** Translocación equilibrada t(1;11). **B.** Cariotipo no equilibrado: cromosoma derivado 12 con adición de material del cromosoma 4 (trisomía parcial 4 y monosomía parcial 12q). **C.** Caracterización de cromosomas marcadores obtenidos a partir de un tumor maligno mamario con aneuploidía, que revela translocaciones múltiples.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 251 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



enteros, lo que facilita la detección de anomalías cromosómicas gruesas (fig. 6-7).

## Las anomalías cromosómicas estructurales pueden originarse durante la división de las células somáticas (mitosis) o durante la gametogénesis (meiosis)

La frecuencia de las anomalías estructurales varía considerablemente en diferentes situaciones. Los abortos espontáneos muestran la frecuencia más alta, mientras que los neonatos, la más baja. En parte, esto refleja la pérdida fetal temprana, particularmente en los casos con reordenamientos desequilibrados significativos. Para entender de qué manera surgen las anomalías cromosómicas estructurales, es importante comprender cómo se someten las células a la división. Las células somáticas pasan por la mitosis, mientras que los gametos por la meiosis.

### División celular

La división celular mitótica en las células somáticas origina dos células hijas idénticas a la célula progenitora original, tanto en el número cromosómico como en el contenido genético. Las células hijas producto de la mitosis tienen un número cromosómico diploide (2n).

La meiosis sólo se presenta en las células germinales masculinas y femeninas, lo que da origen a gametos con la mitad del contenido cromosómico diploide (23 cromosomas, más un cromosoma sexual X o Y). Este es el número haploide (n) de cromosomas.

### Mitosis

La mitosis se divide en cinco etapas: profase, prometafase, metafase, anafase y telofase. En la etapa de reposo, la interfase, los cromosomas están en su estado menos condensado y son estructuras nucleares largas, similares a una hebra. Conforme se acerca la mitosis, los cromosomas se engrosan y se condensan, lo que les permite ser vistos en el microscopio de luz en las etapas de prometafase y metafase. Los centrómeros de cada cromosoma se unen al huso y son transportados hacia los polos opuestos de la célula en división durante la anafase. Los cromosomas se agrupan en los polos opuestos en la telofase, mientras que la célula se contrae en dos células hijas, cada una con la misma cantidad de ADN que su célula progenitora. Cuando al cultivo de células en división se le añade colcemida, un derivado de la colchicina, los microtúbulos que forman el huso se despolimerizan y la mitosis se detiene en prometafase/metafase.

### Meiosis

Las anomalías cromosómicas estructurales que surgen durante la gametogénesis se transmiten a todas las células somáticas de la descendencia del individuo y pueden causar enfermedades hereditarias. Durante la meiosis normal, los cromosomas homólogos (es decir, copias de cada cromosoma heredadas de ambos padres) forman pares, llamados **bivalentes.** La meiosis tiene dos etapas. En la meiosis I se divide el contenido de ADN a la mitad de un número diploide (2n) a uno haploide (n) de cromosomas. Durante la primera fase de la meiosis, las cromátides hermanas pueden cursar con el entrecruzamiento e intercambiar así el material genético. La meiosis II es similar a la mitosis y da origen a gametos haploides (n) en cuanto a su contenido de ADN y con 23 cromosomas.

## Las alteraciones cromosómicas estructurales se producen en uno de cada 375 nacidos vivos

Estas alteraciones son el resultado de la rotura y la reunión de los segmentos cromosómicos homólogos y no homólogos de los autosomas y cromosomas sexuales. La rotura cromosómica puede ocurrir de forma espontánea o como resultado de la exposición a los agentes clastogénicos, como los virus, la radiación y varios químicos.

### Translocaciones cromosómicas

Una **translocación cromosómica** es un proceso anormal donde los cromosomas *no homólogos* (p. ej., los cromosomas 11 y 22) se entrecruzan e intercambian material genético. Este intercambio puede estar equilibrado o no.

Las translocaciones cromosómicas se clasifican de acuerdo con el International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Por ejemplo, la translocación entre los cromosomas «11» y «22» se escribe como t(11;22). Las regiones de translocación se describen con mayor precisión por las bandas de Giemsa. Por lo tanto, la t(11;22)(q23;q11) significa que la región de brazo largo del cromosoma 11 rota en la banda q23 se ha translocado con el brazo largo del cromosoma 22 en la banda q11, y la región de 22q11 ahora es parte del brazo largo en 11q23.

Los dos tipos principales de translocaciones son recíprocas y robertsonianas.

### Translocaciones recíprocas

Una translocación recíproca es un intercambio de segmentos cromosómicos carentes de centrómero, entre cromosomas distintos (no homólogos) (fig. 6-8). Las translocaciones recíprocas son **equilibradas** si no hay pérdida neta de material genético: cada segmento cromosómico se transloca completo. Si esto tiene lugar en los gametos (espermatozoides u óvulos), todas las células somáticas de la progenie retienen la estructura cromosómica anómala. Las translocaciones equilibradas identificadas por citogénesis no suelen relacionarse con pérdida de genes o alteración de locus genéticos vitales, de manera que la mayor parte de los portadores de translocaciones equilibradas presentan un fenotipo normal. Las translocaciones recíprocas equilibradas pueden heredarse durante muchas generaciones.

Sin embargo, descendientes de los portadores de translocaciones equilibradas pueden tener cariotipos desequilibrados y anomalías fenotípicas graves (fig. 6-9). Las posiciones anómalas de los segmentos cromosómicos intercambiados pueden alterar la meiosis e inducir una segregación anómala de los cromosomas. También puede verse alterada la formación de bivalentes. Para que los segmentos translocados se unan de manera adecuada a su par, se forma una estructura similar a una cruz (tetrarradial) entre los dos cromosomas con translocaciones y sus dos homólogos normales. A diferencia de un bivalente normal, que suele disolverse en el momento en que cada cromosoma migra hacia el polo opuesto, un tetrarradial puede dividirse siguiendo varios planos distintos. Durante la fertilización, los cigotos pueden presentar combinaciones de trisomías y monosomías parciales de los segmentos cromosómicos translocados (fig. 6-9).

Las translocaciones recíprocas se detectan en cerca de 1 de cada 965 neonatos. Mientras que la mayor parte de los individuos con translocaciones equilibradas se mantiene asintomática, un 6% muestra algún trastorno asociado, como autismo, limitación de la capacidad intelectual y anomalías congénitas. En estos casos es probable que las anomalías se deban a una disrupción de un gen que se ubique en el punto de rotura de la translocación.

### Translocaciones robertsonianas

Las translocaciones robertsonianas (fusión céntrica) involucran al centrómero de los cromosomas acrocéntricos (fig. 6-8). Cuando dos cromosomas no homólogos se rompen cerca del centrómero, pueden intercambiar dos brazos para formar un cromosoma largo y también un fragmento cromosómico pequeño

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 252 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





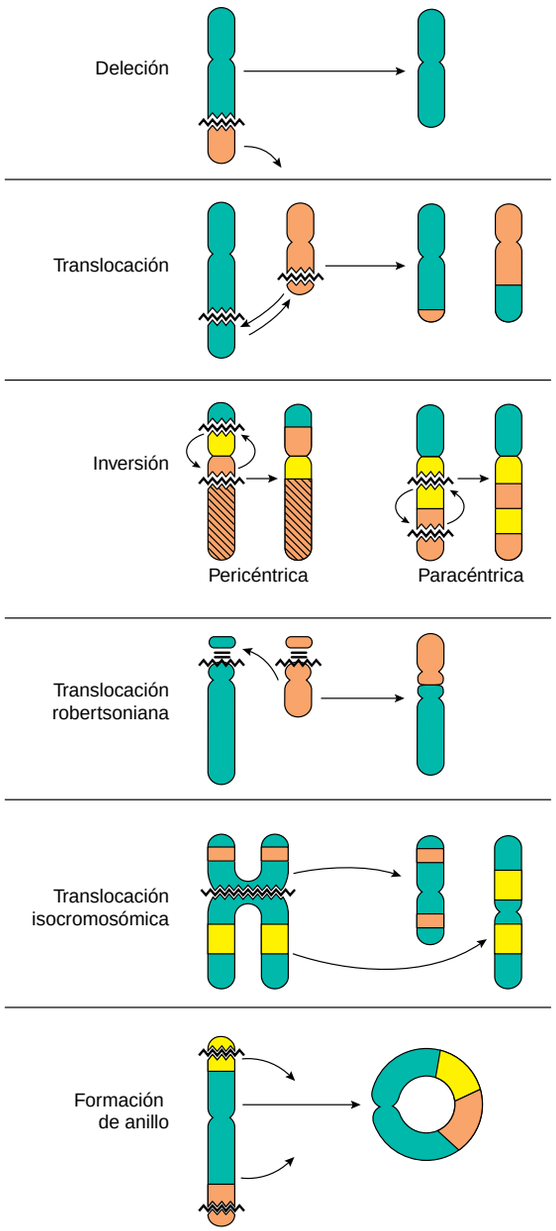



**FIGURA 6-8. Anomalías estructurales de los cromosomas humanos.** La deleción de una porción de un cromosoma conduce a la pérdida de material genético y a la formación de un cromosoma corto. Una **translocación recíproca** implica la rotura de dos cromosomas que no son homólogos, con intercambio de segmentos carentes de centrómero. Para que exista una **inversión** se requieren dos roturas en un solo cromosoma. Si las roturas se ubican en los lados opuestos del centrómero, la inversión es **pericéntrica;** es **paracéntrica** cuando las roturas afectan al mismo brazo. Una **translocación robertsoniana** tiene lugar cuando dos cromosomas acrocéntricos no homólogos se rompen en sitios cercanos a sus centrómeros, después de lo cual sus brazos largos se fusionan para constituir un solo cromosoma metacéntrico grande. Los **isocromosomas** se forman a partir de una división inadecuada del centrómero, que conduce a la duplicación del brazo largo (iso q) y la deleción del brazo corto, o el proceso inverso (iso p). Los **cromosomas en anillo** implican la rotura de las dos porciones teloméricas de un cromosoma, la deleción de fragmentos carentes de centrómero y la función de la porción central remanente.

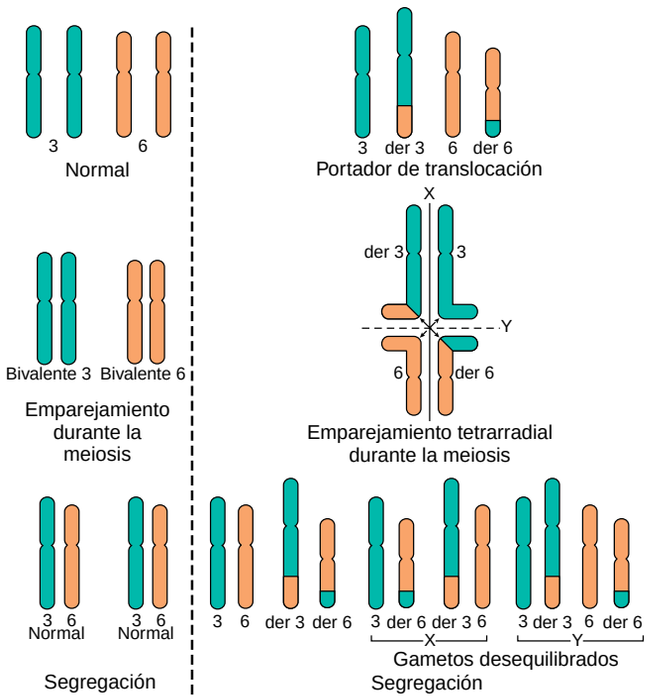



**FIGURA 6-9. Segregación meiótica en una translocación equilibrada recíproca que incluye a los cromosomas 3 y 6.** El emparejamiento de los cromosomas homólogos 3 y 6 durante una meiosis normal da lugar a la formación de bivalentes, que luego se segregan de manera uniforme para dar lugar a dos gametos, cada uno de los cuales lleva un solo cromosoma 3 y otro 6. En este caso, el portador de la translocación cuenta con un intercambio equilibrado de regiones de los brazos largos de los cromosomas 3 y 6. Los cromosomas que contienen el material genético translocado se denominan **cromosomas derivados** (der 3 y der 6). Las células germinales diploides contienen pares de los cromosomas homólogos 3 y 6, cada uno de los cuales está constituido por un cromosoma normal y otro que lleva una translocación. Durante la meiosis, en lugar de producirse el emparejamiento normal para la formación de dos bivalentes, se forma una estructura tetrarradial que contiene los cuatro cromosomas. En este caso, los cromosomas pueden segregarse siguiendo distintos planos de separación, como se muestra con los ejes X e Y. Además, los cromosomas pueden separarse en sentido diagonal *(flechas).* La consecuencia es que se hace posible la producción de seis gametos distintos, cuatro de los cuales están desequilibrados y pueden determinar anomalías genéticas.

acéntrico, que carece de centrómero y suele perderse en las divisiones subsiguientes. Al igual que en la translocación recíproca, la translocación robertsoniana es equilibrada y no existe pérdida significativa de material genético. El portador también suele presentar un fenotipo normal, pero puede ser estéril porque la translocación robertsoniana puede reducir el número de cromosomas, que son separados de forma asimétrica durante la meiosis. A pesar de esto, si el portador es fértil, sus gametos pueden generar translocaciones desequilibradas, en cuyo caso los hijos pueden presentar malformaciones congénitas.

Las translocaciones robertsonianas de los cromosomas 13 y 14 son las más habituales y se observan en 1 de cada 1000 neonatos. Una translocación robertsoniana del cromosoma 21 da origen a un riesgo mayor de tener un hijo con síndrome de Down. La transmisión por vía materna es más frecuente que por vía paterna.

## Deleciones cromosómicas

Una deleción es la pérdida de cualquier porción de un cromosoma. Por definición, dichas alteraciones cromosómicas están desequilibradas por la pérdida de uno o más genes del segmento cromosómico que se ha perdido.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 253 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



**TABLA 6-2**
**ANÁLISIS DE FISH POR SÍNDROMES DE MICRODELECIÓN**

| Síndrome | Sondas de ADN | Localización cromosómica | Anomalía detectada |
|---|---|---|---|
| Microdeleción 1p36 | p58/LSI 1q25 | 1p36/1q25 | 1p36 deleción |
| Wolf Hirschhorn | WHS/CEP4 | 4p16.3/cen 4 | 4p16.3 deleción |
| Maullido de gato | D5S23/D5S721 | 5p15.2 | 5p15.2 deleción |
| Williams | ELN/D7S486 | 7q11.23/7q31 | 7q11.23 deleción |
| Prader-Willi | SNRPN/GARB3/D15S10 | 15q11-13 | 15q11.2 deleción |
| Angelman | SNRPN/GARB3/D15S10 | 15q11-13 | 15q11.2 deleción |
| Miller Dieker | LIS1/RARA | 17p13.3/17q21.1 | 17p13.3 deleción |
| Smith Magenis | SMS/RARA | 17p11.2/17p21.1 | 17p11.2 deleción |
| DiGeorge/velocardiofacial | HIRA/TUPLE1/ARSA/ N25 | 22q11.2/22q13 | 22q11.2 deleción |
| Kallmann | KAL/DXZ1 | Xp22.3/cen X | Xp22.3 deleción |
| Ictiosis ligada al cromosoma X | STS/DXZ1 | Xp22.3/cen X | Xp22.3 deleción |
| Reversión sexual/genitales ambiguos | SRY | Yp11.3 | Yp11.3 deleción |

FISH, hibridación *in situ* con fluorescencia.

Las roturas de las cromátides durante la mitosis en las células somáticas pueden generar fragmentos cromosómicos que no se recombinan con ningún otro cromosoma y que se pierden en las divisiones celulares subsecuentes. Las deleciones también pueden ser resultado del entrecruzamiento desigual durante la meiosis. Las deleciones de genes o regiones cromosómicas específicas pueden ser detectadas por FISH o por técnicas de mayor resolución como los arreglos de hibridación genómica comparativa (aCGH, *array comparative genomic hybridization*), que detecta las variaciones en el número de copias de genes relacionados con una ploidía. La aCGH puede ayudar a definir genomas completos para detectar deleciones muy pequeñas o crípticas en regiones no identificadas. Estas diminutas deleciones crípticas, o microdeleciones, afectan a genes definitivos en cromosomas específicos (tabla 6-2). Varios síndromes de microdeleciones han sido caracterizados utilizando las sondas de ADN de una secuencia única para el gen específico involucrado, como el gen ELN (elastina). La deleción de este gen en la región cromosómica 7q11.2, que causa el síndrome de Williams, es muy pequeña para ser detectada por el análisis cromosómico rutinario, pero puede ser detectada fácilmente por FISH y aCGH (tabla 6-2). Los síndromes de Prader-Willi y Angelman comprenden microdeleciones del brazo largo del cromosoma 15 (v. más adelante).

Las deleciones cromosómicas cumplen un papel en la patogenia del cáncer, incluyendo varias formas hereditarias. Los retinoblastomas familiares se asocian con deleciones en el brazo largo del cromosoma 13 que contienen el locus del gen *RB1* en 13q14.1-q14.2.

Las personas con deleciones del cromosoma 11 pueden tener el síndrome del **tumor de Wilms aniridia** (WAGR), que incluye al tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental. El gen específico para el síndrome de WAGR, *WT1*, es un gen supresor de tumor en la región 11p13.

## Inversiones cromosómicas

En las inversiones cromosómicas, un cromosoma se rompe en dos puntos y un segmento se invierte para luego volver a unirse. Las **inversiones pericéntricas** derivan de roturas en los lados opuestos de los centrómeros; las **inversiones paracéntricas** implican la rotura del mismo brazo del cromosoma (fig. 6-8). Durante la meiosis, el entrecruzamiento de los segmentos en los cromosomas homólogos que contienen inversiones no ocurre tan fácilmente como en los cromosomas normales debido a la formación de asas de inversión. Las inversiones habitualmente son benignas porque no se pierde material genético, pero cuando en la meiosis se forman asas pueden surgir gametos con duplicación o deficiencia de material genético. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las inversiones se heredan sin consecuencias fenotípicas. Hasta el 1% de todos los individuos tienen la inversión más habitual, una pequeña inversión pericéntrica del cromosoma 9 [inv(9)(p11q12)]. Esta inversión clásica es benigna y se considera como un polimorfismo normal en la mayoría de las familias.

## Cromosomas en anillo

Los cromosomas en anillo son raros. Se forman por roturas que afectan a ambos extremos teloméricos de un cromosoma, la deleción de los fragmentos acéntricos (sin centrómero) y la fusión de los extremos de la porción céntrica restante del cromosoma (fig. 6-8). Si el anillo contiene un centrómero, habitualmente es algo estable. Sin embargo, debido a su forma anormal, puede perderse durante la división meiótica de la célula. Cualquier fenotipo depende sobre todo de la cantidad de material genético perdido debido a la rotura. A menudo, esta anormalidad no tiene consecuencias. Los cromosomas en anillo se relacionan con epilepsia (cromosoma 20), retraso mental y facies dismórfica (cromosomas 13 y 14), retraso mental, enanismo y microcefalia (cromosoma 15) y también con síndrome de Turner (cromosoma X).

## Isocromosomas

Los isocromosomas se forman a partir de una división incorrecta del centrómero. Normalmente, los centrómeros se dividen en un plano paralelo al eje longitudinal del cromosoma, para dar origen a dos hemicromosomas idénticos. Si un centrómero se divide en un plano transverso, se obtienen dos pares de isocromosomas (fig. 6-8). Uno de ellos corresponde a los brazos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 254 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





cortos unidos a la porción superior del centrómero y el otro a los brazos largos unidos al segmento inferior.

La enfermedad clínica de mayor importancia en que existen isocromosomas es el **síndrome de Turner:** el 15% de las personas afectadas tienen un isocromosoma del cromosoma X. Así, una mujer con un cromosoma X normal y un isocromosoma formado por los brazos largos del cromosoma X es monosómica en relación con todos los genes del brazo corto faltante (es decir, el otro isocromosoma, que se pierde durante la división meiótica). También cuenta con tres juegos de genes del brazo largo. La ausencia de los genes del brazo corto desencadena un desarrollo anormal y síndrome de Turner.

## Las causas de las anomalías cromosómicas numéricas son desconocidas

Es importante comprender varios términos para hablar sobre los defectos del desarrollo que se relacionan con un número anómalo de cromosomas:

- **Haploide:** un solo juego de cada cromosoma (23 en el humano). Normalmente, sólo las células germinales tienen un número haploide (n) de cromosomas.
- **Diploide**: juego doble (2n) de cada uno de los cromosomas (46 en el humano). La mayor parte de las células somáticas son diploides.
- **Euploide:** cualquier múltiplo (entre n y 8n) del número haploide de cromosomas. Por ejemplo, muchas células hepáticas normales tienen el doble (4n) de ADN diploide de las células somáticas y, por ende, son euploides o, de manera más específica, tetraploides. Si el múltiplo es mayor de 2 (es decir, superior al diploide), el cariotipo es **poliploide.**
- **Aneuploide:** cariotipos que no son múltiplos exactos del número haploide. Muchas células cancerosas son aneuploides, característica que con frecuencia se asocia a un comportamiento agresivo de la división celular (v. cap. 5).
- **Monosomía:** ausencia de uno de los cromosomas de un par homólogo en una célula somática. Por ejemplo, en el síndrome de Turner existe un solo cromosoma X (45,X).
- **Trisomía:** presencia de una copia adicional de un cromosoma pareado normal. Por ejemplo, el síndrome de Down se debe a la presencia de tres cromosomas 21 (47,XX,+21).

### Génesis de las aberraciones numéricas

Las causas de las aberraciones cromosómicas son inciertas. Los factores exógenos como la radiación, los virus y los químicos pueden afectar a los husos mitóticos o la síntesis de ADN, alterar la mitosis y la meiosis y provocar la rotura en los cromosomas humanos, lo que aumenta el riesgo de alteración cromosómica. Los cambios en los números cromosómicos surgen principalmente por la no disyunción, que se presenta con mayor frecuencia en los gametos paternos y maternos de las personas mayores.

### No disyunción

La no disyunción es la incapacidad de los cromosomas pareados o cromátidas de separarse y desplazarse hacia los polos opuestos del huso en la anafase durante la mitosis. Esto desencadena una aneuploidía si sólo un par de cromosomas presenta incapacidad para separarse. Se presenta poliploidía si todo el conjunto muestra incapacidad para separarse y todos los cromosomas se segregan en el interior de una sola célula hija. En las células somáticas, la aneuploidía a la no disyunción trae consigo la formación de una célula hija con trisomía (2n+1) y otra con monosomía (2n−1) del par cromosómico afectado. Las células germinales aneuploides o bien muestran dos copias de un mismo cromosoma (n + 1) o carecen por completo del cromosoma afectado (n−1).

### Aberraciones cromosómicas en distintas fases del embarazo

Las anomalías cromosómicas que se identifican en el momento del nacimiento difieren de las que se encuentran en los abortos espontáneos tempranos. En el momento del nacimiento, las anomalías cromosómicas frecuentes son las trisomías 21 (la más habitual), 18, 13 y X o Y (47,XXX, 47,XXY y 47,XYY). Alrededor del 0,3% de todos los nacidos vivos presentan alguna anomalía cromosómica. La anomalía cromosómica que se identifica con más frecuencia en los abortos espontáneos es 45,X (la más frecuente) y le siguen las trisomías 16, 21 y 22. Sin embargo, puede identificarse una trisomía de casi cualquier cromosoma en los abortos espontáneos. ***Hasta el 35% de los abortos espontáneos cuenta con una anomalía cromosómica.*** Se presume que la razón que explica estas diferencias se vincula con la supervivencia intrauterina. Muy pocos fetos 45,X sobreviven hasta el final del embarazo y la trisomía 16 casi siempre es mortal intraútero; un feto con trisomía 21 tiene una oportunidad mayor de sobrevivir hasta el nacimiento.

### Efectos de las aberraciones cromosómicas

***La mayor parte de las anomalías cromosómicas son incompatibles con la vida.*** Suelen ser mortales para el embrión en desarrollo y provocan su muerte temprana y abortos espontáneos. Los embriones con pérdida significativa de material genético (p. ej., monosomías autosómicas) rara vez sobreviven al embarazo. La monosomía del cromosoma X (45,X) puede ser compatible con la vida, pero más del 95% de estos embriones se pierden durante el embarazo. La ausencia de cromosoma X (es decir, 45,Y) conduce de manera inevitable a un aborto temprano.

Las trisomías autosómicas desencadenan varias anomalías del desarrollo. Los fetos afectados suelen morir durante el embarazo o poco después del nacimiento. La trisomía 21, que caracteriza el síndrome de Down, es una excepción, y las personas con esta afección pueden sobrevivir durante años. La trisomía del cromosoma X puede causar un desarrollo anómalo, pero no es mortal.

La no disyunción mitótica en una fase temprana del desarrollo de las células embrionarias desencadena el **mosaicismo,** caso en que las aberraciones cromosómicas se transmiten en algunos linajes celulares, pero no en otros. ***Así, el organismo cuenta con dos o más líneas celulares con cariotipos distintos.*** El mosaicismo puede afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales y el fenotipo depende del cromosoma afectado y el grado de mosaicismo. Anteriormente se pensaba que el mosaicismo autosómico era raro, pero probablemente ocurre con mucha frecuencia, y el que afecta a los cromosomas sexuales es habitual. La aneuploidía y el mosaicismo de los cromosomas sexuales son las causas más importantes de infertilidad y/o desarrollo anormal. Los fenotipos de los pacientes con mosaicismo dependen del cociente entre las células anormales y normales y es más grave cuando la proporción de células anormales es mayor.

### Nomenclatura de las aberraciones cromosómicas

De acuerdo con el International System for Human Cytogenetic Nomenclature (tabla 6-3), las anomalías estructurales y numéricas de los cromosomas se clasifican según:

1. El número total de cromosomas.
2. La designación (número) de los cromosomas afectados.
3. La naturaleza y la localización del defecto en el cromosoma.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 255 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



**TABLA 6-3**
**NOMENCLATURA CROMOSÓMICA**

| | |
|---|---|
| Designación numérica de los autosomas | 1–22 |
| Cromosomas sexuales | X, Y |
| Adición de parte o todo un cromosoma | + |
| Pérdida de parte o todo un cromosoma | – |
| Mosaicismo numérico (p. ej., 46/47) | / |
| Brazo corto del cromosoma *(petite)* | p |
| Brazo largo del cromosoma | q |
| Isocromosoma | I |
| Cromosoma en anillo | R |
| Deleción | del |
| Inserción | ins |
| Translocación | t |
| Cromosoma derivado (que lleva translocación) | der |
| Terminal | ter |
| **Cariotipos representativos** | |
| Hombre con trisomía 21 (síndrome de Down) | 47,XY, +21 |
| Mujer portadora de una translocación por fusión entre los cromosomas 14 y 21 | 45,XX,t(14;21)(q10;q10) |
| Síndrome de maullido de gato (en un hombre) con deleción de una parte del brazo corto del cromosoma 5 | 46,XY, del(5p) |
| Hombre con cromosoma 19 en anillo | 46,XY, r(19) |
| Síndrome de Turner con monosomía X | 45,X |
| Síndrome de Klinefelter con mosaicismo | 47,XXY/46,XY |

Los cariotipos se describen secuencialmente a partir de:

1. El número total de cromosomas.
2. El complemento de cromosomas sexuales.
3. Cualquier anomalía.

La adición de material cromosómico, ya sea de un cromosoma completo o de una porción, está indicado por un signo más (+) antes del número del cromosoma afectado. Un signo menos (–) denota la pérdida de parte o de todo el cromosoma. La deleción de parte de un cromosoma se designa como **del,** seguido de la localización del material perdido en el cromosoma afectado. Las translocaciones, deleciones y duplicaciones pueden causar trastornos clínicos (tabla 6-3).

Definir las alteraciones cromosómicas en los pacientes puede ser un proceso complicado. Por ejemplo, en pacientes con neoplasias agresivas pueden presentarse múltiples líneas celulares con diferentes anomalías cromosómicas. Es importante distinguir las alteraciones primarias de las secundarias para determinar qué genes están provocando la enfermedad y cuáles deben ser el objetivo del tratamiento.

**TABLA 6-4**
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES PROPIOS DE CROMOSOMAS AUTOSÓMICOS[a]**

| Síndromes | Características |
|---|---|
| **Síndromes por trisomía** | |
| Cromosoma 21 (síndrome de Down, 47,XX o XY, +21) | Pliegues epicánticos, manchas en iris, puente nasal deprimido, cardiopatía congénita, pliegue simiano, enfermedad de Hirschsprung, aumento del riesgo de leucemia |
| Cromosoma 18 (47,XX o XY, +18) | Predominio en mujeres, micrognatia, cardiopatía congénita, riñón en herradura, deformación digital |
| Cromosoma 13 (47,XX o XY, +13) | Persistencia de hemoglobina fetal, microcefalia, cardiopatía congénita, riñones poliquísticos, polidactilia, pliegue simiano |
| **Síndromes por deleción** | |
| Síndrome 5p– (maullido de gato, 46,XX o XY, 5p–) | Llanto similar al maullido del gato, peso bajo al nacer, microcefalia, pliegues epicánticos, cardiopatía congénita, manos y pies cortos, pliegue simiano |
| Síndrome 11p– (46,XX o XY, 11p–) | Aniridia, tumor de Wilms, gonadoblastoma, ambigüedad genital con virilización |
| Síndrome 13q– (46,XX o XY, 13q–) | Peso bajo al nacer, microcefalia, retinoblastoma, cardiopatía congénita |

[a] Todos estos síndromes se relacionan con retraso mental.

## SÍNDROMES CROMOSÓMICOS

Las aberraciones estructurales que pueden traer como consecuencia trastornos clínicos incluyen las translocaciones, las deleciones y la rotura cromosómica (tablas 6-3 y 6-4).

### Trisomía 21 (síndrome de Down)

***La trisomía 21 es la causa más habitual de retraso mental.*** Los neonatos vivos corresponden tan sólo a una pequeña parte de todos los productos de la concepción que cuentan con ese defecto. Dos tercios se pierden por aborto espontáneo o mueren en el útero. Su esperanza de vida también es menor. Los avances en el tratamiento de las infecciones, los defectos cardíacos congénitos y la leucemia —las causas principales de muerte en individuos con síndrome de Down— aumentaron su esperanza de vida.

**EPIDEMIOLOGÍA:** ***la incidencia de la trisomía 21 aumenta en forma drástica al hacerlo la edad materna: los niños de madres de mayor edad tienen un riesgo mucho más alto de presentar síndrome de Down*** (fig. 6-10). A mediados de los 30 años de edad, el riesgo de una mujer de dar a luz un niño con trisomía es de 1 en 300-900 neonatos vivos. Para los 45 años, la incidencia es de 1 en 25. Sin embargo, el 80% de los niños con síndrome de Down nacen de madres menores de 35 años, quizás porque las mujeres en este grupo etario conciben con mayor frecuencia y habitualmente no son sometidas al cribado. El riesgo de un segundo hijo con síndrome de Down es comparable con el riesgo de la población normal, sin importar la edad materna, a menos que el síndrome esté asociado con la translocación del cromosoma 21.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 256 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





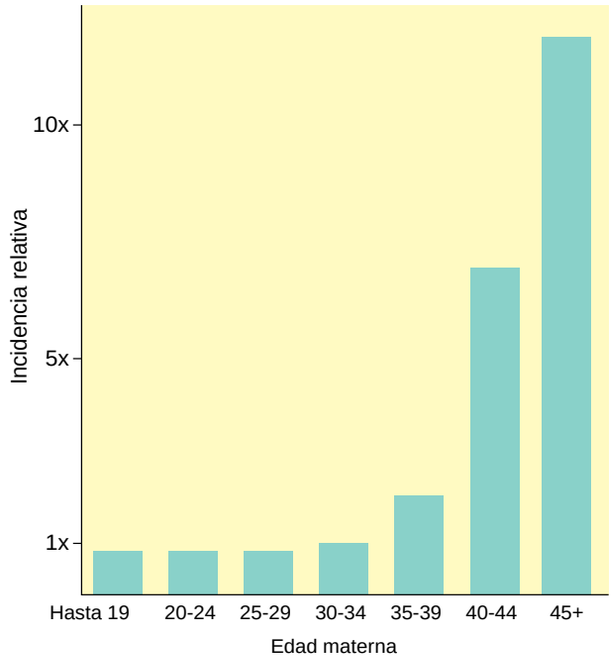



**FIGURA 6-10. Incidencia del síndrome de Down en relación con la edad materna.** Hacia los 35 años de edad se observa un considerable aumento en la frecuencia de este trastorno.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el cromosoma 21 es el autosoma humano más pequeño y contiene menos del 2 % de todo el ADN del humano. Cuenta con una estructura acrocéntrica y todos los genes con función conocida (excepto para el ARN ribosómico) se ubican en su brazo largo (21q). Se estima que el cromosoma 21 contiene 200-500 genes. A partir de estudios de translocaciones hereditarias, en los que sólo una parte del cromosoma 21 se encontraba duplicada, la región del cromosoma 21 responsable del síndrome de Down con expresión fenotípica completa se identificó en la banda 21q22.2, una región de 4 Mb de ADN que se denomina **región crítica del síndrome de Down** (DSCR, *Down syndrome critical region*). Los genes en la DSCR implicados en el síndrome de Down se han designado como DSCR1, DSCR2 y así sucesivamente.

Existen mecanismos que explican cómo se producen las 3 copias de los genes DSCR en las células somáticas:

- **No disyunción** en la primera división meiótica de la gametogénesis, que explica el 92-95 % de los casos. El cromosoma 21 adicional es de origen materno en cerca del 95 % de estos niños. Así todos los casos de no disyunción materna parecen deberse a acontecimientos en la primera división meiótica (meiosis I).
- La **translocación** de un brazo largo adicional del cromosoma 21 a otro cromosoma acrocéntrico causa cerca del 5 % de los casos de síndrome de Down.
- El **mosaicismo** de la trisomía 21 está causado por la no disyunción durante la mitosis de una célula somática en una fase temprana de la embriogénesis (2 %).

El mecanismo por el cual el aumento de la edad materna aumenta el riesgo de que se produzca una trisomía 21 no se conoce con precisión. Se sabe que el efecto vinculado con la edad materna guarda relación con acontecimientos de no disyunción, lo que implica que el problema se debe a la meiosis del ovocito. El síndrome de Down que se relaciona con la translocación o el mosaicismo no tiene relación con la edad materna.

El síndrome de Down que se debe a una translocación de una porción adicional del cromosoma 21 se observa en dos situaciones. Alguno de los progenitores puede ser portador con fenotipo normal de una translocación equilibrada o puede producirse una translocación *de novo* durante la gametogénesis. Estas translocaciones son de manera característica robertsonianas y tienden a implicar sólo a cromosomas acrocéntricos, con brazos cortos que están formados por un satélite y un tallo (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22). Las translocaciones entre estos cromosomas son en particular comunes, puesto que se agrupan durante la meiosis y de esa manera son susceptibles de la rotura y la combinación en mayor grado que otros cromosomas. La translocación más habitual en el síndrome de Down (50 %) corresponde a la fusión de los brazos largos de los cromosomas 21 y 14, denominados rob(14;21)(q10;q10), a la que sigue en frecuencia (40 %) una fusión similar entre dos cromosomas 21, rob(21;21)(q10;q10).

Si la translocación se hereda a partir de uno de los progenitores, la translocación equilibrada se convierte en desequilibrada (la fig. 6-7 B muestra un ejemplo de esto afectando a los cromosomas 4 y 12). Así, puede esperarse que exista una posibilidad de 1 entre 3 de que se presente síndrome de Down entre los hijos de un portador de una translocación robertsoniana equilibrada. Sin embargo, la pérdida temprana de la mayor parte de los embriones con trisomía 21 implica que la incidencia real es de sólo el 10-15 % con una translocación materna y de menos del 5 % si el padre es el portador.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el síndrome de Down suele diagnosticarse en el momento del nacimiento ante la detección de la flacidez y el aspecto característico del neonato. El diagnóstico se confirma mediante análisis citogenético o FISH. Al pasar el tiempo, se desarrolla una constelación típica de anomalías (fig. 6-11).

- **Estado mental:** los niños con síndrome de Down presentan invariablemente retraso mental. Su CI promedio suele ser de 30-60. Con programas de estimulación, estos niños pueden graduarse de secundaria y trabajar en empleos remunerados. Algunos continúan con su educación después de la secundaria. Aun así, muchos niños con síndrome de Down tienen una discapacidad mental grave. Sus habilidades cognitivas disminuyen conforme crecen y tienen un riesgo elevado de enfermedad de Alzheimer.
- **Características craneofaciales:** la cara y el occipucio tienden a ser aplanados, con puente nasal bajo, disminución de la distancia interpupilar y fisuras palpebrales oblicuas. Los pliegues epicánticos confieren a los ojos un aspecto asiático, lo que explica el término obsoleto **mongolismo.** Existen **manchas de Brushfield** diseminadas en el iris. Los pabellones auriculares son grandes y malformados. La lengua prominente, que de manera característica carece de fisura central, protruye a través de la boca abierta.
- **Corazón:** una tercera parte de los niños con síndrome de Down presentan malformaciones cardíacas. La incidencia es incluso mayor en los fetos abortados. Las anomalías incluyen canal auriculoventricular, defectos de los tabiques ventricular y auricular, tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso (v. cap. 17).
- **Esqueleto:** estos niños tienden a ser pequeños, al contar con costillas y huesos de pelvis y extremidades de menor tamaño. Las manos son anchas y cortas, y muestran un «pliegue simiesco», es decir, un solo pliegue que atraviesa la palma. La falange media del quinto dedo es hipoplásica, lo que hace que se desvíe hacia la línea media.
- **Tubo digestivo:** se observan estenosis o atresia duodenales, ano imperforado y enfermedad de Hirschsprung (megacolon) en el 2-3 % de estos niños (v. cap. 19).
- **Aparato reproductor:** invariablemente, los hombres son estériles debido a la detención de la espermatogenia. Pocas mu-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 257 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



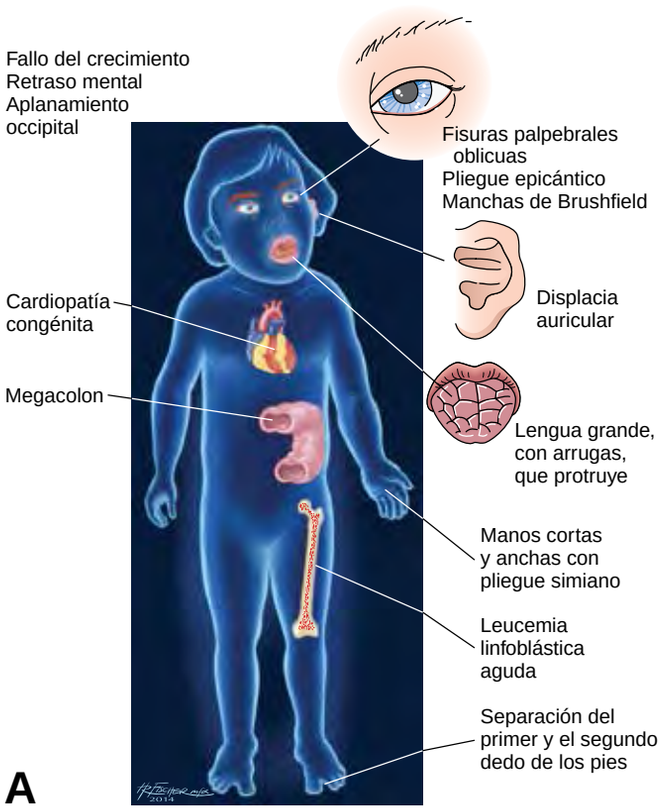


**FIGURA 6-11. A.** Características clínicas del síndrome de Down. **B.** Niña pequeña con las características faciales del síndrome de Down.

jeres con síndrome de Down tienen hijos, el 40% de los cuales presenta trisomía 21.

- **Sistema inmunitario:** los niños afectados suelen presentar una susceptibilidad inusual a las infecciones respiratorias y de otros tipos, pero no se ha identificado ningún patrón específico de defectos.
- **Trastornos hematológicos:** los individuos con síndrome de Down tienen un riesgo especialmente elevado de desarrollar leucemia a cualquier edad. ***El riesgo de leucemia en niños con síndrome de Down menores de 15 años es casi 10-20 veces mayor que el normal.*** En niños menores de 4 años predomina la leucemia mieloide aguda (LMA). El tratamiento de estos niños es de menor intensidad que el tratamiento estándar para la LMA, y sus resultados generalmente son buenos. Los mayores de 4 años con LMA tienen un pronóstico mucho peor y habitualmente reciben las pautas estándar para la LMA. En individuos de edad avanzada, las leucemias son generalmente leucemias linfoblásticas agudas. La base etiológica de la incidencia alta de leucemia se desconoce, pero las reacciones leucemoides (neutrofilia pronunciada transitoria) son frecuentes en los **neonatos** con síndrome de Down.
- **Trastornos neurológicos:** no existe un patrón claro de neuropatología en el síndrome de Down ni cambios característicos en el electroencefalograma. Sin embargo, las características fisiopatológicas y otros parámetros están alterados en las neuronas cultivadas obtenidas de lactantes con síndrome de Down. *La asociación del síndrome de Down con la enfermedad de Alzheimer se ha reconocido durante más de medio siglo.* A los 35 años, todos los pacientes con síndrome de Down presentan lesiones características del Alzheimer, entre las que se encuentran degeneración granulovacuolar, ovillos neurofibrilares, placas seniles y pérdida de neuronas (v. cap. 32). Las placas seniles y los vasos sanguíneos cerebrales tanto en la enfermedad de Alzheimer como en el síndrome de Down siempre contienen la misma proteína amiloide fibrilar (proteína amiloide β). Estas similitudes se reflejan en la aparición de demencia en el 25-50% de los pacientes mayores con síndrome de Down y la pérdida progresiva de las funciones intelectuales de más de lo que podría atribuirse sólo al retraso mental. La enfermedad de Alzheimer produce una disminución importante en la supervivencia de los individuos con síndrome de Down mayores de 45 años. Sólo un 25% viven más de 60 años y la mayoría tienen enfermedad de Alzheimer.
- **Esperanza de vida:** durante la primera década de vida, la presencia o ausencia de cardiopatía congénita determinan en gran medida la supervivencia en el síndrome de Down. Sólo un 5% de los individuos con el corazón sano mueren antes de los 10 años, pero cerca del 25% de aquellos con cardiopatía ya han fallecido. La esperanza de vida en pacientes que llegan a los 10 años es de unos 55 años, que es de 20 años o menos que la de la población general. Sólo el 10% alcanzan los 70 años.

### Trisomía de los cromosomas 18 y 13

La **trisomía 18,** o síndrome de Edwards, se presenta en 1 de cada 3000-8000 neonatos vivos y es el segundo síndrome de trisomía autosómica más habitual. Provoca retraso mental y es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. Prácticamente todos los niños con trisomía 18 tienen malformaciones cardíacas graves y la supervivencia de más de unos meses es infrecuente. Otras anomalías incluyen las manos en forma de puño con la superposición de los dedos, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), pies en mecedora, micrognatia, occipucio prominente, microoftalmía, orejas de implantación baja y anomalías renales. Debido a estas anomalías graves, un 95% se abortan espontáneamente. Alrededor del 50% de los pacientes con trisomía 18 mueren durante la primera semana, y el 90% mueren en el primer año. El riesgo de tener un feto con trisomía 18 es mayor en las mujeres mayores de 35 años de edad. Esta trisomía puede presentarse como un mosaico con una expresión fenotípica más moderada.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 258 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





La **trisomía 13,** o síndrome de Patau, es inusual. Se presenta en 1 de cada 20 000-25 000 nacimientos y está asociado con retraso mental y del crecimiento graves. Las malformaciones importantes incluyen el labio y paladar hendidos, además de malformaciones graves en el sistema nervioso central y en el corazón. Este síndrome también está asociado con el incremento en la edad materna. Las trisomías 21, 18 y 13 son las únicas conocidas en los neonatos vivos.

## Los síndromes por deleción cromosómica casi siempre implican la deleción de partes de uno o más cromosomas

***La deleción de un cromosoma autosómico completo (es decir, una monosomía) no suele ser compatible con la vida.*** Sin embargo, existen distintos síndromes que derivan de las deleciones parciales de varios cromosomas (tablas 6-2 y 6-4). En la mayor parte de los casos, los síndromes congénitos son esporádicos, pero en algunas situaciones se demuestran translocaciones recíprocas en los progenitores. Casi todos estos síndromes por deleción se caracterizan por peso bajo al nacer, retraso mental, microcefalia y anomalías craneofaciales y esqueléticas. Las malformaciones cardíacas y urogenitales son frecuentes.

- **Síndrome 5p- (maullido de gato):** se trata del síndrome por deleción mejor conocido, puesto que el llanto agudo del neonato se asemeja al maullido de un gato y atrae la atención hacia ese trastorno. Se caracteriza por la discapacidad intelectual y el retraso en el desarrollo, microcefalia, bajo peso al nacer e hipotonía en la lactancia. Estos pacientes también tienen características faciales distintivas, con ojos sumamente separados (hipertelorismo), orejas de implantación baja, una mandíbula pequeña y cara redonda. Algunos nacen con defectos cardíacos. La mayoría de los casos son esporádicos; las translocaciones recíprocas se presentan en 10-15 % de los padres. El tamaño de las deleciones de 5p varía entre los individuos afectados; las deleciones más grandes suelen causar discapacidad intelectual más grave y retraso en el desarrollo. La pérdida de un gen específico, *CTNND2,* en el brazo corto del cromosoma 5 se asocia con discapacidad intelectual grave en algunas personas con este trastorno.
- **Síndromes por microdeleción:** estos síndromes se caracterizan por deleciones pequeñas (<5 Mb) en un segmento cromosómico que abarca varios genes contiguos de enfermedades que contribuyen de manera independiente al fenotipo. El cariotipo de alta resolución (2-5 Mb) rara vez detecta dichas microdeleciones, pero se puede hacer el diagnóstico con FISH utilizando sondas para el intervalo crítico perdido. Algunos síndromes de microdeleción seleccionados y sus respectivas deleciones cromosómicas se enumeran en las tablas 6-2 y 6-4.
- **Deleciones y reacomodos de las secuencias telómeras/subtelómeras:** los telómeros son complejos proteicos especializados de ADN en los extremos de los cromosomas (v. cap. 5) que impiden la degradación cromosómica y la fusión de extremo a extremo. El ADN telomérico tiene 3-20 kb de repeticiones de TTAGGG. Los subtelómeros, segmentos de ADN adyacentes a los capuchones teloméricos, son ricos en genes. Las deleciones y los reordenamientos de estas regiones, demostradas por FISH, son causas importantes de retraso mental leve a severo y características dismórficas.

## Los síndromes por translocación pueden causar trisomías parciales

La translocación prototípica que causa trisomía parcial es el síndrome de Down, pero se conocen muchas otras trisomías parciales. La mejor documentada es la trisomía 9p, donde el brazo corto del cromosoma 9 puede estar translocado a uno de varios autosomas. Se han descrito muchas familias con este síndrome. Los portadores de la translocación equilibrada del cromosoma 9 son asintomáticos, pero pueden transmitir una translocación desequilibrada a su descendencia. Este trastorno se caracteriza por retraso mental, microcefalia y otras anomalías craneofaciales.

Una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 11 y 22 es la más habitual en la población general. La descendencia de los portadores puede tener un cromosoma extra con partes tanto del 11 como del 22, y tener una trisomía parcial de ambos cromosomas, lo que causa microcefalia y otras anomalías.

## Los síndromes por rotura cromosómica suelen mostrar una herencia autosómica recesiva

Estos incluyen al xeroderma pigmentoso, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y la anemia de Fanconi (pancitopenia aplásica constitucional). Estos trastornos se caracterizan por defectos en la reparación del ADN o inestabilidad genómica. Los pacientes afectados tienen una mayor predisposición al cáncer (v. caps. 5 y 26), y sus células muestran un aumento de la rotura cromosómica o inestabilidad, causando reordenamientos cromosómicos. Afortunadamente, estos síndromes por roturas son relativamente raros, pero tienen tasas elevadas en grupos étnicos específicos.

## Las aberraciones numéricas de los cromosomas sexuales suelen causar síndromes clínicos menos graves que las aberraciones en los autosomas

Las causas no son del todo claras, pero los cromosomas sexuales adicionales (fig. 6-12) producen manifestaciones clínicas menos graves que los autosomas en exceso y tienen menos probabilidad de alterar las fases críticas del desarrollo. Los cromosomas X adicionales quizá originen fenotipos menos graves por efecto de la **lionización,** un proceso normal en el cual cada célula cuenta con tan sólo un cromosoma X activo.

El contraste entre los cromosomas X e Y es impactante: el cromosoma X es uno de los cromosomas más grandes, contiene unos 2 000 genes, uno de los cuales es el gen determinante testicular *(SRY).* Cerca del 95 % del cromosoma Y no es capaz de recombinarse y sólo la punta del cromosoma Y, conocida como **región seudoautosómica,** se recombina con el cromosoma X. El resto del cromosoma Y es transmitido a la siguiente generación relativamente intacto. Por esta razón, el cromosoma Y es utilizado para investigar la evolución humana de los hombres.

### El cromosoma Y

En los humanos, los genes del cromosoma Y son los determinantes principales del fenotipo del género. Por lo tanto, las personas que son XXY (síndrome de Klinefelter, v. a continuación) tienen un fenotipo masculino, y aquellos que son XO (síndrome de Turner) tienen un fenotipo femenino. El gen *SRY* carente de intrones en Yp11.3, cerca del extremo del brazo corto del cromosoma Y, codifica un factor de transcripción que corresponde a la familia de genes SOX *(SRY-like box)* de proteínas de unión al ADN. El factor teriántropo determinante testicular (TDF), también denominado **proteína de la región Y determinante del sexo** o **proteína SRY,** es el que inicia la determinación sexual masculina. Las mutaciones del *SRY* inducen la feminización de individuos XY, mientras que las translocaciones que reubican el *SRY* en el cromosoma X producen masculinización de personas XX.

Un número limitado de hombres estériles con azoospermia u oligospermia intensa presentan deleciones pequeñas de ciertas regiones del cromosoma Y. A pesar de esto, el tamaño y la ubicación de estas deleciones son variables y no guardan correlación con la gravedad de la insuficiencia espermatogénica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 259 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



| Gametos<br>Espermatozoide<br>Óvulo | X | Y | XY | O |
|---|---|---|---|---|
| X | 46,XX<br>Normal ♀ | 46,XY<br>Normal ♂ | 47,XXY<br>Klinefelter ♂ | 45,X<br>Turner ♀ |
| XX | 47,XXX<br>♀ | 47,XXY<br>Klinefelter ♂ | 48,XXXY<br>Klinefelter ♂ | 46,XX<br>Normal ♀ |
| XXX | 48,XXXX<br>♀ | 48,XXXY<br>Klinefelter ♂ | 49,XXXXY<br>Klinefelter ♂ | 47,XXX<br>Triple X ♀ |
| O | 45,X<br>Turner ♀ | 45,Y<br>MORTAL | 46,XY<br>MORTAL | 44<br>MORTAL |

**FIGURA 6-12. Aberraciones numéricas de los cromosomas sexuales.** La no disyunción en el gameto masculino o femenino es la causa principal de estas anomalías.

## El cromosoma X

Los hombres sólo portan un cromosoma X, pero tienen la misma cantidad de productos de los genes del cromosoma X que las mujeres. Esta discrepancia aparente se explica por el **efecto Lyon:**

- En las mujeres, un cromosoma X se inactiva de manera irreversible en una fase temprana de la embriogénesis y puede detectarse en el núcleo en interfase como un cúmulo heterocromático adherido a la membrana nuclear interna, que se denomina **corpúsculo de Barr.** El cromosoma X se metila en grado extenso en regiones en que existen genes de control, y su transcripción se reprime. A pesar de esto, una minoría significativa de genes ligados al cromosoma X escapan a la inactivación y siguen expresándose a partir de los dos cromosomas X. La probabilidad de que un cromosoma X sea inactivo parece tener relación con el grado de expresión del *XIST,* un gen ligado al cromosoma X que expresa sólo el cromosoma inactivo.
- El cromosoma X de origen paterno o materno es inactivado de forma aleatoria.
- La inactivación del cromosoma X es casi completa.
- La inactivación del cromosoma X es permanente y se transmite a las células de la progenie, de tal manera que los cromosomas X que derivan del padre o la madre muestran propagación clonal. ***Así, todas las mujeres son un mosaico de cromosomas X paternos y maternos.*** El mosaicismo de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato en las mujeres tuvo un papel clave en la demostración del origen monoclonal de las neoplasias (v. cap. 5).

Sin embargo, la cuestión no es tan simple. Si uno de los cromosomas X se mantuviera del todo inactivo, las personas con cariotipos XXY (Klinefelter) o XO (Turner) tendrían que desarrollar un fenotipo normal. Sin embargo, no lo presentan, y el hecho de que muestren anomalías fenotípicas revela que el cromosoma X inactivado retiene funciones, por lo menos de manera parcial. De hecho, se sabe que una parte del brazo corto del cromosoma X escapa a la inactivación. Esta región seudoautosómica puede emparejarse con una región homóloga en el brazo corto del cromosoma Y, y puede producise recombinación meiótica entre ambas. Los genes que se ubican ahí tienen dos copias funcionales, tanto en los hombres como en las mujeres. Así, las pacientes con síndrome de Turner (45,X) cursan con haploinsuficiencia de estos genes, mientras que quienes tienen más de dos cromosomas X (p. ej., los individuos con Klinefelter) tienen más de dos copias funcionales. Un gen de esta región, que se denomina *SHOX,* se relaciona con la talla, y su haploinsuficiencia en el síndrome de Turner es la que pudiera explicar la talla baja de estas pacientes. Las copias adicionales de *SHOX* pueden explicar el aumento de la estatura en otras condiciones de aneuploidía de los cromosomas sexuales, como 47,XXX; 47,XYY; 47,XXY; 48,XXYY; etc. Otros genes adicionales fuera de la región seudoautosómica también escapan a la inactivación X. ***El retraso mental en individuos con fenotipo masculino y femenino con cromosomas X adicionales se correlaciona en general con el número de cromosomas X.***

## Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

En el síndrome de Klinefelter, los hombres tienen un cromosoma Y más dos cromosomas X. Se trata de la enfermedad clínica más importante relacionada con la trisomía de los cromosomas sexuales (fig. 6-13). Es una causa prominente de hipogonadismo y esterilidad en el hombre.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la mayor parte de los hombres con síndrome de Klinefelter (80%) tienen un cromosoma X adicional (47,XXY). Una minoría presenta mosaicismo (es decir, 46,XY/47,XXY) o tiene más de dos cromosomas X (48,XXXY). ***Independientemente del número de cromosomas X supernumerarios (hasta cuatro), el cromosoma Y asegura un fenotipo masculino.*** Los cromosomas X adicionales tienen relación con alteraciones fenotípicas mayores, pese a su inactivación. Puede presumirse que los mismos genes que escapan a la inactivación en las mujeres normales se mantienen activos en el síndrome de Klinefelter.

El síndrome de Klinefelter afecta a 1 de cada 1000 varones recién nacidos, cifra cercana a la incidencia del síndrome de Down. Es interesante que la mitad de todos los embriones 47,XXY sufra un aborto. Los cromosomas X adicionales derivan de una no disyunción meiótica durante la gametogénesis. En la mitad de los casos la no disyunción durante la meiosis I paterna da origen a espermatozoides con cromosomas tanto X como Y. La fecundación de un ovocito normal por estos espermatozoides da origen al cariotipo 47,XXY.

**PATOLOGÍA:** después de la pubertad, los testículos con anomalías intrínsecas no responden a la estimulación de las gonadotropinas y muestran alteraciones

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 260 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





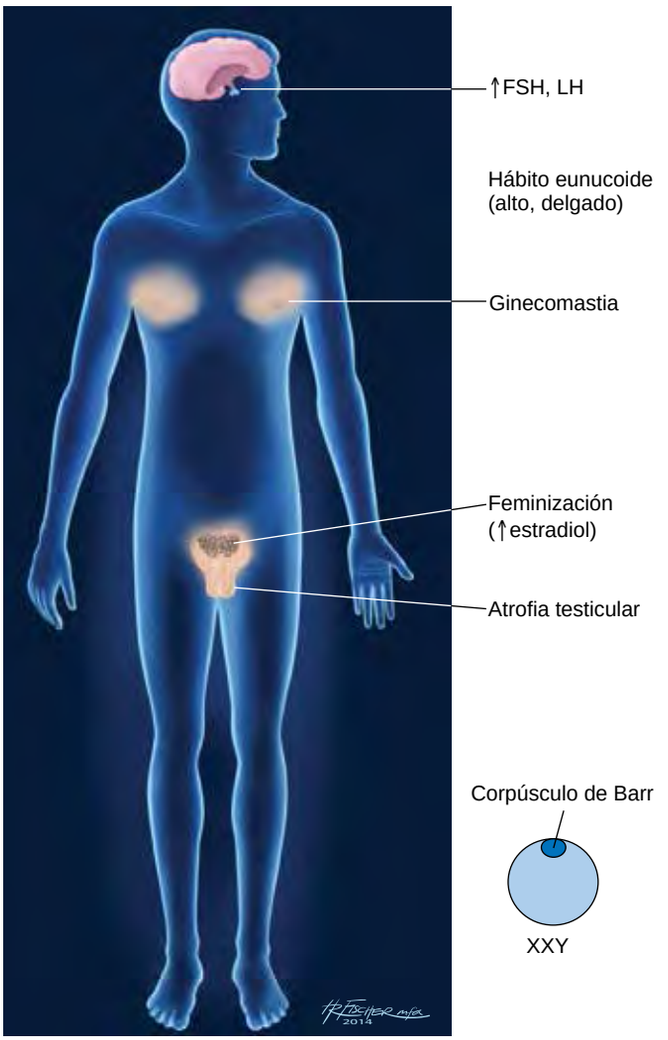



**FIGURA 6-13. Características clínicas del síndrome de Klinefelter.** FSH, folitropina; LH, hormona luteinizante.

regresivas secuenciales. Los túbulos seminíferos desarrollan atrofia, hialinización y fibrosis peritubular. Suele haber ausencia de células germinales y de Sertoli y con el tiempo los túbulos se convierten en cordones densos de colágeno. Las células de Leydig suelen encontrarse aumentadas, pero su función es anómala, lo que se hace evidente por las concentraciones bajas de testosterona a pesar de los niveles altos de hormona luteinizante (LH).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el diagnóstico del síndrome de Klinefelter suele establecerse después de la pubertad, puesto que las manifestaciones principales del trastorno durante la niñez son de tipo conductual y psiquiátrico. El retraso mental profundo es raro, aunque el CI promedio quizá sea un poco bajo. Puesto que el síndrome es tan habitual, debe sospecharse en todos los niños con cierta discapacidad intelectual o problemas conductuales graves.

Los niños con síndrome de Klinefelter tienden a ser altos y delgados, con piernas largas en proporción (hábito eunucoide). El crecimiento testicular normal y la masculinización no se presentan en el momento de la pubertad y los testículos y el pene permanecen pequeños. Las características femeninas incluyen tono de voz alto, ginecomastia y patrón femenino de distribución del vello púbico (triangular). La azoospermia trae consigo la esterilidad. Todos estos cambios se deben al hipogonadismo y a la carencia secundaria de andrógenos. Las concentraciones séricas de testosterona pueden ser bajas o normales, pero las de LH y de folitropina muestran un aumento importante, lo que revela una función hipofisaria normal. Las concentraciones altas de estradiol circulante incrementan la proporción entre esta hormona y la testosterona, que determina el grado de feminización. El tratamiento con testosterona permite la virilización de estos pacientes, pero no los hace fértiles.

### El hombre XYY

El interés por el fenotipo XYY (1 de cada 1 000 varones recién nacidos) deriva de los estudios realizados en instituciones penales, que sugirieron que este cariotipo presentaba ahí una prevalencia más alta que en la población general. Sin embargo, la idea de que los «supermachos» XYY muestran conducta antisocial por efecto de la existencia de un cromosoma Y adicional no ha recibido el respaldo de otros estudios y el tema sigue siendo controvertido. Las únicas características que se aceptan para el fenotipo XYY son la talla alta, la tendencia al acné quístico y ciertos problemas de desarrollo motor y del lenguaje. La aneuploidía del cromosoma Y es una consecuencia de la no disyunción meiótica en el padre.

### Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es un espectro de anomalías que deriva de la **monosomía completa o parcial de cromosoma X en una persona con fenotipo femenino.** Afecta a cerca de 1 de cada 5 000 niñas nacidas vivas. En tres cuartas partes de los casos, el cromosoma X único del síndrome de Turner es de origen materno, lo que sugiere que el error de la meiosis tiende a ocurrir en el padre. La incidencia del síndrome no guarda correlación con la edad materna y el riesgo de tener una segunda niña afectada no se incrementa.

El cariotipo 45,X es una de las aneuploidías más habituales en los embriones humanos, pero casi todos son abortados de manera espontánea. Puesto que las pacientes con Turner sobreviven con normalidad después del nacimiento, no está claro por qué es mortal la carencia de cromosoma X durante el desarrollo fetal. Se cree que los homólogos de los genes Y en la región seudoautosómica del cromosoma X escapan a la inactivación y son importantes para la supervivencia de los embriones femeninos.

Cerca de la mitad de las pacientes con Turner carece de un cromosoma X completo (monosomía X). El resto son mosaicos o tienen aberraciones estructurales de cromosoma X, como isocromosomía del brazo largo, translocaciones y deleciones. Los mosaicos con cariotipo 45,X/46,XX tienden a mostrar manifestaciones fenotípicas más discretas del síndrome de Turner, e incluso pueden ser fértiles. Cerca del 5% de las pacientes presenta un cariotipo con mosaico 45,X/46,XY, caso en el que el cigoto masculino original sufre la siguiente modificación por una no disyunción mitótica. Estas personas tienen un riesgo del 20% de desarrollar cáncer de células germinales y deben someterse a la extirpación profiláctica de las gónadas anormales.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las características clínicas de referencia del síndrome de Turner son el infantilismo sexual con amenorrea primaria y la esterilidad (fig. 6-14). El trastorno suele descubrirse cuando la ausencia de la menarquia lleva a la niña a recibir atención médica. Casi todas estas mujeres miden menos de 1,52 cm de estatura. Otras características clínicas incluyen un cuello corto y alado *(pterygium coli),* línea de implantación posterior del cabello baja, desviación hacia fuera del antebrazo (cúbito valgo), pecho amplio con hipertelorismo mamario y convexidad excesiva de las uñas. La mitad de las pacientes tienen anomalías urográficas, entre las que son más habituales el riñón en herradura y la rotación anómala. Muchas presentan anomalías faciales, que incluyen

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 261 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



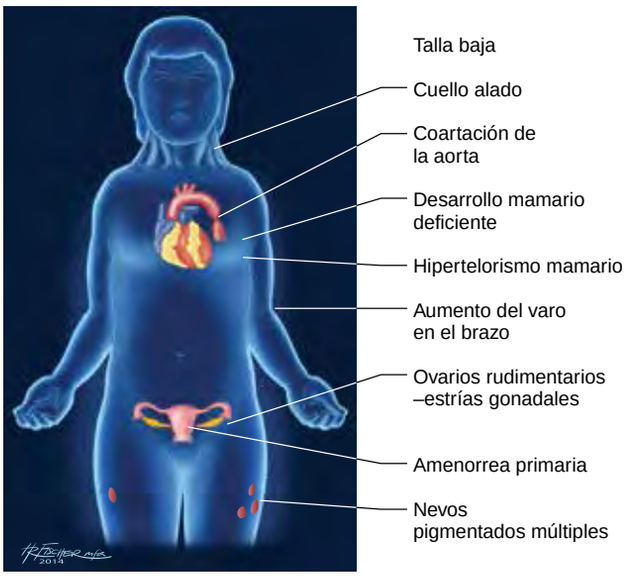



**FIGURA 6-14. Características clínicas del síndrome de Turner.**

mandíbula pequeña, pabellones auriculares prominentes y pliegues epicánticos. Es habitual que existan defectos de la audición y la visión, y hasta el 20% pueden mostrar retraso mental. Los nevos pigmentados adquieren prominencia al tiempo que avanza la edad de la paciente. Por razones desconocidas, las mujeres con síndrome de Turner tienen un riesgo más alto de padecer tiroiditis crónica autoinmunitaria y bocio.

Las anomalías cardiovasculares afectan a casi la mitad de las pacientes con síndrome de Turner: coartación aórtica en el 15% y válvula aórtica bicúspide en casi una tercera parte de ellas. La hipertensión esencial se observa en algunas pacientes, y en ocasiones un aneurisma disecante de la aorta es la causa de muerte.

Los ovarios en las mujeres con síndrome de Turner muestran una aceleración llamativa del envejecimiento normal. Los ovarios fetales normales contienen al inicio siete millones de ovocitos cada uno, menos de la mitad de los cuales sobrevive hasta el momento del nacimiento. La pérdida indefectible de los ovocitos continúa de manera que en el momento de la menarquia sólo se conservan alrededor del 5% (400 000). En el momento de la menopausia existe menos del 0,1%. Los ovarios de los fetos con síndrome de Turner contienen ovocitos al inicio, pero los pierden con rapidez. Hacia los 2 años de edad no se conserva ninguno. Los ovarios se convierten en estrías fibrosas, mientras que el útero, las trompas de Falopio y la vagina se desarrollan con normalidad. Así, puede considerarse que en las niñas con síndrome de Turner la menopausia se verifica mucho antes que la edad de la menarquia.

Es interesante que haya familias en las que varias mujeres presentan menopausia prematura y deleciones de ciertas regiones del brazo largo del cromosoma X. Esta información, junto con las observaciones del síndrome de Turner, refuerza aún más la idea de que los genes que controlan el desarrollo ovárico y la función en el cromosoma X inactivado siguen expresándose en la mujer normal.

A las niñas con síndrome de Turner se les prescribe tratamiento con hormona del crecimiento y estrógenos y cursan con un pronóstico excelente para llevar una vida normal, pese a su esterilidad.

### Síndromes en mujeres con cromosomas X múltiples

Un cromosoma X adicional en un persona con fenotipo femenino (es decir, un cariotipo 47,XXX) es la anomalía más habitual de los cromosomas sexuales en las mujeres y presenta una frecuencia casi idéntica a la del síndrome de Klinefelter. La mayor parte de estas mujeres muestran inteligencia normal, pero podrían presentar dificultad para hablar, aprender y dar respuestas emocionales. Se observan anomalías físicas menores, como pliegues epicánticos y clinodactilia (desviación del quinto dedo hacia la línea media). Estas mujeres suelen ser fértiles, pero la incidencia de defectos congénitos puede aumentar en sus hijos.

Se refieren casos de mujeres con cuatro o cinco cromosomas X. Casi todas ellas presentan retraso mental. Superficialmente se asemejan a las mujeres con síndrome de Down y no presentan maduración sexual. Las mujeres con cromosomas X supernumerarios cuentan con corpúsculos de Barr adicionales, lo que revela la inactivación de todos los cromosomas X, excepto uno. Resulta claro que algunos genes de los cromosomas X inactivados aún se expresan.

## Las anomalías monogénicas determinan rasgos que muestran segregación intensa dentro de las familias

Las leyes clásicas de la herencia mendelianas, llamadas así en honor a Gregor Mendel, son:

- Un **rasgo mendeliano** se encuentra determinado por dos copias de un mismo gen, que se denominan alelos, y se ubican en el mismo locus en dos cromosomas homólogos. En el caso de los cromosomas X e Y en los hombres, el rasgo se determina sólo a partir de un alelo.
- Los **genes autosómicos** son los que se ubican en uno de los 22 autosomas.
- Los **rasgos ligados al sexo** se encuentran codificados en locus en el cromosoma X.
- Un **rasgo fenotípico dominante** requiere la presencia de sólo un alelo de un par de genes homólogos, y se observa de manera independiente a si existe homocigosis o heterocigosis de los genes alélicos.
- Un **rasgo fenotípico recesivo** requiere para expresarse que los dos alelos sean idénticos; es decir, que exista homocigosis.
- En la **codominancia,** los dos alelos en un par de genes heterocigóticos se expresan por completo y contribuyen a un fenotipo (p. ej., los genes del grupo sanguíneo AB).

Los rasgos mendelianos se clasifican como:

1. **Autosómicos dominantes.**
2. **Autosómicos recesivos.**
3. **Dominantes ligados al sexo.**
4. **Recesivos ligados al sexo.**

Las enfermedades debidas a genes dominantes ligados al sexo son raras y su relevancia práctica es escasa.

### Mutaciones

Para la síntesis de las proteínas, el ADN se transcribe para constituir ARN, que se procesa en ARNm, el cual a su vez se transduce en los ribosomas. Una modificación del ADN puede conducir a un cambio correspondiente de la secuencia de aminoácidos de una proteína específica, o interferir con su síntesis.

***Una mutación constituye un cambio hereditario estable en el ADN.*** Las consecuencias de las mutaciones son muy variables. Algunas no tienen consecuencias funcionales, pero otras resultan mortales y no se transmiten a la siguiente generación. Entre estos extremos se encuentra un intervalo amplio de cambios del ADN que explican la diversidad genética de cualquier especie. ***Alrededor de 1 de cada 1 000 pares de bases en el genoma humano es polimórfico*** y la evolución deriva de la acumulación de las mutaciones no mortales al transcurrir el tiempo, que modifican la capacidad de una especie para adaptarse a su ambiente. La genética de la enfermedad humana se enfoca en

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 262 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





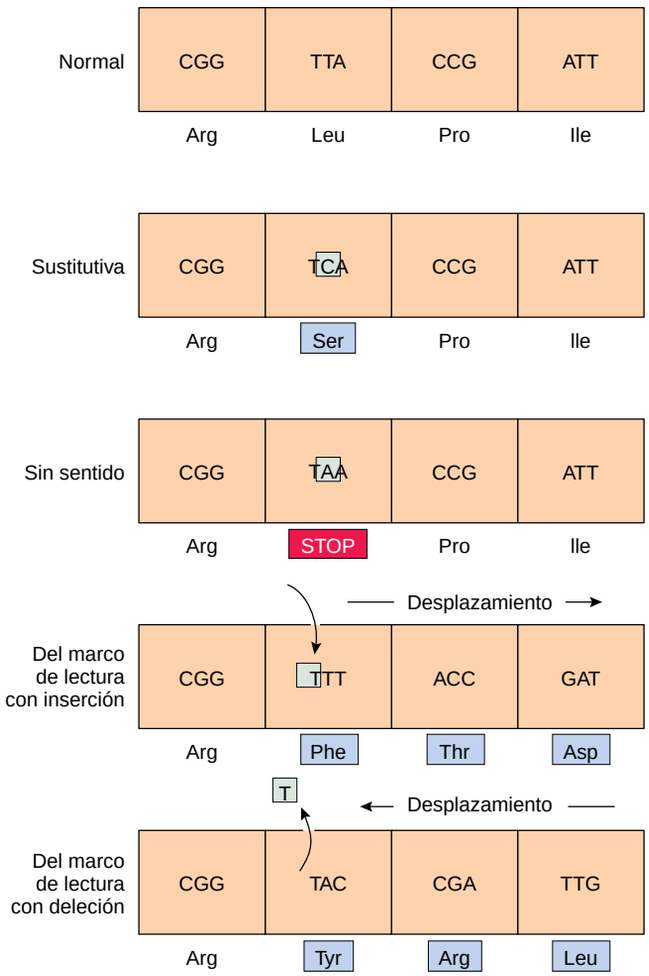



**FIGURA 6-15. Mutaciones puntuales que desplazan el marco de lectura del ADN.** Se muestran distintas mutaciones en el segundo codón de una secuencia normal de cuatro aminoácidos. Al existir una mutación de sustitución, el reemplazo de T por C cambia la serina (Ser) por leucina (Leu). Cuando existe una mutación sin sentido, la sustitución de T por A convierte al codón que codifica a la leucina en un codón de detención (STOP). Un desplazamiento del marco de lectura hacia la derecha trae consigo la inclusión de una T, lo que modifica la secuencia de todos los aminoácidos subsiguientes. Por el contrario, la deleción de una T desplaza el marco de lectura una base hacia la izquierda, de manera que también altera la secuencia de los aminoácidos subsiguientes. Arg, arginina; Asp, aspartato; Ile, isoleucina; Phe, fenilalanina; Pro, prolina; Thr, treonina; Tyr, tirosina.

las mutaciones que alteran la función de las proteínas en forma detectable. Los tipos principales de mutaciones (fig. 6-15) son:

- **Mutaciones puntuales:** se produce cuando una base sustituye a otra. Si se encuentra en la región codificadora (la porción del gen que se transduce en una proteína), una mutación puntual puede tener tres consecuencias posibles:

1. En una **mutación sinónima,** el codón modificado sigue codificando el mismo aminoácido. Por ejemplo, tanto CGA como CGC codifican para la arginina.
2. Una **mutación sustitutiva** (tres cuartas partes de los cambios de las bases en la región codificadora) tiene lugar cuando el codón nuevo codifica un aminoácido distinto. En la anemia de células falciformes, un cambio de adenina por timina en el gen de la globina β sustituye al ácido glutámico (GAG) por valina (GUG).
3. Una **mutación sin sentido** (4%) detiene la transducción; esto es, un codón de un aminoácido se modifica para transformarse en un codón de terminación, lo que da lugar a una proteína truncada. Por ejemplo, el triplete TAT codifica la tirosina, pero TAA es un codón de detención.

- **Mutaciones del marco de lectura:** los aminoácidos se codifican mediante secuencias de tres nucleótidos. Si el número de nucleótidos en un gen se altera por una inserción o una deleción, y el número de bases que se agregan o eliminan no es un múltiplo de 3, ***el marco de lectura del mensaje se desplaza.*** Así, incluso si la secuencia distal sigue siendo la misma, se codifican una secuencia distinta de aminoácidos y una señal de terminación no programada. Las mutaciones del marco de lectura también pueden afectar a la transcripción, el corte o el procesamiento del ARNm.
- **Deleciones grandes:** cuando un segmento grande de ADN se pierde, puede eliminarse en su totalidad la región codificadora de un gen, en cuyo caso el producto proteico no se sintetiza. Una deleción extensa también puede provocar la aposición de regiones codificadoras de genes cercanos y dar origen a un gen de fusión que codifica una proteína híbrida, en la cual parte de la estructura o toda ella va seguida de una porción de la otra o bien de otra proteína completa.
- **Expansión de secuencias inestables de repetición de tres nucleótidos:** el genoma humano contiene secuencias frecuentes de repetición aleatorias de tres nucleótidos, algunas de las cuales se relacionan con enfermedades. El número de copias de ciertas secuencias repetitivas de tres nucleótidos varía entre individuos, lo que representa el polimorfismo alélico de los genes en los cuales se ubican. Como regla, las repeticiones en número inferior a un umbral determinado no se modifican durante la mitosis o la meiosis; sin embargo, si se rebasa este umbral el número de repeticiones puede disminuir o, con más frecuencia, aumentar. En la enfermedad humana se han identificado varias expansiones específicas de tripletes (tabla 6-5).

**TABLA 6-5**
**TRASTORNOS REPRESENTATIVOS QUE SE RELACIONAN CON LA REPETICIÓN DE TRIPLETES**

| Trastorno | Ubicación | Secuencia | Longitud normal | Premutación | Mutación completa |
|---|---|---|---|---|---|
| Enfermedad de Huntington | 4p16.3 | CAG | 10-30 | — | 40-100 |
| Enfermedad de Kennedy | Xq21 | CAG | 15-25 | — | 40-55 |
| Ataxia espinocerebelosa | 6p23 | CAG | 20-35 | — | 45-80 |
| Síndrome del cromosoma X frágil | Xq27.3 | CGG | 5-44 | 50-200 | 200-1000 |
| Distrofia miotónica | 19q13 | CTG | 5-35 | 37-50 | 50-2000 |
| Ataxia de Friedreich | 9q13 | GAA | 7-30 | — | 120-1700 |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 263 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



La identificación de una familia de enfermedades genéticas que deriva de la expansión de repeticiones de tripletes dio lugar a la integración de una categoría molecular nueva de enfermedad. El número de repeticiones de tripletes se incrementa en cada generación sucesiva, al igual que la gravedad del trastorno, mientras que la presentación del cuadro es más precoz cada vez. Este mecanismo se conoce como **anticipación genética.** La mayor parte de las enfermedades conocidas derivadas de la repetición de tripletes surgen de las expansiones del codón CAG, que codifica la glutamina, en el marco de lectura abierto del gen, lo que da lugar a un segmento poliglutámico en el producto proteico. Todos estos trastornos se relacionan con degeneración neuronal.

### Síndrome del cromosoma X frágil: pérdida de la función proteica

La enfermedad prototipo por repetición de tripletes es el síndrome del cromosoma X frágil, en la cual el número de repeticiones CGG se incrementa. Se transmite como un rasgo dominante ligado al cromosoma X con penetrancia variable y es ***la causa más frecuente de retraso mental hereditario.*** La expansión de la repetición del trinucleótido CGG afecta al gen del retraso mental de X frágil (FMR1) en el cromosoma X, provocando el fracaso para expresar la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP), requerida para el desarrollo nervioso normal. Dependiendo de la longitud de la repetición de CGG, un alelo puede ser clasificado como normal (no afectado por el síndrome; 5-44 repeticiones de CGG), una premutación (considerado como 50-200 repeticiones) o una mutación completa (afectado por el síndrome, con >200 repeticiones de CGG). El diagnóstico definitivo de síndrome del cromosoma X frágil se realiza con las pruebas genéticas para determinar el número de repeticiones de CGG. La detección de los portadores de la premutación también puede realizarse con fines de asesoramiento genético.

La repetición anormal también se asocia con un «sitio frágil» inducible en el cromosoma X, que aparece como un espacio que no se tiñe o una rotura cromosómica aparente en la región Xq23.1 (fig. 6-16). El fenotipo se caracteriza por un desarrollo intelectual lento y anomalías físicas, como la cara elongada y las orejas prominentes.

El síndrome del cromosoma X frágil se presenta en 1 de cada 3600 hombres y en 1 de cada 4000-6000 mujeres. Aunque la expansión de la repetición de CGG explica el 98% de los casos, el síndrome también puede presentarse como una mutación puntual que afecta al gen *FMR1*.

### Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es la causa genética más frecuente de corea. También se relaciona con anomalías de la coordinación muscular y psicomotora, y las funciones cognitivas. La enfermedad se transmite como un rasgo autosómico dominante. La EH se debe a una expansión de una repetición CAG dentro de la secuencia de codificación del gen *HTT/IT15,* que codifica la proteína **huntingtina.** El gen *HTT* se localiza en el brazo corto del cromosoma 4 en 4p16.3. CAG codifica la glutamina y la expansión anormal del tramo de poliglutamina en la EH confiere una ganancia tóxica de función en la huntingtina.

Los individuos no afectados tienen 10-26 repeticiones de CAG, mientas aquellos afectados por la enfermedad tienen 36 o más. En el 3% de los casos, una nueva mutación en la EH puede ocurrir por una mayor expansión de CAG en la descendencia de los individuos con la premutación entre 27 y 35 repeticiones. En el 97% de estas, la mutación de la EH se hereda de un padre afectado. Si bien el mecanismo preciso por el cual la huntingtina mutante genera una pérdida neuronal selectiva no se comprende, existen pruebas que sugieren que la modificación de las interacciones entre proteínas es la responsable. Además de la EH, la expansión de las repeticiones CAG está implicada en distintos trastornos neurodegenerativos adicionales (tabla 6-5).

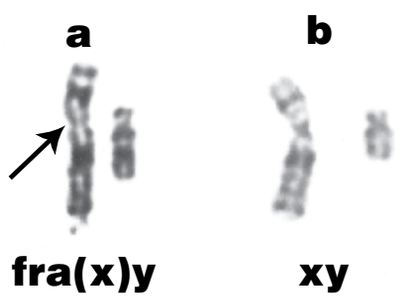



**FIGURA 6-16. Cromosoma X frágil.** La *flecha* muestra un espacio no teñido en Xq23.1.

### Distrofia miotónica

La distrofia miotónica (DM), la variante más frecuente de distrofia muscular autosómica (v. cap. 31), se debe a la expansión de la repetición CTG en la región 3′ no transducida del gen MD en el cromosoma 19q. Se hereda como una afección autosómica dominante.

Hay dos tipos de distrofia miotónica. El tipo 1 (DM1), también conocido como enfermedad de Steinert, tiene una forma congénita grave y una más leve que empieza en la niñez, además de una forma que inicia en el adulto. El tipo 2 (DM2), también conocido como miopatía miotónica proximal, es más rara que la DM1 y tiene un fenotipo más leve. La DM causa debilidad general, que habitualmente empieza en los músculos de las manos, los pies, el cuello o la cara, y progresa lentamente para afectar a otros grupos musculares, incluyendo al corazón. La DM afecta también a una gran variedad de otros sistemas orgánicos. Se presenta en 1 de cada 7000-8000 personas a nivel mundial, por igual en hombres que en mujeres. En la DM1, el gen afectado es el *DMPK,* que codifica para la proteína cinasa de la distrofia miotónica, una proteína expresada principalmente en el músculo esquelético. Este gen está en el brazo largo del cromosoma 19. En la DM1 hay una expansión de la repetición del triplete CTG en *DMPK*. Se considera que las personas con 5 a 37 repeticiones son normales, mientras que las que cuentan con 38-49 repeticiones tienen una premutación y están en riesgo de tener hijos con más repeticiones expandidas y, por lo tanto, de tener una enfermedad sintomática. Las personas con más de 50 repeticiones suelen estar sintomáticas. Las repeticiones más largas se asocian con el inicio más temprano y con una enfermedad más grave.

La DM2 está causada por un defecto en el gen *ZNF9* en el cromosoma 3 entre 3q13.3-q24. Se cree que la proteína ZNF9 es de unión al ARN. El defecto específico es una repetición del tetranucleótido de CCTG en el gen *ZNF9*. Por lo tanto, la DM2 no es un trastorno por repetición de trinucleótidos, sino un trastorno por la repetición de tetranucleótidos. La expansión de las repeticiones para DM2 es mucho mayor que para DM1, con un rango de 75 hasta 11 000 repeticiones. A diferencia de la DM1, en la DM2 no parece haber una diferencia en la edad de aparición o en la gravedad de la enfermedad de acuerdo con el tamaño de la expansión de ADN repetitivo. En ambos casos, ahora está disponible el diagnóstico prenatal con las pruebas moleculares para las repeticiones de tri y tetranucleótidos.

### Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad degenerativa autosómica recesiva asociada con la expansión de una repetición GAA. Afecta al SNC y también se caracteriza por cardiomiopatía y diabetes tipo 2. La AF es la ataxia hereditaria más habitual y afecta a 1 en 50000 personas en EE.UU., afectando por igual a hombres y mujeres. La prevalencia estimada de portadores es de 1 en 110. Ya que el defecto está en un intrón

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 264 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





(que es eliminado del transcrito de ARNm entre la transcripción y la traducción), no se produce una proteína frataxina (FXN) anormal. En su lugar, causa el silenciamiento génico y la pérdida de la función del producto proteico del gen de la FNX (v. cap. 32). Los individuos afectados tienen 200-1 700 repeticiones en el primer intrón del gen FXN.

### Consecuencias funcionales de las mutaciones

Una vía bioquímica representa las acciones secuenciales de una serie de enzimas, a las que codifican genes específicos. Una vía típica puede representarse a partir de la conversión de un sustrato (A) en metabolitos intermedios (B y C), hasta la obtención de un producto final (D).

| A | → | B → C | → | D |
|---|---|---|---|---|
| Sustrato inicial | | Metabolitos intermedios | | Productos finales |

Un defecto monogénico puede traer consigo varias consecuencias:

- **Incapacidad para completar una vía metabólica:** el producto final (D) no se forma, puesto que se carece de la enzima que se requiere para completar la secuencia metabólica:

  $$A \rightarrow B \rightarrow C - // \rightarrow (D)\ (\downarrow)$$

  Un ejemplo de la incapacidad para completar una vía metabólica es el **albinismo,** un trastorno de la pigmentación que deriva de la deficiencia de tirosinasa. Esta enzima cataliza la conversión de la tirosina en melanina (a partir de la síntesis intermedia de dihidroxifenilalanina [DOPA]). Sin la tirosinasa no se obtiene el producto final, la melanina, y una persona afectada (un albino) carece de pigmento en todos los órganos que suelen tenerlo, en especial los ojos y la piel.
- **Acumulación de un sustrato que no se metaboliza:** es posible que se carezca de la enzima que convierte al sustrato inicial en el primer metabolito intermedio, lo cual tiene como consecuencia la acumulación excesiva del sustrato inicial.

  $$A\ (\rightarrow)^{-}\ // \rightarrow (B)\ (\downarrow)\ (C)\ (\downarrow)\ (D)\ (\downarrow)$$

  Así, en la **fenilcetonuria,** una deficiencia congénita de hidroxilasa de la fenilalanina hace que la fenilalanina de la dieta se acumule y alcance concentraciones tóxicas que interfieren con el desarrollo cerebral y provocan retraso mental profundo.
- **Almacenamiento de un metabolito intermedio:** un metabolito intermedio, que a menudo se procesa con rapidez para convertirse en el producto final y de esa manera suele existir sólo en cantidades mínimas, se acumula en cantidades mayores si se carece de la enzima que lo metaboliza.

  $$A \rightarrow B(\rightarrow)^{-} \rightarrow // \rightarrow C\ (\downarrow)\ D\ (\downarrow)$$

  Un ejemplo de este tipo de trastorno genético es un trastorno por almacenamiento de glucógeno tipo I, una enfermedad que deriva de la deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa. La incapacidad para transformar la glucosa-6-fosfato en glucosa desencadena su conversión alternativa en glucógeno.
- **Formación de un producto final anómalo:** un gen mutante codifica una proteína anormal. En la **anemia de células falciformes,** la valina sustituye al glutamato en la globina β de la hemoglobina.

### Puntos sensibles a la mutación

Existen ciertas regiones del genoma que mutan con una frecuencia mucho más alta que la media. Generalmente estos sitios activos (también llamados puntos calientes) son secuencias de ADN con inestabilidad inherente. Tienen una mayor tendencia

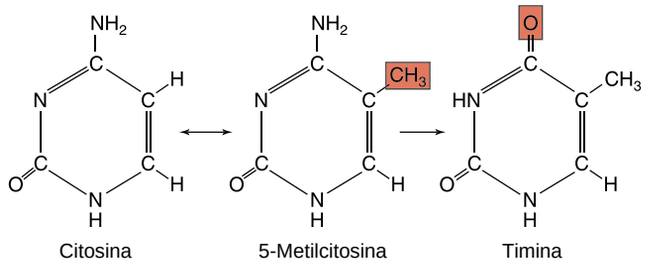



**FIGURA 6-17. Formación de 5-metilcitosina a partir de la citosina.** La desaminación espontánea de la 5-metilcitosina da lugar a la formación de timina.

al entrecruzamiento desigual o pueden estar predispuestos a la sustitución de un solo nucleótido. El sitio activo mejor caracterizado es el dinucleótido CG o los sitios CpG. Estos sitios son regiones de ADN donde hay un nucleótido de citosina junto a una guanina en una secuencia lineal de bases en toda su longitud. «CpG» es la abreviatura de «–C–$PO_4$–G» (es decir, C y G separados por $PO_4$); el fosfato une a cualquiera de dos nucleósidos en el ADN.

Las C en los dinucleótidos CpG pueden ser metilados a 5-metilcitosina. En los mamíferos, la metilación de CpG puede alterar la transcripción de los genes. Dichos cambios *epigenéticos* afectan a la expresión génica por distintos mecanismos aparte de los cambios en la secuencia de bases del ADN (v. cap. 5). La metilación de CpG suele suprimir la expresión génica. Esta 5-metilcitosina puede sufrir desaminación espontánea para constituir timina (fig. 6-17). Si esto tiene lugar en un gameto, puede adquirirse en un rasgo hereditario fijo en la descendencia.

Las regiones del genoma que tienen mayores concentraciones de CpG se conocen como **islas de CpG.** Muchos genes mamíferos tienen islas de CpG en sus regiones promotoras. La metilación de CpG dentro de las regiones promotoras puede, por ejemplo, silenciar los genes supresores tumorales en las neoplasias (v. cap. 5). En contraste, la hipometilación de los sitios CpG se asocia con la sobreexpresión de los oncogenes en las células cancerosas.

### Variación en el número de copias

El término «variación en el número de copias» (VNC) es un cambio genético que resulta en un número de copias anormal de una o más regiones de ADN. Se trata de secuencias con una longitud mayor a 1 000 pares de bases, pero con menos de 5 megabases. Las VNC pueden surgir de duplicaciones, deleciones, translocaciones e inversiones. Un 12 % del ADN genómico humano muestra VNC.

Las VNC pueden afectar a un solo gen o a un conjunto contiguo de genes. Pueden dar lugar a demasiadas o muy pocas copias de genes sensibles a la dosis, que pueden explicar la variabilidad fenotípica significativa, los rasgos complejos del comportamiento y la susceptibilidad a las enfermedades.

Existen dos tipos de VNC. La primera categoría, llamada polimorfismos en el número de copias (PNC), es relativamente habitual en la población general, con una frecuencia global mayor al 1 %. Los PNC generalmente son pequeños (la mayoría tienen una longitud menor a 10 Kb). La segunda clase de VNC consiste en variantes relativamente raras que son mucho más largas que las PNC, que van de cientos de miles de pares de bases hasta más de un millón de pares de longitud. También se denominan microdeleciones y microduplicaciones, y se cree que surgen durante la gametogénesis. Se han observado de forma desproporcionada en pacientes con retraso mental, retraso en el desarrollo, esquizofrenia y autismo, lo que lleva a especular que los VNC largos y raros pueden ser más importantes en las enfermedades neurocognitivas que en otras formas de mutaciones hereditarias.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 265 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



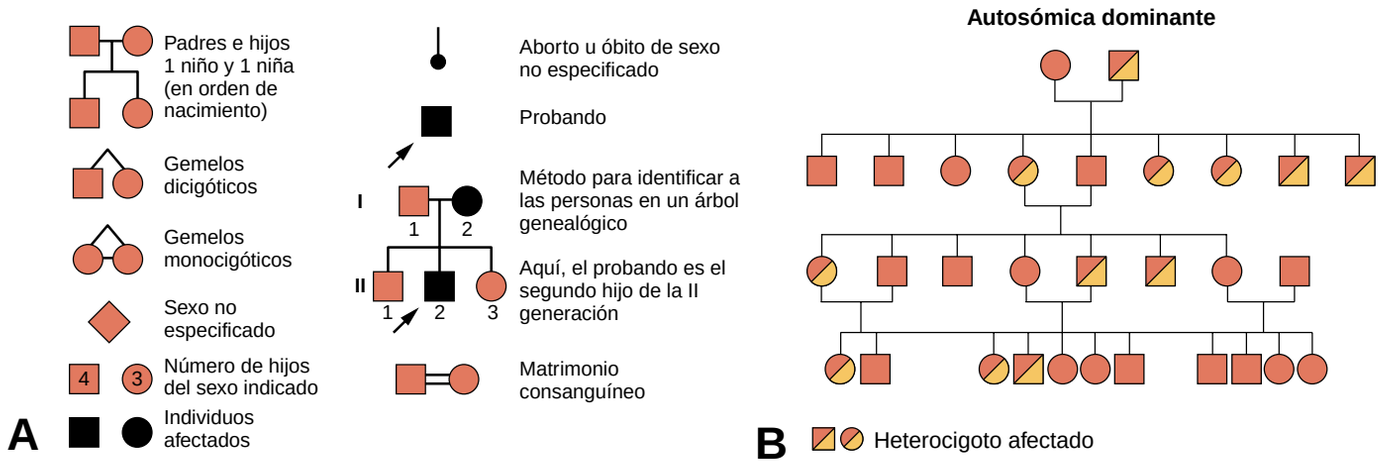



**FIGURA 6-18. A. Definición de los símbolos en un árbol genealógico.** Hombres = cuadrados; mujeres = círculos. La línea trazada entre el cuadrado y el círculo representa una pareja entre ese hombre y esa mujer. Dos líneas trazadas entre un cuadrado y un círculo indican una pareja consanguínea, donde los dos individuos están emparentados, generalmente como primos segundos. Los hijos de la pareja están conectados con una línea horizontal, conocida como la línea de la hermandad, por líneas verticales cortas. Los hijos de una hermandad siempre están enumerados en orden de nacimiento, ubicando al mayor en el lado izquierdo. En la figura se muestran otras convenciones relativas a los gemelos y a la identificación de probandos y las personas afectadas. **B. Herencia autosómica dominante.** Sólo las personas sintomáticas transmiten el rasgo a la generación siguiente, y los heterocigotos son sintomáticos. Tanto los hombres como las mujeres se ven afectados.

## LOS TRASTORNOS AUTOSÓMICOS DOMINANTES SE EXPRESAN EN HETEROCIGOTOS

Si sólo se requiere un alelo mutante para producir la enfermedad cuando el alelo correspondiente en el autosoma homólogo es normal, el rasgo mutante se considera dominante. Las características de los rasgos autosómicos dominantes son (fig. 6-18):

- Los hombres y las mujeres están afectados por igual, puesto que el gen mutante se encuentra en un cromosoma autosómico. Así, es posible la transmisión de padre a hijo (que no existe en los trastornos dominantes ligados al cromosoma X).
- El rasgo que codifica el gen mutante puede transmitirse a generaciones sucesivas (a menos que la capacidad reproductiva se comprometa).
- Los miembros no afectados de una familia no transmiten el rasgo a sus hijos. A menos que la enfermedad corresponda a una neomutación, todas las personas que la padecen tienen un progenitor afectado.
- La proporción entre hijos normales y afectados en los pacientes con el trastorno es en promedio igual, puesto que la mayor parte de las personas afectadas muestra heterocigosis, mientras que sus parejas normales no albergan al gen defectuoso.

### Contraste entre neomutaciones y mutaciones hereditarias

Como ya se señaló, las enfermedades autosómicas dominantes pueden derivar de una mutación nueva más que de la transmisión de la misma a partir de un progenitor afectado. A pesar de esto, los hijos de los pacientes con una neomutación dominante presentan un riesgo del 50% de padecer la enfermedad. ***En los trastornos autosómicos dominantes, la proporción entre mutaciones nuevas y transmitidas varía a la par del efecto que tiene la enfermedad sobre la fertilidad.*** Cuanto más altera la enfermedad la reproducción, mayor es la proporción de personas afectadas que representan neomutaciones. Una mutación dominante que genera esterilidad en el 100% de quienes la poseen tendría que ser una mutación nueva. Si la capacidad reproductiva sólo se altera de forma parcial, la proporción de mutaciones nuevas es menor. Así, la **esclerosis tuberosa** es un trastorno autosómico dominante en el cual existe retraso mental que limita el potencial reproductivo, y las neomutaciones son responsables del 80% de los casos. Si una enfermedad dominante tiene poco efecto sobre la fecundidad (p. ej., hipercolesterolemia familiar), casi todas las personas afectadas cuentan con una genealogía que revela la transmisión vertical clásica del trastorno.

### Base bioquímica de los trastornos autosómicos dominantes

Existen varios mecanismos importantes por los cuales la presencia de un alelo mutante puede producir enfermedad incluso si el otro alelo es normal.

- Si el producto del gen limita la velocidad de una red metabólica compleja (p. ej., el receptor de una enzima), contar con la mitad de la cantidad normal del producto del gen podría no resultar suficiente para mantener un fenotipo normal. Esto se conoce como **haploinsuficiencia.** Por ejemplo, la hipercolesterolemia familiar se debe a la carencia de un número suficiente de receptores de captura para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los hepatocitos.
- En algunos trastornos, la presencia de una copia adicional de un alelo da origen al fenotipo. Un ejemplo de esto es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo IA, que se debe a la duplicación del gen de la proteína 22 de la mielina periférica.
- Una proteína mutante puede sufrir activación constitutiva. Por ejemplo, las mutaciones del protooncogén RET en familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 aumentan la actividad de una tirosina cinasa que estimula la proliferación celular.
- Las mutaciones de los genes de las proteínas estructurales (p. ej., colágenos, constituyentes del citoesqueleto) traen consigo interacciones moleculares anómalas y alteran los patrones morfológicos normales. Una situación de este tipo la ilustran la osteogénesis imperfecta y la esferocitosis hereditaria.

Existen más de 1000 enfermedades en el humano que se heredan como rasgos autosómicos dominantes, si bien en su mayoría son infrecuentes. Algunos ejemplos de trastornos autosómicos dominantes del humano se muestran en la tabla 6-6.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 266 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





**TABLA 6-6**
**TRASTORNOS AUTOSÓMICOS DOMINANTES REPRESENTATIVOS**

| Trastorno | Frecuencia | Cromosoma |
|---|---|---|
| Hipercolesterolemia familiar | 1/500 | 19p |
| Enfermedad de Von Willebrand | 1/8 000 | 12p |
| Esferocitosis hereditaria (variantes principales) | 1/5 000 | 14, 8 |
| Eliptocitosis hereditaria (todas las variantes) | 1/2 500 | 1, 1p, 2q, 14 |
| Osteogénesis imperfecta (tipos I a IV) | 1/10 000 | 17q, 7q |
| Síndrome de Ehlers-Danlos (todos los tipos) | 1/5 000 | 2q |
| Síndrome de Marfan | 1/5 000 | 15q |
| Neurofibromatosis tipo 1 | 1/3 500 | 17q |
| Corea de Huntington | 1/15 000 | 4p |
| Retinoblastoma | 1/14 000 | 13q |
| Tumor de Wilms | 1/10 000 | 11p |
| Poliposis adenomatosa familiar | 1/10 000 | 5q |
| Porfiria aguda intermitente | 1/15 000 | 11q |
| Amiloidosis hereditaria | 1/100 000 | 18q |
| Poliquistosis renal del adulto | 1/1 000 | 16p |

### Las enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo con frecuencia corresponden a rasgos autosómicos dominantes

Esta discusión se limita a tres de las entidades más frecuentes y mejor estudiadas que afectan al tejido conjuntivo: el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta. Incluso en estos trastornos bien definidos, la sintomatología clínica se superpone con frecuencia. Por ejemplo, algunos pacientes muestran luxaciones articulares típicas del síndrome de Ehlers-Danlos, pero otros miembros de la misma familia sufren fracturas múltiples que caracterizan la osteogénesis imperfecta. Incluso otros familiares, con el mismo defecto genético, podrían carecer de sintomatología. Así, las clasificaciones actuales que se basan en los criterios clínicos serán sustituidas finalmente por referencias a los defectos genéticos específicos, al igual que las hemoglobinopatías.

### Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno hereditario del tejido conjuntivo con herencia autosómica dominante que afecta a muchos órganos, entre los que se encuentran el corazón, la aorta, el esqueleto, los ojos y la piel. Quince de un 30 % son mutaciones *de novo* que se presentan en uno de cada 20 000 nacidos vivos. El síndrome de Marfan afecta a hombres y mujeres por igual y no muestra preferencia étnica o geográfica. Aproximadamente 1 de cada 3 000-5 000 personas tienen síndrome de Marfan.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la etiología del síndrome de Marfan es una mutación de sustitución en el gen *fibrilina 1 (FBN1)* en el brazo largo del cromosoma 15 (15q21.1). Con el término **fibrilina** se hace referencia a una familia de proteínas hísticas del tejido conjuntivo similares al colágeno. En la actualidad se reconocen alrededor de una docena de fibrilinas con diferencias genéticas y se han identificado más de 100 mutaciones. Presenta distribución amplia en muchos tejidos, en forma de **microfibrillas,** que son filamentos similares a hilos que integran fibras mayores y se organizan en columnas, láminas y redes entrelazadas. Estas fibras son andamios para el depósito de elastina durante el desarrollo embrionario, y después se convierten en parte del tejido elástico (p. ej., la elastina se deposita en láminas microfibrilares en anillos concéntricos en la pared aórtica). Mediante microscopía de inmunofluorescencia es posible ver las microfibrillas anormales en todos los tejidos afectados en el síndrome de Marfan.

La fibrilina 1 es una glucoproteína grande, rica en cisteína, que constituye microfibrillas de 10 nm en la matriz extracelular de muchos tejidos. Es interesante señalar que las zónulas ciliares que suspenden el cristalino carecen de elastina y están constituidas casi de manera exclusiva por microfibrillas (fibrilina). La luxación del cristalino es un rasgo característico del síndrome de Marfan.

En la piel se han identificado deficiencias de la cantidad y la distribución de las microfibrillas, que hacen a las fibras elásticas incapaces de resistir la tensión normal. La fibrilina también se une al factor de crecimiento transformador β (TGF-β), una proteína multifuncional que regula la proliferación celular y que presenta inducción en distintos trastornos inflamatorios (v. caps. 2, 4 y 5). El incremento de la concentración del TGF-β se identifica en la aorta, las válvulas cardíacas y los pulmones de pacientes con síndrome de Marfan, y podría derivar de una disminución de la fibrilina 1, que suele secuestrar a esta citocina. El tratamiento de ratones con deficiencia de fibrilina 1 con un antagonista del TGF-β limita la gravedad del «fenotipo Marfan», lo que sugiere una estrategia terapéutica potencial para esta enfermedad, que no ataca de manera directa el blanco de la mutación genética.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las personas con síndrome de Marfan suelen ser altas (pero no siempre lo son) y la longitud a su segmento inferior (del pubis a la planta del pie) es mayor que la del segmento superior. El hábito asténico, refleja la escasez de grasa subcutánea, extremidades y dedos largos y delgados (aracnodactilia/dedos de araña) (fig. 6-19).

**FIGURA 6-19. Características del síndrome de Marfan. A** y **B.** Dedos largos y delgados (aracnodactilia). **C** y **D.** Tienen una constitución alta y esbelta con brazos, piernas y dedos desproporcionadamente largos y un esternón que sobresale hacia fuera o se invierte hacia dentro.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 267 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



- **Sistema óseo:** el cráneo en el síndrome de Marfan suele ser elongado (dolicocefalia), con eminencias frontales prominentes. Son evidentes las anomalías en las costillas, que dan origen a *pectus excavatum* (concavidad esternal) y a *pectus carinatum* (tórax en quilla). Los tendones, ligamentos y cápsulas articulares son débiles y determinan la existencia de hiperextensibilidad articular, luxaciones, hernias y xifoescoliosis; esta última muchas veces es grave.
- **Sistema cardiovascular:** ***el defecto vascular más importante afecta a la aorta, en la que la túnica media es débil.*** Esto causa una dilatación variable de la aorta ascendente con alta incidencia de aneurismas disecantes, generalmente en la aorta descendente. Estos pueden romperse hacia la cavidad pericárdica o extenderse por debajo de la aorta y romperse hacia el espacio retroperitoneal. La dilatación del anillo aórtico causa regurgitación aórtica, que puede ser lo suficientemente grave como para producir angina de pecho e insuficiencia cardíaca congestiva. La válvula mitral habitualmente tiene valvas redundantes y cuerdas tendinosas –que causa síndrome de prolapso de la válvula mitral (v. cap. 16). Los pacientes mueren más a menudo por trastornos cardiovasculares.

  La aorta muestra una fragmentación considerable y pérdida de las fibras elásticas, con aumento de polisacáridos metacromáticos, que pueden acumularse en agrupaciones discretas. Estas características a veces se denominan necrosis quística medial de la aorta. Las células del músculo liso están agrandadas y pierden su disposición circunferencial ordenada.
- **Ojos:** en el síndrome de Marfan son habituales las alteraciones oftálmicas. Incluyen la luxación del cristalino *(ectopia lentis),* la miopía profunda por efecto de la elongación del globo ocular y el desprendimiento retiniano.

Los hombres con síndrome de Marfan que no reciben tratamiento suelen morir en la tercera década de vida y las mujeres no tratadas fallecen con frecuencia durante la cuarta década. No existe una cura, pero la expectativa de vida ha aumentado considerablemente durante las últimas décadas y ahora se aproxima al de la persona promedio. Sin embargo, la terapia antihipertensiva y la sustitución de la aorta por injertos protésicos han incrementado su esperanza de vida hasta casi permitir una longevidad normal.

## Síndrome de Ehlers-Danlos

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son trastornos hereditarios raros del tejido conjuntivo, que dan origen a hiperelasticidad y fragilidad notorias de la piel, a hipermovilidad y, con frecuencia, a una diátesis hemorrágica.

El SED es clínica y genéticamente heterogéneo. Se pueden heredar formas diferentes como rasgos autosómico dominantes o recesivos (autosómico o ligado al cromosoma X), dependiendo de la mutación específica. La prevalencia mundial de todos los tipos es aproximadamente de 1 en 5 000 (tabla 6-6). Múltiples genes de varios cromosomas se asocian con el SED, incluyendo el gen *ADAMTS2* en la región terminal del cromosoma 5q. El procolágeno no puede ser procesado de forma correcta sin la enzima codificada por este gen. En consecuencia, las fibrillas de colágeno no están bien ensambladas; parecen un listón y están desorganizadas. También están afectados los enlaces cruzados o las interacciones químicas entre las fibrillas de colágeno. *Cualquiera que sea el defecto bioquímico subyacente, el resultado es el colágeno deficiente o defectuoso.* Dependiendo del tipo de SED, estas lesiones moleculares están asociadas con la debilidad evidente de las estructuras de soporte de la piel, las articulaciones, las arterias y las vísceras.

Los **tipos 1 y 2 del SED clásico** ocurren en 1 de cada 20 000-50 000 personas. Ambos son autosómico dominantes y afectan al colágeno de tipo I y V. El SED tipo 1 habitualmente se presenta con afección grave de la piel, pero en la enfermedad de tipo 2, la piel sólo está moderada o levemente afectada. Más del 50 % de los casos de SED clásicos está causado por mutaciones en el gen *COL5A1* en 9q34.2-q34.3 y algunas mutaciones en *COL5A2* en 2q14-q32. Las mutaciones en *COL1A1* en el cromosoma 17q21.33 también son responsables de los tipos clásicos de SED. Estas mutaciones génicas causan cambios importantes en la estructura del tejido conjuntivo, que provocan los hallazgos característicos de los tipos clásicos de SED.

La **movilidad excesiva para el SED tipo 3** afecta a 1 de cada 10 000-15 000 personas y puede ser autosómica dominante o autosómica recesiva. La movilidad articular excesiva y el dolor musculoesquelético crónico son las características más prominentes del SED tipo 3; las manifestaciones dérmicas son menos severas. Las mutaciones de *TNXB* localizadas en 6p21.3 impiden la producción de la proteína tenascina X, que altera la organización normal de las fibrillas de colágeno y las fibras elásticas, provocando la movilidad excesiva.

El **SED vascular tipo 4** afecta a 1 de cada 100 000-250 000 personas. Los pacientes con SED vascular tienen características faciales distintivas (mentón pequeño, nariz y labios delgados, mejillas hundidas), constitución corporal delgada y piel translúcida, a través de la cual pueden verse las venas de manera prominente. Esta forma de SED es más seria que otros tipos porque las mutaciones autosómicas dominantes en *COL3A1* en 2q31 producen un defecto en la colágena tipo III, que causan vasos sanguíneos frágiles susceptibles de romperse. Un 25 % de los pacientes con SED tipo 4 tienen complicaciones graves hacia los 20 años, y más del 75 % tienen problemas que ponen en riesgo la vida antes de los 40 años.

El SED tipo 6 es raro y causa xifoescoliosis severa, ceguera por hemorragia retiniana o rotura del globo ocular y muerte por rotura aórtica. Las mutaciones en el gen *PLOD1* en 1p36.22 causan el SED tipo 6. Otros tipos muy raros son el SED tipo 8, caracterizado por enfermedad periodontal grave y pérdida de los dientes hacia la tercera década, y el SED tipo 9 con deformaciones esqueléticas y divertículos vesicales durante la niñez, con riesgo de rotura vesical.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** todos los tipos de SED se caracterizan por contar con piel suave, frágil e hiperextensible. Los pacientes pueden de forma característica estirar su piel muchos centímetros, y las lesiones triviales pueden dar lugar a heridas graves. Las suturas no se sujetan de forma adecuada, de modo que es frecuente que las incisiones quirúrgicas muestren dehiscencia. La movilidad excesiva de las articulaciones permite una extensión y flexión inusuales (p. ej., como lo que ocurre en el «pretzel humano» y otros contorsionistas). El SED tipo 4 es la variedad más peligrosa, puesto que muestra tendencia a la rotura espontánea de las grandes arterias, el intestino y el útero grávido. Es habitual la muerte debida a estas complicaciones durante las tercera y cuarta décadas de vida.

Muchas personas con anomalías clínicas que sugieren SED no pueden incluirse en alguno de los tipos documentados de este trastorno. Es posible que la caracterización genética y bioquímica de estos casos permita expandir la clasificación del SED.

## Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI), o enfermedad de huesos frágiles, es un grupo de trastornos hereditarios en los que una anomalía generalizada del tejido conjuntivo se expresa ante todo como fragilidad ósea. La OI se hereda como un rasgo autosómico dominante, aunque existen casos aislados que se transmiten con un patrón autosómico recesivo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 268 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





**PATOGENIA MOLECULAR:** ***los defectos genéticos en los ocho tipos de OI son heterogéneos, pero todos afectan a la síntesis del colágeno tipo I, a su estructura helicoidal o, rara vez, a otras proteínas estructurales del hueso.*** Los genes afectados con más frecuencia son el *COL1A1* y el *COL1A2*, necesarios para formar el colágeno tipo I maduro. Las mutaciones puntuales pueden trastornar la formación de la estructura helicoidal α del colágeno tipo I, al transformar los residuos de glicina que ocupan cada tercera posición en la cadena de aminoácidos en otros de mayor dimensión. Alternativamente, las anomalías del extremo C-terminal y ciertas lesiones pueden trastocar la formación de fibrillas maduras de colágeno tipo I. Algunos pacientes no presentan antecedentes familiares, y son casos iniciales (fundadores), secundarios a una mutación esporádica. La incidencia combinada de todas las formas es de 1 en 20 000 nacidos vivos en EE.UU.

## PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- La OI **tipo I** se caracteriza por una apariencia normal en el momento del nacimiento, pero se presentan muchas fracturas óseas durante la lactancia y en el momento en que el niño comienza a caminar. Estos pacientes se describen como «tan frágiles como una muñeca de porcelana». Los niños con OI tipo I en forma característica presentan escleróticas azules, puesto que la deficiencia de las fibras de colágeno determina la translucidez de esas estructuras, y permiten la visualización de las venas coroideas. Se presenta una incidencia alta de pérdida auditiva, puesto que las fracturas y la fusión de los huesos del oído medio limitan su movilidad. El colágeno tipo I es normal, pero su cantidad está reducida a la mitad (haploinsuficiencia).
- La OI **tipo II** suele ser mortal *in utero* o poco después del nacimiento. Los neonatos afectados muestran facies característica y anomalías esqueléticas. Los que nacen vivos suelen morir por insuficiencia respiratoria en el transcurso del primer mes de vida. Las formas anormales del colágeno son resultado de la sustitución de glicina.
- La OI **tipo III** produce deformidades progresivas. Suele detectarse en el momento del nacimiento por la talla baja y las deformidades del neonato, que derivan de las fracturas sufridas intraútero. Los defectos de las piezas dentales y la pérdida auditiva son comunes. A diferencia de otros tipos de OI, el tipo III suele ser un rasgo autosómico recesivo.
- La OI **tipo IV** es similar a la tipo I, pero las escleróticas son normales y el fenotipo es más variable.

### Neurofibromatosis

Las neurofibromatosis incluyen dos trastornos autosómicos dominantes distintos que se caracterizan por el desarrollo de neurofibromas múltiples, que corresponden a tumores benignos de células de Schwann en los nervios periféricos. Estos trastornos afectan a todas las células que derivan de la cresta neural, lo que incluye a los melanocitos, a las células de Schwann y a los fibroblastos del endoneuro. Así, los criterios para el diagnóstico de la neurofibromatosis tipo 1 incluyen sus trastornos de la pigmentación, tanto como los tumores neurales.

#### Neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen)

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) se caracteriza por: *1)* neurofibromas desfigurantes; *2)* áreas de pigmentación oscura en la piel (manchas café con leche); *3)* lesiones pigmentadas del iris (nódulos de Lisch); *4)* pecas en la región inguinal o las axilas; *5)* gliomas del nervio óptico, y *6)* anomalías esqueléticas, entre las que se encuentra el adelgazamiento de la corteza de los huesos largos (fig. 6-20). Es uno de los trastornos autosómicos dominantes más habituales y afecta a 1 de cada 4 000 personas de todas las razas. El gen *NF1* tiene una tasa muy alta de mutación y la mitad de los casos son esporádicos y no familiares. La NF1 fue descrita por vez primera en 1882 por Von Recklinghausen, pero pueden encontrarse referencias a ella incluso desde el s. XIII.

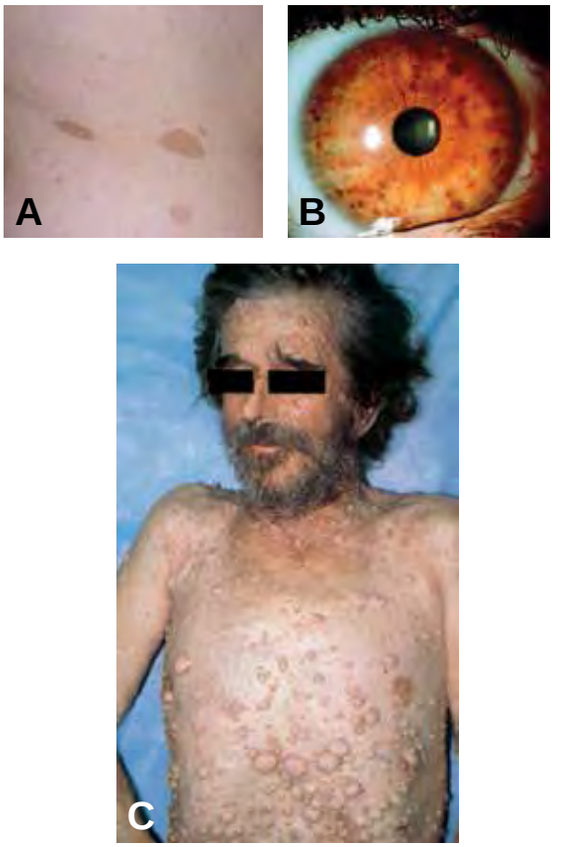



**FIGURA 6-20. Neurofibromatosis tipo I. A.** Manchas café con leche. **B.** Nódulos de Lisch. **C.** Múltiples neurofibromas cutáneos de la cara y el tronco.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las mutaciones de líneas germinales del gen *NF1* que se ubican en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2) incluyen deleciones, mutaciones de sustitución y mutaciones sin sentido. El producto del gen, la *neurofibromina*, pertenece a una familia de proteínas activadoras de la GTPasa, que inactivan a la proteína ras (v. cap. 5). En este sentido, el NF1 es un supresor tumoral clásico. La pérdida de actividad de las proteínas activadoras de la GTPasa permite una activación descontrolada de ras, la misma que se presume predispone la formación de neurofibromas. La tasa elevada de mutaciones en el gen *NF1* puede reflejar su gran tamaño (estimada en 286 Kb). Se han identificado más de 250 mutaciones que producen una proteína truncada. La tasa espontánea de mutaciones es 100 veces mayor en comparación con muchos otros genes, y dichas mutaciones contribuyen al 30-50 % de los casos de neurofibromatosis. Un fenotipo más grave se presenta en los pacientes con deleción génica completa.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas de la NF1 son muy variables e incluyen:

- **Neurofibromas:** más del 90 % de los pacientes con NF1 desarrolla neurofibromas cutáneos y subcutáneos en una etapa tardía de la niñez o la adolescencia. Estos tumores pueden ser en total más de 500 y observarse como masas blandas pedunculadas, por lo general cercanas a 1 cm de diámetro

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 269 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



(fig. 6-20). Sin embargo, en ocasiones pueden alcanzar proporciones alarmantes (hasta 25 cm) y dominar el aspecto físico del paciente. Los neurofibromas subcutáneos son nódulos blandos que siguen la distribución de los nervios periféricos. Los **neurofibromas plexiformes** sólo se producen en el contexto de la NF1. Estos tumores suelen afectar a los nervios periféricos mayores, pero en ocasiones se originan a partir de los nervios craneales o intraespinales. Los neurofibromas plexiformes suelen ser tumores grandes infiltrantes que producen desfiguramiento (v. cap. 32). En el 3-5% de los pacientes con NF1 se desarrolla un neurofibrosarcoma en algún neurofibroma, por lo general grande y de tipo plexiforme. Otros tumores neurogénicos, como el meningioma, el glioma óptico y el feocromocitoma, son más frecuentes en la NF1.

- **Manchas café con leche:** si bien las personas normales presentan en ocasiones parches de color pardo claro en la piel, más del 95% de los individuos con NF1 muestra seis o más lesiones de este tipo. Suelen tener más de 5 mm antes de la pubertad y ser superiores a 1,5 cm a partir de entonces (fig. 6-20). Las manchas café con leche tienden a ser ovoides, con el eje mayor orientado en paralelo a un nervio cutáneo. Las pecas numerosas, en particular en las axilas, también son habituales.
- **Nódulos de Lisch:** más del 90% de los pacientes con NF1 tienen nódulos pigmentados en el iris, que son cúmulos de melanocitos (fig. 6-20), y se cree que corresponden a hamartomas.
- **Lesiones óseas:** es frecuente que en la NF1 se presenten lesiones óseas diversas. Incluyen malformaciones del esfenoides y adelgazamiento de la corteza de los huesos largos, con incurvamiento y seudoartrosis de la tibia, quistes óseos y escoliosis.
- **Enfermedad mental:** es habitual que los pacientes con NF1 padezcan trastornos intelectuales discretos, pero el retraso mental profundo no forma parte de este síndrome.
- **Leucemia:** el riesgo de trastornos mieloides malignos en niños con NF1 es de 200-500 veces mayor que el ordinario. En algunos pacientes los dos alelos del gen *NF1* se encuentran inactivados en las células leucémicas.

### Neurofibromatosis tipo 2 (neurofibromatosis central)

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es un síndrome que se define por la existencia de tumores bilaterales del octavo par craneal (neuromas del acústico) y, en ocasiones, meningiomas y gliomas. La NF2 es mucho menos frecuente que la NF1, y afecta a 1 de cada 40 000-45 000 personas. La mayor parte de los pacientes presenta neuromas acústicos bilaterales, pero la afección puede diagnosticarse al detectar un tumor unilateral del VIII par craneal si existen dos de las lesiones siguientes: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma o catarata posterior de tipo juvenil.

**PATOGENIA MOLECULAR:** a pesar de la similitud superficial entre la NF1 y la NF2, no se trata de variantes de la misma enfermedad y tienen un origen genético independiente. El gen *NF2* se sitúa a la mitad del brazo largo del cromosoma 22 (22q11.1-13.1). En contraste con la NF1, los tumores en la NF2 muestran con frecuencia deleciones o pérdida de marcadores heterocigóticos del ADN en el cromosoma afectado. El gen *NF2* codifica una proteína supresora tumoral que se denomina **merlina** o **schwannomina,** que es miembro de una superfamilia de proteínas que anclan al citoesqueleto a la membrana celular. A esta familia también pertenecen la ezrina, la moesina, la radixina, la talina y la proteína 4.1. La merlina puede detectarse en la mayor parte de los tejidos diferenciados, lo que incluye las células de Schwann.

### Enanismo acondroplásico

El enanismo acondroplásico es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con desarrollo condroblástico de las epífisis, que desencadena la formación inadecuada del hueso endocondral (v. cap. 30). Esta variante distintiva de enanismo se caracteriza por extremidades cortas, con cabeza y tronco de tamaño normal. Las personas afectadas tienen la cara pequeña, frente prominente y puente nasal muy deprimido. El enanismo acondroplásico se presenta en 1 de cada 25 000 nacidos vivos en todos los grupos étnicos y es el tipo más habitual de enanismo de extremidades cortas.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la acondroplasia se relaciona con mutaciones del gen básico del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos *(FGFR3)* con el 75% que se presenta *de novo* debido a la edad paterna avanzada. Esta mutación inactivadora elimina la función de regulación negativa de este receptor sobre el crecimiento óseo, lo que induce una anomalía en la formación del cartílago e incremento de la osteogénesis. La acondroplasia se analiza en el capítulo 30.

### Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por concentraciones altas de LDL en sangre y depósito de colesterol en las arterias, los tendones y la piel. Es uno de los trastornos autosómicos dominantes más frecuentes y afecta a 1 de cada 500 adultos en EE.UU., en su variante heterocigótica. Sólo una persona entre un millón presenta enfermedad homocigótica. En este trastorno existe una aceleración impresionante de la ateroesclerosis y sus complicaciones.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el gen en el brazo corto del cromosoma 19 que codifica el receptor de superficie celular para la lipoproteína de baja densidad (LDL) está mutado en la hipercolesterolemia familiar. El receptor de LDL elimina el LDL de la sangre y el proceso ocurre principalmente en el hígado. Se conocen más de 150 mutaciones diferentes. El receptor de LDL se forma en el retículo endoplasmático (RE), es transferido al aparato de Golgi y transportado a la superficie celular, donde reside en pozos cubiertos de clatrina. Una vez unido al LDL, el receptor y su ligando son interiorizados por endocitosis mediada por receptor y son procesados en los lisosomas. Se conocen defectos genéticos para cada uno de estos procesos:

- **Clase 1:** se trata del defecto más frecuente. Provoca la incapacidad para la síntesis de la proteína naciente del receptor de la LDL en el retículo endoplasmático, en su mayoría por deleciones grandes del gen (alelos nulos).
- **Clase 2:** estas mutaciones impiden la transferencia del receptor naciente a partir del retículo endoplasmático al aparato de Golgi (alelos de defectos de transporte), que le impiden ubicarse en la superficie celular.
- **Clase 3:** los receptores de LDL en las mutaciones de clase 3 se expresan en la superficie celular pero presentan defectos del dominio de unión al ligando (alelos de defectos de unión).
- **Clase 4:** se trata de mutaciones raras. La unión de las LDL al receptor es normal, pero este no se acumula en las fositas recubiertas. Así, se bloquea la internalización del receptor mediante endocitosis (alelos de defectos de la internalización).
- **Clase 5:** los complejos internalizados LDL-receptor permanecen dentro del endosoma, y el receptor no se recicla para retornar a la membrana plasmática (alelos de defectos del reciclamiento).

Los hepatocitos constituyen el tipo principal de células que expresa el receptor de LDL y aproximadamente el 70% de las LDL se eliminan desde la sangre por el hígado. Después de que las LDL se unen al receptor, se internalizan y degradan en los lisosomas, lo que libera al colesterol para sufrir metabolismo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 270 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





adicional. Si el receptor de LDL muestra alteración de la función, las LDL circulan en concentraciones altas, son capturadas por los macrófagos hísticos y se acumulan para formar placas arteriales concluyentes (ateromas), así como pápulas o nódulos integrados por macrófagos cargados de lípidos (xantomas) (v. cap. 16).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hipercolesterolemia familiar heterocigótica u homocigótica constituye síndromes clínicos distintos, que reflejan un efecto claro de «dosificación genética». En los heterocigotos, la concentración sanguínea de colesterol (promedio, 350 mg/dl; normal, <200 mg/dl) está elevada en el momento del nacimiento. En la mitad de los pacientes se desarrollan xantomas tendinosos antes de los 30 años de edad, y es frecuente que se presenten síntomas coronarios antes de los 40. En los homocigotos, el contenido de colesterol en la sangre es extremadamente alto (600-1 200 mg/dl) y casi todos los pacientes desarrollan xantomas tendinosos y ateroesclerosis generalizada durante la niñez. Los homocigotos que no reciben tratamiento mueren de forma característica por infarto de miocardio antes de los 30 años de edad. El tratamiento de los heterocigotos con estatinas ha reducido significativamente la morbimortalidad por cardiopatía coronaria a un nivel equivalente al observado en la población general.

## TRASTORNOS AUTOSÓMICOS RECESIVOS

La mayor parte de los trastornos metabólicos de origen genético muestra un patrón de herencia autosómico recesivo (fig. 6-21; tabla 6-7). El hecho de que los genes recesivos sean infrecuentes y el que se requieran dos alelos mutantes para producir una enfermedad clínica determinan las características clave de la herencia autosómica recesiva. Algunas de las peculiaridades de estos trastornos son:

- Cuanto más infrecuente es el gen mutante en la población general, menor es el riesgo de que progenitores no relacionados sean portadores del rasgo. ***Los trastornos autosómicos recesivos raros dependen con frecuencia de la consanguinidad de los progenitores.***
- Los dos progenitores suelen ser heterocigóticos en cuanto al rasgo y mostrar características clínicas normales.
- Los síntomas se manifiestan en un 25 % de sus hijos. La mitad de los hijos son heterocigóticos en relación con el rasgo y asintomáticos. Así, dos tercios de los hijos no afectados son portadores heterocigóticos.
- Los rasgos autosómicos recesivos se transmiten en proporción idéntica a hombres y mujeres.

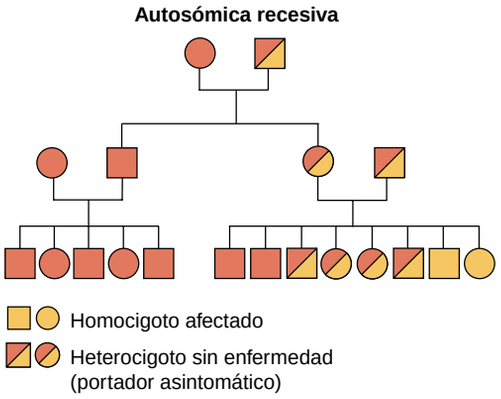



**FIGURA 6-21. Herencia autosómica recesiva.** Los síntomas de la enfermedad aparecen sólo en los homocigotos, ya sean hombres o mujeres. Los heterocigotos son portadores asintomáticos. Los homocigotos sintomáticos derivan de la reproducción entre heterocigotos asintomáticos.

**TABLA 6-7**
**TRASTORNOS AUTOSÓMICOS RECESIVOS REPRESENTATIVOS**

| Trastorno | Incidencia | Cromosoma |
|---|---|---|
| Fibrosis quística | 1/2 500 | 7q |
| Talasemia α | Alto | 16p |
| Talasemia β | Alto | 11p |
| Anemia drepanocítica | Alto | 11p |
| Deficiencia de mieloperoxidasa | 1/2 000 | 17q |
| Fenilcetonuria | 1/10 000 | 12q |
| Enfermedad de Gaucher | 1/50 000 | 1q |
| Enfermedad de Tay-Sachs | 1/300 000 | 15q |
| Síndrome de Hurler | 1/100 000 | 22p |
| Enfermedad por almacenamiento del glucógeno tipo Ia (enfermedad de Von Gierke) | 1/100 000 | 17 |
| Enfermedad de Wilson | 1/50 000 | 13q |
| Hemocromatosis hereditaria | 1/1 000 | 6p |
| Deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina | 1/7 000 | 14q |
| Albinismo oculocutáneo | 1/20 000 | 11q |
| Alcaptonuria | <1/100 000 | 3q |
| Leucodistrofia metacromática | 1/100 000 | 22q |

- Los síntomas de los trastornos autosómicos recesivos en general son menos variables que los autosómicos dominantes. Los rasgos recesivos se presentan así con más frecuencia durante la niñez, mientras que los dominantes podrían manifestarse por vez primera en los adultos.
- La variabilidad de la expresión clínica de muchos trastornos autosómicos recesivos podría corresponder a cierto grado de función residual de la enzima afectada. Esta variabilidad se manifiesta por: *1)* grados distintos de gravedad clínica; *2)* edad de inicio, o *3)* existencia de variantes agudas o crónicas del padecimiento específico.

***Casi todos los genes mutantes responsables de trastornos autosómicos recesivos son raros en la población general, puesto que las personas con homocigosis suelen morir antes de la edad reproductiva.*** A pesar de esto, unos cuantos trastornos autosómicos recesivos mortales, como la anemia de células falciformes y la fibrosis quística (FQ) son frecuentes. Las mutaciones nuevas de las enfermedades recesivas son difíciles de identificar en la clínica, puesto que los heterocigotos se mantienen asintomáticos. La reproducción entre dos de esos heterocigotos no consanguíneos ocurriría por efecto del azar, y muchas generaciones después, si es que llegara a ocurrir.

### Base bioquímica de los trastornos autosómicos recesivos

Los trastornos autosómicos recesivos suelen deberse a deficiencias enzimáticas más que a las de proteínas estructurales. Una mutación que inactiva una enzima rara vez da lugar a un fenotipo anormal en los heterocigotos: la mayor parte de las enzimas celulares opera con concentraciones de sustratos muy inferiores a las que inducen saturación, de forma que una deficiencia enzimática se corrige con facilidad al incrementarse el volumen del sustrato. En los trastornos autosómicos recesivos que derivan

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 271 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



de alteraciones del catabolismo de alguna sustancia de la dieta (p. ej., fenilcetonuria, galactosemia) o constituyentes celulares (p. ej., Tay-Sachs, Hurler), las concentraciones elevadas de los sustratos en los heterocigotos permiten solventar la carencia enzimática parcial. Por el contrario, la pérdida de ambos alelos en un homocigoto desencadena la pérdida completa de la actividad enzimática, que no es sensible a la corrección por medio de esos mecanismos.

## La fibrosis quística es el trastorno autosómico recesivo mortal más frecuente en la población caucásica

La FQ se caracteriza por: *1)* neumopatía crónica; *2)* función pancreática exocrina deficiente, y *3)* otras complicaciones por impactación del moco en otros órganos, como intestino delgado, hígado y aparato reproductor. La enfermedad deriva un defecto en el canal del cloro, el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

**EPIDEMIOLOGÍA:** la fibrosis quística es más frecuente entre los caucásicos. Entre los americanos caucásicos, aproximadamente 1 de cada 29 personas tienen la mutación en el gen *CF*. Uno de cada 46 hispanoamericanos, 1 de cada 65 afroamericanos y 1 de cada 90 americanos asiáticos tienen la mutación del gen *CF*.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el gen *CFTR* se ubica en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2) (tabla 6-7). Codifica una proteína de 1 480 aminoácidos que funciona como un transportador de iones halogenoide en la mayor parte de las células epiteliales. Cuenta con dos dominios de hidrólisis para el ATP, que regulan la función del transportador. También cuenta con dos dominios que anclan al transportador como proteína transmembrana. Existen dos dominios R con espacios de fosforilación para la proteína cinasa A (PKA) dependiente del 3′,5′-monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que regulan la actividad del canal del cloro.

La actividad del CFTR se controla por efecto del equilibrio entre sus actividades de cinasa y fosfatasa (es decir, fosforilación y desfosforilación). La fosforilación del dominio R, sobre todo la debida a PKA, estimula la actividad del canal del cloro al potenciar la unión del ATP. La secreción de los aniones de cloro a partir de las células epiteliales secretoras de moco controla la secreción en paralelo de líquido y, en consecuencia, la viscosidad del moco. En los epitelios con secreción mucosa normal, el AMPc activa la PKA, que fosforila el dominio regulador de la CFTR y permite la apertura del canal. Las mutaciones en CFTR alteran este proceso. La mutación más frecuente en la población caucásica es una deleción de tres pares de bases, que elimina un residuo de fenilalanina ($\Delta F_{508}$), lo que da origen a una proteína con plegamiento anómalo, que se degrada. La $\Delta F_{508}$ corresponde al 70% de las mutaciones del CFTR en la población caucásica. Las mutaciones del gen *CFTR* que alteran la función del canal del cloro pertenecen a distintos agrupamientos funcionales (fig. 6-22):

- **Fallo de la síntesis de CFTR:** las mutaciones que dan lugar a señales de terminación prematuras interfieren con la síntesis de la proteína CFTR completa. El resultado es que no existe secreción de cloro mediada por CFTR en los epitelios afectados.
- **Incapacidad de la CFTR para transportarse hasta la membrana plasmática:** ciertas mutaciones impiden el plegamiento apropiado de la proteína recién sintetizada, de manera que se asigna para degradación en los proteasomas y no para transporte hacia la membrana plasmática. La mutación $\Delta F_{508}$ pertenece a esta clase.
- **Unión deficiente del ATP al CFTR:** estas mutaciones permiten que las proteínas CFTR lleguen a la membrana plasmática, pero afectan a los dominios de unión al ATP, de manera que interfieren con la regulación de los canales y disminuyen, aunque no suprimen, la secreción del cloro.
- **Secreción deficiente de cloro por una CFTR mutante:** las mutaciones del poro del canal inhiben la secreción del cloro.

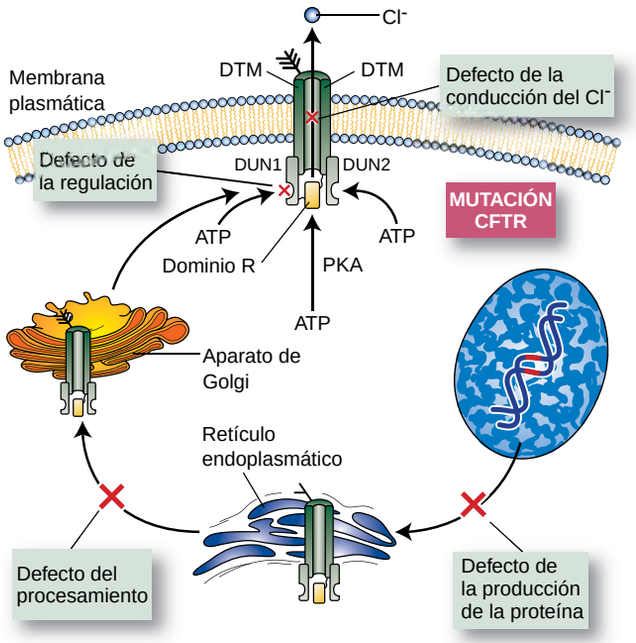



**FIGURA 6-22. Espacios celulares en que tiene lugar la interrupción de la síntesis y la función del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.** ATP, trifosfato de adenosina; $Cl^-$, ion cloro; DTM, dominio transmembrana; DUN, dominio de unión a nucleótidos; PKA, proteína cinasa A.

La relación entre estos genotipos (se conocen más de 1 000 mutaciones) y la gravedad clínica de la FQ es complicada y no siempre congruente. La correlación más precisa guarda relación con la insuficiencia pancreática. Por lo general, se encuentran síntomas graves en individuos con insuficiencia pancreática (85% de los casos de FQ), mientras en los casos más leves se conserva la función pancreática. Suelen encontrarse mutaciones de clases I y II en los individuos con afectación más grave. Por el contrario, las variantes más benignas de FQ tienen mutaciones de las clases III y IV.

Todas las consecuencias patológicas de la FQ derivan del moco espeso anómalo, que obstruye los lúmenes de las vías aéreas, de los conductos pancreáticos y biliares y del intestino fetal. La FQ durante algún tiempo se denominó mucoviscidosis. Una CFTR normal corrige el defecto de la secreción de cloro en células cultivadas obtenidas de pacientes con FQ.

**PATOLOGÍA:** la FQ afecta a muchos órganos que producen secreciones exocrinas (fig. 6-23).

***APARATO RESPIRATORIO: la neumopatía es responsable de gran parte de la morbilidad y la mortalidad que se relacionan con la FQ.*** La lesión más temprana es la obstrucción de los bronquíolos por el moco, con infección secundaria e inflamación de las paredes bronquiolares. Los ciclos recurrentes de obstrucción e infección traen consigo la **bronquiolitis** y la **bronquitis crónicas**, que ganan intensidad a medida que la enfermedad avanza. Las glándulas mucosas bronquiales presentan hipertrofia e hiperplasia, y las vías aéreas se distienden ante la existencia de secreciones espesas y adherentes. Hacia la edad de 10 años es aparente un proceso **bronquiectásico** diseminado, y con frecuencia a edad más temprana. En una fase tardía de la enfermedad, los quistes grandes y los abscesos pulmonares son frecuentes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 272 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





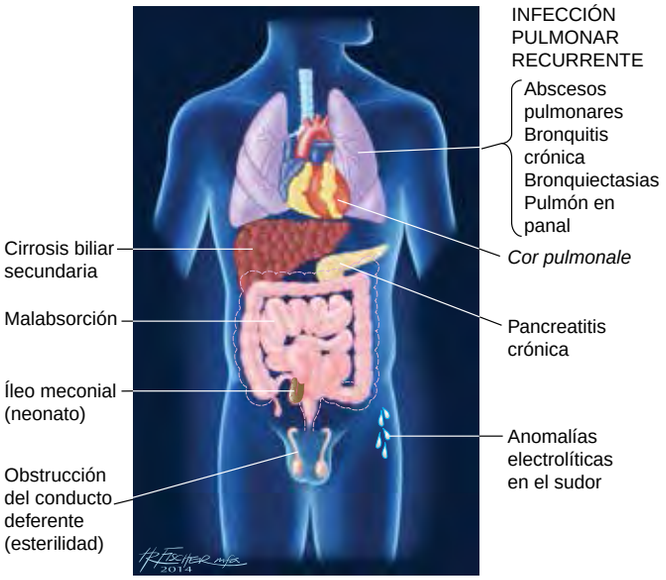



**FIGURA 6-23. Características clínicas de la fibrosis quística.**

***PÁNCREAS:*** la mayor parte de los pacientes (85%) con FQ desarrolla algún tipo de **pancreatitis crónica** y en los casos de larga evolución se pierde la función exocrina del páncreas o es mínima. Las secreciones impactadas en los conductos pancreáticos centrales generan una dilatación secundaria y cambios quísticos en los conductos distales (fig. 6-24). La pancreatitis recurrente causa la pérdida de las células acinares y fibrosis extensa, por lo que el páncreas puede convertirse en un tejido fibroadiposo quístico que contiene islotes de Langerhans. El hallazgo de quistes pancreáticos y la fibrosis condujo a que se acuñara la denominación original fibrosis quística.

***HÍGADO:*** las secreciones mucosas impactadas en el sistema biliar intrahepático obstruyen el flujo biliar en las regiones de drenaje de los conductos afectados, lo que desencadena **cirrosis biliar secundaria** focal, que se identifica en una cuarta parte de los individuos durante la autopsia. Las concreciones impactadas se aprecian en los conductos y los conductillos biliares. Algunas veces (<5%) las lesiones hepáticas, que incluyen a la inflamación portal crónica y a la fibrosis septal, se diseminan en grado suficiente para inducir las manifestaciones clínicas de la cirrosis biliar.

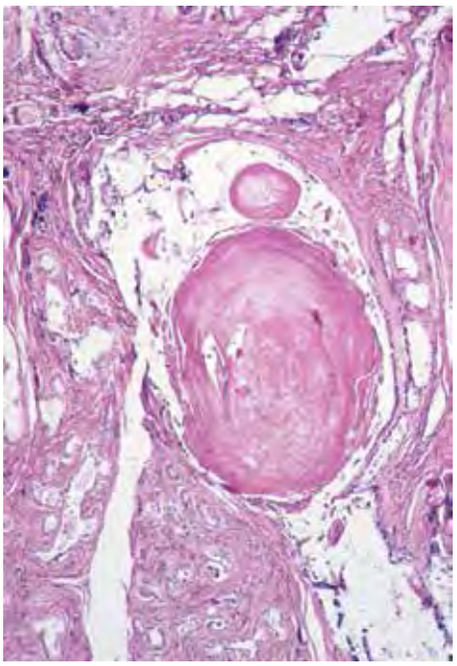


**FIGURA 6-24. Concreción intraductal y atrofia de los ácinos pancreáticos en un paciente con fibrosis quística.**

***TUBO DIGESTIVO:*** poco después del nacimiento, un neonato normal es capaz de excretar el contenido intestinal que se acumuló en el útero (meconio). La lesión intestinal más importante en la FQ es la obstrucción del intestino delgado en el neonato, el íleo meconial, que se debe a la incapacidad para expulsar el meconio en el período posparto inmediato. Esto tiene lugar en un 5-10% de los neonatos con FQ y se ha atribuido a la incapacidad de las secreciones pancreáticas para digerir el meconio, quizá agravada por la viscosidad mayor de las secreciones del intestino delgado.

***APARATO REPRODUCTOR:*** casi todos los hombres con FQ presentan atrofia o fibrosis del sistema de conductos reproductores, lo que incluye los conductos deferentes, el epidídimo y las vesículas seminales. Estas lesiones se deben a la obstrucción luminal que generan las secreciones impactadas en una fase temprana de la vida, incluso intraútero. Así, sólo el 2-3% de los hombres es fértil, y en el resto el semen carece de espermatozoides.

Una minoría de mujeres con FQ es fértil y muchas presentan ciclos anovulatorios como consecuencia de las deficiencias nutricionales y las infecciones crónicas. Por otra parte, el tapón de moco cervical es anormalmente espeso y adherente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***el diagnóstico de la FQ puede establecerse de manera más fiable por medio de la detección de concentraciones altas de electrólitos en el sudor, y mediante estudios genéticos que revelan las mutaciones que causan la enfermedad.*** La disminución de la conductividad al cloro que caracteriza a la FQ da lugar a una incapacidad para reabsorber ese ion en las células de los conductos de las glándulas sudoríparas, y por ende a la acumulación de cloruro de sodio en el sudor. En los niños con FQ se describe un sabor salado, y muchos incluso pueden mostrar cristales de sal sobre la piel tras la sudoración intensa.

Los síntomas pulmonares de la FQ se inician con la tos, que se vuelve productiva y se relaciona con la excreción de grandes cantidades de esputo adherente y purulento. Los cuadros repetidos de bronquitis infecciosa y bronconeumonía se hacen cada vez más frecuentes y con el tiempo se desarrolla disnea. La insuficiencia respiratoria y las complicaciones cardíacas de la hipertensión pulmonar *(cor pulmonale)* son secuelas tardías.

Los microorganismos que infectan con más frecuencia el aparato respiratorio en la FQ son *Staphylococcus y Pseudomonas* spp. A medida que la enfermedad avanza, *Pseudomonas* podría ser el único microorganismo que se cultive a partir del pulmón. ***De hecho, la recuperación de* Pseudomonas *spp., en particular de cepas mucoides, de los pulmones de un niño con neumopatía crónica resulta casi diagnóstica de FQ.*** La infección por *Burkholderia cepacia* se asocia al **síndrome cepacia,** una infección pulmonar muy grave con resistencia intensa a los antibióticos y con frecuencia mortal.

La insuficiencia de la secreción exocrina del páncreas provoca la malabsorción de grasas y proteínas, lo que da lugar a heces con olor fétido (esteatorrea), a deficiencias nutricionales y al retraso del crecimiento. El drenaje postural de las vías aéreas, la antibioticoterapia y la administración de complementos de enzimas pancreáticas son la base del tratamiento. El diagnóstico prenatal molecular de la FQ es ahora preciso en el 95% de los casos.

En 1959, los niños con FQ en EE.UU. rara vez sobrevivían más de 1 año. Con la mejora en los tratamientos, la expectativa de vida ha aumentado a 40 años.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 273 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



## Las enfermedades por depósito lisosómico son deficiencias enzimáticas que causan la acumulación anormal de sustancias dentro de los lisosomas

Los lisosomas son colecciones de enzimas hidrolíticas unidas a una membrana que se utilizan para la digestión intracelular controlada de macromoléculas (v. cap. 1). Las enzimas lisosómicas se denominan hidrolasas ácidas, ya que sus actividades óptimas se alcanzan con un pH ácido (pH, 3,5-5,5). Este entorno se mantiene por la acción de una bomba de protones que depende del ATP y se ubica en la membrana del lisosoma. Estas enzimas degradan casi todos los tipos de macromoléculas biológicas, que incluyen lípidos, glucoproteínas y mucopolisacáridos. Las macromoléculas extracelulares que se incorporan mediante endocitosis o fagocitosis, así como los constituyentes intracelulares que se sujetan a autofagia, se digieren en los lisosomas hasta obtener sus componentes básicos. Los productos terminales pueden transportarse a través de las membranas lisosómicas hacia el citosol, donde se reutilizan para la síntesis de macromoléculas nuevas.

***Virtualmente, todas las enfermedades de almacenamiento lisosómico están causadas por mutaciones en los genes de las hidrolasas lisosómicas.*** Las hidrolasas ácidas pueden ser nucleasas, proteasas, glucosidasas, lipasas, fosfatasas, sulfatasas y fosfolipasas; que comprenden 50 o más enzimas lisosómicas de degradación. La deficiencia en una de estas hidrolasas ácidas puede evitar el catabolismo normal de los sustratos macromoleculares de esa enzima. En consecuencia, los sustratos no digeridos se acumulan en los lisosomas y los congestionan, expandiendo el compartimento lisosómico de la célula. La distensión lisosómica resultante altera otras actividades celulares críticas, particularmente en el cerebro y el corazón, y puede conducir a una función celular deficiente o la muerte celular.

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico se clasifican en función del material que se retiene en los lisosomas. Así, cuando los sustratos acumulados son esfingolípidos, se trata de **esfingolipidosis.** El almacenamiento de mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos) desencadena las **mucopolisacaridosis.** Se conocen más de 50 enfermedades por almacenamiento lisosómico, pero este análisis se limita a las más importantes.

Las esfingolipidosis son enfermedades por almacenamiento lisosómico, en las cuales se acumulan los lípidos que derivan del recambio de las membranas celulares obsoletas. Cerebrósidos, gangliósidos, esfingomielina y sulfátidos son componentes esfingolípidos de las membranas en distintas células. Estas sustancias se degradan dentro de los lisosomas por vías complejas, para obtener esfingosina y ácidos grasos (fig. 6-25). Las deficiencias de muchas de las hidrolasas ácidas que median los casos específicos en estas vías conducen a la acumulación de sustratos intermedios no digeridos en los lisosomas y, por lo tanto, un trastorno metabólico.

### Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher se caracteriza por la acumulación de glucosilceramida, en especial en los lisosomas de los macrófagos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la enzima anormal es la glucocerebrosidasa, una glucosidasa β ácida lisosómica. La deficiencia de la enzima puede seguirse hasta distintas mutaciones de una sola base en el gen de la glucosidasa β, en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21). Cada uno de los tres tipos clínicos de la enfermedad (v. más adelante) exhibe mutaciones heterogéneas en el gen de la glucosidasa β, aunque la base molecular de las diferencias fenotípicas aún debe definirse con precisión.

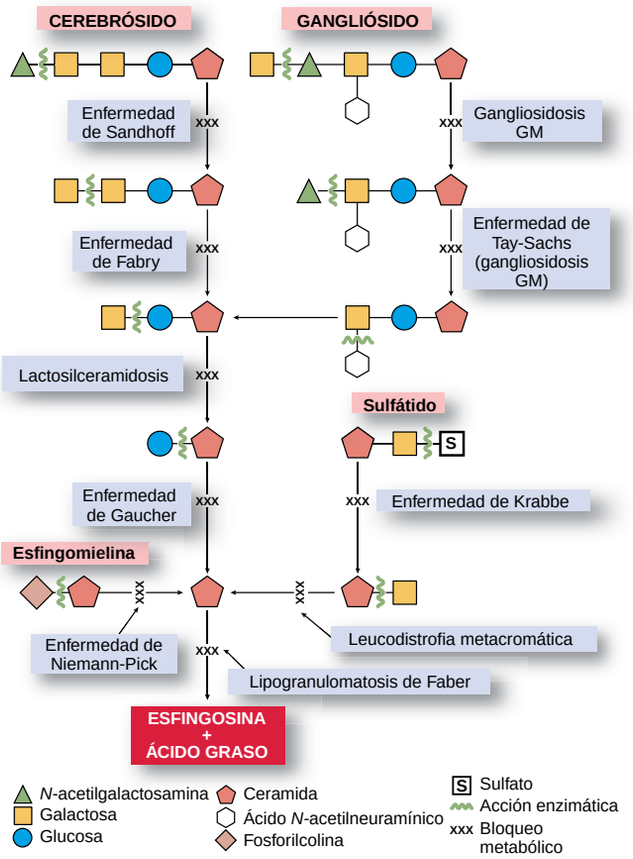



**FIGURA 6-25. Alteraciones del metabolismo de los lípidos en distintas esfingolipidosis.**

La glucosilceramida que se acumula en las células de Gaucher del bazo, el hígado, la médula ósea y los nódulos linfáticos deriva sobre todo del catabolismo de las membranas de los leucocitos senescentes, que son ricos en cerebrósidos. Cuando la degradación de la membrana se bloquea ante la carencia de la glucocerebrosidasa, se acumula el metabolito intermedio, la glucosilceramida. Se cree que la glucosilceramida de las células de Gaucher en el cerebro se origina a partir del recambio de los gangliósidos de la membrana plasmática de las células en el SNC.

**PATOLOGÍA:** el marco de referencia de este trastorno lo constituyen las **células de Gaucher,** macrófagos cargados de lípidos que se observan de forma característica en la pulpa roja del bazo, los sinusoides hepáticos, los nódulos linfáticos, los pulmones y la médula ósea, aunque pueden identificarse en casi cualquier órgano. Estas células derivan de los macrófagos residentes en los órganos respectivos (p. ej., las células de Kupffer en el hígado y los macrófagos alveolares en el pulmón). En las variantes infrecuentes de la enfermedad de Gaucher en que existe afectación del SNC, las células de Gaucher se originan a partir de las células periadventicias en los espacios de Virchow-Robin.

Las células de Gaucher son grandes (20-100 µm), con núcleos excéntricos y un citoplasma claro (fig. 6-26) que tienen un aspecto fibrilar característico, que se ha comparado con «papel de baño arrugado» y que capta con intensidad la tinción con ácido peryódico de Schiff. El material se encuentra almacenado dentro de lisosomas ingurgitados, y su apariencia es la de estructuras tubulares dispuestas en capas paralelas.

***La esplenomegalia es casi universal en la enfermedad de Gaucher.*** En la variante del adulto, la esplenomegalia puede ser masiva y el bazo pesar hasta 10 kg. La superficie del corte del bazo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 274 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





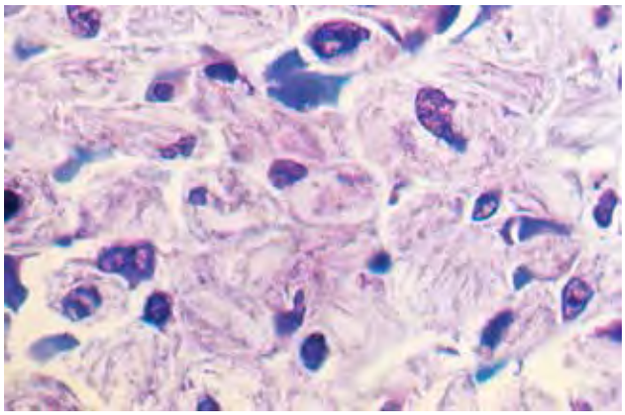


**FIGURA 6-26. El bazo en la enfermedad de Gaucher.** Las células de Gaucher típicas cuentan con un citoplasma espumoso y con núcleos de ubicación excéntrica.

afectado se aprecia firme y pálida y con frecuencia aloja infartos bien delimitados. La pulpa roja contiene infiltrados nodulares y difusos de células de Gaucher, así como fibrosis moderada.

El hígado suele presentar aumento del volumen por la existencia de células de Gaucher en los sinusoides, pero los hepatocitos no se ven afectados. En los casos graves puede desarrollarse a continuación fibrosis hepática e incluso cirrosis. La afectación de la médula ósea es variable, pero da origen a anomalías radiológicas en el 50-75 % de los casos.

Las células de Gaucher pueden localizarse también en muchos otros órganos, entre los que se encuentran los nódulos linfáticos, los pulmones, las glándulas endocrinas, la piel, el tubo digestivo y los riñones, aunque los síntomas que derivan de estos órganos son infrecuentes.

En la variante infantil (neuronopática) de la enfermedad de Gaucher, estas células también se han encontrado en el parénquima, donde podrían estimular la gliosis y la formación de nódulos microgliales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad de Gaucher se clasifica en tres variantes diferentes, en función de la edad de inicio y el grado de afectación neurológica.

- **Tipo 1 (crónica, no neuronopática):** esta variante es la más frecuente de todas las enfermedades por almacenamiento lisosómico. Se presenta en 1 de cada 40 000-60 000 en la población general y en 1 de cada 500-800 personas con ascendencia judía ashkenazí. La edad de inicio es muy variable; en algunos casos, se diagnostica durante el período neonatal y, en otros, a los 70 años de edad. Asimismo, la gravedad de las manifestaciones clínicas varía en gran medida. La mayor parte de los casos se diagnostica en los adultos, los cuales manifiestan en un principio esplenomegalia indolora y complicaciones por hiperesplenismo (p. ej., anemia, leucopenia y trombocitopenia). La hepatomegalia es frecuente, pero la hepatopatía clínica no lo es. La afectación ósea, que se manifiesta como dolor y fracturas patológicas, puede causar discapacidad con intensidad suficiente como para confinar al paciente a una silla de ruedas.

  La esperanza de vida en la mayor parte de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 es normal, y en la actualidad la afección se trata mediante la administración intravenosa de cerebrosidasa ácida de glucosa modificada, aunque su coste muy elevado limita su uso. El trasplante de médula ósea también es efectivo, pero se utiliza en pocas ocasiones por los riesgos que implica. El diagnóstico prenatal se basa en la actividad de glucosidasa β en las vellosidades coriónicas o en el líquido amniótico. Las pruebas de ADN prenatal no están disponibles habitualmente. Debido a que existen numerosas mutaciones, a veces es necesaria la secuenciación del gen afectado para confirmar el diagnóstico.
- **Tipo 2 (neuronopática aguda):** la enfermedad de Gaucher tipo 2 es rara y muy distinta de la de tipo 1 en cuanto a la edad de inicio y sus manifestaciones clínicas. Suele presentarse a los 3 meses de edad, con hepatoesplenomegalia, y no muestra predilección por una raza determinada. A los pocos meses, los lactantes desarrollan signos neurológicos, con una tríada clásica de trismo, estrabismo y flexión dorsal del cuello. A esto sigue un deterioro neurológico rápido. La mayor parte de los pacientes muere a la edad de 3 años.
- **Tipo 3 (neuronopática subaguda):** esta variante también es rara, y combina características de los tipos 1 y 2. El deterioro neurológico comienza de forma más tardía que en la tipo 2 y evoluciona con más lentitud, y la mayoría viven hasta los 30 años de edad.

### Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis $GM_2$ tipo 1)

***La enfermedad de Tay-Sachs es una variante infantil catastrófica de un grupo de enfermedades por almacenamiento lisosómico que se conoce como gangliosidosis $GM_2$, en las que este ganglíosido se deposita en las neuronas del SNC por efecto de un fallo para su degradación lisosómica.*** La asociación entre una «mancha rojo cereza» en la retina y el retraso mental profundo y del desarrollo físico fue señalada por vez primera en 1881 por Warren Tay, un oftalmólogo inglés. Quince años más tarde, Bernard Sachs, un neurólogo estadounidense, describió las características histológicas del trastorno, y acuñó el término «idiotez familiar amaurótica (con ceguera)». La enfermedad de Tay-Sachs se transmite como un rasgo autosómico recesivo y se observa en especial en judíos askenazíes, entre los cuales la tasa de incidencia es de 1 por cada 30, y la condición homocigótica se observa en 1 de cada 4 000 nacidos vivos. En contraste, la incidencia en poblaciones estadounidenses de origen distinto al judío es menor de uno por cada 100 000. La enfermedad de Tay-Sachs está causada por una mutación genética en el gen de la hexosaminidasa A (HEXA) en el cromosoma (humano) 15. Se han reportado numerosas mutaciones en HEXA con una frecuencia importante en poblaciones específicas. La frecuencia de portadores en los canadienses franceses es similar a la de los judíos ashkenazíes, pero las mutaciones son diferentes. De manera interesante, los cajunes del sur de Louisiana son portadores de la mutación que se observa con mayor frecuencia en los judíos ashkenazíes, que se remonta a una pareja fundadora del s. XVIII en Francia. En la actualidad, los programas de detección de heterocigosis entre judíos askenazíes redujeron un 90 % la incidencia de la enfermedad. Otras gangliosidosis GM2 son extremadamente raras.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los gangliósidos son glucoesfingolípidos que contienen una ceramida y una cadena oligosacárida con ácido *N*-acetilneuramínico (fig. 6-25). Se ubican en la capa externa de la membrana plasmática en las células animales, en particular en las neuronas cerebrales.

El catabolismo lisosómico de uno de los 12 gangliósidos conocidos en el cerebro, el ganglíosido $GM_2$, tiene lugar gracias a la actividad de las hexosaminidasas β (A y B), que cuentan con subunidades α y β, y que requieren de la proteína activadora $GM_2$. La deficiencia de cualquiera de estos componentes desencadena la enfermedad clínica.

La enfermedad de Tay-Sachs (también conocida como deficiencia de subunidad α de la hexosaminidasa) deriva de alrededor de 50 mutaciones distintas en el gen que se ubica en el locus 15q23-24 y que codifica la subunidad α de la hexosaminidasa A, lo que trae consigo un defecto de la síntesis de esta enzima. Una inserción de cuatro nucleótidos en el exón 11 se encuentra en

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 275 11/10/16 13:46

booksmedicos.org

**FIGURA 6-27. Enfermedad de Tay-Sachs.** El citoplasma neuronal contiene lisosomas llenos de membranas arremolinadas.

más de dos tercios de los portadores judíos askenazíes (es decir, en alrededor del 2% de esa población). Las subunidades β se sintetizan con normalidad, y se unen para constituir el dímero que se conoce como hexosaminidasa B, cuyas concentraciones son normales o incluso tienen aumento en la enfermedad de Tay-Sachs.

La **enfermedad de Sandhoff** se debe a una mutación del gen de la subunidad β en el cromosoma 5 y desencadena deficiencias tanto de la hexosaminidasa A como de la B.

Una tercera variante poco frecuente deriva de un defecto en la síntesis de la proteína activadora del $GM_2$ (cromosoma 5), con actividad normal de las hexosaminidasas.

**PATOLOGÍA:** el gangliósido $GM_2$ no se acumula en los lisosomas de todos los órganos en la enfermedad de Tay-Sachs, y el fenómeno es más prominente en las neuronas cerebrales y en las células de la retina. El volumen cerebral varía según el tiempo de supervivencia de los lactantes afectados. En los casos tempranos existe atrofia cerebral intensa, pero el peso del órgano puede incluso duplicarse en los pacientes que sobreviven más de 1 año. Las neuronas presentan distensión intensa con lípidos almacenados. En la microscopía electrónica las neuronas se observan repletas de «cuerpos citoplasmáticos membranosos», compuestos por torbellinos concéntricos de estructuras laminares (fig. 6-27). Al tiempo que la enfermedad avanza, las neuronas degeneran y los macrófagos cargados de lípidos se hacen evidentes en la materia gris cortical. Finalmente, la gliosis se vuelve prominente y se pierden la mielina y los axones en la materia blanca. Los cambios patológicos en otras variedades de gangliosidosis $GM_2$ son similares a los de la enfermedad de Tay-Sachs, aunque suelen mostrar menos gravedad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad de Tay-Sachs se manifiesta a los 6-10 meses de edad, con debilidad progresiva, hipotonía y disminución de la atención. A continuación aparecen con rapidez deterioro motor y mental, con frecuencia de manera simultánea a convulsiones generalizadas. La visión se altera en gran medida. La afectación de las células ganglionares de la retina se detecta mediante oftalmoscopia, como una **mancha rojo cereza** en la mácula. Esta característica se debe a la palidez de las células afectadas, que hace resaltar los vasos sanguíneos que subyacen en el centro de la fóvea. La mayor parte de los niños con enfermedad de Tay-Sachs mueren antes de los 4 años de edad.

### Enfermedad de Niemann-Pick

La enfermedad de Niemann-Pick (ENP) es una forma de esfingolipidosis que implica el catabolismo alterado de los esfingolípidos de la membrana celular. Los lisosomas de los macrófagos almacenan **esfingomielina** en muchas células, especialmente en el hígado y el cerebro. Existen muchas variantes de la ENP; los tipos A y B son causados por mutaciones en el gen *SMPD1,* que codifica a la enzima esfingomielinasa ácida; el tipo C está causado por mutaciones en los genes *NPC1* y *NPC2,* que codifican a las proteínas transportadoras de lípidos.

La ENP tipo A inicia en la lactancia, con hepatoesplenomegalia y neurodegeneración progresiva. La muerte ocurre a los 3 años de edad. La ENP tipo B es más variable, con hepatoesplenomegalia, sintomatología neurológica mínima y supervivencia hasta la edad adulta. La ENP tipo C es bioquímica, genética y clínicamente diferente de la ENP de tipo A y B.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la incidencia de ENP de tipo A es de 1 en 40 000 entre los judíos ashkenazíes. En las demás poblaciones, la ENP de tipo A y B ocurre en 1 de cada 250 000 personas. Para el tipo C, la incidencia es de 1 en 100 000. Por lo tanto, la incidencia total para todos los tipos es de 1 en 100 000 en la población general.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la esfingomielina es un fosfolípido de membrana compuesto de fosforilcolina, esfingosina (un alcohol amino de cadena larga) y un ácido graso (fig. 6-25). Es especialmente abundante en las vainas de mielina de los axones nerviosos. Constituye cerca del 14% de todos los fosfolípidos del hígado, el bazo y el cerebro. El defecto metabólico de la ENP depende de 12 mutaciones distintas en el gen de la **esfingomielinasa** (11p15.1-15.4), la enzima lisosómica que hidroliza a la esfingomielina en ceramida y fosforilcolina. En los tipos A y B, esta enzima está completa o parcialmente ausente. En el tipo C, el producto proteico del gen principal mutado *NPC1* no es una enzima, pero parece funcionar como un transportador en el sistema lisosómico-endosómico, que transporta moléculas grandes insolubles al agua a través de la célula. La estructura de la proteína codificada por el gen *NPC2* se parece más a una enzima pero parece cooperar con la proteína NPC1 para transportar moléculas en la célula. La alteración de este sistema de transporte hace que el colesterol y los glucolípidos se acumulen en los lisosomas.

**PATOLOGÍA:** la célula de almacenamiento característica en la ENP es la célula espumosa, es decir, un macrófago con aumento de tamaño (20-90 µm) en el que el citoplasma se encuentra distendido por vacuolas uniformes que contienen esfingomielina y colesterol. En la microscopía electrónica se observan remolinos de estructuras laminares con disposición concéntrica que distienden los lisosomas.

Las células espumosas son en particular abundantes en el bazo, los nódulos linfáticos y la médula ósea, pero también se encuentran en el hígado, los pulmones y el tubo digestivo. El bazo muestra hipertrofia, con frecuencia masiva, y las células espumosas presentan distribución difusa en toda la pulpa roja. Se localizan nódulos linfáticos distendidos por células espumosas en muchos lugares. Los tejidos hematopoyéticos en la médula ósea pueden encontrarse desplazados por agregados de células espumosas. El hígado crece por efecto de la esfingomielina y el colesterol acumulados dentro de los lisosomas, tanto en las células de Kupffer como en los hepatocitos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 276 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





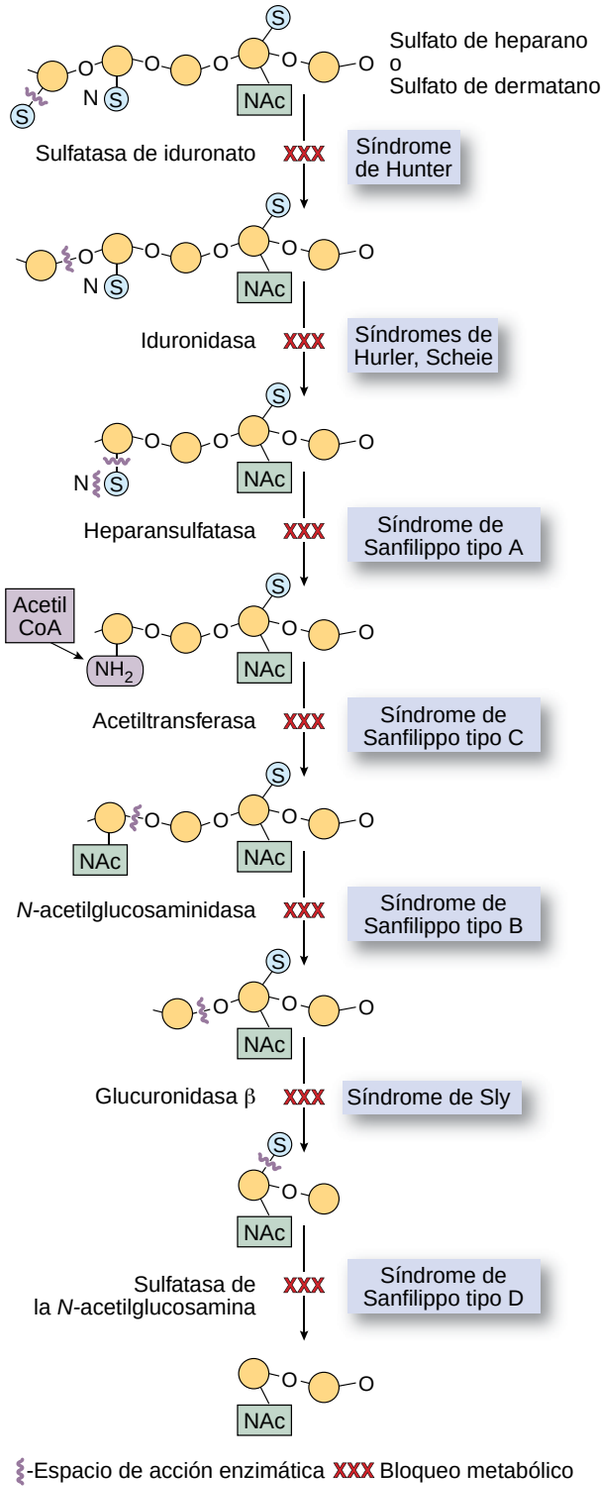



**FIGURA 6-28. Bloqueos metabólicos en las distintas mucopolisacaridosis que afectan la degradación del sulfato de heparano y el sulfato de dermatano.** Acetil CoA, acetilcoenzima A; Nac, entidad *N*-acetil.

El cerebro es el órgano más importante con afectación en la ENP tipo A y el daño neurológico es la causa habitual de muerte. En el momento de la autopsia el cerebro se encuentra atrofiado y en los casos graves puede tener la mitad del peso normal. Las neuronas se aprecian distendidas por vacuolas que contienen los mismos lípidos acumulados que se identifican en el resto del organismo. En los casos avanzados la pérdida neuronal es grave y podría acompañarse de desmielinización. La mitad de los niños afectados por la enfermedad tipo A presentan manchas rojo cereza retinianas, como en la enfermedad de Tay-Sachs.

**TABLA 6-8**
**MUCOPOLISACARIDOSIS**

| Tipo | Epónimo | Ubicación del gen | Características clínicas |
|---|---|---|---|
| I H | Hurler | 4p16.3 | Visceromegalia, lesiones cardíacas, disostosis múltiple, opacificación corneal, muerte durante la niñez |
| I S | Scheie | 4p16.3 | Rigidez articular, opacificación corneal inteligencia normal, longevidad |
| II | Hunter | X | Visceromegalia, disostosis múltiple, retraso mental, muerte temprana a los 15 años |
| III | Sanfilippo | 12q14 | Retraso mental |
| IV | Morquio | 16q24 | Deformidades óseas, opacificación corneal |
| V | Obsolete | — | — |
| VI | Maroteaux Lamy | 5q13-14 | Disostosis múltiple, opacificación corneal, muerte durante la segunda década de vida |
| VII | Sly | 7q21.1-22 | Hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple |

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la ENP tipo A se manifiesta en una fase temprana de la lactancia, con hepatoesplenomegalia franca y retraso psicomotor. Las funciones motora e intelectual se pierden con el transcurso del tiempo y de manera característica los niños mueren antes de los 3 años de edad. La mayoría de los pacientes tipo B manifiestan durante la niñez hepatoesplenomegalia marcada. La infiltración pulmonar por macrófagos cargados de esfingomielina compromete con la función respiratoria. Sin embargo, estos individuos muestran sintomatología neurológica escasa y pueden sobrevivir muchos años. La enfermedad neurológica progresiva es el sello característico de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y causa discapacidad y muerte prematura en todos los casos después de la niñez temprana.

### Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades por almacenamiento lisosómico en las que se acumulan **glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos)** en muchos órganos. Todas corresponden a rasgos que se transmiten con un patrón autosómico recesivo, excepto por el síndrome de Hunter, que es recesivo ligado al cromosoma X. Estas afecciones raras se deben a la deficiencia de cualquiera de las 10 enzimas lisosómicas que catabolizan los glucosaminoglucanos (fig. 6-28). Se describen seis fenotipos anormales, cada uno de los cuales varía según la deficiencia enzimática específica (tabla 6-8).

**PATOGENIA MOLECULAR:** los glucosaminoglucanos son polímeros grandes de unidades disacáridas repetidas que contienen *N*-acetilhexosamina y una hexosa o ácido hexurónico. Cualquiera de estos disacáridos puede mostrar sulfatación. Los glucosaminoglucanos acumulados (sulfato de dermatano, sulfato de heparano, sulfato de queratano y sulfato de condroitina) en la mucopolisacaridosis derivan de la degradación de proteoglucanos, que son

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 277 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



componentes importantes de la matriz extracelular. Los glucosaminoglucanos se degradan de manera escalonada, mediante la eliminación de residuos de azúcar o grupos sulfato. Así, una deficiencia de cualquiera de las glucosidasas o sulfatasas tiene como consecuencia la acumulación de glucosaminoglucanos con degradación incompleta. Un caso especial es la deficiencia de *N*-acetiltransferasa, que desencadena el depósito de sulfato de heparano en la enfermedad de Sanfilippo tipo C.

**PATOLOGÍA:** aunque la gravedad y la localización de las lesiones en la mucopolisacaridosis varían de acuerdo con la deficiencia enzimática específica, casi todos estos síndromes comparten algunas características comunes. Los glucosaminoglucanos con degradación incompleta tienden a acumularse en las células del tejido conjuntivo, los fagocitos mononucleares (que incluyen a las células de Kupffer), las células endoteliales, las neuronas y los hepatocitos. Las células afectadas se distienden, y la existencia de metacromasia confirma la presencia de glucosaminoglucanos. La microscopía electrónica revela muchos lisosomas con aumento de tamaño, que contienen material granuloso o con franjas. Las lesiones más importantes afectan al SNC, al esqueleto y al corazón; no obstante, son habituales la hepatoesplenomegalia y la opacidad de la córnea.

- En un principio, en el **SNC** sólo se acumulan glucosaminoglucanos, pero al tiempo que la enfermedad avanza se presenta una pérdida extensa de neuronas y una gliosis creciente, que desencadenan atrofia cortical. La hidrocefalia comunicante es frecuente y se debe a la afectación meníngea.
- Las **deformidades esqueléticas** derivan de la acumulación de glucosaminoglucanos en los condrocitos, proceso que con el tiempo interfiere con la osificación endocondral normal. Los focos anómalos de hueso osteoide y trabeculado son comunes en el esqueleto deformado.
- Las **lesiones cardíacas** son muchas veces graves, con engrosamiento y distorsión de las válvulas, las cuerdas tendinosas y el endocardio. Las arterias coronarias con frecuencia se estrechan por el engrosamiento de la íntima, que deriva de los depósitos de glucosaminoglucanos en las células del músculo liso.
- La **hepatoesplenomegalia** es secundaria a la distensión de las células de Kupffer y los hepatocitos, así como a la acumulación de macrófagos encargados de glucosaminoglucanos en el bazo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el **síndrome de Hurler** (mucopolisacaridosis IH) es la variante clínica más grave de entre las mucopolisacaridosis y el prototipo de estos síndromes. La deficiencia de α-L iduronidasa (IDUA) causa la acumulación de sulfato de heparano y sulfato de dermatano en varios tejidos (fig. 6-28). Los padres de los niños afectados tienen un alelo mutante de IDUA, en 4p16.3 en el cromosoma 4. Las características clínicas de las otras variedades de mucopolisacaridosis se resumen en la tabla 6-8. Los síntomas del síndrome de Hurler aparecen entre los 6 meses y los 2 años de edad. Los niños muestran típicamente deformidades óseas, **hepatoesplenomegalia,** facies característica y rigidez articular. La combinación de rasgos faciales toscos y enanismo recuerda a las gárgolas que decoran las catedrales góticas y explica el uso del término antiguo **gargolismo** para hacer referencia a este síndrome.

Los niños con síndrome de Hurler sufren retraso del desarrollo, pérdida auditiva, opacidad de la córnea y deterioro mental progresivo. El incremento de la presión intracraneal, secundario a la hidrocefalia comunicante, puede constituir un problema. La mayor parte de los pacientes muere por infecciones pulmonares recurrentes, así como por complicaciones cardíacas antes de llegar a los 10 años de edad.

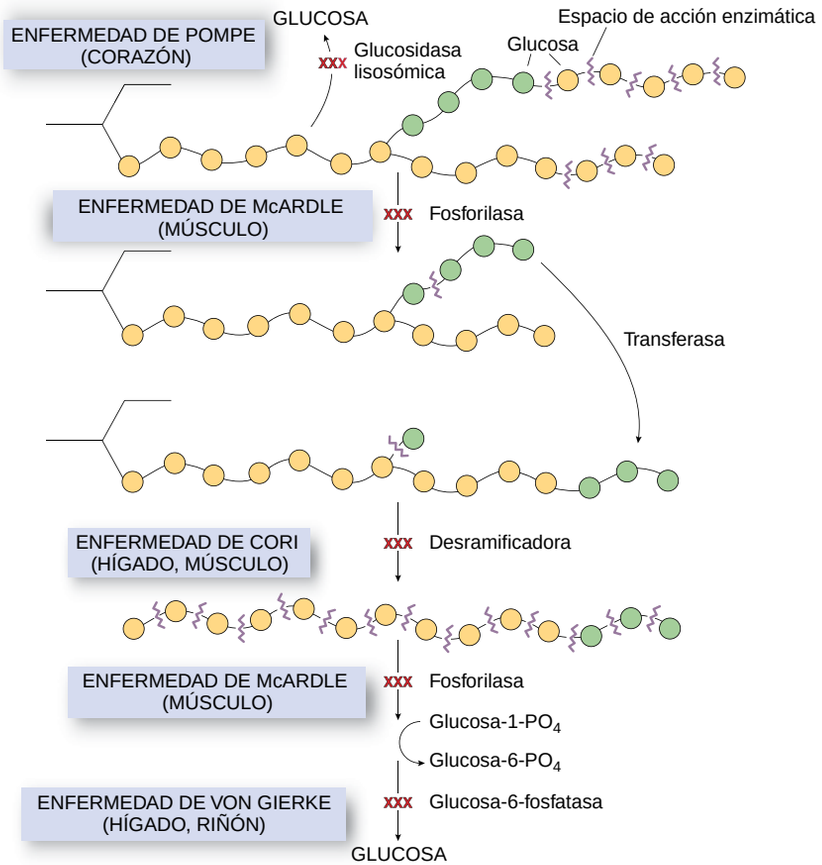



**FIGURA 6-29. Secuencia catabólica del glucógeno y las enzimas deficientes en las distintas glucogenosis.** El glucógeno es un polímero ramificado de cadena larga formado por residuos de glucosa, que se conectan por medio de enlaces α-1,4, excepto en sus puntos de ramificación, donde existe un enlace α-1,6. La fosforilasa hidroliza los enlaces α-1,4 hasta el punto de que se ubica a tres residuos de glucosa de distancia de un azúcar con enlace α-1,6. Estos tres enlaces de glucosa se transfieren a la cadena que se enlaza mediante uniones α-1,4, gracias a la actividad de la enzima ramificadora amilo-1,6-glucosidasa, que tiene dos funciones. De manera sucesiva la misma enzima elimina el azúcar con enlace α-1,6 en el punto de ramificación original. Esto permite la obtención de una cadena lineal con enlaces α-1,4, a que es degradada por la fosforilasa a glucosa-1-fosfato. Tras la conversión en glucosa-6-fosfato, se libera glucosa mediante la acción de la glucosa-6-fosfatasa. Una porción escasa de glucógeno se degrada en su totalidad dentro de los lisosomas, por la acción de la glucosidasa α ácida. Las x en rojo señalan los bloqueos metabólicos y se asocian con la enfermedad por depósito de glucógeno.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 278 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





Es posible establecer el diagnóstico prenatal en todas las mucopolisacaridosis, y se lleva a cabo de forma rutinaria para los síndromes de Hurler y Hunter. El tratamiento con reemplazo enzimático y el trasplante de médula ósea pueden reducir los síntomas que no son neurológicos y el dolor.

### Glucogenosis (enfermedades por almacenamiento de glucógeno)

**PATOGENIA MOLECULAR:** las glucogenosis son un grupo de por lo menos 14 trastornos hereditarios que se caracterizan por la acumulación de glucógeno, sobre todo en el hígado, el músculo esquelético y el corazón. Cada entidad refleja la deficiencia de una de las enzimas que participan en el metabolismo del glucógeno (fig. 6-29). Excepto por la deficiencia de fosforilasa cinasa, que se encuentra ligada al cromosoma X, todos los trastornos por almacenamiento de glucógeno constituyen rasgos autosómicos recesivos. En EE.UU. se presenta en uno de cada 20 000-25 000 nacimientos.

El glucógeno es un polímero de glucosa grande (20 000-30 000 unidades de glucosa por molécula), que se almacena en la mayoría de las células para constituir una fuente directa de energía durante el ayuno. El hígado y el músculo son en especial ricos en glucógeno. El hígado almacena glucógeno no para uso propio, sino más bien para permitir una provisión rápida de glucosa a la sangre, en particular con el objetivo de beneficiar al cerebro. Por contra, el glucógeno en el músculo esquelético se utiliza como combustible local cuando se reduce la provisión de oxígeno o glucosa. El glucógeno se sintetiza y degrada mediante la acción de distintas enzimas y la deficiencia de cualquiera de estas conduce a la acumulación de glucógeno. La relevancia que tiene el trastorno en cada órgano varía según el defecto enzimático específico. En algunos casos predomina la afectación del hígado, mientras que en otros tiene lugar sobre todo disfunción de los músculos cardíaco o esquelético. Los síntomas de una glucogenosis pueden corresponder ya sea a la acumulación del glucógeno mismo (enfermedad de Pompe, enfermedad de Andersen) o a la carencia de glucosa, que suele obtenerse mediante la degradación del glucógeno (enfermedad de Von Gierke, enfermedad de McArdle). Aquí se analizan tan sólo algunos ejemplos representativos de las glucogenosis conocidas.

***ENFERMEDAD DE VON GIERKE (GLUCOGENESIS TIPO IA):*** en la enfermedad de Von Gierke hay carencia de glucosa-6-fosfatasa. El glucógeno se acumula en el hígado y los síntomas corresponden a la incapacidad de ese órgano para convertir el glucógeno en glucosa, lo que desencadena hepatomegalia e hipoglucemia. El trastorno suele manifestarse durante la lactancia o en una fase temprana de la niñez. Con frecuencia, hay interferencia con el crecimiento, pero con el tratamiento el desarrollo mental y la longevidad suelen tener buen pronóstico.

***ENFERMEDAD DE POMPE (GLUCOGENESIS TIPO II):*** es una enfermedad por almacenamiento lisosómico que afecta a casi todos los órganos y desencadena la muerte por insuficiencia cardíaca antes de los 2 años de edad. Las variantes juvenil y del adulto son menos frecuentes, y tienen un pronóstico mejor. La incidencia de la enfermedad es 1 en 140 000 para niños con glucogenosis tipo II y 1 de 60 000 para adultos con glucogenosis tipo II. Normalmente, una fracción pequeña del glucógeno del citoplasma se degrada dentro de los lisosomas tras la secuencia autofágica. La glucogenosis tipo II está causada por una mutación en el gen de la enzima lisosómica maltasa ácida/glucosidasa ácida α (GAA), localizada en el brazo largo del cromosoma 17 en 17q25.2-q25.3. Se conduce a la acumulación inexorable de glucógeno no degradado en lisosomas de muchas células diferentes. Los pacientes no desarrollan hipoglucemia, porque las vías metabólicas citoplasmáticas para la síntesis del glucógeno y su degradación se mantienen intactas.

Sin la terapia de reemplazo enzimático, los corazones de los niños con enfermedad de Pompe de inicio en la niñez se vuelven más gruesos y grandes de forma progresiva. Estos niños mueren antes del año de edad por insuficiencia cardiorrespiratoria o infección respiratoria. Para las personas con enfermedad de Pompe de inicio tardío, el pronóstico depende de la edad de inicio. En general, cuanto más tardía es la edad de inicio, la enfermedad progresa más lentamente. En última instancia, el pronóstico depende del grado del compromiso en los músculos respiratorios.

***ENFERMEDAD DE ANDERSEN (GLUCOGENESIS TIPO IV):*** la enfermedad de Andersen es un trastorno muy raro en el cual hay ausencia de la enzima ramificadora (transferasa de amiloglucanos) (3p12), que suele crear puntos de ramificación en las moléculas normales de glucógeno. La ausencia de la enzima ramificadora desencadena la formación y la acumulación de una estructura anómala y tóxica del glucógeno, la **amilopectina.** Este material similar al almidón se deposita en particular en el hígado, pero también en el corazón, los músculos y el sistema nervioso. Los niños con esta enfermedad mueren normalmente entre los 2 y 4 años de edad por **cirrosis hepática.** El trasplante hepático tiene efecto curativo. Después del trasplante, los depósitos de amilopectina en el corazón y otros sitios ajenos al hígado se reducen en gran medida, aunque se desconoce el mecanismo por el que tiene lugar este fenómeno.

***ENFERMEDAD DE McARDLE (GLUCOGENESIS TIPO V):*** en la enfermedad de McArdle el glucógeno se acumula en los músculos esqueléticos ante la carencia de fosforilasa muscular, enzima que libera glucosa-1-fosfato a partir del glucógeno. Existen dos formas autosómico recesivas de la enfermedad, al principio de la niñez y en la vida adulta. El gen de la miofosforilasa, *PYGM* (el gen de tipo muscular de la glucógeno fosforilasa), se localiza en el cromosoma 11q13. Se han implicado casi 100 mutaciones diferentes, que varían entre los diferentes grupos étnicos. Los síntomas suelen aparecer durante la adolescencia o los primeros años de la edad adulta y consisten en calambres musculares y espasmos durante el ejercicio, así como en ocasiones miocitólisis y mioglobinuria. El ejercicio aerobio y las dietas altas en proteínas han sido tratamientos efectivos en algunos pacientes.

### Cistinosis

La cistinosis es una enfermedad por almacenamiento lisosómico que afecta a 1 de cada 100 000-200 000 nacidos vivos en la cual la cistina cristalina se acumula en los lisosomas. Hay carencia de **cistinosina,** un transportador transmembrana de la cistina. El gen afectado se encuentra en el locus 17p13. Se caracteriza por el síndrome renal de Fanconi (polidipsia, excreción de grandes volúmenes de orina diluida, deshidratación, desequilibrio electrolítico, retraso del crecimiento y raquitismo), a partir de los

**TABLA 6-9**

**TRASTORNOS HEREDITARIOS REPRESENTATIVOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS**

| |
|---|
| Fenilcetonuria (hiperfenilalaninemia) |
| Tirosinemia |
| Histidinemia |
| Deficiencia de transcarbamilasa de la ornitina (intoxicación por amoníaco) |
| Deficiencia de sintetasa del carbamilfosfato (intoxicación por amoníaco) |
| Enfermedad del jarabe de arce (cetoaciduria de cadena ramificada) |
| Deficiencia de arginasa |
| Deficiencia de ácido arginosuccínico sintetasa (acumulación de citrulina) |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 279 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



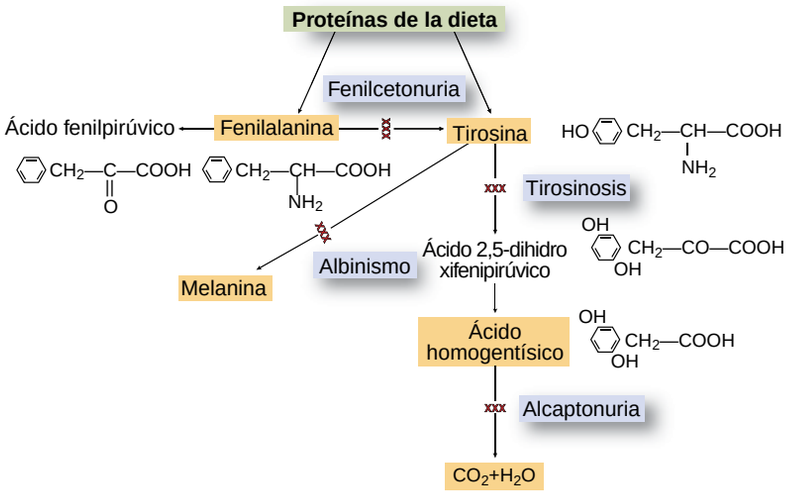



**FIGURA 6-30. Trastornos causados por las alteraciones del metabolismo de la fenilalanina y la tirosina.**

6-12 meses de edad. Si no recibe tratamiento, la cistinosis causa insuficiencia renal, a menudo durante la niñez. Es frecuente que exista alteración de las funciones pulmonares y cerebrales en los pacientes mayores. Los cristales de cistina pueden observarse en casi todas las células y órganos. Puede recurrirse al trasplante renal para tratar la insuficiencia de ese órgano, mientras que la administración de mercaptamina para reducir la concentración de cistina en los lisosomas limita en gran medida el avance de la enfermedad y prolonga la supervivencia.

## Las metabolopatías congénitas de aminoácidos se manifiestan con síntomas de gravedad variable

Se han descrito trastornos hereditarios en el metabolismo de muchos aminoácidos (tabla 6-9). Algunos son mortales durante los primeros años de la niñez; otros son asintomáticos y carecen de importancia clínica. Algunos de estos se analizan en los capítulos que se ocupan de órganos específicos. La discusión que aquí se presenta se enfoca en ejemplos relacionados con trastornos metabólicos de la fenilalanina y la tirosina (fig. 6-30).

### Fenilcetonuria

La fenilcetonuria (o **hiperfenilalaninemia**) es una deficiencia autosómica recesiva de la enzima hepática hidroxilasa de la fenilalanina. En la fenilcetonuria existen concentraciones circulantes altas de fenilalanina, lo que desencadena un deterioro mental progresivo a lo largo de los primeros años de vida. La incidencia de fenilcetonuria es de 1 por cada 10 000 habitantes caucásicos y asiáticos, pero varía en gran medida en distintas regiones geográficas. Es más frecuente (1 por 5 000) en Irlanda y en el oeste de Escocia, así como entre los judíos yemenitas.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la fenilalanina es un aminoácido esencial que se obtiene de forma exclusiva de la dieta. Se oxida en el hígado para sintetizar tirosina, por la acción de la hidroxilasa de la fenilalanina (PAH). La deficiencia de PAH trae consigo tanto hiperfenilalaninemia como formación de fenilcetonas mediante la transaminación de la fenilalanina. El ácido fenilpirúvico y sus derivados se excretan en la orina, pero la fenilalanina misma, más que sus metabolitos, es la que causa el daño neurológico principal que deriva de la enfermedad. Así, el término hiperfenilalaninemia es en realidad una designación más apropiada que fenilcetonuria.

La fenilcetonuria clásica está causada por mutaciones en el gen *PAH* en el brazo largo del cromosoma 12 (12q22-24.1). Se conocen más de 400 mutaciones y la mayoría causan deficiencia en PAH.

**FISIOPATOLOGÍA:** el mecanismo por el cual la hiperfenilalaninemia es neurotóxica durante la lactancia no está bien definido, pero están implicados varios procesos: interferencia competitiva con los sistemas de transporte de aminoácidos en el cerebro; inhibición de la síntesis de neurotransmisores y trastorno de otros procesos metabólicos. Se presume que estos efectos desencadenan un desarrollo inadecuado de las neuronas y dan lugar a una síntesis deficiente de mielina.

La actividad de la PAH no siempre es nula y se conocen variantes de hiperfenilalaninemia más leves que la fenilcetonuria clásica. En estos casos, no se excreta ácido fenilpirúvico en la orina. Los pacientes con menos del 1% de la actividad normal de la PAH suelen desarrollar fenotipo de fenilcetonuria, pero los que tienen más del 5% padecen hiperfenilalaninemia sin desarrollar, no sufren daño neurológico y presentan desarrollo normal. Es posible que la hiperfenilalaninemia sin desarrollar produzca mutaciones distintas a las de la fenilcetonuria clásica.

La **hiperfenilalaninemia maligna** afecta a menos del 5% de los neonatos y lactantes con la enfermedad. En este caso, la restricción dietética de fenilalanina no detiene el deterioro neurológico. Estos pacientes presentan deficiencia de tetrahidrobiopterina ($BH_4$), un cofactor que se requiere para que la PAH hidroxile a la fenilalanina. En algunos casos, este defecto deriva de la incapacidad para regenerar la $BH_4$ debido a la carencia de reductasa de dihidropteridina (DHPR), enzima que reduce la dihidrobiopterina ($BH_2$) en $BH_4$. El gen *DHPR* mutante se ubica en el brazo corto del cromosoma 4, de tal forma que es distinto al gen *PAH*. De manera alternativa, algunos casos muestran alteración de la síntesis de $BH_4$. Los neonatos con hiperfenilalaninemia maligna presentan un fenotipo indistinguible de aquellos con fenilcetonuria clásica al inicio, pero la deficiencia de $BH_4$ también impide la síntesis de los neurotransmisores dopamina (que depende de la hidroxilasa de la tirosina) y serotonina (que depende de la hidroxilasa del triptófano). Así, el mecanismo que subyace al daño cerebral en la hiperfenilalaninemia maligna tiene más probabilidad de implicar algo más que la sola elevación de las concentraciones de fenilalanina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la fenilcetonuria ilustra la interacción que existe entre factores genéticos y del entorno en la patogenia de la enfermedad. Deriva de un defecto genético, pero su expresión hace necesario un constituyente dietético. Los neonatos afectados parecen

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 280 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





normales en el momento del nacimiento, pero el retraso mental es evidente pocos meses después. A los 12 meses de edad, los lactantes que no reciben tratamiento presentan una pérdida del CI de unos 50 puntos, lo que implica que un niño que de otra forma hubiera mostrado una inteligencia normal desarrolla retraso profundo. Los lactantes con fenilcetonuria tienden a tener piel clara, cabello rubio y ojos azules, por su incapacidad para convertir la fenilalanina en tirosina, lo que limita la síntesis de melanina. Tienen un olor a «ratón», que deriva del ácido fenilacético que producen.

El tratamiento principal para los pacientes con fenilcetonuria clásica es una dieta estricta con restricción de fenilalanina suplementada con una fórmula médica que contiene aminoácidos y otros nutrientes. En EE.UU., la recomendación actual es que la dieta de la fenilcetonuria debe mantenerse durante toda la vida. Los pacientes que son diagnosticados tempranamente y mantienen una dieta estricta pueden tener una esperanza de vida normal con un desarrollo mental normal. Sin embargo, los estudios recientes sugieren que el desarrollo neurocognitivo y psicosocial y el crecimiento son ligeramente subóptimos si la dieta no es suplementada con aminoácidos.

En los países desarrollados, el fenotipo de la fenilcetonuria clásica tiene ahora más interés histórico que importancia real. Cada año se someten a detección en todo el mundo alrededor de 10 millones de neonatos para identificar la hiperfenilalaninemia con un análisis sanguíneo sencillo (test de Guthrie), y los casos nuevos reciben tratamiento con prontitud. El éxito de la detección neonatal de fenilcetonuria y la administración de una dieta restringida en fenilalanina permiten que muchos individuos con fenilcetonuria homocigótica lleven vidas normales y se reproduzcan. Las mujeres embarazadas homocigóticas para fenilcetonuria (fenilcetonuria materna) deben restringir su consumo de fenilalanina durante la gestación para evitar las complicaciones fetales de la hiperfenilalaninemia materna. Los neonatos que se expusieron a concentraciones altas de fenilalanina intraútero presentan microcefalia, retraso mental y del crecimiento, así como anomalías cardíacas. En otras palabras, las concentraciones altas de fenilalanina son teratógenas.

### Tirosinemia

Hay tres tipos de tirosinemia. La más grave es la de tipo I, una alteración catabólica congénita de la tirosina autosómica recesiva rara (1 de cada 100 000), que se manifiesta por hepatopatía aguda durante una fase temprana de la lactancia o como una enfermedad de evolución crónica que afecta al hígado, a los riñones y al cerebro en los niños.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las concentraciones sanguíneas de tirosina y sus metabolitos se encuentran elevadas. En las dos variantes de la enfermedad existe deficiencia de la hidrolasa del fumarilacetoacetato (15q23-25), la última enzima de la vía metabólica por la que se convierte a la tirosina en fumarato y acetoacetato. En la variante aguda no existe actividad enzimática, mientras que en los niños con enfermedad crónica se detecta actividad residual variable. La lesión celular en la tirosinemia hereditaria se atribuye a metabolitos tóxicos anormales, la succinilacetona y el succinilacetoacetato.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la **tirosinemia aguda** se manifiesta durante los primeros meses de vida por hepatomegalia, edema, detención del desarrollo y olor similar al de las coles. En el transcurso de algunos meses, el lactante muere por insuficiencia hepática.

La **tirosinemia crónica** se caracteriza por cirrosis hepática, disfunción de los túbulos renales (síndrome de Fanconi) y anomalías neurológicas. En más de un tercio de los pacientes se desarrolla carcinoma hepatocelular. La mayoría de los niños mueren antes de los 10 años. El trasplante hepático corrige las anomalías del metabolismo hepático y previene las crisis neurológicas. También se han llevado a cabo trasplantes combinados de hígado y riñón. El análisis del líquido amniótico para detectar la succinilacetona o de las células obtenidas mediante amniocentesis permite establecer el diagnóstico.

### Alcaptonuria (ocronosis)

Es una enfermedad autosómica recesiva rara que afecta a 1 en 250 000-1 000 000 personas en el mundo. Es más frecuente en Eslovaquia y República Dominicana. La alcaptonuria tiene más importancia histórica que clínica: los informes de Garrod y otros autores, hace 100 años, sobre la alcaptonuria como una enfermedad hereditaria ayudaron a definir el concepto de herencia en torno a las metabolopatías congénitas.

**FISIOPATOLOGÍA:** la alcaptonuria se debe a un defecto en la enzima homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGD) que participa en la degradación de tirosina. Esta deficiencia impide el catabolismo del ácido homogentísico, un producto génico intermediario en el metabolismo de la fenilalanina y la tirosina. Como resultado, el ácido homogentísico y su óxido, el alcaptón, se acumulan en la sangre y son excretados en la orina en grandes cantidades. El exceso de ácido homogentísico causa daños en el cartílago (ocronosis, que causa osteoartritis) y en las válvulas cardíacas, así como la precipitación en forma de cálculos renales.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la orina que excretan los pacientes con alcaptonuria se oscurece con rapidez al permanecer en reposo debido a la formación de un pigmento por la oxidación no enzimática del ácido homogentísico (fig. 6-31). En la alcaptonuria de larga evolución se deposita un pigmento semejante en distintos tejidos, en particular las escleróticas, el cartílago de muchas estructuras (costillas, laringe, tráquea), los tendones y las membranas sinoviales. Si bien a simple vista el pigmento es azul negruzco, tiene color pardo en la

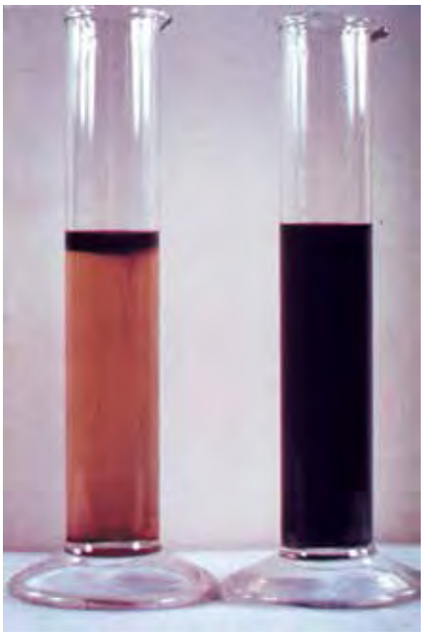


**FIGURA 6-31. Orina de un paciente con alcaptonuria.** La muestra de la izquierda, que ha permanecido en reposo durante 15 min, muestra cierto oscurecimiento en la superficie, que deriva de la oxidación del ácido homogentísico. Después de 2 h *(derecha)* la orina es del todo negra.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 281 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



microscopía, lo que explica el uso del término **ocronosis** (color del ocre), que acuñó Virchow. Es frecuente que después de varios años de padecer alcaptonuria se desarrolle una **artropatía** degenerativa y muchas veces discapacitante («artritis ocronósica»). Resulta tentador adjudicar la enfermedad articular al depósito del pigmento, pero esto no se ha comprobado. A pesar de que afecta a muchos órganos, la alcaptonuria no limita la longevidad.

### Albinismo

El término albinismo hace referencia a un grupo heterogéneo de por lo menos 10 trastornos hereditarios en los cuales la ausencia o reducción de la biosíntesis de melanina causan hipopigmentación. Esta enfermedad se encuentra en todo el reino animal (desde los insectos hasta los humanos). El albinismo de tipo 1 es causado por defectos en la producción del pigmento melanina. El albinismo de tipo 2 se debe a un defecto en el gen «*P*», que interfiere con el metabolismo de la tirosina, el precursor de la melanina. Las personas con este tipo de enfermedad tienen una ligera coloración al nacer.

El síndrome de Hermansky-Pudlak es una forma de albinismo oculocutáneo causado por mutaciones recesivas en varios genes. Dependiendo del gen afectado, puede presentarse con un trastorno hemorrágico, inmunodeficiencia y/o enfermedades pulmonares e intestinales. Otras enfermedades complejas pueden causar la pérdida de coloración sólo en ciertas áreas (albinismo localizado). Estos trastornos incluyen al síndrome de Chediak-Higashi (falta de coloración en toda la piel, pero no total; v. cap. 2); esclerosis tuberosa (áreas pequeñas sin coloración en la piel; v. cap. 5); el síndrome de Waardenburg (usualmente un mechón de pelo que crece en la frente o falta de coloración en uno o ambos iris).

El tipo más habitual es el albinismo oculocutáneo (AOC), una familia de enfermedades con relación estrecha que, con una excepción muy poco común, corresponden a rasgos autosómicos recesivos. En el AOC, el pigmento melanina es inexistente o tiene una concentración menor en la piel, los folículos pilosos y los ojos. La frecuencia del AOC en personas de raza caucásica es de 1 por cada 18 000 en EE.UU., y de 1 por cada 10 000 en Irlanda. Los afroamericanos padecen AOC con la misma alta frecuencia que los irlandeses.

**FISIOPATOLOGÍA:** pueden distinguirse dos variantes principales de AOC a partir de la presencia o ausencia de tirosinasa, la primera enzima de la vía biosintética por la que la tirosina se convierte en melanina (fig. 6-30).

El **AOC positivo a tirosinasa** es el tipo más frecuente de albinismo, tanto en individuos caucásicos como afroamericanos. Los pacientes suelen nacer con albinismo completo, pero al avanzar la edad es posible detectar la acumulación clínica de cierta cantidad de pigmento. Un defecto del gen *P* (15q11.2-13), que puede codificar una proteína de transporte de la tirosina, impide la síntesis de la melanina.

El **AOC negativo a tirosinasa** es el segundo tipo de albinismo en frecuencia y se caracteriza por una ausencia completa de esta enzima (11q14-21) y de melanina: existen melanocitos, pero sus melanosomas no contienen pigmento. Las personas afectadas tienen el cabello blanco como la nieve, la piel rosa pálido, iris azules y pupilas rojas prominentes, por efecto de la ausencia de pigmento retiniano. Presentan unos característicos problemas oftálmicos graves, como fotofobia, estrabismo, nistagmo y baja agudeza visual.

La piel de los albinos de todos los tipos es extremadamente sensible a la luz solar. Las regiones expuestas de la piel requieren la aplicación de lociones con factores altos de protección solar. Estos pacientes cuentan con un riesgo muy alto de desarrollar carcinomas de células escamosas en la piel expuesta al sol. De hecho, entre un grupo de más de 500 albinos en África ecuatorial, casi todos sucumbieron al cáncer antes de los 40 años de edad. No obstante, es interesante señalar que los albinos parecen tener una frecuencia menor de la habitual de melanoma maligno.

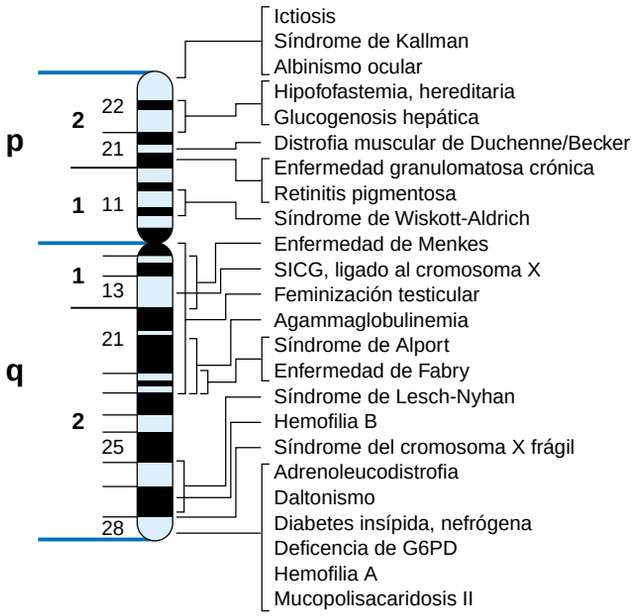



**FIGURA 6-32. Ubicación de las afecciones hereditarias representativas, según sus genes, en el cromosoma X.** G6PD, deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato; SICG, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave.

## TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA X

La expresión de un trastorno ligado al cromosoma X (fig. 6-32) difiere en hombres y mujeres. Las mujeres, que tienen dos cromosomas X, pueden ser homocigóticas o heterocigóticas para un rasgo determinado. En consecuencia, la expresión clínica de ese rasgo en una mujer es variable y depende del hecho de que sea dominante o recesivo. Por el contrario, los hombres sólo tienen un cromosoma X, de manera que son hemicigóticos para este rasgo, e independientemente de si el rasgo es dominante o recesivo, este se expresa.

Los rasgos ligados al cromosoma X no se transmiten de padre a hijo: un padre sintomático sólo transmite su cromosoma Y normal a un hijo varón. En contraste, siempre transfiere su cromosoma X anormal a sus hijas, que por ende resultan portadoras obligadas del rasgo. La enfermedad salta así una generación en los hombres, puesto que las portadoras de sexo femenino la transmiten a los nietos de los hombres sintomáticos.

### Rasgos dominantes ligados al cromosoma X

**PATOGENIA MOLECULAR:** la dominancia ligada al cromosoma X hace referencia a la expresión de un rasgo tan sólo en la mujer, puesto que el estado hemicigótico en el hombre impide diferenciar un patrón de herencia dominante de uno recesivo (fig. 6-33). Las características distintivas de estos trastornos son:

- Las mujeres se ven afectadas con el doble de frecuencia que los hombres.
- Las mujeres heterocigóticas transmiten el trastorno a la mitad de sus hijos, ya sean hombres o mujeres.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 282 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





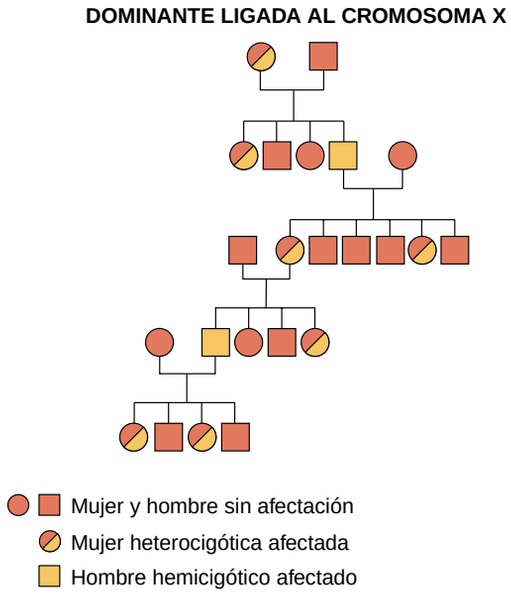



**FIGURA 6-33. Herencia dominante ligada al cromosoma X.** Una mujer heterocigótica transmite el rasgo por igual a hombres y mujeres; los hombres transmiten el rasgo sólo a sus hijas. Los hombres y las mujeres asintomáticos no son portadores.

- Un hombre con un trastorno dominante ligado al cromosoma X transmite la enfermedad sólo a sus hijas.
- La expresión clínica de la enfermedad tiende a ser menos grave y más variable en las mujeres con heterocigosis que en los hombres hemicigóticos.

Sólo se conocen unos cuantos trastornos dominantes ligados al cromosoma X, entre los que se encuentran el raquitismo hipofosfatémico familiar y la deficiencia de la transcarbamilasa de la ornitina. Las variaciones del fenotipo propio de estos rasgos en mujeres pudieran deberse, por lo menos en parte, al efecto Lyon (es decir, la inactivación de uno de los cromosomas X), lo que da lugar al mosaicismo del alelo mutante y a una expresión inconstante del rasgo.

## Rasgos recesivos ligados al cromosoma X

La mayor parte de los rasgos ligados al cromosoma X son recesivos; esto quiere decir que las mujeres heterocigóticas no muestran enfermedad (fig. 6-34). Las características de este patrón de herencia son:

- Los hombres que nacen de las mujeres portadoras tienen una posibilidad del 50% de heredar la enfermedad; las hijas son asintomáticas. Sin embargo, la mitad de ellas también será portadora.

**TABLA 6-10**
**TRASTORNOS HEREDITARIOS REPRESENTATIVOS LIGADOS AL CROMOSOMA X**

| Enfermedad | Incidencia en hombres |
|---|---|
| Síndrome del cromosoma X frágil | 1/4 000 |
| Hemofilia A (deficiencia de factor VIII) | 1/10 000 |
| Hemofilia B (deficiencia de factor IX) | 1/70 000 |
| Distrofia muscular de Duchenne-Becker | 1/3 500 |
| Deficiencia de deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato | Hasta el 30% |
| Síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia de FTHG) | 1/10 000 |
| Enfermedad granulomatosa crónica | Frecuente |
| Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X | Frecuente |
| Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X | Rara |
| Enfermedad de Fabry | 1/40 000 |
| Enfermedad de Hunter | 1/70 000 |
| Adrenoleucodistrofia | 1/100 000 |
| Enfermedad de Menkes | 1/100 000 |

FTHG, fosforribosiltransferasa hipoxantina-guanina.

- Todas las hijas de los hombres afectados son portadoras asintomáticas, pero los hijos de estos individuos no poseen el rasgo y no pueden transmitirlo a su progenie.
- Las mujeres homocigóticas sintomáticas pueden ser hijas de una pareja con características infrecuentes, con un hombre afectado y una mujer heterocigótica asintomática. Alternativamente, la lionización podría inactivar de modo preferente el cromosoma X normal, lo que en casos extremos puede desencadenar la afectación en una mujer heterocigótica.
- El rasgo tiende a observarse en los tíos por vía materna y en los primos hombres que descienden de las hermanas de la madre.

La tabla 6-10 presenta una lista de trastornos recesivos ligados al cromosoma X representativos.

## Distrofias musculares ligadas al cromosoma X (Duchenne y Becker)

Las distrofias musculares son enfermedades devastadoras. La mayoría están ligadas al cromosoma X, aunque algunas son autosómico-recesivas. Las distrofias musculares ligadas al cromosoma X se encuentran entre los trastornos genéticos más frecuentes en el humano, y afectan a 1 de cada 3500 niños, incidencia que se aproxima a la de la FQ. Los trastornos recesivos

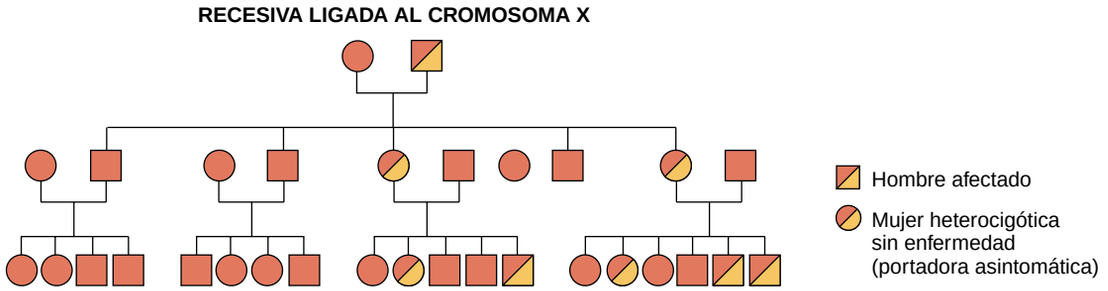



**FIGURA 6-34. Herencia recesiva ligada al cromosoma X.** Sólo los hombres se ven afectados; las hijas de los hombres afectados son todas portadoras asintomáticas. Los hombres asintomáticos no transmiten el rasgo. La expresión clínica de la enfermedad salta una generación.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 283 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



ligados al cromosoma X más habituales son *la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y la distrofia muscular de Becker (DMB).* La variante más frecuente, la DMD, es una degeneración progresiva mortal del músculo que aparece antes de los 4 años de edad. Se asocia con mutaciones en el gen de la distrofina, el gen más grande del cromosoma X, y se caracteriza por la progresión rápida de la degeneración muscular, con pérdida eventual del control del músculo esquelético, insuficiencia respiratoria y muerte. La DMB es alélica con la DMD, pero es más leve y causa debilidad muscular lentamente progresiva en las piernas y la pelvis (v. cap. 31).

### Hemofilia A (deficiencia de factor VIII)

La hemofilia A (v. cap. 26) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que afecta a la coagulación de la sangre y da origen a hemorragias espontáneas, en particular en las articulaciones, los músculos y los órganos internos. Está causada por la deficiencia del factor VIII por una mutación en el gen del factor VIII.

### Ceguera al color rojo y verde

La ceguera al color rojo y verde es un rasgo muy habitual en los humanos. En el 7-10% de los hombres y 0,49-1% de las mujeres están afectados. Se hereda más habitualmente como un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, pero en las formas raras de este trastorno se han identificado mutaciones que afectan a 19 cromosomas y a 56 genes.

### Síndrome del cromosoma X frágil

De manera categórica, el 20% del retraso mental hereditario se debe a los trastornos ligados al cromosoma X, y un 20% de estos muestran un sitio frágil inducible en este cromosoma. Un *sitio frágil* representa un locus específico, o banda, en un cromosoma que se rompe fácilmente en ciertas condiciones. El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) sólo es superado por el síndrome de Down como causa genética de retraso mental. La prevalencia del SXF en hombres es de 1 en 3600-4000 y en mujeres de 1 en 4000-6000.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las mutaciones en el gen *FMR1* (Xq27.2) causan el síndrome del cromosoma X frágil. Este gen codifica una proteína llamada proteína del retraso mental del cromosoma X frágil, o FMRP, que ayuda a regular la producción de otras proteínas y tiene un papel en el desarrollo de las sinapsis. Casi todos los casos de síndrome del cromosoma X frágil están causados por una mutación donde la región no traducida de ADN 5′, conocida como la repetición del triplete CGG, se expande dentro de *FMR1*. En las personas normales, este segmento de ADN se repite de 5 a 45 veces. Sin embargo, en las personas con SXF, está repetido más de 200 veces. La expansión anormal de CGG silencia el gen mediante un mecanismo que implica la metilación de nucleótidos seleccionados. La pérdida o la deficiencia resultante de la proteína altera las funciones del sistema nervioso, causando signos y síntomas del síndrome del cromosoma X frágil.

Se dice que los hombres y mujeres con 50 a 200 repeticiones del segmento CGG tienen una **premutación** del gen *FMR1*. Aproximadamente 1 de cada 260 mujeres y 1 de cada 800 hombres son portadores de la premutación del cromosoma X frágil. La mayoría de las personas con la premutación tienen un intelecto normal, aunque algunas veces tienen cantidades menores de lo normal de FMRP. En consecuencia, la premutación puede causar variantes leves de las características del síndrome del cromosoma X frágil y causar problemas emocionales como ansiedad y depresión. Algunos niños con la premutación pueden tener dificultades del aprendizaje o un comportamiento autista.

Los sitios frágiles se detectan con preparaciones citogenéticas como un espacio que no se tiñe o una constricción (fig. 6-16). Sin embargo, cuando las mismas células en cultivo se tratan de manera que se altera la síntesis del ADN (p. ej., con metotrexato, floxuridina), se revelan los espacios frágiles. La mayoría de las personas presentan por lo menos 11 espacios frágiles, y quizá incluso hasta 50, tanto en los autosomas como en el cromosoma X. Sin embargo, el locus Xq27.2 se relaciona con retraso mental y otros signos clínicos que caracterizan al síndrome del cromosoma X frágil. Como se señaló, el espacio frágil Xq27 se genera por un tipo de mutación específica que se caracteriza por la amplificación del triplete de repetición CGG.

Dentro de las familias con síndrome del cromosoma X frágil, la probabilidad de verse afectado guarda relación con la posición en el pedigrí; esto es, las generaciones posteriores tienen una probabilidad mayor que las primeras de presentar afectación (**paradoja de Sherman** o **anticipación genética**). Este hecho se debe a una expansión progresiva del triplete de repetición (fig. 6-35). Los cromosomas con alrededor de 52 repeticiones

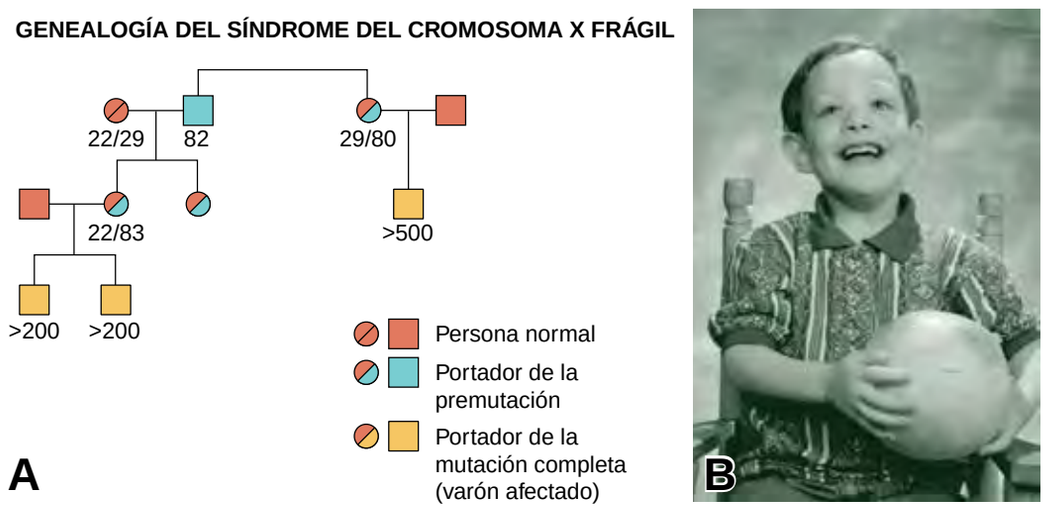



**FIGURA 6-35. Patrón de herencia del síndrome del cromosoma X frágil.** El número de copias del triplete de repetición (CGG) se muestra en ciertos miembros de este pedigrí. La expansión tiene lugar sobre todo durante la meiosis en las mujeres. Cuando el número de repeticiones excede ~200, el síndrome clínico se manifiesta. Los individuos en que se muestra un sombreado naranja llevan una premutación y están asintomáticos. **B. Varón diagnosticado con síndrome del cromosoma X frágil.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 284 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





o más pueden presentar aumento de las mismas, fenómeno denominado expansión. Las expansiones discretas tienden a ser asintomáticas, pero pueden aumentar, en particular durante la meiosis en la mujer, y dar lugar a expansiones mayores en las generaciones sucesivas. Las expansiones con más de 200 repeticiones se vinculan con retraso mental y constituyen mutaciones completas del locus del gen *FMR1*. La expansión de unas premutaciones hasta convertirse en una mutación total durante la gametogénesis sólo tiene lugar en las mujeres (fig. 6-35). Así, las hijas de los hombres con premutaciones (portadores) nunca presentan sintomatología clínica, aunque las hermanas de los hombres que transmiten la afección en ocasiones tienen hijas afectadas. ***La frecuencia con que tiene lugar la conversión de una premutación en una mutación completa en estas mujeres (es decir, la probabilidad de que sus hijos desarrollen el síndrome del cromosoma X frágil) varía en función de la longitud del segmento expandido.*** Las premutaciones con más de 90 repeticiones casi siempre se convierten en mutaciones completas. Por lo tanto, el riesgo de los desórdenes aumenta en las sucesivas generaciones de familias con cromosoma X frágil. Puesto que el síndrome del cromosoma X frágil es recesivo, la mayoría de las hijas de los hombres portadores transmite el retraso mental al 50 % de sus hijos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** un recién nacido varón con síndrome del cromosoma X frágil tiene aspecto normal, pero durante la niñez aparecen en él características típicas, que incluyen aumento de la circunferencia cefálica y cara alargada, orejas prominentes (fig. 6-35 B), hiperextensibilidad articular, testículos grandes e hipotonía. El retraso mental es profundo: las puntuaciones del CI varían entre 20 y 60. Es interesante señalar que una parte significativa de niños con autismo tiene un cromosoma X frágil. Entre las mujeres portadoras con discapacidad mental, la gravedad de la alteración varía desde cierta dificultad para el aprendizaje con CI normal hasta el retraso mental profundo. Alrededor del 80 % de los hombres con espacio frágil Xq27.2 presenta retraso mental; el resto tiene expansiones de menos de 200 copias y muestra una clínica normal, pero tiene capacidad para transmitir el rasgo.

El síndrome se caracteriza por temblores, ataxia y disminución de las habilidades cognitivas en hombres ancianos con premutaciones del cromosoma X frágil. Este trastorno guarda cierta similitud clínica con las enfermedades de Parkinson y Alzheimer y se denomina síndrome de temblor-ataxia del cromosoma X frágil.

Dos tercios de las mujeres que poseen el cromosoma X frágil (portadoras obligadas) tienen intelecto normal y el espacio frágil en el cromosoma X no puede identificarse. En contraste, en un tercio de las portadoras con retraso mental se observa de manera casi universal el locus frágil Xq27.2. Esta variabilidad en cuanto a la expresión fenotípica en las mujeres podría tener relación con el patrón de inactivación del cromosoma X.

Actualmente está disponible la prueba diagnóstica molecular de ADN para identificar a los portadores de la premutación del cromosoma X frágil y aquellos con la mutación completa del síndrome del cromosoma X frágil.

### Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es una enfermedad de depósito lisosómico ligada al cromosoma X. Las mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X causan deficiencia de **α-galactosidasa A,** la cual desencadena la acumulación de globotriaosilceramida y otros glucoesfingolípidos en células endoteliales y del músculo liso a través de la vasculatura, especialmente en arterias coronarias, glomérulos renales, miocitos cardíacos y componentes del sistema de conducción cardíaco. Un tipo particular de tumor, el angioqueratoma, constituye una manifestación cutánea característica de la enfermedad de Fabry. La microvasculatura con afectación funcional se compromete de manera cada vez más intensa y da lugar a una insuficiencia vascular progresiva con infartos cerebrales, renales y cardíacos. Los pacientes mueren durante los primeros años de la edad adulta por las complicaciones de la vasculopatía. La terapia con galactosidasa α-D tipo A se muestra esperanzadora para la detención de la enfermedad.

## ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

**PATOGENIA MOLECULAR:** las proteínas mitocondriales se codifican tanto a partir de los genes nucleares como de los propios de la mitocondria. La mayoría de las proteínas de la cadena respiratoria de la mitocondria se codifican en los genes del núcleo, pero 13 de estas proteínas son productos del genoma mitocondrial. Las restantes 1 500 o más proteínas en la mitocondria son codificadas en el núcleo. Se han descrito algunos trastornos autosómicos recesivos (mendelianos) escasos e infrecuentes, que representan defectos de las proteínas mitocondriales codificadas en el núcleo. Los defectos en las proteínas mitocondriales codificadas en el núcleo también han sido asociadas con trastornos complejos (es decir, poligénicos en vez de mendelianos) como la anemia, la hipertensión, la demencia y los trastornos del neurodesarrollo. Sin embargo, la mayor parte de los defectos hereditarios de la función mitocondrial derivan de mutaciones del genoma propio de la mitocondria.

Para comprender estas anomalías, se requiere una explicación sobre la genética única de la mitocondria. Estas características incluyen:

- **Herencia por vía materna:** todas las mitocondrias de los vertebrados se heredan a partir de la madre, por medio del óvulo, que posee hasta 300 000 copias del ADN mitocondrial (ADNmit).
- **Variabilidad de las copias del ADNmit:** el número de mitocondrias y el número de copias de ADNmit en cada uno de estos orgánulos varía de un tejido a otro. Cada mitocondria cuenta con entre 2 y 10 copias de ADNmit y las necesidades hísticas variables de ATP tienen relación con el contenido de ADN en cada una de ellas.
- **Efecto umbral:** puesto que cualquier célula contiene muchas mitocondrias y, así, cientos o miles de copias de ADNmit, las mutaciones de este ácido conducen a la existencia de poblaciones mixtas de genomas mitocondriales mutantes y normales, situación que se denomina **heteroplasmia.** El fenotipo que deriva de las mutaciones del ADNmit se determina a partir de la gravedad de aquellas, la proporción de genomas mutantes y la demanda hística de ATP. Los distintos tejidos tienen necesidades distintas de producción de ATP para el mantenimiento de su metabolismo; el cerebro, el corazón y el músculo esquelético muestran demandas energéticas particularmente altas.
- **Tasa de mutación alta:** la tasa de mutación del ADNmit es mucho mayor que la que caracteriza al ADN del núcleo, lo que se debe (por lo menos en parte) a una capacidad menor de reparación de ese ácido.

Las enfermedades que derivan de las mutaciones del genoma de las mitocondrias afectan sobre todo al sistema nervioso, al corazón y al músculo esquelético. Las deficiencias funcionales en todos estos trastornos pueden seguirse hasta la alteración de la fosforilación oxidativa. Los **trastornos de la fosforilación oxidativa** se dividen en varias clases: I, mutaciones nucleares; II, mutaciones puntuales del ADNmit; III, deleciones del ADNmit, y IV, defectos no definidos.

Todas las afecciones mitocondriales hereditarias son raras y poseen una presentación clínica variable, como resultado de las situaciones que se analizan anteriormente. Muchas enferme-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 285 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



dades del envejecimiento son causadas por defectos en la función mitocondrial. Ya que la mitocondria procesa el oxígeno y convierte los componentes del alimento en energía esencial para las funciones celulares, la disfunción mitocondrial puede contribuir a las enfermedades complejas en los adultos, incluyendo la diabetes tipo 2, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad cardíaca ateroesclerótica, el accidente cerebrovascular, la enfermedad de Alzheimer y el cáncer. La primera enfermedad humana del ADNmit que se descubrió fue la **neuropatía óptica hereditaria de Leber,** que se caracteriza por la pérdida progresiva de la visión. Se conocen varias miopatías y encefalopatías mitocondriales (v. cap. 31).

## IMPRONTA GENÉTICA

**PATOGENIA MOLECULAR:** los fenotipos que se relacionan con algunos genes difieren en función de si el alelo se hereda de la madre o el padre. Este fenómeno se denomina **impronta genética.** En el caso de los genes con impronta, el alelo materno o el paterno se mantiene en estado inactivo. Este proceso fisiológico normal deriva de la metilación de los residuos de citosina del ADN (v. antes) en las regiones reguladoras del alelo con impronta. El alelo que carece de impronta desempeña la función biológica del locus. Si el alelo que no muestra impronta se altera por alguna mutación, el alelo con impronta permanecerá inactivo y no será capaz de compensar la función que falta. ***La impronta tiene lugar durante la meiosis de la gametogénesis, y el patrón de impronta se mantiene en grados variables en diversos tejidos. Se restablece durante la meiosis en la generación siguiente, de manera que la selección de un alelo determinado para la impronta puede variar de una generación a otra.***

En casos extremos, los embriones experimentales que obtienen las dos series de cromosomas de forma exclusiva, ya sea de la madre o del padre, nunca sobreviven hasta el final del embarazo. Una manifestación menos grave de la impronta genética es la **disomía uniparental,** en la cual los dos miembros de un par de cromosomas se reciben a partir del mismo progenitor. El par de cromosomas pueden ser copias de un cromosoma del progenitor (isodisomía uniparental) o pueden corresponder al mismo par que se encuentra en el progenitor (heterodisomía uniparental). La disomía uniparental es rara, pero se encuentra implicada en los patrones de herencia inesperados de los rasgos genéticos. Por ejemplo, un niño con isodisomía uniparental podría mostrar una enfermedad recesiva cuando sólo uno de los padres posee el rasgo, lo que se ha observado en algunos casos de FQ y hemofilia A. La pérdida de un cromosoma por efecto de una trisomía, o una duplicación cromosómica en el caso de una monosomía, puede desencadenar la disomía uniparental. Es interesante señalar que hasta el 1% de los embarazos viables tiene una disomía uniparental en por lo menos un cromosoma.

La impronta genética se ilustra de manera apropiada a partir de ciertos trastornos hereditarios cuyo fenotipo queda determinado por la fuente del alelo mutante en los progenitores. El síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA) son ejemplos excelentes del efecto de la impronta en las enfermedades genéticas. Ambos trastornos se asocian con una deleción (heterocigota) en la región 15(q11-13). En el SPW, la deleción está en el cromosoma paterno y los genes críticos de esta región se expresan pero son silenciados a nivel epigenético. En cambio, en el SA, la misma región del cromosoma materno 15 está afectada; los genes críticos del cromosoma paterno son expresados pero son silenciados a nivel epigenético.

Los fenotipos de estos trastornos son sumamente diferentes. El SPW se caracteriza por hipotonía, hiperfagia con obesidad, hipogonadismo, retraso mental y facies característica. En cambio, los pacientes con SA son hiperactivos, tienen una risa inapropiada, tienen facies diferentes del SPW y sufren de convulsiones.

El SPW se presenta porque los genes críticos del locus materno normalmente han sido silenciados por la impronta y la misma región del cromosoma paterno ha sido eliminada, causando la falta de expresión. Lo contrario aplica en el SA: el gen paterno normalmente se ha silenciado por la impronta y el locus materno se ha inactivado por una mutación o una deleción. Los genes críticos silenciados por la metilación en 15q11-13 materno son el *SNRPN* (que codifica a un polipéptido de ribonucleoproteína pequeña nuclear), *NDN* (codifica a la necdina) y un acúmulo de ARN nucleolares pequeños (ARNnos). En el SA, la *UBE3A*, que codifica para la ubiquitina ligasa, está mutada o ha sido eliminada en el cromosoma materno y ha sido silenciada epigenéticamente (en el cromosoma paterno).

Actualmente, se diagnostica cada uno de estos trastornos de forma rutinaria mediante FISH o aCGH para detectar la microdeleción de genes en 15q11-13 y por estudios de metilación de ADN para detectar la disomía uniparental de genes maternos/paternos. Este patrón es similar a la pérdida de heterocigosidad en los genes supresores de tumor por la metilación aberrante en algunos casos de cáncer (v. cap. 5).

La impronta genética se encuentra implicada en distintas situaciones, relevantes para la enfermedad en el humano. Por ejemplo, en ciertos cánceres de la niñez, entre los que están el tumor de Wilms, el osteosarcoma, el retinoblastoma bilateral y el rabdomiosarcoma embrionario, el alelo materno de un gen de supresión tumoral putativo se pierde y el alelo remanente se ubica en un cromosoma de origen paterno. En el caso del tumor glómico de transmisión familiar, una neoplasia del adulto, tanto hombres como mujeres tienen posibilidad de contener el rasgo, pero este sólo se transmite a través del hombre. Así, el gen responsable sólo muestra actividad cuando se ubica en el autosoma paterno. Por último, como se señaló antes, la premutación en el síndrome del cromosoma X frágil se expande hasta convertirse en una mutación completa sólo durante la gametogénesis en la mujer, lo que implica que la repetición del triplete recibe un trato distinto al pasar por las células femenina y masculina.

## HERENCIA MULTIFACTORIAL

La mayoría de los rasgos humanos normales reflejan dichas complejidades y no son heredados simplemente como cualidades mendelianas dominantes o recesivas. Muchas se deben a la interacción entre múltiples genes y el ambiente, la epigenética y otros factores. Estos reflejan la herencia multifactorial. Por lo tanto, dicha herencia determina la estatura, el color de la piel y la constitución corporal. De modo similar, se entiende que la mayoría de los trastornos crónicos de los adultos —diabetes, ateroesclerosis, muchas formas de cáncer, artritis e hiper-

**TABLA 6-11**
**TRASTORNOS REPRESENTATIVOS RELACIONADOS CON HERENCIA MULTIFACTORIAL**

| Adultos | Niños |
|---|---|
| Hipertensión | Estenosis pilórica |
| Ateroesclerosis | Labio y paladar hendidos |
| Diabetes tipo 2 | Cardiopatía congénita |
| Diátesis hemorrágica | Mielomeningocele |
| Psoriasis | Anencefalia |
| Esquizofrenia | Hipospadias |
| Espondilitis anquilosante | Luxación congénita de la cadera |
| Gota | Enfermedad de Hirschsprung |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 286 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





tensión— son enfermedades que «se presentan en las familias», pero cuya herencia no sigue un patrón sencillo. Muchos defectos congénitos (es decir, labio y paladar hendidos, estenosis pilórica y enfermedad cardíaca congénita) también se transmiten mediante estos mecanismos complejos (tabla 6-11).

***La herencia multifactorial implica la interacción de genes múltiples entre sí y con factores ambientales para dar lugar a la enfermedad en un paciente específico. Este tipo de herencia origina una segregación familiar que no obedece a reglas mendelianas simples.*** Así, la herencia de trastornos poligénicos se estudia en la genética poblacional más que mediante el análisis de familias específicas.

Se desconoce el número de genes afectados en una enfermedad poligénica. Por tanto, no es posible asegurar con precisión el riesgo que existe de padecer un trastorno específico en un caso dado. La probabilidad de que exista la enfermedad sólo puede predecirse a partir del número de parientes afectados, la gravedad de su trastorno y las proyecciones estadísticas a partir de los análisis poblacionales. Mientras que la herencia monogénica implica un riesgo específico de enfermedad (p. ej., 25%, 50%), la probabilidad de que existan síntomas en familiares de primer grado en una persona afectada por una enfermedad poligénica suele ser del 5-10%.

***La base de la herencia poligénica es que más de una cuarta parte de todos los genes de los humanos normales cuentan con alelos polimórficos.*** Esta heterogeneidad genética conduce a una variabilidad amplia en relación con la susceptibilidad a muchas enfermedades, situación que se complica aún más ante la interacción con factores ambientales diversos.

- **La expresión de los síntomas es proporcional al número de genes mutantes.** Los familiares cercanos de la persona afectada tienen un número mayor de genes mutantes que la población en general, así como un riesgo mayor de expresar la enfermedad. La probabilidad de expresar el mismo número de genes mutantes alcanza su máximo en los gemelos idénticos.
- **Los factores ambientales influyen en la expresión del rasgo.** Así, podría existir concordancia en cuanto a la enfermedad en apenas un tercio de los gemelos monocigóticos.
- **El riesgo para los familiares de primer grado (progenitores, hermanos, hijos) es el mismo (5-10%).** La probabilidad de que exista enfermedad es mucho más baja en familiares de segundo grado.
- **La posibilidad de que el rasgo aparezca en hijos sucesivos recibe influencia de su expresión en hijos previos.** Si uno o más niños nacen con un defecto multifactorial, la posibilidad de que este reincida en hijos posteriores se duplica. Al contrario, en los rasgos mendelianos simples la probabilidad es independiente del número de hermanos afectados.
- **Cuanto más grave es un defecto, mayor es el riesgo de que se transmita a los hijos.** Puesto que es probable que los pacientes con defectos poligénicos graves cuenten con un número mayor de genes mutantes, sus hijos tienen más posibilidad de heredar los genes anómalos que los hijos de familiares con afectación menos intensa.
- **Ciertos trastornos que muestran herencia multifactorial también revelan predilección por el sexo.** Así, la estenosis pilórica es más común en hombres, mientras que la luxación congénita de la cadera es más frecuente en mujeres. Se piensa que esta susceptibilidad variable deriva de distintos umbrales de expresión de los genes mutantes en los dos sexos. Por ejemplo, si el número de genes mutantes que se requiere para que exista estenosis pilórica en el hombre es A, podría ser necesario que existiera un número 4A para que ocurra en la mujer. Así, una mujer que presenta estenosis pilórica durante el período neonatal tiene más genes mutantes que transmitirá a sus hijos que un hombre con afectación semejante. De hecho, los hijos varones de este tipo de mujeres tienen un riesgo del 25% de nacer con estenosis pilórica, en comparación con el riesgo del 4% para los hijos de los hombres afectados. ***Como regla general, si existe una proporción distinta entre sexos para la incidencia de un defecto poligénico, un miembro del sexo afectado con menos frecuencia tiene una probabilidad mucho mayor de transmitir el defecto.***

**FIGURA 6-36. Labio y paladar hendidos en un neonato.**

### El labio y el paladar hendidos son ejemplos de herencia multifactorial

El día 35 de la gestación la prominencia frontal se fusiona con la apófisis maxilar para constituir el labio superior. Este proceso se encuentra bajo el control de muchos genes y los trastornos de la expresión de los mismos (hereditaria o ambiental) en ese momento impiden la fusión apropiada y dan lugar a labio hendido, con o sin discontinuidad palatina (fig. 6-36). Esta anomalía también podría ser parte de un síndrome de malformación sistémica causado por teratógenos (rubéola, anticonvulsivos) y muchas veces se observa en niños con anomalías cromosómicas.

La incidencia del labio hendido, con o sin defecto palatino, es de 10 por 10 000 nacidos vivos. La incidencia del paladar hendido aislado es de 6 por cada 10 000 nacidos vivos. Si un niño nace con labio hendido, la posibilidad de que un segundo hijo presente el mismo defecto es del 4%. Si los primeros dos hijos presentan la anomalía, el riesgo de que el tercer hijo desarrolle labio hendido se incrementa hasta el 9%. Cuanto más grave es el defecto, mayor es la probabilidad de que el labio hendido muestre transmisión. Mientras que el 75% de los casos con labio hendido afecta a los hombres, los hijos de las mujeres con paladar hendido tienen un riesgo cuatro veces mayor de adquirirlo que los hijos de los hombres afectados.

## DETECCIÓN DE PORTADORES DE TRASTORNOS GENÉTICOS

Hasta fecha reciente, no era habitual llevar a cabo estudios para la detección de portadores de trastornos genéticos. Entre los judíos askenazíes, la detección de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs, un trastorno autosómico recesivo, se lleva a

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 287 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



cabo debido a la relativamente alta frecuencia de esta afección en dicho grupo. Varios trastornos hereditarios más también se incluyen en el denominado «perfil de detección askenazí». El objetivo es identificar a las parejas en las que ambos miembros son portadores heterocigotos, y que por tanto presentan un riesgo del 25% de tener hijos afectados en cada embarazo. Es posible ofrecer a estas parejas la opción del diagnóstico prenatal para determinar la condición genética de su feto. En algunos centros se encuentra disponible la fertilización *in vitro* combinada con el diagnóstico genético previo a la implantación para asegurar que el embrión implantado no padezca la enfermedad.

Las organizaciones profesionales de ámbito nacional en EE.UU. han recomendado la detección prenatal de los portadores de FQ durante varios años, lo que representa la primera adopción a gran escala de estudios para la detección de portadores de enfermedades genéticas. Las directrices indican que la detección de la FQ puede recomendarse a todas las personas de raza caucásica y a las mujeres judías askenazíes, puesto que existe una frecuencia relativa elevada de FQ en estas poblaciones. La prueba de cribado de la FQ detecta 23 mutaciones relativamente habituales además de otras 9 menos habituales. Si una mujer es portadora de FQ, su pareja debe someterse a estudio para determinar si se encuentran en riesgo de tener un hijo afectado. Debido a la diversidad de las mutaciones que causan FQ, el protocolo que se recomienda detecta cerca del 80% de las mutaciones conocidas en personas de raza caucásica, pero más del 94% de las que afectan a los judíos askenazíes. Las tasas de detección entre otros grupos étnicos son menores.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LOS TRASTORNOS GENÉTICOS

La amniocentesis y la biopsia de las vellosidades coriónicas son las herramientas diagnósticas más importantes en el caso de los trastornos genéticos o del desarrollo. Ambos procedimientos son seguros, fiables y fáciles de realizar, y las indicaciones para su práctica son las siguientes:

- **Edad de 35 años o más:** la posibilidad de tener un hijo con síndrome de Down es de alrededor de 1 de cada 1250 en una madre de 25 años, en comparación con 1 por 100 para una mujer de 40 años de edad. Este riesgo se incrementa aún más con el avance de la edad materna.
- **Anomalías cromosómicas previas:** el riesgo general de recidiva del síndrome de Down en hijos sucesivos en una mujer que ya tuvo un hijo con trisomía 21 es del 1%.
- **Portador de translocaciones:** las cifras calculadas de riesgo para los hijos de los portadores de translocaciones varían del 3-15%. ***Los portadores de translocaciones equilibradas tienen más probabilidad de tener hijos con cariotipos desequilibrados que causen anomalías fenotípicas.***
- **Antecedente de metabolopatía congénita en la familia:** las metabolopatías congénitas de tipo recesivo generan un riesgo del 25% para cada hijo si cada uno de los progenitores es heterocigótico para el rasgo. Los estudios prenatales permiten identificar los trastornos para los cuales es posible realizar un diagnóstico bioquímico.
- **Heterocigotos identificados:** los proyectos para detección de portadores (p. ej., el *Tay-Sachs Disease Prevention Program*) permiten identificar a las parejas en las que ambos miembros poseen el mismo gen recesivo. Cada uno de sus embarazos conlleva un riesgo del 25% de afectación del hijo y es posible recurrir al diagnóstico prenatal.
- **Antecedente familiar de trastornos ligados al cromosoma X:** es posible ofrecer la determinación del sexo del feto mediante el uso de células amnióticas a las mujeres que se saben portadoras de trastornos ligados al cromosoma X. El diagnóstico de ciertas enfermedades puede establecerse por medios bioquímicos, mediante el análisis del líquido amniótico.

Se desarrollaron sondas de ADN específicas para ciertos genes útiles en muchos trastornos genéticos, entre los que se encuentran las hemofilias A y B, las hemoglobinopatías, la fenilcetonuria y la deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina. La mayoría de los portadores heterocigóticos de las distrofias musculares de Duchenne y Becker, la corea de Huntington y la FQ pueden ser identificados mediante estas técnicas.

## ENFERMEDADES DE LA LACTANCIA Y LA NIÑEZ

El período que transcurre desde el nacimiento hasta la pubertad de forma tradicional se ha subdividido en varias etapas.

- Etapa neonatal (primeras 4 semanas).
- Lactancia (primer año).
- Niñez temprana (1-4 años).
- Niñez tardía (5-14 años).

Cada uno de estos períodos tiene características anatómicas, fisiológicas e inmunitarias propias, que determinan la naturaleza y la presentación de distintos procesos patológicos. La morbilidad y la mortalidad en el período neonatal difieren en gran medida de las que se observan durante la lactancia y la niñez. Los lactantes y los niños no son sólo «adultos pequeños» y podrían verse afectados por enfermedades específicas para su grupo de edad.

## PREMATURIDAD Y RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Normalmente, el embarazo humano dura 40±2 semanas, y la mayor parte de los neonatos pesa 3300±600 g. La Organización Mundial de la Salud define la prematuridad como la edad gestacional inferior a 37 semanas (que se cuantifican a partir del primer día del último período menstrual). Tradicionalmente, la prematuridad implicaba un peso al nacer inferior a 2500 g, con independencia de la edad gestacional. Sin embargo, puesto que los neonatos a término pueden pesar menos de 2500 g como consecuencia del RCIU más que por prematuridad, los **neonatos con peso bajo al nacer** (<2500 g) se clasifican como con peso apropiado para la edad gestacional (AEG) o pequeños para la edad gestacional (PEG).

La frecuencia del bajo peso al nacer en EE.UU. ha aumentado recientemente hasta el 8,3% debido al aumento en el número de nacimientos múltiples. Dos tercios de estos neonatos son prematuros (AEG). En cambio, cuando al frecuencia de los niños de bajo peso al nacer excede el 10%, como lo hace en los afroamericanos (>13%), la mayoría de los neonatos sufren de RCIU y se consideran PEG.

Alrededor del 1% de los neonatos estadounidenses pesan menos de 1500 g y se clasifican en la categoría de **peso muy bajo al nacer.** Estos representan la mitad de las muertes neonatales y su supervivencia tiene relación con el peso al nacer. Si se les atiende en unidades de cuidados intensivos neonatales, sobrevive el 90% de los que pesan más de 750 g. Cuando el peso varía entre 500-750 g, sobrevive el 45% y la mitad de ellos se desarrollan con normalidad.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los factores que predisponen al nacimiento prematuro de un feto (con peso apropiado para la edad gestacional son: *1)* enfermedad en la madre; *2)* incompetencia uterina; *3)* trastornos fetales, y *4)* anomalías placentarias (v. cap. 14). Si la vida de un feto se pone en riesgo ante esos trastornos, podría ser necesario inducir el nacimiento prematuro para salvarlo. En una parte

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 288 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





sustancial de neonatos con peso apropiado, la causa del nacimiento prematuro se desconoce. El RCIU y el nacimiento sucesivo de neonatos pequeños para la edad gestacional se vinculan con trastornos que alteran la salud y la nutrición de la madre, interfieren con la circulación o la función de la placenta o alteran el crecimiento o el desarrollo del feto (v. cap. 14).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las complicaciones de la prematuridad, en sí misma (peso apropiado) y del RCIU (pequeños para la edad gestacional) se superponen. Sin embargo, ciertos principios generales son válidos. La prematuridad, se asocia con frecuencia a dificultad respiratoria intensa, trastornos metabólicos (p. ej., hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia), problemas circulatorios (anemia, hipotermia, hipotensión) y sepsis bacteriana. Por el contrario, los neonatos pequeños constituyen un grupo mucho más heterogéneo, en el que se incluyen muchos individuos con anomalías congénitas e infecciones adquiridas intraútero. Incluso cuando se excluyen estas causas de RCIU, las complicaciones en el neonato pequeño tienen relación más estrecha con la edad gestacional que con el peso al nacer. Además de los problemas que se vinculan con la prematuridad, los neonatos pequeños para la edad gestacional suelen sufrir asfixia perinatal, aspiración meconial, enterocolitis necrosante, hemorragia pulmonar y las complicaciones propias de los defectos congénitos o los trastornos metabólicos hereditarios.

## La inmadurez orgánica es una de las causas de los problemas neonatales

La madurez del neonato puede definirse tanto en términos anatómicos como fisiológicos. Los órganos en maduración de los neonatos que nacen prematuramente difieren de los de neonatos a término, aunque la maduración completa de muchos

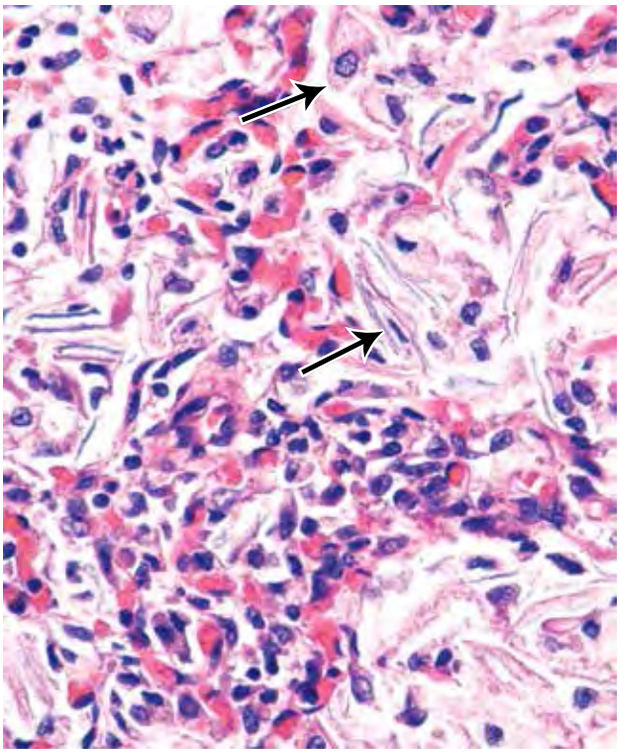


**FIGURA 6-37. Retención de líquido amniótico en el pulmón de un neonato prematuro.** El pulmón con expansión incompleta contiene escamas *(flechas)*, que están constituidas por células epiteliales planas que se desprenden hacia el líquido amniótico a partir de la piel del feto.

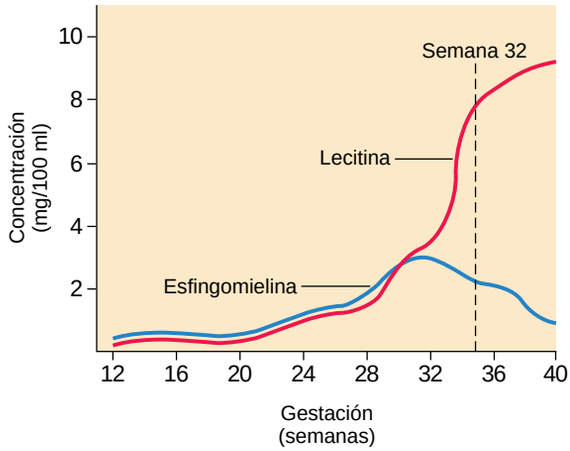



**FIGURA 6-38. Patogenia del síndrome de dificultad respiratoria del neonato.**

órganos puede requerir días (pulmones) o años (cerebro) tras el nacimiento.

***PULMONES:*** la inmadurez pulmonar es un riesgo habitual e inmediato para la viabilidad de los neonatos con peso bajo. Las células del recubrimiento de los alvéolos fetales no se diferencian en neumocitos tipo I y II hasta una fase avanzada del embarazo. El líquido amniótico llena los alvéolos fetales y drena desde los pulmones en el momento del nacimiento. En ocasiones, los neonatos inmaduros muestran movimientos respiratorios deficientes que no permiten la expulsión completa del líquido amniótico a partir de los pulmones. A esta puede seguir la dificultad respiratoria, un síndrome que se denomina **aspiración de líquido amniótico,** pero que de hecho corresponde a la retención de dicho fluido. Las vías respiratorias contienen células planas desprendidas **(escamas)** y lanugo que derivan de la piel fetal, así como líquido amniótico rico en proteínas (fig. 6-37; v. cap. 18).

La capacidad de los alvéolos para permanecer expandidos durante el ciclo respiratorio (es decir, para no colapsarse durante la exhalación), depende en gran medida del **surfactante pulmonar,** que reduce la tensión de superficie intraalveolar. El surfactante se sintetiza en los neumocitos tipo II y es una mezcla compleja que contiene un 10% de proteínas y un 90% de fosfolípidos diversos, de los que el 75% corresponde a fosfatidilcolina (lecitina) y el 10% a fosfatidilglicerol. La composición del surfactante se modifica al tiempo que el feto madura: *1)* la lecitina se incrementa con rapidez al inicio del tercer trimestre y luego aumenta a gran velocidad hasta alcanzar la concentración máxima cerca del término (fig. 6-38); *2)* la mayor parte de la lecitina en el pulmón maduro corresponde a dipalmitoil fosfatidilcolina, pero en el pulmón maduro corresponde a especies con capacidad surfactante más limitada, como el α-palmitoil y el α-miristoil; *3)* el fosfatidilglicerol no existe en los pulmones antes de la semana 36 de la gestación, y *4)* antes de la semana 35, el surfactante inmaduro contiene una proporción mayor de esfingomielina que en el adulto.

Los constituyentes proteicos del surfactante, aunque forman parte de un porcentaje pequeño de su peso total, son importantes para facilitar la actividad superficial de la mezcla y también desempeñan otras funciones. Hay dos proteínas asociadas al surfactante con gran actividad hidrofóbica, SP-B y SP-C, que son críticas para la actividad surfactante. Dos proteínas hidrofílicas más, SP-A y SP-D, desempeñan funciones adicionales, que se cree que incluyen la regulación de la secreción del surfactante, la protección antimicrobiana y otras.

El surfactante pulmonar se libera hacia el líquido amniótico, del que pueden tomarse muestras mediante amniocentesis para valorar la madurez del pulmón fetal. Una proporción

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 289 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



**TABLA 6-12**
**PUNTUACIÓN DE APGAR[a]**

| Signo | 0 | 1 | 2 |
|---|---|---|---|
| Frecuencia cardíaca | Indetectable | Menor de 100/min | Mayor de 100/min |
| Esfuerzo respiratorio | Nulo | Lento, irregular | Adecuado, llanto |
| Tono muscular | Deficiente | Cierto grado de flexión de las extremidades | Movilización activa |
| Respuesta a cateter en fosa nasal | No hay respuesta | Hacer muecas | Tose o estornuda |
| Coloración | Cianosis, palidez | Cuerpo rosado, extremidades cianóticas | Completamente rosado |

[a] Estos cinco signos objetivos se valoran 60 s después del parto, y a cada uno se le asigna una calificación de 0, 1 o 2. La calificación máxima de 10 se asigna a los neonatos con la mejor condición posible.

entre lecitina y esfingomielina de 2:1 implica que el feto debería sobrevivir sin desarrollar síndrome de dificultad respiratoria. Después de la semana 35, la aparición del fosfatidilglicerol en el líquido amniótico es la prueba más precisa de la madurez de los pulmones fetales.

***HÍGADO:*** el hígado de los neonatos prematuros tiene una morfología semejante a la del órgano del adulto, excepto por la existencia de hematopoyesis extramedular conspicua. Sin embargo, los hepatocitos tienden a mostrar inmadurez funcional. El hígado fetal carece de glucuroniltransferasa. La incapacidad hepática que deriva para conjugar la bilirrubina suele dar lugar a **ictericia neonatal** (v. cap. 20). Esta deficiencia enzimática se agrava por la destrucción rápida de los eritrocitos fetales, proceso que conlleva un aumento de la provisión de bilirrubina.

***CEREBRO:*** el cerebro de los neonatos inmaduros difiere del de los adultos, tanto desde la perspectiva morfológica como funcional, pero esta diferencia rara vez es mortal. Por otra parte, el desarrollo incompleto del SNC muchas veces se refleja en el control vasomotor deficiente, la hipotermia, los problemas para la alimentación y la apnea recurrente.

### Calificación de Apgar

Las valoraciones clínicas de la madurez neonatal en general se realizan 1 min y 5 min después del nacimiento y se califican ciertos parámetros a partir de los criterios recomendados por Virginia Apgar (tabla 6-12). En general, a mayor **calificación de Apgar,** mejor es la condición del neonato. La calificación que se registra al minuto corresponde a un índice de asfixia y de la necesidad de proporcionar ventilación asistida. La calificación a los 5 min es una indicación más precisa de la muerte inminente o de la posibilidad de que exista daño neurológico persistente. Por ejemplo, los neonatos que pesan menos de 2000 g y a los 5 min tienen un Apgar de 9 o 10, la mortalidad durante el primer mes es del 95%. Esto disminuye al 20% si a los 5 min la calificación de Apgar se reduce a 3 o menos.

## El síndrome de dificultad respiratoria del neonato se debe a la deficiencia de surfactante pulmonar

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato es la primera causa de morbilidad y mortalidad en los neonatos prematuros. Genera la mitad de todas las muertes neonatales en EE.UU. Su incidencia varía inversamente a la edad gestacional y al peso al nacer. Así, más de la mitad de los neonatos menores de 28 semanas de edad gestacional sufren SDR, pero sólo afecta a una quinta parte de los neonatos de 32-36 semanas. Otros factores de riesgo para el SDR son: *1)* asfixia neonatal; *2)* diabetes materna; *3)* nacimiento por cesárea; *4)* parto precipitado, y *5)* embarazo gemelar.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** ***la patogenia del SDR en el neonato guarda una estrecha relación con la deficiencia de surfactante*** (fig. 6-39). Cuando un neonato comienza a respirar, las células tipo II liberan sus reservas de surfactante. El surfactante reduce la tensión superficial disminuyendo la afinidad mutua de las superficies alveolares. Esto permite que los alvéolos permanezcan abiertos cuando el neonato exhala y reduce la resistencia que existe para la distensión de los pulmones. Si la función del surfactante es inadecuada, como sucede en muchos neonatos prematuros con

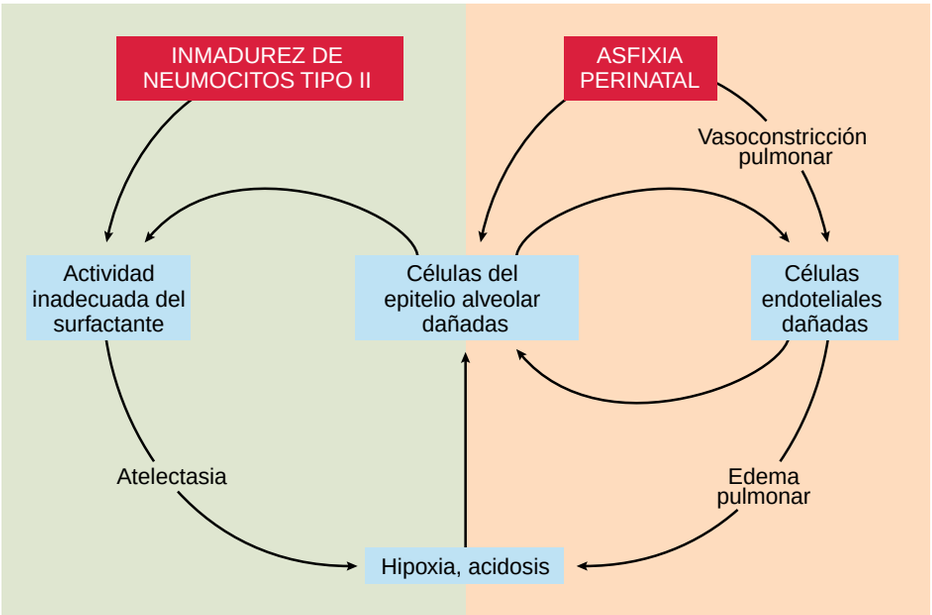



**FIGURA 6-39. Patogenia del síndrome de dificultad respiratoria del neonato.** La inmadurez pulmonar y la asfixia perinatal son los factores patógenos principales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 290 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





pulmones inmaduros, los alvéolos se colapsan cuando el neonato exhala y se resisten a la expansión una vez que trata de realizar una segunda respiración. La energía que se requiere para la segunda respiración debe entonces superar la afinidad intercelular en los alvéolos. Así, la inspiración requiere un esfuerzo considerable y daña el recubrimiento del alvéolo cuando se separan las paredes alveolares adherentes. Como resultado, los alvéolos lesionados permiten la fuga de plasma hacia sus espacios aéreos. Los constituyentes plasmáticos, que incluyen el fibrinógeno y la albúmina, se unen al surfactante y obstaculizan su función, lo que exacerba aún más la insuficiencia respiratoria. Muchos alvéolos presentan perfusión sanguínea, pero no reciben ventilación, lo que desencadena hipoxia y acidosis y compromete todavía más la capacidad de los neumocitos tipo II para producir surfactante. La hipoxia que se desencadena provoca vasoconstricción arterial pulmonar, que incrementa el cortocircuito derecha-izquierda a través del conducto arterioso y el agujero oval, así como al interior del mismo pulmón. La isquemia pulmonar que se produce agrava de forma adicional el daño epitelial en el alvéolo y lesiona al endotelio de los capilares pulmonares. La fuga de líquido rico en proteínas hacia los alvéolos a partir del lecho vascular dañado contribuye a las características clínicas y patológicas típicas del SDR.

La evolución del SDR se complica más adelante por la necesidad de exponer al neonato a concentraciones elevadas de oxígeno inspirado ($FiO_2$) para mantener una concentración adecuada de oxígeno arterial. Si bien las medidas de apoyo respiratorio han mejorado considerablemente, el daño que generan las concentraciones altas de $FiO_2$ (v. la sección sobre lesión mediada por ROS, cap. 1) se une a la lesión pulmonar ya existente.

**PATOLOGÍA:** los pulmones en el SDR neonatal muestran un aspecto rojo oscuro, consolidación y ausencia de aire. Los alvéolos están colapsados. Los conductos alveolares y los bronquíolos respiratorios se aprecian dilatados y contienen detritos celulares, líquido proteináceo de edema y eritrocitos. Los conductos alveolares se encuentran recubiertos por estructuras amorfas eosinófilas ricas en fibrina, que se denominan **membranas hialinas**, de donde proviene el concepto original de **enfermedad de membrana hialina** (fig. 6-40). Las paredes de los alvéolos colapsados son gruesas, los capilares muestran congestión y los linfáticos están llenos de material proteínico.

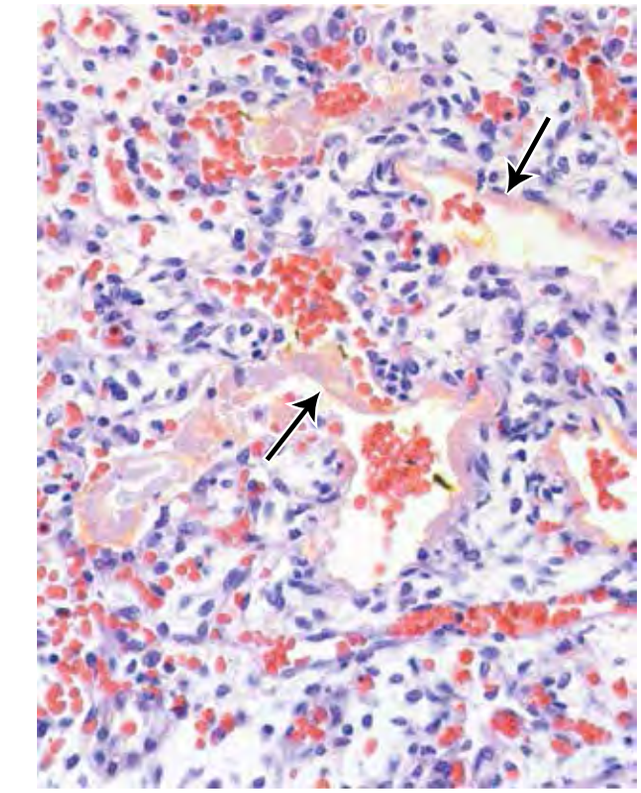


**FIGURA 6-40. Pulmón en el síndrome de dificultad respiratoria del neonato.** Los alvéolos muestran atelectasia, y se observa un conducto alveolar dilatado cubierto por una membrana hialina rica en fibrina *(flechas)*.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayor parte de los neonatos que han de desarrollar el SDR tienen aspecto normal en el momento del nacimiento y calificaciones altas de Apgar. El primer síntoma, que suele aparecer en el transcurso de la primera hora tras el nacimiento, es el aumento del esfuerzo respiratorio, con retracción intercostal intensa y el uso de los músculos accesorios del cuello. La frecuencia respiratoria se incrementa hasta más de 100 resp/min y el neonato desarrolla cianosis. Las radiografías del tórax revelan infiltrados en «vidrio molido», y en las fases terminales los alvéolos llenos de líquido determinan un aspecto de «blanqueamiento» de todo el pulmón. En los casos graves, los neonatos desarrollan obnubilación y flacidez progresivas. Les siguen períodos prolongados de apnea y finalmente el neonato muere por asfixia.

Los avances terapéuticos de las décadas recientes incrementaron la posibilidad de supervivencia de los neonatos con SDR, permitieron la supervivencia de neonatos con gran prematuridad que en épocas previas casi no tenían oportunidad de vivir y redujeron la incidencia de muchas complicaciones del SDR (v. más adelante). Si el trabajo de parto amenaza con presentarse en un embarazo pretérmino, la administración de corticoesteroides a la madre acelera la maduración pulmonar y reduce así la incidencia de SDR en los neonatos prematuros. Además, el uso de surfactantes derivados de animales (porcinos o bovinos), en combinación con una terapia ventilatoria más adecuada, mejoró de manera sorprendente la supervivencia de los neonatos con SDR. En la actualidad, incluso en los neonatos prematuros muy pequeños es frecuente una supervivencia del 85-90 %.

Las complicaciones principales del SDR tienen relación con la anoxia y la acidosis, e incluyen:

- **Hemorragia intraventricular:** la matriz germinal periventricular en el cerebro del neonato es en particular vulnerable a la hemorragia por la existencia de venas dilatadas de pared

**FIGURA 6-41. Hemorragia intraventricular en un neonato prematuro que desarrolló síndrome de dificultad respiratoria del neonato.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 291 11/10/16 13:46

booksmedicos.org



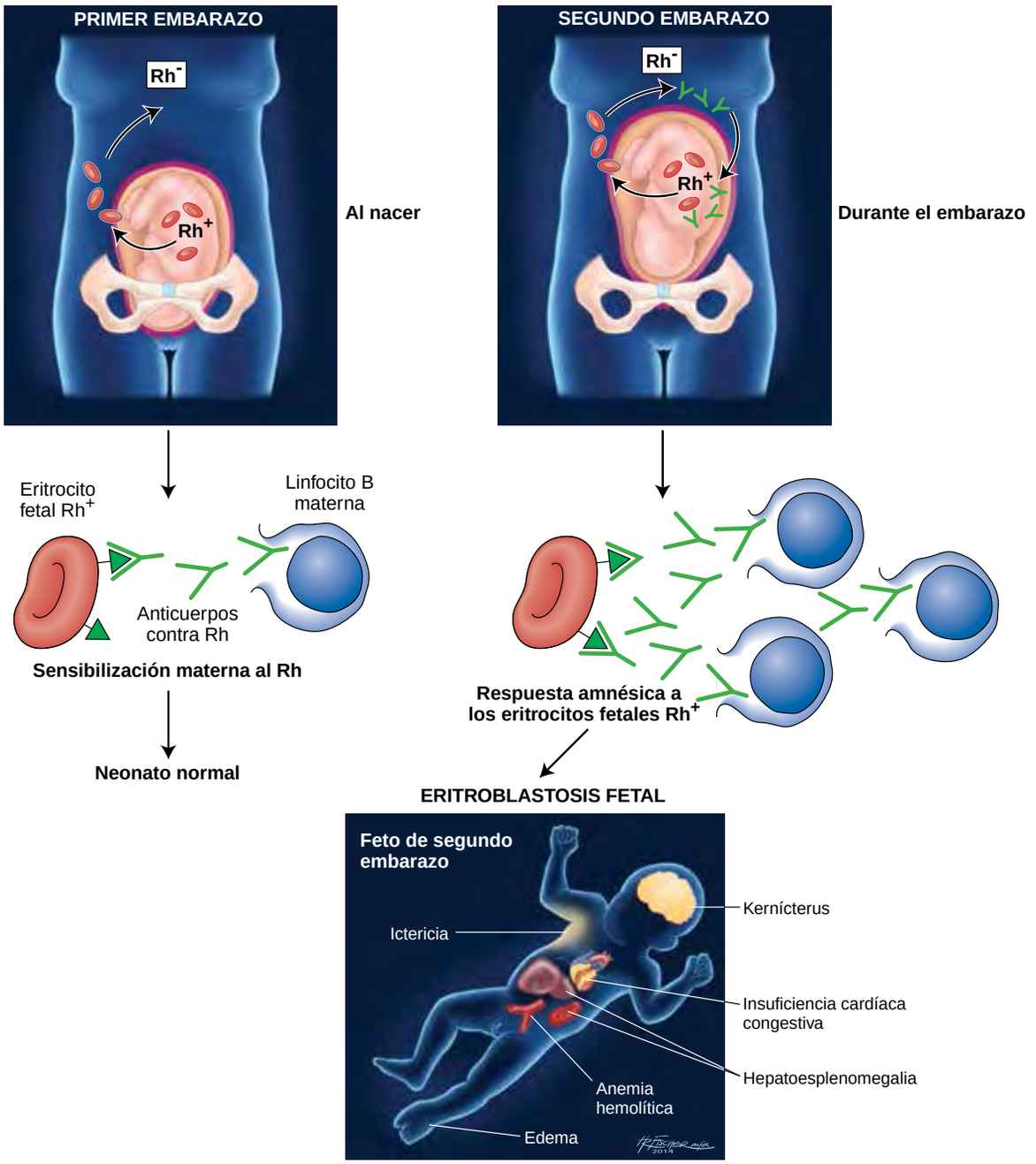



**FIGURA 6-42. Patogenia de la eritroblastosis fetal por incompatibilidad maternofetal a Rh.** La inmunización de la madre Rh- durante el primer embarazo lleva a la formación de anticuerpos contra Rh, del tipo de la inmunoglobulina G. Estos anticuerpos atraviesan la placenta y dañan al feto $Rh^+$ en embarazos subsiguientes.

delgada en esta área, que se rompen con facilidad (fig. 6-41). La patogenia de esta complicación no se comprende en su totalidad, pero se piensa que deriva de una lesión anóxica en los capilares periventriculares, la congestión y la trombosis venosas, así como de las anomalías de la autorregulación vascular.

- **Persistencia del conducto arterioso:** en casi un tercio de los neonatos que sobreviven al SDR el conducto arterioso permanece permeable. Con la resolución de la neumopatía, la presión arterial pulmonar declina y la presión más alta en la aorta invierte la dirección del flujo sanguíneo dentro del conducto, lo que produce un cortocircuito persistente izquierda-derecha. La insuficiencia cardíaca congestiva puede ser la consecuencia, y requerirá el cierre del conducto persistente.
- **Enterocolitis necrosante:** esta complicación intestinal del SDR es la urgencia gastrointestinal adquirida más frecuente en los neonatos. Se cree que tiene relación con la isquemia de la mucosa intestinal, que desencadena la colonización bacteriana, por lo general por *Clostridium difficile*. Las lesiones varían desde las propias de la enterocolitis seudomembranosa típica hasta la gangrena y la perforación del intestino.
- **Displasia broncopulmonar** (DBP): es una complicación tardía del SDR, casi siempre en neonatos con peso al nacer inferior a 1 500 g y que se mantuvieron con ventilación con pre-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 292 11/10/16 13:46

booksmedicos.org





sión positiva y $FiO_2$ alta. La DBP afecta a cerca de una tercera parte de los supervivientes del SDR según estudios clínicos recientes y se manifiesta por persistencia del requerimiento de $FiO_2$ alta después de 1 mes desde el nacimiento. En lactantes de mayor edad, el trastorno podría derivar de la toxicidad por oxígeno superpuesta al SDR. Sin embargo, la DBP que se observa en neonatos prematuros muy pequeños (25-28 semanas de gestación) podría ser un tanto diferente en cuanto a su patogenia y se piensa que refleja la maduración inadecuada de la arquitectura pulmonar. En estos pacientes, la dificultad respiratoria persiste después del tercer o cuarto día y se manifiesta por hipoxia, acidosis, dependencia de oxígeno y desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha. Las radiografías de los pulmones revelan la modificación de la opacidad casi completa ante el desarrollo de un aspecto similar al de una esponja, con regiones radiotransparentes pequeñas que alternan con focos radiodensos. El epitelio bronquiolar muestra hiperplasia, con metaplasia escamosa en los bronquios y los bronquíolos. Se presenta atelectasia, edema intersticial y engrosamiento de las membranas basales alveolares. La DBP es una enfermedad crónica; los lactantes afectados pueden seguir necesitando la administración complementaria de oxígeno hasta el segundo o el tercer año de vida. Algunos estudios también sugieren que el grado de alteración respiratoria podría persistir incluso hasta la adolescencia o más allá.

Debe señalarse que el SDR puede desarrollarse en neonatos a término o cercanos al mismo. Desde la perspectiva clínica, este síndrome simula al que se observa en los neonatos prematuros que carecen de surfactante suficiente. A pesar de esto, los estudios recientes documentan que una fracción alta de neonatos a término con SDR sufre deficiencias genéticas de una de las proteínas hidrofóbicas del surfactante (SP-B o SP-C), o que presenta mutaciones del transportador del cajón de unión al ATP (ABCA3) responsable del transporte de fosfolípidos del surfactante y proteínas al espacio alveolar.

## La eritroblastosis fetal es una enfermedad hemolítica cuya causa es la existencia de anticuerpos maternos contra los eritrocitos del feto

Hipócrates reconoció este trastorno por vez primera, pero no se comprendió totalmente hasta 1940, cuando se identificó el antígeno rhesus (Rh) en los eritrocitos. Existen más de 60 antígenos en las membranas de los eritrocitos que podrían inducir respuestas de anticuerpos, pero sólo los anticuerpos contra los antígenos Rh D y ABO desencadenan una enfermedad hemolítica de importancia.

### Incompatibilidad por Rh

La distribución de los antígenos Rh varía entre los distintos grupos étnicos. En la población estadounidense caucásica, el 15% es negativa a Rh (Rh D–); sólo el 8% de la población negra es Rh D–. En esencia, todos los japoneses, chinos y nativos americanos son Rh D+. Por contra, el 35% de los vascos son Rh D–, grupo poblacional en el cual es posible que haya surgido el fenotipo Rh D–.

**FISIOPATOLOGÍA:** el sistema Rh para tipificación sanguínea consta de alrededor de 25 componentes, de los cuales sólo los alelos cde/CDE necesitan analizarse aquí. Los anticuerpos contra el antígeno D dan lugar al 90% de los casos de eritroblastosis fetal que derivan de la incompatibilidad por Rh, en tanto el resto de los casos guarda relación con los antígenos C o E. Los eritrocitos fetales positivos a Rh (>1 ml) entran en la circulación de una madre Rh– en el momento del nacimiento e inducen anticuerpos en ella contra el antígeno D del feto (fig. 6-42). Puesto que el volumen de sangre fetal que se requiere para sensibilizar a una madre sólo entra en su circulación en el momento del nacimiento, la enfermedad no suele afectar a su primer feto. Sin embargo, en los embarazos sucesivos en que la mujer sensibilizada alberga un feto Rh+, se requieren cantidades mucho menores de antígeno fetal D para inducir los títulos de anticuerpos en ella. Los anticuerpos IgG que se sintetizan atraviesan la placenta y así producen hemólisis en el feto. Este ciclo se magnifica en las mujeres multíparas, de manera que la gravedad de la eritroblastosis muestra un aumento progresivo en los embarazos sucesivos.

Alrededor del 15% de las mujeres de raza caucásica son Rh $D^-$. Puesto que tienen una posibilidad del 85% de casarse con un hombre Rh D+, en el 13% de los matrimonios existe un riesgo teórico de que se presente incompatibilidad maternofetal por Rh. No obstante, la incidencia real de la eritroblastosis fetal es mucho menor porque *1)* más de la mitad de los hombres Rh+ son heterocigotos (D/d), por lo que sólo la mitad de sus hijos expresa el antígeno D; *2)* en sólo la mitad de todos los embarazos se presentan transfusiones fetomaternas de intensidad suficiente como para sensibilizar a la madre, y *3)* en muchas de las mujeres Rh– que se exponen a cantidades relevantes de sangre fetal Rh+ no se desencadenan respuestas inmunitarias sustanciales. Incluso después de varios embarazos, sólo el 5% de las mujeres Rh– tienen neonatos con eritroblastosis fetal.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la intensidad de la hemólisis en la eritroblastosis es variable, y puede generar anemia leve o mortal, cuya patología depende de la gravedad de la afección.

- En la forma más extrema de la enfermedad, se presenta **la muerte intrauterina** y es evidente una maceración intensa del feto en el momento del nacimiento. Se aprecian eritroblastos abundantes en los órganos que no presentan autólisis extensa.

**FIGURA 6-43. Hidropesía fetal.** El neonato muestra anasarca intensa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 293 11/10/16 13:47

booksmedicos.org



- La **hidropesía fetal** es la variante más grave de la eritroblastosis fetal (fig. 6-43) en los neonatos nacidos vivos. ***Se caracteriza por edema intenso secundario a la insuficiencia cardíaca congestiva que deriva de la anemia grave.*** Los neonatos afectados suelen morir, a menos que se realicen exanguinotransfusiones adecuadas con células Rh– para corregir la anemia y tratar la hemólisis. Los neonatos no cursan con ictericia en el momento del nacimiento, pero desarrollan hiperbilirrubinemia progresiva con rapidez. Los que mueren muestran hepatoesplenomegalia y tinción biliar en los órganos, hiperplasia eritroblástica en la médula ósea y hematopoyesis extramedular en hígado, bazo, nódulos linfáticos y otros sitios.
- El **kernícterus,** o **encefalopatía por bilirrubina**, es una enfermedad neurológica que se relaciona con la ictericia intensa y se caracteriza por la pigmentación biliar del cerebro, en particular los ganglios basales, los núcleos pontinos y los núcleos dentados del cerebelo. Aunque se mencionó el daño cerebral en los neonatos ictéricos por vez primera en el s. xv, su relación con la elevación de las concentraciones de bilirrubina no conjugada no se apreció sino hasta 1952. El kernícterus (que deriva del término alemán kern, 'núcleo') se limita en gran medida a los neonatos con hiperbilirrubinemia no conjugada grave, como la que se observa en la eritroblastosis. La bilirrubina que deriva de la destrucción de los eritrocitos y el catabolismo del grupo hemo liberado se conjuga de forma deficiente en el hígado inmaduro, que carece de glucuroniltransferasa.

El desarrollo de kernícterus tiene relación directa con la concentración de bilirrubina no conjugada y es raro en neonatos a término si las concentraciones de esta sustancia son inferiores a 20 mg/dl. Los neonatos prematuros son más vulnerables a la hiperbilirrubinemia, y pudieran desarrollar kernícterus con concentraciones de incluso 12 mg/dl. Se cree que la bilirrubina daña las células cerebrales al interferir con su función mitocondrial. El kernícterus grave causa primero la pérdida del reflejo de Moro e induce movimientos espásticos, que en el 75% de los casos evolucionan hasta el letargo y la muerte. La mayor parte de los neonatos que sobreviven sufre coreoatetosis grave y retraso mental; una minoría desarrolla grados variables de retraso intelectual y motor.

***PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO:*** las exanguinotransfusiones tienen la capacidad de mantener la concentración sérica máxima de bilirrubina en niveles aceptables. Sin embargo, la fototerapia, que induce la conversión de la bilirrubina no conjugada tóxica en isómeros que carecen de toxicidad y pueden excretarse en la orina, reduce en gran medida la necesidad de exanguinotransfusiones.

La incidencia de la eritroblastosis fetal secundaria a la incompatibilidad por Rh disminuye (hasta <1% en mujeres en riesgo) cuando se administra globulina anti-D humana (RhoGAM) a la madre en el transcurso de las primeras 72 h desde el nacimiento. La globulina anti-D neutraliza la antigenicidad de las células fetales que pudieran entrar en la circulación materna durante el parto e impide el desarrollo de anticuerpos maternos contra el antígeno D.

### Incompatibilidad por ABO

Con la declinación de los casos de eritroblastosis por incompatibilidad por Rh, la incompatibilidad por ABO se ha convertido en la etiología principal de la enfermedad hemolítica en el neonato. Si bien la incompatibilidad por ABO entre la madre y el hijo se presenta en una cuarta parte de los embarazos, la enfermedad hemolítica sólo se desarrolla en el 10% de estos niños, por lo general neonatos con sangre tipo A. La antigenicidad baja de los factores ABO en el feto explica el hecho de que la enfermedad hemolítica por ABO sea leve. Los anticuerpos naturales contra los antígenos A y B son en su mayoría de tipo IgM, que no puede atravesar la placenta, aunque ciertos anticuerpos contra el antígeno A pudieran ser de tipo IgG, que sí lo hace. La enfermedad por isoinmunización ABO puede observarse así durante el primer embarazo. Sin embargo, la mayoría de los casos de anemia hemolítica por incompatibilidad por ABO se observa después de otro embarazo incompatible.

La mayoría de los neonatos con incompatibilidad por ABO desarrollan ictericia leve como característica clínica única. Las complicaciones extremas de la eritroblastosis que se vincula con la incompatibilidad por Rh son inusuales en la enfermedad por ABO. Sin embargo, en ocasiones se ha constatado el desarrollo de kernícterus.

## Las lesiones durante el parto varían desde el traumatismo mecánico hasta el daño anóxico

Algunas lesiones durante el nacimiento se refieren a la manipulación obstétrica, pero muchas se deben a acontecimientos inevitables durante el parto habitual. Las lesiones durante el parto afectan aproximadamente a 5 de cada 1 000 nacidos vivos. Entre los factores predisponentes pueden mencionarse la desproporción cefalopélvica, la distocia (parto difícil), la prematuridad y la presentación pélvica.

### Lesión craneal

- El **caput sucedáneo** es el edema del cuero cabelludo que deriva del traumatismo en la cabeza durante su paso por el canal del parto. El edema desaparece con rapidez y tiene escasa relevancia clínica.
- El **cefalohematoma** corresponde a una hemorragia subperióstica sobre la superficie de un solo hueso del cráneo. Se manifiesta en el transcurso de las primeras horas tras el nacimiento y puede o no relacionarse con una fractura lineal del hueso subyacente. La mayor parte de los cefalohematomas se resuelven sin complicaciones y no requieren tratamiento.
- Las **fracturas craneales** durante el nacimiento derivan del impacto de la cabeza sobre los huesos de la pelvis o de la presión que ejercen los fórceps obstétricos. Las fracturas lineales, la variedad más frecuente, son asintomáticas y no requieren tratamiento. Las fracturas deprimidas suelen deberse al traumatismo que producen los fórceps. Aunque muchas fracturas deprimidas no producen síntomas al principio, podría ser necesaria la elevación mecánica del hueso fracturado ante el riesgo de traumatismo de las estructuras subyacentes por la presión persistente. En contraste con la mayor parte de las fracturas, las que atañen al hueso occipital con frecuencia se extienden hasta alcanzar los senos venosos subyacentes y causan hemorragia mortal.
- La **hemorragia intracraneal** es una de las lesiones más peligrosas durante el parto y puede ser traumática, secundaria a asfixia o resultado de una diátesis hemorrágica subyacente. La hemorragia traumática intracraneal tiene lugar en caso de: *1)* desproporción cefalopélvica intensa; *2)* parto precipitado; *3)* presentación pélvica; *4)* trabajo de parto prolongado, o *5)* aplicación inapropiada de los fórceps. Estos traumatismos pueden desencadenar una h**emorragia subdural** o **subaracnoidea,** en muchas ocasiones como consecuencia de laceraciones de la hoz del cerebro o la tienda del cerebelo, que afectan a la vena de Galeno o a los senos venosos. Como se señaló anteriormente, la lesión anóxica secundaria a asfixia, en particular en un neonato prematuro, se relaciona con frecuencia con la hemorragia intraventricular.

El pronóstico para los neonatos con hemorragia intracraneal depende en gran medida de su extensión. La hemorragia masiva con frecuencia provoca la muerte con rapidez. Los neonatos que sobreviven pueden recuperarse por completo o presentar disfunción a largo plazo, por lo general manifiesta como parálisis

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 294 11/10/16 13:47

booksmedicos.org





cerebral o hidrocefalia. Sin embargo, los estudios de ultrasonido han demostrado que muchos casos de parálisis cerebral guardan relación con el daño adquirido durante el transcurso de 2 semanas o más previas al nacimiento más que con el traumatismo durante el parto.

### Lesión de los nervios periféricos

- La **parálisis braquial,** con grados diversos de afectación del brazo, se debe a la tracción excesiva que se ejerce sobre la cabeza y el cuello o los hombros durante el nacimiento. Si los nervios se seccionan, la disfunción puede ser permanente. La función puede recuperarse en el transcurso de algunos meses si la parálisis se debe a edema y hemorragia.
- La **parálisis del nervio frénico** y la asociada del hemidiafragma pueden tener relación con la parálisis braquial y desencadenar dificultad para la respiración. La enfermedad suele resolverse de manera espontánea en el transcurso de algunos meses.
- La **parálisis del nervio facial** suele manifestarse como una parálisis flácida unilateral de la cara, que deriva de la lesión del séptimo par craneal durante el trabajo de parto o el parto, en especial por los fórceps. Cuando es grave, todo el lado afectado de la cara se encuentra paralizado e incluso resulta imposible el cierre del párpado. El pronóstico depende de nuevo del grado de lesión en el nervio.

### Fracturas

La **clavícula** es el hueso más vulnerable a las fracturas durante el nacimiento, y es posible que exista una fractura concomitante del **húmero.** La inmovilización del brazo y el hombro suelen permitir la consolidación completa. Las fracturas de otros huesos largos y de la nariz tienen lugar en ocasiones durante el parto, pero consolidan con facilidad.

### Rotura hepática

El único órgano interno, distinto al cerebro, que se lesiona con cierta frecuencia durante el trabajo de parto y nacimiento es el hígado. La presión mecánica que se ejerce durante los nacimientos complicados o prematuros es la responsable. La rotura hepática podría dar lugar a la formación de un hematoma de tamaño suficiente para ser palpable y provocar anemia; podría requerirse la reparación quirúrgica de la laceración.

## El síndrome de muerte súbita del lactante es una causa importante de muerte posnatal o perinatal

***El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), que también se conoce como «muerte de cuna», se define como la «muerte súbita de un neonato, lactante o niño pequeño, que resulta inesperada por su historia clínica y para la que la autopsia completa es incapaz de demostrar una causa de muerte adecuada»*.*** El diagnóstico de SMSL sólo se establece una vez que se excluyen otras causas específicas de muerte súbita, como infección, hemorragia, aspiración y otras. Se debe descartar el homicidio como causa potencial de la muerte del niño, en especial en aquellos casos en los que más de un hijo ha muerto por SMSL aparente. Las descripciones de casos probables de SMSL datan de la época bíblica y el síndrome se observó en las colonias estadounidenses en 1686. Sin embargo, la atención moderna del trastorno data de finales de la década de 1960.

De manera característica, las víctimas del SMSL son lactantes en apariencia sanos que se van a dormir sin que exista alguna sospecha de la desgracia inminente, pero que no despiertan. A medida que se han identificado factores predisponentes y contribuyentes ambientales, bioquímicos, estructurales y genéticos, el número de muertes que verdaderamente no tienen una patogenia identificada ha disminuido. Los autores prefieren esta segunda definición, más incluyente, para el síndrome.

**EPIDEMIOLOGÍA:** después del período neonatal, el SMSL es la causa principal de muerte en el primer año de vida y corresponde a más de un tercio de todos los casos de mortalidad que tienen lugar durante ese período. Su incidencia en EE.UU. disminuyó desde 1,2 por cada 1 000 nacidos vivos en 1992, hasta 0,5 por cada 1 000 nacidos vivos en 2006, pero no ha cambiado mucho desde entonces. El SMSL aún es responsable de más de 2 000 muertes infantiles cada año en EE.UU. La mayoría de ellas (90 %) tienen lugar antes de los 6 meses de edad, aunque los criterios diagnósticos que se aceptan en la actualidad incluyen a lactantes de hasta 12 meses. Reducir el riesgo de muerte súbita sigue siendo una prioridad de salud pública.

Casi todas las muertes por SMSL se producen durante los meses invernales y se ha comunicado que un porcentaje bastante más alto de lactantes que mueren por SMSL sufre infecciones respiratorias superiores en el transcurso de las 4 semanas previas al suceso. Sin embargo, las muertes que implican infecciones activas se excluyen por definición. La mayor parte de las muertes se verifica durante la noche o en los períodos que se relacionan con el sueño. Se encontró que los lactantes que duermen en posición prona o lateral tienen una incidencia mucho más alta de SMSL que los que lo hacen en posición supina. Una campaña a nivel mundial «Back to Sleep» [juego de palabras a partir de dos acepciones del inglés *back:* 'regresar' y 'espalda'; podría traducirse como «Vuelve a dormir de espaldas»] impulsó a los padres a colocar a sus hijos en decúbito dorsal para dormir, y redujo la incidencia de SMSL casi a la mitad.

Los factores de riesgo para el SMSL son difíciles de precisar y gran parte de su conocimiento se basa en estudios retrospectivos. Existen factores tanto maternos como infantiles. Los **factores de riesgo maternos** más intensos son:

- Nivel socioeconómico bajo (educación deficiente, madre soltera, atención prenatal escasa).
- Progenitores afroamericanos o americanos nativos (en EE.UU., e independientemente de la situación económica; en otros países, las poblaciones indígenas también muestran riesgo más alto, como los maoríes en Nueva Zelanda y los aborígenes en Australia).
- Edad menor de 20 años en el momento del primer embarazo.
- Tabaquismo, consumo de alcohol o ambos durante y después del embarazo.
- Uso de drogas ilegales durante el embarazo.
- Número de partos elevado.

Los **factores de riesgo del lactante** son más controvertidos. El consenso incluye:

- Peso bajo al nacer.
- Prematuridad.
- Enfermedad, con frecuencia respiratoria, en el transcurso de 4 semanas antes de la muerte.
- Hermanos previos víctimas de SMSL.
- Supervivientes de un acontecimiento que en apariencia haya puesto en riesgo la vida (p. ej., un cuadro con alguna combinación de apnea, cambio de la coloración, alteración intensa del tono muscular y ahogamiento o arqueo). Sólo en la mitad de los casos en que existe un episodio que en apariencia pone en riesgo la vida se establece una causa definida, como las convulsiones o la aspiración posterior al vómito.

*Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatr Pathol 1991;11:677–684.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 295 11/10/16 13:47

booksmedicos.org

**FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** en años recientes, los estudios sobre la etiología y la patogenia del SMSL aportaron información importante en torno a los factores que contribuyen a este síndrome y, en algunos casos, las bases moleculares de la muerte súbita del lactante. Mientras la definición original de SMSL excluye del diagnóstico las causas conocidas, los autores aplican aquí una definición más amplia ante la existencia de una comprensión más detallada tanto de los factores moleculares como ambientales implicados.

Se sospecha que las **canalopatías**, las anomalías hereditarias de los canales iónicos de la membrana celular (v. caps. 1 y 16) son responsables del 10-12% de los casos de SMSL, aunque este porcentaje podría ser mayor (hasta un 30%) en las muertes relacionadas con SMSL entre los 6 y 12 meses de edad. Existen cuatro síndromes distintos de conducción cardíaca que se piensa provocan muerte súbita del lactante. Todos implican más de una mutación distinta, que da lugar a fenotipos segregados.

El más habitual de estos es el síndrome de QT largo, que se debe en su mayoría a mutaciones con pérdida de la función de los canales del potasio del corazón *(KCNQ1, KCNH2)*, aunque las mutaciones de otras proteínas de los canales iónicos también se identificaron en otros casos, lo que incluye el canal del sodio *(SCN5A)* y el canal del calcio tipo L *(CACNA1C)*. El síndrome de QT largo se caracteriza por la existencia de intervalos QT prolongados en el electrocardiograma y se detecta en alrededor del 10% de las muertes por SMSL.

Otras canalopatías relacionadas con el SMSL incluyen la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (que se debe casi siempre a la mutación del receptor tipo 2 de la rianodina), el síndrome de Brugada (una mutación distinta del canal del sodio *SCN5A* y también a mutaciones de los canales del calcio) y el síndrome de QT corto (mutaciones con ganancia de la función de los canales del potasio del corazón, que causan una repolarización acelerada del miocardio). Mientras que estas mutaciones se observan en un número desproporcionado de muertes por SMSL, la gran mayoría de individuos con canalopatías iónicas sobrevive. Algunos experimentan muerte súbita durante la adolescencia o en años posteriores. Otros individuos podrían mantenerse asintomáticos permanentemente.

Puesto que el SMSL que tiene relación con la posición en decúbito prono casi se ha eliminado, es posible que **el tabaquismo materno durante el embarazo siga siendo el factor etiológico aislado más importante del** SMSL y se calcula que genera el 80% o más de las muertes por el síndrome. El factor clave parece ser la exposición intrauterina a la nicotina. Se refiere un efecto dosis-respuesta: la probabilidad de que un lactante sufra SMSL es una función directa del promedio de cigarrillos consumidos por la madre durante el embarazo. El hijo de una mujer que consume 20 cigarrillos o más al día durante el embarazo presenta un aumento de cinco puntos en el riesgo de SMSL en comparación con el hijo de una mujer que no es fumadora.

Se han detectado anomalías significativas en los cerebros de los lactantes que mueren por SMSL, al igual que anomalías neurofisiológicas relevantes. En estas se incluyen la hipoplasia del núcleo arqueado, la disminución de los receptores de serotonina y la reducción de la actividad colinérgica muscarínica en favor de un incremento de actividad nicotínica anómala. En animales de laboratorio expuestos a la nicotina intraútero se han observado anomalías comparables y se han vinculado con depresión de las respuestas respiratorias

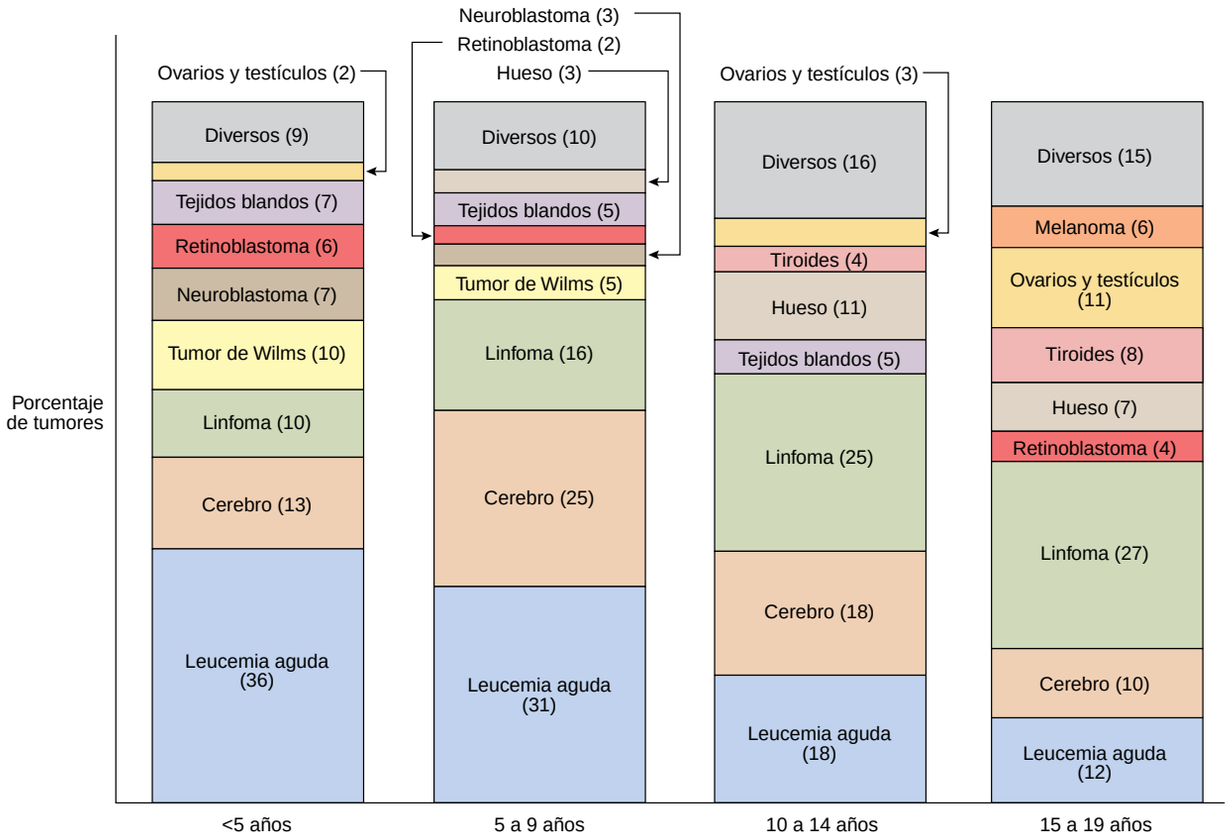



**FIGURA 6-44. Distribución de los tumores de la niñez en función de la edad y la localización primaria.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 296 11/10/16 13:47

booksmedicos.org





a la hipercapnia y la hipoxia. En las víctimas de SMSL se han encontrado bajos niveles de serotonina, sustancia química implicada en la regulación de la respiración y otras sustancias vitales. Además, algunos estudios prospectivos en lactantes que después murieron por SMSL pudieron demostrar anomalías de la fisiología del sistema nervioso autónomo, entre las que se encontraban depresión de los reflejos de jadeo y una regulación anómala del ritmo cardíaco.

**PATOLOGÍA:** en la autopsia se describen distintas alteraciones morfológicas en las víctimas de SMSL, algunas de las cuales (v. antes) podrían tener implicaciones en la patogenia de este trastorno, mientras que la relevancia de otras sigue siendo incierta. Así, se observa hipoplasia del núcleo arqueado (v. antes), al igual que gliosis del tallo cerebral. La hipertrofia de la media de las arterias pulmonares pequeñas, la persistencia de la hematopoyesis extramedular en el hígado, la hipertrofia del ventrículo derecho y el incremento de la grasa parda perisuprarrenal sugieren cierto grado de hipoxia crónica. Sin embargo, excepto por las patologías del tallo cerebral, ninguno de estos cambios tiene lugar con regularidad. Se identifican petequias en las superficies de los pulmones, el corazón, la pleura y el timo en la mayor parte de los lactantes que fallecen por SMSL, pero es posible que deriven de los episodios terminales atribuibles a una presión intratorácica negativa secundaria a los esfuerzos respiratorios.

## NEOPLASIAS DE LA LACTANCIA Y LA NIÑEZ

Los tumores malignos entre 1 y 15 años son poco frecuentes, pero el cáncer sigue siendo la causa principal de muerte por enfermedad en este grupo de edad. En los niños, el 10% de las muertes se debe al cáncer, y sólo las exceden los traumatismos accidentales. A diferencia de los adultos, en los que la mayor parte de los cánceres son de origen epitelial (p. ej., carcinomas del pulmón, la mama y el sistema gastrointestinal), casi todos los tumores malignos en los niños derivan de los tejidos hematopoyético, nervioso y blandos (fig. 6-44). De igual manera, muchos cánceres de la niñez son parte de complejos del desarrollo (tabla 6-4). Algunos ejemplos incluyen deleciones del brazo corto del cromosoma 11, especialmente 11p13, causando el tumor de Wilms que se vincula con aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental (complejo de WAGR); la presencia de hipertrofia del hemicuerpo en caso de tumor de Wilms, hepatoblastoma y carcinoma suprarrenal; asimismo, la esclerosis tuberosa se asocia con los tumores renales y los rabdomiomas cardíacos. La pérdida del brazo largo del cromosoma 13 se asocia con retinoblastoma debido a la pérdida del gen supresor de tumor *Rb*. Algunos tumores son detectables en el momento del nacimiento e igualmente es evidente su desarrollo intraútero. Además, los órganos con desarrollo anómalo, los primordios persistentes de los órganos y los restos de órganos ectópicos son todos vulnerables a la transformación neoplásica.

Los tipos específicos de cáncer en la niñez se analizan en detalle en los capítulos en los que se habla sobre los órganos respectivos, mientras que los principios básicos de la neoplasia y la carcinogenia se discuten en el capítulo 5. El FISH se utiliza para identificar anomalías genéticas específicas en los cánceres de la niñez y el adulto, incluyendo las amplificaciones, las deleciones y los reordenamientos que afectan a oncogenes y/o genes supresores de tumor específicos. Los ejemplos se enumeran en la tabla 6-13.

### Los trastornos similares a los tumores implican tejidos y células desplazados

***HAMARTOMAS:*** estas lesiones son crecimientos anómalos benignos de uno o más elementos celulares maduros de un tejido normal, que con frecuencia muestran disposición irregu-

**TABLA 6-13**
**ANÁLISIS DE FISH DE LOS TUMORES EN NIÑOS Y ADULTOS**

| Tipo de tumor | Sondas de ADN | Localización del cromosoma | Anomalía detectada |
|---|---|---|---|
| Cáncer mamario (aprobado por la FDA) | D17Z1/HER-2/neu | Centrómero del 17 y 17q11.2-12 | Amplificación HER2/neu |
| Cáncer vesical y colangiocarcinoma (aprobado por la FDA) | D3Z1/D7Z1/D17Z1/p16 | Centrómero del 3, 7, 17 y 9p21 | Pérdida del centrómero del 3, 7, 17 y loci p16 |
| Cáncer pulmonar | D5S23/D5S721/D6Z1/EGFR/C-MYC | 5p15.2/centrómero del 6/7p12/8q24 | Pérdida o ganancia de 5p15.2/centrómero 6/7p12/8q24 |
| Retinoblastoma | RB1 | 13q14 | Deleción 13q14 |
| Neuroblastoma | NMYC | 2p24.1 | Amplificación NMYC |
| Linfoma de Burkitt | C-MYC | 8q24 | Reordenamiento 8q24 |
| Sarcoma de Ewing | EWSR1 | 22q12 | Reordenamiento 22q12/t(11;22)(q24;q12) |
| Oligodendroglioma | LSI 1p36 (TP73)/1p25(ABL2)<br>LSI 19q13(ZNF)/19p13(CRX) | 1p36/1p25/19q13/19p13 | Deleciones 1p36 y 19q13 |
| Gliomas | PTEN | 10q23 | Deleción 10q23 |
| Sarcoma sinovial | SYT | 18q11.2 | Reordenamiento 18q11.2 |
| Liposarcoma mixoide/de células redondas | CHOP | 12q13 | Reordenamiento 12q13 |
| Rabdomiosarcoma alveolar | FKHR | 13q14 | Reordenamiento 13q14 |

FDA, Food and Drug Administration; FISH, hibridación *in situ* con fluorescencia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 297 11/10/16 13:47

booksmedicos.org



lar. Muchos hamartomas muestran origen clonal y tienen reacomodos definidos del ADN, de forma que pueden clasificarse como neoplasias verdaderas.

***CORISTOMAS:*** también denominados **heterotopias,** son agregados minúsculos de componentes del tejido normal en ubicaciones aberrantes. No se trata de tumores verdaderos. Algunos ejemplos incluyen los restos pancreáticos en las paredes de los órganos gastrointestinales y el tejido suprarrenal en la corteza renal.

## Los tumores benignos de la niñez de origen vascular son habituales

***HEMANGIOMAS:*** estas lesiones, de tamaño y ubicación diversos, son los tumores más frecuentes en la niñez. No está claro si se trata de neoplasias verdaderas, pero la mitad se identifica en el momento del nacimiento y la mayor parte de las lesiones involuciona al avanzar la edad. Los hemangiomas grandes con crecimiento rápido, en especial en la cabeza o el cuello, en ocasiones producen problemas graves. Las **manchas en vino de Oporto** son hemangiomas capilares congénitos ubicados en la piel de la cara y la piel cabelluda. Es frecuente que causen desfiguración, y confieren al área afectada un color morado oscuro. A diferencia de muchos hemangiomas pequeños, persisten toda la vida.

***LINFANGIOMAS:*** también conocidas como **higromas quísticos**, estas lesiones mal circunscritas con aumento de volumen suelen existir en el momento del nacimiento, y muestran aumento de su tamaño a partir de entonces. La mayor parte de ellas afecta a la cabeza y al cuello, aunque la parte inferior de la boca, el mediastino y los glúteos son otros lugares frecuentes. Algunos investigadores consideran que los linfangiomas son malformaciones del desarrollo; otros los califican de neoplasias. Pueden ser uniloculados o multiloculados y cuentan con paredes delgadas transparentes que contienen un fluido color paja. Albergan una inmensidad de canales linfáticos dilatados separados por tabiques fibrosos. A diferencia de los hemangiomas, estas lesiones no involucionan espontáneamente y deben extirparse.

***TERATOMAS SACROCOCCÍGEOS:*** estos tumores raros de células germinales, que afectan a 1 de cada 40 000 nacidos vivos son las neoplasias sólidas más comunes en el neonato. Más del 75 % de los teratomas sacrococcígeos se presentan en niñas y se ha observado un número sustancial en gemelos. Suelen identificarse en el momento del nacimiento como masas cercanas al sacro y los glúteos. Puede tratarse de tumores lobulados grandes, en ocasiones de la misma dimensión que la cabeza del neonato. La mitad crece en el exterior y puede contar con un pedículo que lo conecte al cuerpo. Algunos tienen componentes externos e intrapélvicos y unos cuantos se desarrollan en su totalidad dentro de la pelvis. Los teratomas sacrococcígeos contienen tejidos numerosos, en particular de origen nervioso. Casi todos (90 %) los que se detectan antes de los 2 meses de edad son benignos, pero hasta la mitad de los que se identifican en una fase posterior son malignos. Las anomalías congénitas asociadas vertebrales, genitourinarias y anorrectales son frecuentes. La lesión debe resecarse con prontitud.

## Las neoplasias pediátricas en su mayoría son de origen mesodérmico

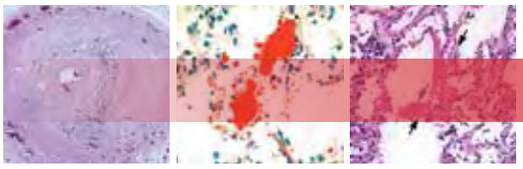
La incidencia del cáncer en la niñez es de 1,3 por cada 10 000 personas por año en niños menores de 15 años. La mortalidad refleja claramente el comportamiento intrínseco del tumor y su respuesta a la terapia, pero en general, la tasa de muerte por cáncer en la niñez se aproxima a una tercera parte de la incidencia. Casi la mitad de todas estas afecciones malignas corresponde a leucemias agudas y linfomas. Tan sólo las leucemias, en particular la leucemia linfoblástica aguda, constituyen un tercio de los cánceres durante la niñez. El resto de las afecciones malignas son neuroblastomas, tumores cerebrales, tumores de Wilms, retinoblastomas, cánceres óseos y sarcomas de tejidos blandos.

La influencia genética sobre el desarrollo de los tumores durante la niñez se ha estudiado bien en el caso del retinoblastoma, el tumor de Wilms y el osteosarcoma. Las interacciones de los factores hereditarios y los ambientales en la patogenia de los tumores malignos tanto en niños como en adultos se analizan en el capítulo 5.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH006.indd 298 11/10/16 13:47

booksmedicos.org



7

# Trastornos hemodinámicos

Bruce M. McManus ■ Michael F. Allard ■ Robert Yanagawa

**Circulación normal**
El corazón como una bomba con cuatro cavidades
Aorta y arterias
Microcirculación
Endotelio
Venas y vénulas
El intersticio
Sistema linfático

**Trastornos de la perfusión**
Hiperemia
Hemorragia

**Trombosis**
Trombosis en el sistema arterial
Trombosis en el corazón
Trombosis en el sistema venoso

**Embolia**
Embolia arterial pulmonar
Embolia arterial sistémica

**Infarto**
Infarto en ubicaciones específicas

**Edema**
Insuficiencia cardíaca congestiva
Edema pulmonar
Edema en la cirrosis
Síndrome nefrótico
Edema cerebral
Acumulación de fluidos en las cavidades corporales

**Pérdida y sobrecarga hídrica**
Deshidratación
Sobrecarga hídrica

**Shock**
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
Síndrome de disfunción orgánica múltiple

## CIRCULACIÓN NORMAL

La función y el metabolismo normales de los órganos y las células dependen de un sistema circulatorio íntegro que permita el aporte continuo de oxígeno, nutrientes, hormonas, electrólitos y agua, al tiempo que haga posible la eliminación de los desechos metabólicos y el dióxido de carbono. El sistema circulatorio es un conducto vascular constituido por una bomba muscular que se conecta a tubos (o vasos sanguíneos), que llevan la sangre hacia los órganos y la retornan al corazón para completar el circuito. La provisión y la eliminación en el nivel celular se encuentran bajo el control de los intercambios que se producen entre el espacio intravascular, el espacio intersticial, el espacio celular y el espacio linfático, los cuales tienen lugar a través de los vasos sanguíneos con el diámetro más pequeño del organismo (la microcirculación).

### El corazón es una bomba con cuatro cavidades que se conecta a circuitos vasculares en serie

En este circuito en serie, la cantidad de sangre que maneja el ventrículo derecho, la cual es bombeada hacia los pulmones (circulación pulmonar), debe equivaler de forma precisa y en el transcurso del tiempo al volumen de sangre que pasa por el ventrículo izquierdo, que la distribuye hacia el resto del organismo (circulación sistémica). Desde la perspectiva hemodinámica, los parámetros relevantes son el gasto cardíaco, la presión de perfusión y la resistencia vascular periférica.

- El **gasto cardíaco** es el volumen de sangre que bombean los ventrículos en 1 min, y representa el flujo total de sangre que contienen los circuitos pulmonar y sistémico. El gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y, al igual que el **índice cardíaco,** se ajusta con frecuencia a partir del área de superficie corporal (que se expresa en metros cuadrados), como indicador de la función ventricular.
- La **presión de perfusión** (que también se denomina **presión conductora**) es la diferencia de presión dinámica que existe entre dos puntos ubicados a lo largo de un vaso sanguíneo. El flujo sanguíneo hacia cualquier segmento de la circulación depende por último de la presión arterial conductora. Sin embargo, cada órgano puede autorregular el flujo y determinar así la cantidad de sangre que recibe de la circulación. Este tipo de control local de la perfusión depende de la modulación continua de los lechos microvasculares mediante factores hormonales, nerviosos, metabólicos y hemodinámicos.
- La **resistencia vascular periférica** se calcula mediante la adición de los factores que determinan el flujo sanguíneo regional en cada órgano. Dos terceras partes de esta resistencia en la circulación sistémica dependen de las arteriolas.

La suma de todos los flujos regionales equivale al **retorno venoso,** que a su vez determina el gasto cardíaco. La valoración de la respuesta cardíaca al flujo de entrada (precarga) y al flujo de salida (poscarga) se basa en los reflejos cardíacos y también en la integridad del miocardio y la regulación neurohormonal.

### La aorta y las arterias son vasos conductores

La principal función de la aorta y las arterias es transportar sangre a los órganos y convertir el flujo pulsátil en flujo regular sostenido. La última función deriva de las propiedades elásticas de la aorta y de la resistencia que generan los esfínteres de las arteriolas.

### La microcirculación incluye a las arteriolas, los capilares y las vénulas

Los vasos sanguíneos de la microcirculación tienen menos de 100 µm de diámetro. La sangre de una arteriola entra en los



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 299 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



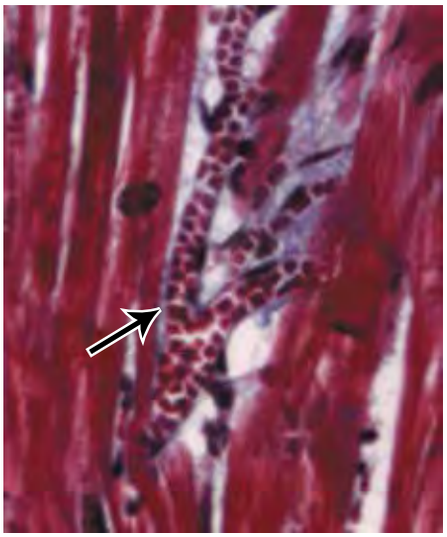


**FIGURA 7-1. Microcirculación.** Microfotografía del miocardio en la que se aprecian capilares y vénulas *(flecha)*.

capilares, que establecen anastomosis entre sí (fig. 7-1), ya sea de manera directa o mediante las metaarteriolas. La longitud capilar, que se cuantifica desde la arteriola terminal hasta la vénula colectora, varía entre 0,1-3 mm, con un promedio de 1 mm. Sin embargo, la longitud del segmento por el que las células sanguíneas viajan en los capilares podría ser mayor, toda vez que existen anastomosis numerosas. Este hecho quizá sea relevante para el intercambio microvascular de sustancias como el oxígeno, ya que incrementa el tiempo de que se dispone para que ocurra ese proceso. El que el sumatorio del área de superficie de los capilares sea alto implica que el flujo sanguíneo es lento, lo que favorece aún más el intercambio microvascular (fig. 7-2). La densidad capilar en un tejido también influye sobre el intercambio microvascular, al modificar la distancia para la difusión. Por ejemplo, en tejidos con demandas elevadas de oxígeno, como el corazón, la densidad capilar es muy alta. La entrada al sistema capilar se encuentra controlada por esfínteres precapilares,

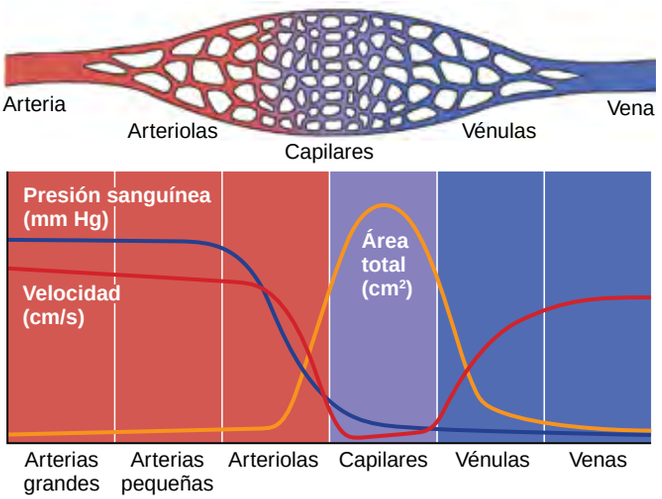



**FIGURA 7-2. Presión sanguínea, velocidad y área total dentro del sistema circulatorio.** Hay que tener en cuenta que la mayor resistencia debida a la reducción del diámetro en las arteriolas da lugar a un descenso en la presión de perfusión; la red capilar constituye la gran mayoría de la superficie vascular y el sistema venoso es una estructura de baja presión de alta capacitancia con una serie de válvulas para prevenir el flujo retrógrado.

excepto en el caso de los **canales de paso,** que permiten eludir los capilares y siempre se encuentran abiertos. Puesto que no todos los capilares están abiertos permanentemente, el flujo sanguíneo hacia una estructura puede incrementarse mediante el reclutamiento de capilares adicionales. La suma del flujo sanguíneo a través del lecho capilar, los canales de paso y las anastomosis arteriovenosas, determina el flujo sanguíneo regional.

Los medios precisos por los cuales un órgano regula el flujo sanguíneo según sus requerimientos metabólicos aún se debaten, pero existe un vínculo entre la demanda de oxígeno y el flujo sanguíneo. En el corazón, el flujo sanguíneo se ajusta cada segundo. Los factores que median y vinculan la vasodilatación metabólica con el metabolismo celular incluyen la adenosina, otros nucleótidos, el óxido nítrico, ciertas prostaglandinas, el dióxido de carbono y el pH. La microcirculación contribuye en grado elevado a todas las variantes de hiperemia y edema, y es un blanco terapéutico en el shock séptico (v. más adelante). La regulación en las arterias de conducción, las arterias de resistencia y las venas depende de interacciones delicadas entre la sangre, el endotelio, las células del músculo liso y el estroma circundante.

### El endotelio constituye un elemento de partición continua entre la sangre y los tejidos

Las células endoteliales desempeñan papeles importantes en la anticoagulación, la facilitación de la migración de sustancias desde la sangre hacia los tejidos y en sentido contrario, la regulación del tono vascular (en particular el de las arterias de resistencia) y la regulación de la permeabilidad de los vasos (v. caps. 2 y 16).

### Las venas y las vénulas permiten el retorno de la sangre al corazón

La sangre que proviene de los capilares entra en las vénulas, y finalmente en las venas, en su vía de retorno hacia el corazón. Las venas no sólo sirven como un conducto para el paso de la sangre, sino que también actúan como reservorios de la misma. El 64 % del volumen sanguíneo total se conserva dentro del sistema venoso.

### El intersticio representa el 15 % del volumen sanguíneo total

El fluido que se ubica entre las células (líquido intersticial) facilita la provisión de nutrientes a éstas y la eliminación de los desechos celulares. La mayor parte del agua intersticial se encuentra unida a una red densa de glucosaminoglucanos.

### El sistema linfático reabsorbe el líquido intersticial

El líquido intersticial es reabsorbido hacia la circulación en el extremo venoso de los capilares, y una porción menor es drenada a través del sistema linfático. Los capilares linfáticos conducen la linfa desde la periferia hasta el sistema nervioso central por el conducto torácico. La contracción y la relajación intermitentes normales de los vasos linfáticos contribuyen al retorno constante del flujo linfático hacia la circulación central. La linfa es un disolvente para moléculas demasiado grandes que no pueden regresar a la circulación a través de capilares sanguíneos.

## TRASTORNOS DE LA PERFUSIÓN

Los trastornos hemodinámicos se caracterizan por anomalías de la perfusión que podrían tener como consecuencia el daño de los órganos y las células.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 300 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





## La hiperemia es el exceso de sangre en algún órgano

Puede deberse bien al incremento del flujo sanguíneo mediante el sistema arterial **(hiperemia activa),** bien a algún trastorno que impida la salida de la sangre a través de las vías venosas (**hiperemia pasiva** o **congestión**).

### Hiperemia activa

***La hiperemia activa consiste en el incremento de la irrigación sanguínea de un órgano. Suele constituir una respuesta fisiológica ante un aumento de la demanda funcional, como lo que ocurre en el corazón y el músculo esquelético durante el ejercicio.*** Existen factores neurógenos y hormonales que participan en la hiperemia activa (p. ej., el sonrojo y los sofocos de la menopausia). Si bien la utilidad de la vasodilatación en estos ejemplos no es evidente, la hiperemia cutánea en las enfermedades febriles favorece la disipación del calor. Además, el músculo esquelético puede aumentar 20 veces su flujo sanguíneo (y con ello el aporte de oxígeno) durante el ejercicio. El incremento de la irrigación sanguínea tiene lugar mediante dilatación arteriolar y reclutamiento de capilares no perfundidos.

La hiperemia activa más impactante tiene lugar en relación con la inflamación. Los fármacos vasoactivos que liberan las células inflamatorias (v. cap. 2) inducen la dilatación de los vasos sanguíneos; en la piel, esto contribuye a las manifestaciones clásicas de la inflamación: «tumor, rubor y calor». Por ejemplo, en la neumonía los capilares alveolares se ingurgitan con eritrocitos como respuesta hiperémica a la inflamación. Puesto que la inflamación también puede dañar las células endoteliales e incrementar la permeabilidad capilar, es frecuente que la hiperemia inflamatoria se acompañe de edema y extravasación local de eritrocitos.

La hiperemia reactiva se presenta tras la interrupción temporal del flujo sanguíneo (isquemia). A la resolución de la obstrucción le sigue la hiperemia activa, quizá debido a la lesión del tejido isquémico y la liberación de agentes inflamatorios como la histamina. La intensidad y la duración de la hiperemia son proporcionales al período de oclusión, hasta que la respuesta hiperémica alcanza una meseta.

### Hiperemia pasiva (congestión)

***La hiperemia pasiva, o congestión, es la ingurgitación de un órgano con sangre venosa.*** La congestión pasiva aguda es, desde el punto de vista clínico, una consecuencia de la insuficiencia aguda de los ventrículos izquierdo o derecho. En relación con el primero, la ingurgitación venosa pulmonar que resulta desencadena la acumulación de un trasudado dentro del espacio alveolar, lo que se llama **edema pulmonar.** En la insuficiencia aguda del ventrículo derecho, el hígado puede desarrollar congestión intensa.

El aumento generalizado de la presión venosa, habitualmente por una insuficiencia cardíaca crónica, induce un flujo sanguíneo más lento y el aumento secundario del volumen sanguíneo en muchos órganos, entre los que se encuentran el hígado, el bazo y los riñones. En el pasado, la insuficiencia cardíaca debida a la estenosis mitral de origen reumático era una causa frecuente de congestión venosa generalizada, pero con la disminución de la prevalencia de la fiebre reumática y la introducción de la valvuloplastia estos casos se han vuelto inusuales. Ahora son más comunes la insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a la arteriopatía coronaria y la hipertensión y la insuficiencia cardíaca derecha producto de alguna neumopatía.

La congestión pasiva también puede limitarse a una extremidad o a un órgano como resultado de una obstrucción localizada que impida el drenaje venoso. Algunos ejemplos incluyen la trombosis profunda en las venas de la pierna, que desencadena edema en la extremidad inferior, y la trombosis de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) con congestión pasiva crónica secundaria del hígado.

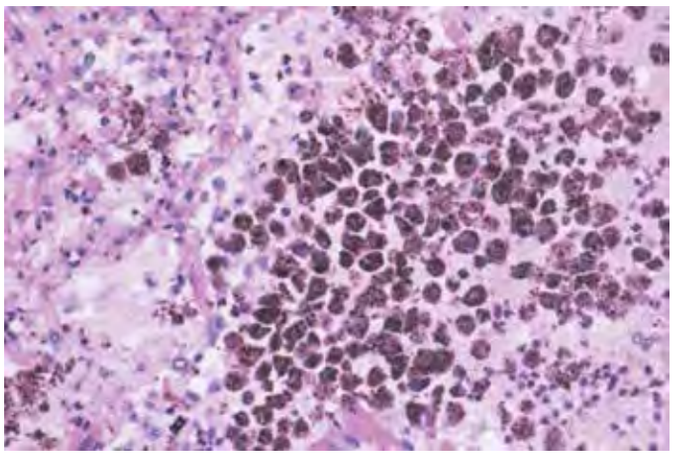


**FIGURA 7-3. Congestión pulmonar pasiva.** Macrófagos cargados de hemosiderina en el pulmón de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva.

***PULMONES:*** la insuficiencia ventricular izquierda crónica impide que el flujo sanguíneo salga de los pulmones y lleva a la congestión pulmonar pasiva crónica. El resultado es que la presión en los capilares alveolares se incrementa y estos vasos se mantienen ingurgitados con sangre. El incremento de la presión capilar alveolar tiene cuatro consecuencias principales:

- Las microhemorragias liberan eritrocitos en los espacios alveolares, donde los macrófagos alveolares los fagocitan y degradan. El hierro que se libera, en forma de hemosiderina, permanece dentro de los macrófagos, que adquieren entonces la denominación de «células de la insuficiencia cardíaca» (fig. 7-3).
- Se fuerza al líquido desde la sangre hasta los espacios aéreos del alvéolo. El edema pulmonar que se genera (fig. 7-4) interfiere con el intercambio de gases en los pulmones.
- La fibrosis en el intersticio pulmonar aumenta. La presencia de fibrosis y hierro confiere un aspecto macroscópico indurado y pardo al pulmón **(induración parda).**
- La **hipertensión pulmonar** se desarrolla cuando la presión se transmite hacia el sistema arterial pulmonar. Esto puede desencadenar insuficiencia cardíaca derecha y congestión venosa sistémica secundaria.

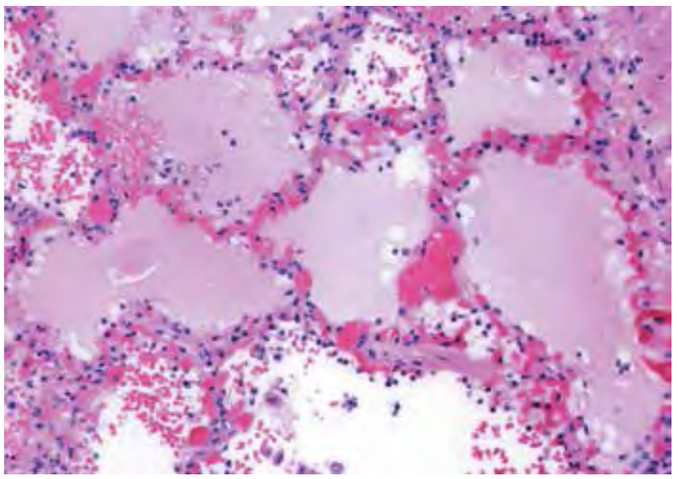


**FIGURA 7-4. Edema pulmonar.** Paciente con insuficiencia cardíaca congestiva con presencia de líquido que se tiñe de tono rosado dentro de los alvéolos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 301 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



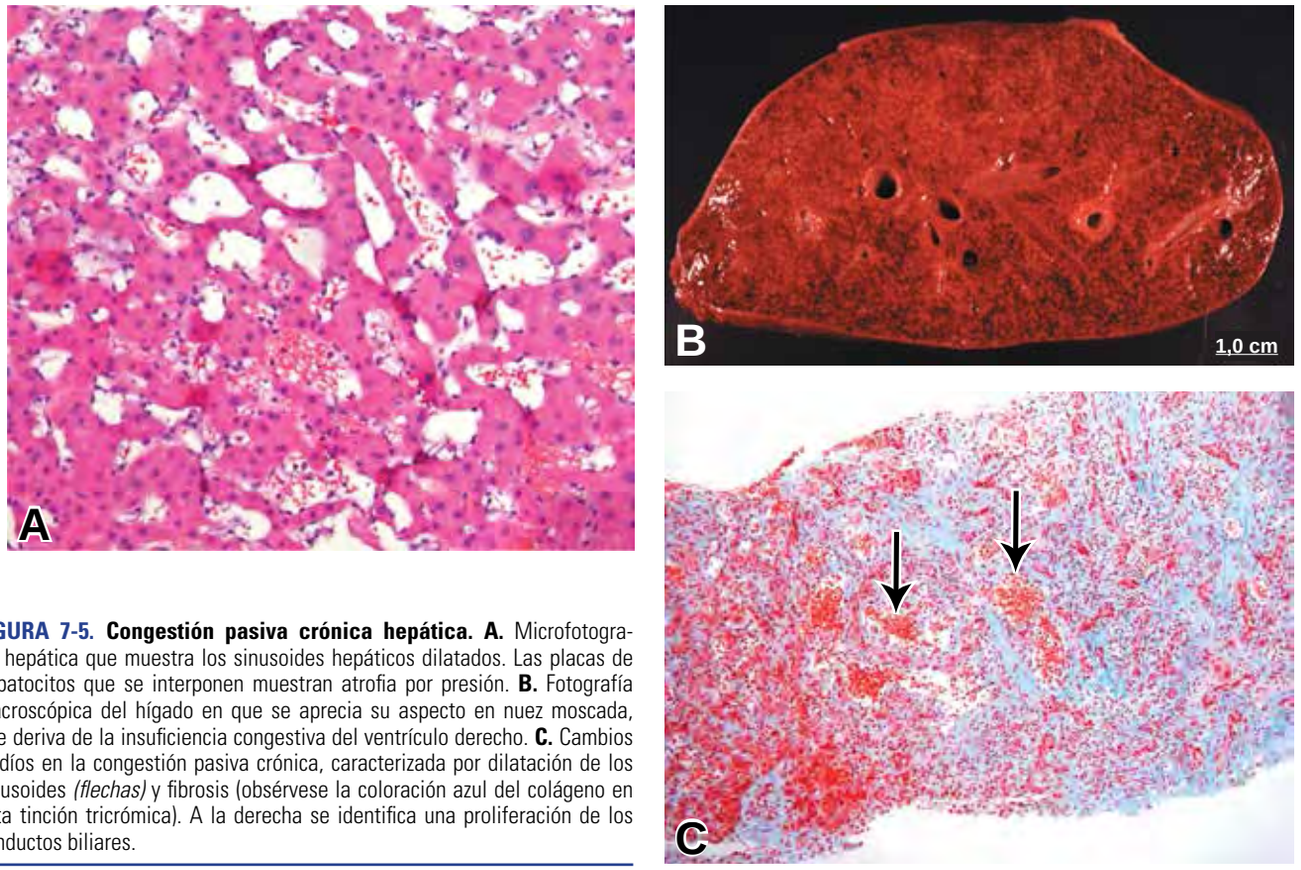



**FIGURA 7-5. Congestión pasiva crónica hepática. A.** Microfotografía hepática que muestra los sinusoides hepáticos dilatados. Las placas de hepatocitos que se interponen muestran atrofia por presión. **B.** Fotografía macroscópica del hígado en que se aprecia su aspecto en nuez moscada, que deriva de la insuficiencia congestiva del ventrículo derecho. **C.** Cambios tardíos en la congestión pasiva crónica, caracterizada por dilatación de los sinusoides *(flechas)* y fibrosis (obsérvese la coloración azul del colágeno en esta tinción tricrómica). A la derecha se identifica una proliferación de los conductos biliares.

Los cambios morfológicos que se relacionan con la congestión pasiva de los pulmones se analizan en el capítulo 18.

***HÍGADO:*** las venas hepáticas drenan en la vena cava en un punto justo debajo del corazón, de tal forma que el hígado es particularmente vulnerable a la congestión aguda o crónica de tipo pasivo (v. cap. 20). Las venas centrales de los lóbulos hepáticos se dilatan. El incremento de la presión venosa es transmitido hacia los sinusoides, que también se distienden, situación que provoca atrofia por presión de los hepatocitos centrolobulillares (fig. 7-5 A). En la revisión macroscópica, la superficie de corte de un hígado con congestión crónica muestra focos oscuros de congestión centrolobulillar rodeados por regiones más pálidas que corresponden a las regiones periféricas de los lóbulos, que no se encuentran afectadas. El resultado es un aspecto reticular que se asemeja al de una nuez moscada cortada en sentido transversal («hígado en nuez moscada»; fig. 7-5). En los casos graves que se relacionan con la insuficiencia aguda del ventrículo derecho, resulta evidente la necrosis hemorrágica franca de los hepatocitos en las regiones centrolobulillares. La congestión venosa hepática de larga evolución desencadena con el tiempo en un engrosamiento de las venas centrales y fibrosis centrolobulillar. Sólo en los casos más extremos de congestión venosa (p. ej., pericarditis constrictiva o estenosis tricuspídea), la fibrosis muestra una generalización y gravedad suficientes para ser calificada de **cirrosis cardíaca.**

***BAZO:*** el incremento de la presión intravascular en el hígado, ya sea derivado de la insuficiencia cardíaca o de una obstrucción intrahepática del flujo sanguíneo (p. ej., cirrosis), conduce al desarrollo de una presión más alta en la vena esplénica, así como a la congestión del vaso. El órgano se distiende y desarrolla tensión, y en un corte transversal se observa la trasudación de sangre oscura. En la congestión crónica se desarrolla fibrosis esplénica difusa, al igual que focos fibróticos y calcificados que contienen hierro y derivan de hemorragias antiguas (cuerpos de Gamna-Gandy). Un bazo en estas condiciones puede pesar 250-750 g, lo que contrasta con su peso normal de 150 g. El bazo hipertrófico muestra en ocasiones una función excesiva —fenómeno que se denomina **hiperesplenismo**— que da lugar a anomalías sanguíneas (p. ej., trombocitopenia).

***EDEMA Y ASCITIS:*** la congestión venosa impide el flujo sanguíneo capilar, con lo que aumenta la presión hidrostática y se favorece la formación de edema (v. más adelante un análisis sobre los mecanismos de desarrollo del edema). La acumulación de líquido de edema en la insuficiencia cardíaca es especialmente evidente en los tejidos que se encuentran en zona declive (las piernas y los pies en los pacientes ambulatorios y la espalda en los individuos confinados en cama). La **ascitis** consiste en la acumulación de líquido en el espacio peritoneal y revela (entre otros factores) la carencia de rigidez hística, una situación en la cual se carece de alguna presión externa que se oponga a la presión hidrostática dentro de los vasos sanguíneos.

## La hemorragia consiste en la salida de sangre del compartimento vascular

La sangre puede liberarse del sistema circulatorio hacia el exterior del organismo o hacia espacios corporales distintos a los vasculares. La causa más frecuente y evidente del fenómeno es el traumatismo. La ateroesclerosis grave también puede debilitar la pared de la aorta abdominal, que se distiende hasta formar un aneurisma, que entonces puede romperse y permitir el escape de la sangre hacia el espacio retroperitoneal (v. cap. 16). De la misma manera, un aneurisma puede complicar el debilitamiento congénito de alguna arteria cerebral (aneurisma en baya), y desencadenar una hemorragia subaracnoidea (v. cap. 32). Ciertas infecciones (p. ej., tuberculosis pulmonar) y neoplasias invasivas pueden erosionar los vasos sanguíneos y producir una hemorragia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 302 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





La hemorragia también deriva del daño a los capilares. Por ejemplo, la rotura de los capilares por un traumatismo contuso lleva a la formación de una equimosis. El aumento de la presión venosa también permite la extravasación de la sangre desde los capilares pulmonares. El escorbuto se relaciona con fragilidad capilar y hemorragia, como consecuencia de un defecto de las estructuras de soporte de tejido conjuntivo. La barrera capilar en sí misma no es suficiente para contener la sangre dentro del espacio intravascular. El traumatismo menor que impone a los vasos sanguíneos y los capilares el movimiento normal hace necesario un sistema de coagulación íntegro para prevenir la hemorragia. Así, una disminución intensa del número de plaquetas **(trombocitopenia)** o la deficiencia de algún factor de la coagulación (p. ej., factor VIII en la hemofilia A o factor de von Willebrand en la enfermedad del mismo nombre) se relaciona con la hemorragia espontánea sin traumatismo aparente (v. cap. 16).

Una persona puede desangrarse hacia una cavidad interna, como sucede en una hemorragia gastrointestinal a partir de una úlcera péptica (hemorragia arterial) o de las varices esofágicas (hemorragia venosa). En estos casos, grandes volúmenes de sangre llenan todo el tubo digestivo. El sangrado hacia el interior de una cavidad serosa puede desencadenar la acumulación de una cantidad elevada de sangre, incluso hasta el grado de la exanguinación.

En este punto resultan útiles algunas definiciones:

- **Hematoma:** hemorragia que tiene lugar dentro de un tejido blando. Este tipo de acumulaciones sanguíneas pueden ser tan sólo dolorosas, como en el caso de un hematoma muscular, o resultar mortales, como cuando se localizan en el cerebro.
- **Hemotórax:** hemorragia en el interior de la cavidad pleural.
- **Hemopericardio:** hemorragia dentro del espacio pericárdico.
- **Hemoperitoneo:** sangrado hacia el interior de la cavidad peritoneal.
- **Hemartrosis:** hemorragia dentro del espacio articular.
- **Púrpura:** hemorragias superficiales difusas en la piel, hasta de 1 cm de diámetro.
- **Equimosis:** hemorragia superficial grande que se localiza en la piel (fig. 7-7). La coloración violácea inicial se torna verdosa y luego amarilla antes de su resolución. Esta secuencia de acontecimientos deriva de la oxidación progresiva de la bilirrubina que se forma a partir de la hemoglobina de los eritrocitos degradados. Un buen ejemplo de una equimosis es un «ojo morado».
- **Petequias:** hemorragias puntiformes que por lo general se observan en la piel o la conjuntiva (fig. 7-7). Esta lesión deriva de la rotura de algún capilar o arteriola, y tiene lugar en las coagulopatías o las vasculitis. Las petequias pueden también generarse por la liberación de émbolos microscópicos de las válvulas cardíacas infectadas (endocarditis bacteriana).

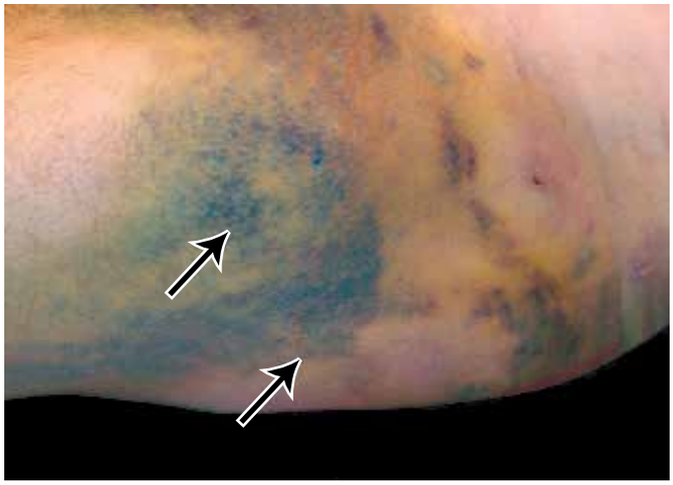


**FIGURA 7-6. Equimosis.** Hemorragia superficial difusa *(flechas)* en el muslo, derivada de un traumatismo contuso.

**FIGURA 7-7. Petequias.** Microhemorragias periorbitarias *(flechas)* que se observan como lesiones eritematosas puntiformes.

## PATOGENIA MOLECULAR

### Coagulación

La coagulación tiene un componente genético significativo. Raro, bien caracterizado, altamente penetrante, las causas monogénicas de coagulopatías incluyen la enfermedad de von Willebrand y hemofilias. Los factores hereditarios controlan los niveles circulantes de varias proteínas de cascada de coagulación, incluyendo el inhibidor del activador del plasminógeno 1, factor XIII, factor VII, fibrinógeno y activador del plasminógeno tisular.

La farmacogenética es el estudio de variaciones genéticas individuales sobre la acción de los fármacos. La warfarina es un anticoagulante con un índice terapéutico estrecho de variabilidad superior a 10 veces en los requerimientos en la dosis. Clínicamente, esto requiere mediciones regulares del índice internacional normalizado (INR). Esto parece ser dependiente de las variantes genéticas de la enzima metabólica del citocromo P450 2C9 (CYP2C9) y el complejo 1 epóxido reductasa de la vitamina K (VKORC1). Las variantes alélicas CYP2C9*2 o CYP2C9*3 dan como resultado un aumento del aclaramiento metabólico de la warfarina. Entre varias mutaciones de VKORC1, el -1639G>A es el predictor más potente de los requerimientos de dosis de la warfarina. El agente antiplaquetario tienopiridina, el clopidogrel, es un profármaco que requiere de activación hepática por las enzimas del citocromo P450 (CYP). El clopidogrel es susceptible a los polimorfismos genéticos en CYP2C19, que puede dar lugar a resistencia al clopidogrel. Por otro lado, las tienopiridinas de nueva generación, como el ticagrelor, no son dependientes del CYP y por lo tanto tienen un nivel más rápido y consistente de actividad.

## TROMBOSIS

***La trombosis se refiere a la formación de trombos, definida como una acumulación de sangre coagulada que contiene plaquetas, fibrina y elementos celulares atrapados y que se localiza en la luz vascular.*** La formación de un trombo determina el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 303 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



fenómeno de trombosis. Por definición, un trombo se adhiere al endotelio vascular y debe distinguirse de un coágulo sanguíneo simple, que deriva tan sólo de la activación de la cascada de la coagulación y pueden formarse *in vitro* o incluso después de la muerte. De manera similar, un trombo difiere de un **hematoma,** que se genera por una hemorragia y por la coagulación subsiguiente fuera del espacio vascular. La formación del trombo y la cascada de la coagulación se analizan con más detalle en los capítulos 16 y 26. Tradicionalmente, se ha considerado que la patogenia de la trombosis venosa y arterial es diferente, pero las pruebas epidemiológicas recientes revelan que existen elementos comunes entre sus factores de riesgo y asociación entre estas entidades, lo que sugiere un solapamiento mecánico. A continuación se exponen las causas y las consecuencias de la trombosis en estos espacios vasculares distintos.

## La trombosis en el sistema arterial suele derivar de la ateroesclerosis

**PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** los vasos afectados con más frecuencia en la trombosis arterial son las arterias coronarias, cerebrales, mesentéricas y renales, así como las propias de las extremidades inferiores. Es menos frecuente que la trombosis arterial se produzca en otros trastornos, entre los que se encuentran la inflamación de las arterias (arteritis), los traumatismos y los trastornos sanguíneos. Los trombos son frecuentes en los aneurismas (dilataciones localizadas de la luz vascular) de la aorta y sus ramas principales, dentro de los cuales la turbulencia del flujo sanguíneo, en combinación con la enfermedad intrínseca del vaso, favorece la trombosis. Un factor de riesgo importante para la trombosis venosa es la inmovilidad tras la cirugía o la colocación de un aparato de inmovilización en la pierna. Otros factores de riesgo incluyen el síndrome metabólico (que se caracteriza por obesidad, hiperglucemia, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión), la edad avanzada, el consumo de tabaco, la trombosis previa y el cáncer. La patogenia de la trombosis arterial incluye en especial tres factores:

- **Daño al endotelio,** por lo general secundario a ateroesclerosis, altera las propiedades anticoagulantes de la pared del vaso y funciona como espacio para la agregación plaquetaria y la formación de fibrina.
- **Alteraciones del flujo sanguíneo,** ya sea las derivadas de la turbulencia dentro de un aneurisma o las producidas en los espacios de bifurcación arterial, conducen a la trombosis. La reducción de la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias con estrechamiento favorece la trombosis.
- **Incremento de la coagulabilidad de la sangre,** como se observa en la policitemia vera o en asociación con algunos cánceres, conduce al aumento del riesgo de trombosis.

## PATOGENIA MOLECULAR

### Tromboembolia arterial

En comparación con el estudio de la trombosis venosa, para la cual se han identificado varias mutaciones en genes clave, los estudios genéticos en trombosis arterial no han detectado una mutación que confiera un gran riesgo atribuible a las poblaciones. Esto quizá se deba a la naturaleza poligénica y multifactorial compleja de la formación de la placa ateroesclerótica, su erosión o su rotura. Se han demostrado asociaciones débiles entre ciertos factores de la coagulación, mediadores fibrinolíticos e inflamatorios, y otros. Las asociaciones genéticas más consistentes con la trombosis arterial son con el factor VIII y el fibrinógeno. La hiperhomocisteinemia también se relaciona con la arteriopatía coronaria ateroesclerótica, así como con la isquemia cardíaca.

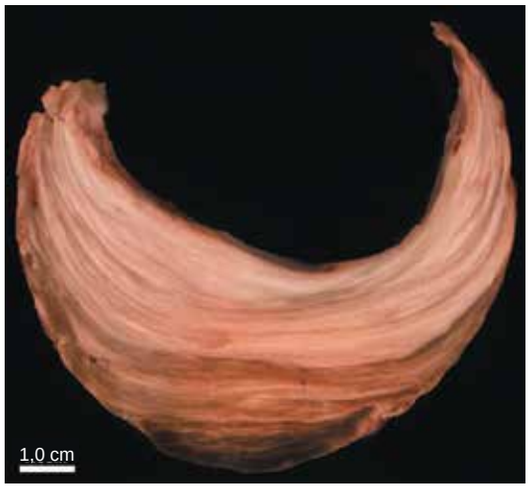



**FIGURA 7-8. Trombo arterial.** Fotografía macroscópica de un trombo ubicado en un aneurisma aórtico, que muestra la distribución laminar de fibrina y plaquetas conocida como líneas de Zahn.

**PATOLOGÍA:** un trombo arterial adherido a la pared de un vaso es en un principio blando, friable y rojo oscuro, con bandas finas alternantes amarillentas de plaquetas y fibrina (líneas de Zahn; fig. 7-8). Una vez que se forma el trombo arterial, la evolución es diversa; existen las siguientes posibilidades:

- **Lisis,** por efecto de la potente actividad trombolítica de la sangre.
- **Extensión** (es decir, un aumento de su tamaño), puesto que un trombo funciona como foco para la trombosis adicional.
- **Organización,** que consiste en su invasión final por elementos del tejido conjuntivo, que hacen que el trombo adquiera consistencia firme y coloración blanco-grisácea.
- **Canalización,** caso en el que dentro del trombo organizado se forma una luz nueva que se recubre con células endoteliales (fig. 7-9). Su significado funcional es a menudo incierto.
- **Embolización,** cuando parte del trombo o todo él se desprende de la pared vascular, viaja por los vasos sanguíneos y se aloja en un lugar distante al de su formación (v. un análisis detallado más adelante).

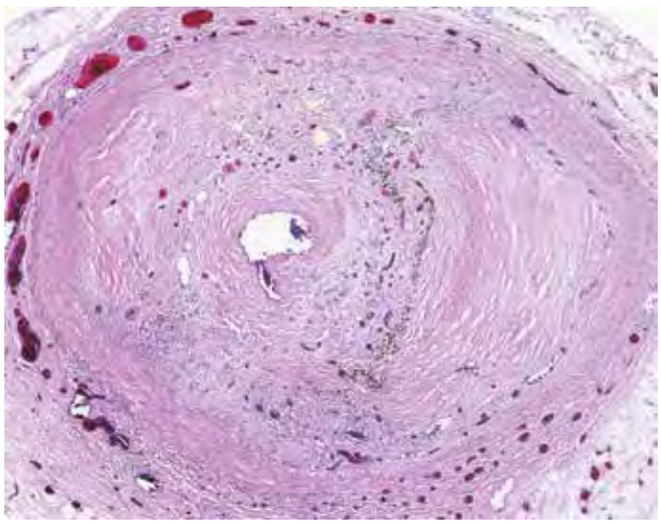


**FIGURA 7-9. Canalización de un trombo.** Microfotografía de la arteria coronaria descendente anterior izquierda en la que se observa ateroesclerosis intensa y canalización.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 304 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





La estructura organizada del trombo es el resultado de una interacción estrecha entre las plaquetas y la fibrina, y difiere de la apariencia de un coágulo de formación posmortem o uno que se forma en un tubo de ensayo. La determinación del momento de formación de un coágulo, ya sea en vida (coágulo pre-mórtem) o después de la muerte (coágulo post-mórtem) es relevante con frecuencia en la autopsia médica, así como en la patología forense. Las líneas de Zahn estabilizan un trombo que se forma durante la vida, mientras un coágulo post-mórtem cuenta con una estructura de cualidad gelatinosa. Los coágulos post-mórtem se desarrollan en la sangre estancada, caso en el que la gravedad separa sus elementos. La parte del coágulo que contiene eritrocitos numerosos adquiere un aspecto rojizo, gelatinoso, al que se hace referencia como «jalea de grosella». El coágulo suprayacente es más firme y de coloración amarillo-blanquecina, y corresponde al plasma que se coagula sin eritrocitos. Se le denomina «grasa de pollo», debido a su color y consistencia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***la trombosis arterial que deriva de la ateroesclerosis es la causa más frecuente de muerte en los países industrializados.*** Puesto que casi todos los trombos arteriales ocluyen el vaso, suelen desencadenar la necrosis isquémica del tejido al que irriga la arteria afectada (es decir, se produce un **infarto**). Así, la trombosis en una arteria coronaria o una placa ateroesclerótica (fig. 7-10) desencadena un **infarto de miocardio** (ataque cardíaco) o un **infarto cerebral** (accidente cerebrovascular), respectivamente. Otras arterias terminales a las que la ateroesclerosis y la trombosis afectan con frecuencia incluyen las arterias mesentéricas (infarto intestinal), las renales (infartos renales) y las de la pierna (pierna isquémica y gangrena).

### La trombosis dentro del corazón se desarrolla a partir del endocardio

Al igual que en el sistema arterial, la lesión del endocardio y las modificaciones del flujo sanguíneo dentro del corazón pueden desencadenar una trombosis parietal (es decir, la formación de un trombo que se adhiere a la pared cardíaca subyacente). Entre los trastornos en los cuales se forman trombos parietales pueden mencionarse:

- **Infarto de miocardio:** los trombos parietales se adhieren a la cavidad ventricular izquierda, sobre regiones en las que existe un infarto de miocardio, como consecuencia del daño al endocardio y las alteraciones del flujo sanguíneo que se relacionan con el segmento acinético o discinético del miocárdico.
- **Fibrilación auricular:** la alteración del ritmo auricular (fibrilación auricular) conduce a una reducción de la velocidad del flujo sanguíneo y obstaculiza la contractilidad de la aurícula izquierda. Esta situación predispone a la formación de trombos parietales, más a menudo en el apéndice auricular izquierdo.
- **Cardiomiopatía:** las enfermedades primarias del miocardio se relacionan con la formación de trombos parietales en el ventrículo izquierdo, lo que se presume es consecuencia del daño al endocardio y la alteración hemodinámica que se vincula con una contractilidad miocárdica deficiente.
- **Endocarditis:** también es posible el desarrollo de trombos pequeños o **vegetaciones** en las válvulas cardíacas, por lo general la mitral o la aórtica, que se dañan ante la infección bacteriana (endocarditis bacteriana; fig. 7-11). En ocasiones, se forman vegetaciones en ausencia de infección valvular, sobre una válvula mitral o tricúspide dañada por el lupus eritematoso sistémico (endocarditis de Libman-Sacks). En enfermedades crónicas en las que existe desgaste, como en el cáncer terminal, es posible la aparición de vegetaciones grandes friables en las válvulas cardíacas (endocarditis marántica), que puede ser un reflejo de un estado hipercoagulable.

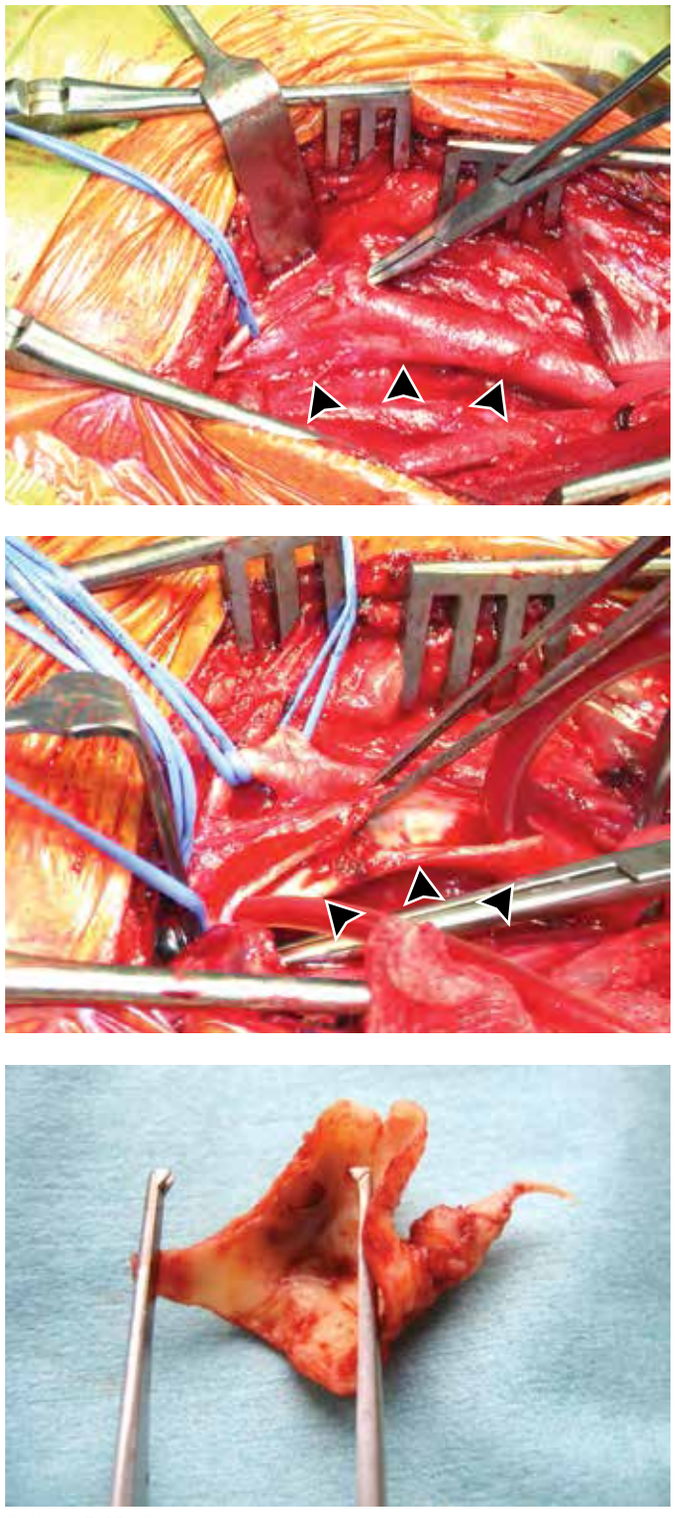


**FIGURA 7-10. Endarterectomía.** Imagen intraoperatoria de una arteria carótida *(arriba, flechas)* posarterioctomía mostrando una placa casi oclusiva ateroesclerótica *in situ (centro, flechas)* y la propia placa ateroesclerótica después de la endarterectomía carotídea *(abajo).*

La complicación principal de los trombos, independientemente de su ubicación en el corazón, es la liberación de fragmentos y su alojamiento en los vasos sanguíneos ubicados en sitios distantes **(embolización).**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 305 11/10/16 13:48

booksmedicos.org

**FIGURA 7-11. Endocarditis.** La valva anterior de la válvula mitral se encuentra dañada por una vegetación bacteriana friable.

### La trombosis en el sistema venoso es multifactorial

En un tiempo, la trombosis venosa era ampliamente denominada como **tromboflebitis,** dando a entender que un proceso inflamatorio o infeccioso había lesionado la vena, causando la trombosis. Sin embargo, con el reconocimiento de que en la mayoría de los casos no hay pruebas de inflamación, el término **flebotrombosis** es más preciso. Aun así, ambos términos han sido sustituidos en su mayor parte por la expresión **trombosis venosa profunda.** Este último término es particularmente apropiado para la manifestación más común de la enfermedad, es decir, trombosis del sistema venoso profundo de las piernas.

**PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** la TVP deriva de los mismos factores que favorecen la trombosis arterial y cardíaca: la lesión endotelial, la estasis y un estado hipercoagulable. Los trastornos que favorecen el desarrollo de la TVP incluyen:

- **Estasis** (insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa crónica, inmovilización posquirúrgica, reposo prolongado en cama, hospitalización y viaje).
- **Lesión e inflamación** (traumatismo, cirugía, parto, infección).
- **Hipercoagulabilidad** (anticonceptivos orales, embarazo tardío, cáncer, trastornos trombofílicos hereditarios [v. cap. 26]).
- **Edad avanzada** (varices venosas, fleboesclerosis).
- **Drepanocitosis** (v. cap. 26).

## PATOGENIA MOLECULAR

### Tromboembolia venosa

Los factores genéticos determinan alrededor del 60% del riesgo de sufrir TVP de acuerdo con los estudios realizados en gemelos y familias, pero hasta el momento se han identificado pocas asociaciones genéticas consistentes. En EE.UU., los afroamericanos muestran más susceptibilidad al desarrollo de TVP en comparación con los individuos de raza caucásica, mientras que los asiáticos y los hispanos son menos susceptibles. Los polimorfimos de un solo nucleótico presentan el 90% de las variaciones habituales en el genoma humano y son el foco principal de los estudios genéticos relacionados con las enfermedades. La variante genética que se relaciona con más frecuencia con la trombosis venosa es la mutación del factor V de Leiden, que da lugar a una inactivación y una respuesta anticoagulante deficientes a la proteína C activada. Otro factor de riesgo frecuente pero débil para la trombosis venosa es la mutación G20210A de la protrombina. Las deficiencias de proteínas C y S y de antitrombina son poco frecuentes pero también constituyen factores de riesgo fuertes para TVP. Cualquier polimorfismo de nucleótido único o una combinación de estos pueden llevar a un mayor riesgo de episodios tromboembólicos venosos en la infancia y la adolescencia.

**PATOLOGÍA:** la mayor parte (>90%) de las trombosis venosas tienen lugar en las venas profundas de las piernas; el resto suele afectar a las venas pélvicas. Casi todos los trombos venosos se originan en las venas de las pantorrillas, con frecuencia en los senos que se ubican por encima de las válvulas venosas. En ese lugar, los trombos venosos tienen varios destinos potenciales:

- **Lisis:** es posible que permanezcan pequeños y se degraden con el tiempo, lo que no implica riesgo adicional alguno para la salud.
- **Organización:** muchos pueden sufrir organización de manera semejante a lo que sucede en los trombos arteriales. Los trombos venosos pequeños organizados pueden incorporarse a la pared del vaso sanguíneo; los de mayor tamaño podrían sufrir canalización, con restauración parcial del drenaje venoso.
- **Propagación:** los trombos venosos muchas veces sirven como base para la trombosis adicional, y de esa manera sufren extensión proximal hasta afectar a las venas iliofemorales de calibre mayor (fig. 7-13).

**FIGURA 7-12. Flegmasia cerúlea dolens en el pie derecho.** La causa es obstrucción venosa debido a la trombosis venosa profunda y está asociada con cianosis, edema, hinchazón y dolor.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 306 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





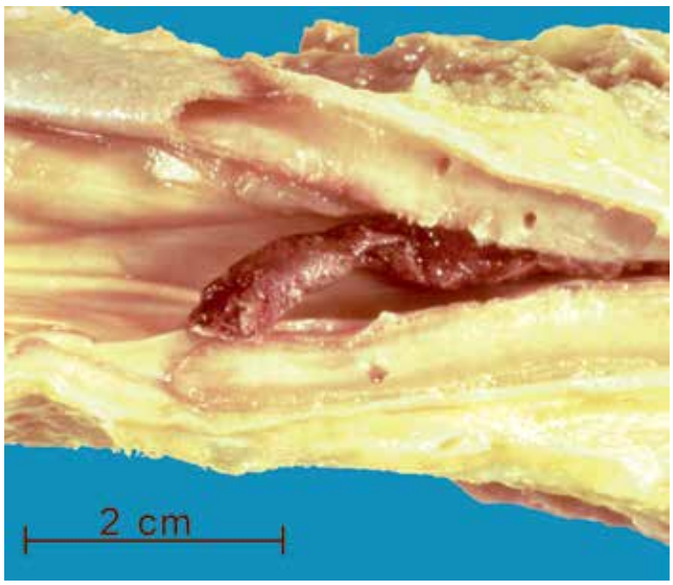



**FIGURA 7-13. Trombo venoso.** La vena femoral se disecó para mostrar un trombo grande dentro de su luz.

- **Embolización:** los trombos venosos grandes o los que se extienden en sentido proximal representan un riesgo significativo para la vida: pueden desprenderse y llegar a los pulmones para formar émbolos pulmonares. En casos severos, la obstrucción venosa completa o casi completa en una extremidad puede resultar en flegmasia cerúlea dolens (pierna dolorosa azul), caracterizada por dolor, hinchazón, edema y cianosis (fig. 7-12).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los trombos pequeños que se ubican en las venas de las pantorrillas son de ordinario asintomáticos, y es posible que incluso trombos mayores alojados en el sistema iliofemoral no produzcan síntomas. Algunas personas presentan dolor a la palpación de la pantorrilla, que con frecuencia se relaciona con la dorsiflexión forzada del pie **(signo de Homan).** La trombosis que ocluye las venas femorales o ilíacas desencadena congestión, edema y cianosis intensos en la extremidad inferior. La TVP sintomática se trata con anticoagulantes sistémicos, y la terapia trombolítica podría resultar útil en casos específicos. En algunas situaciones, es posible insertar un filtro hasta la vena cava, con el objetivo de prevenir la embolia pulmonar.

La función de las válvulas venosas siempre se encuentra alterada en una vena que sufre trombosis y organización. La consecuencia es que la insuficiencia venosa profunda crónica (es decir, el drenaje venoso anómalo) es casi inevitable. Si una lesión se limita a un segmento corto del sistema venoso profundo, la enfermedad podría mantenerse asintomática. Sin embargo, la afectación más extensa conduce al desarrollo de pigmentación, edema e induración de la piel de la pierna. Podría presentarse ulceración proximal al maléolo medial, que en muchas ocasiones es difícil de tratar.

Los trombos venosos en otras zonas también pueden resultar peligrosos. La trombosis de las venas mesentéricas puede provocar un infarto hemorrágico del intestino delgado; la trombosis de las venas cerebrales puede producir la muerte; la trombosis de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) puede destruir el hígado.

Los trastornos hereditarios de la coagulación sanguínea pueden determinar susceptibilidad a este tipo de patologías. Estas afecciones se analizan en detalle en el capítulo 26.

## EMBOLIA

***La embolia consiste en el paso por las circulaciones venosa o arterial de cualquier material que pudiera alojarse en un vaso sanguíneo y obstruir su luz.*** El tipo de émbolo más común es el tromboémbolo, un trombo que se forma en un punto y se desprende de la pared vascular de origen, para desplazarse hasta un lugar distante.

### La embolia arterial pulmonar es potencialmente mortal

La tromboembolia pulmonar ocurre en más de la mitad de autopsias. Asimismo, esta complicación ocurre en 1-2% de pacientes posoperados de más de 40 años. El riesgo de embolismo pulmonar después de una cirugía aumenta con la edad avanzada, obesidad, duración y tipo de procedimiento quirúrgico, infección posoperatoria, cáncer y existencia previa de enfermedad venosa.

La mayoría de embolias pulmonares (90%) surgen de las venas profundas de las extremidades inferiores, las más mortales se forman en las venas iliofemorales (fig. 7-14). Tan sólo la mitad de los pacientes con estas embolias tienen signos de trombosis venosa profunda. Algunas tromboembolias surgen del plexo venoso pélvico y otras del lado derecho del corazón. Las embolias también se derivan de trombos alrededor de las rutas permanentes del sistema venoso sistémico o la arteria pulmonar. Rara vez las tromboembolias se originan en las extremidades superiores.

Las características clínicas de embolia pulmonar están determinadas por el tamaño del émbolo, la salud del paciente y si la

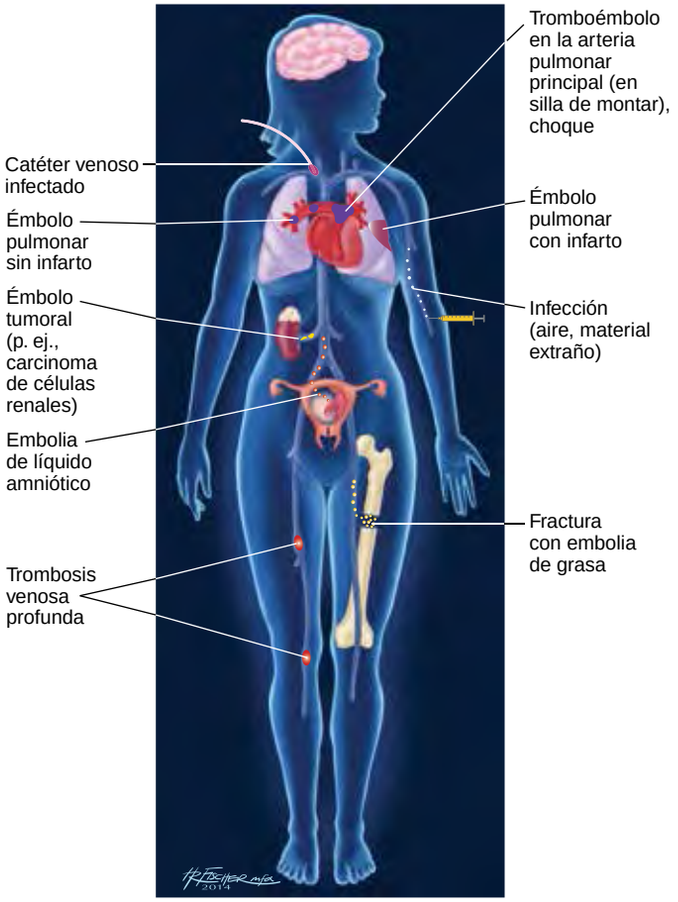



**FIGURA 7-14. Lugares de origen y efectos de los émbolos venosos.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 307 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



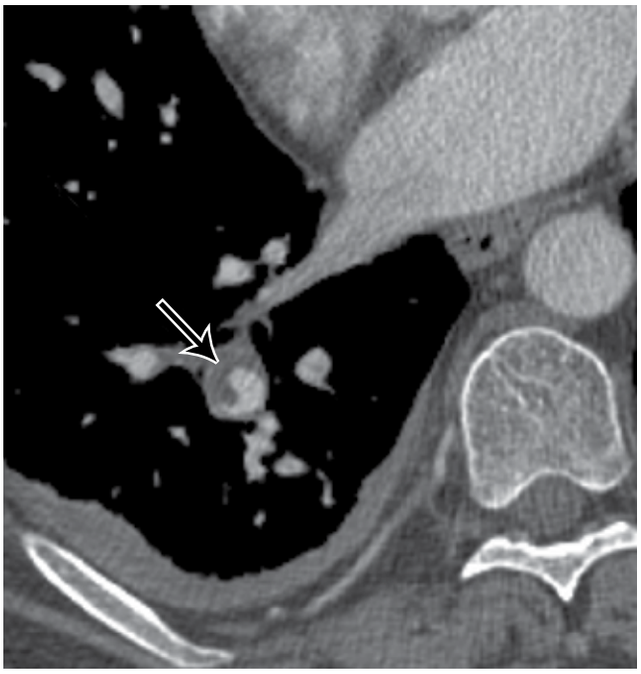


**FIGURA 7-15. Imagen por tomografía computarizada con realce por contraste de embolia pulmonar crónica.** Puede observarse un trombo no oclusivo en baja atenuación *(oscuro)* en una arteria pulmonar derecha segmentada *(flecha).*

embolización se da de forma aguda o crónica. La embolia pulmonar aguda se divide en los siguientes síndromes:

- Embolización pulmonar de fragmentos pequeños, que permanece asintomática.
- Disnea y taquipnea transitorias, sin otros síntomas.
- Infarto pulmonar, que cursa con dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural.
- Crisis cardiovascular con muerte súbita.

La embolia pulmonar crónica en que existen émbolos numerosos en las arterias pequeñas de los pulmones (y que por lo general permanece asintomática) puede desencadenar hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha (fig. 7-15; v. más adelante).

## Embolia pulmonar masiva

Uno de los problemas más dramáticos que complica la hospitalización es la insuficiencia y la muerte súbitas de un paciente, que al parecer se encontraba bien y en vía de una recuperación sin acontecimientos. La causa de esta catástrofe es con frecuencia la embolia pulmonar masiva que deriva de la liberación de un trombo venoso profundo grande desde una extremidad inferior. Característicamente, el paciente tras una operación sucumbe una vez que deja la cama por vez primera. La actividad muscular hace que se desprenda un trombo que se había formado como consecuencia de la estasis que sigue al reposo prolongado en cama. Si se excluye las muertes relacionadas con la cirugía misma, la embolia pulmonar es la causa más frecuente de muerte tras una cirugía ortopédica mayor y es la causa más común de muerte puerperal que no deriva de complicaciones obstétricas. Es también una causa especialmente común de muerte en individuos que sufren cardiopatías o neumopatías crónicas, y en aquéllos sujetos a la inmovilización prolongada por cualquier causa. La inmovilización prolongada de los vuelos en avión también puede desencadenar una trombosis venosa y, en ocasiones, la muerte súbita por una embolia pulmonar.

Es posible que un émbolo pulmonar grande se aloje en la zona de bifurcación de la arteria pulmonar principal **(émbolo en silla de montar),** de manera que obstruye el flujo sanguíneo hacia ambos pulmones (fig. 7-16). También es posible encontrar émbolos grandes que causan la muerte en las arterias pulmonares principales derecha o izquierda, y en sus primeras ramas. Puede ocurrir que múltiples émbolos pequeños se alojen en las ramas secundarias y provoquen la muerte. Ante la obstrucción aguda de más de la mitad del árbol arterial pulmonar, el paciente suele experimentar de inmediato hipotensión intensa (o shock) y muere en pocos minutos.

Las consecuencias hemodinámicas de una embolia pulmonar masiva de este tipo son la insuficiencia aguda del ventrículo derecho por la obstrucción súbita de su flujo de salida, así como una reducción pronunciada del gasto del ventrículo izquierdo, secundaria a la pérdida de la función ventricular derecha. El gasto cardíaco bajo es el causante de la hipotensión intensa de inicio súbito.

## Infarto pulmonar

Los émbolos pulmonares pequeños habitualmente no causan la muerte. Tienden a alojarse en las arterias pulmonares periféricas. En ocasiones (15-20 % de los casos de embolia pulmonar) causan infartos pulmonares. Desde la perspectiva clínica, el infarto pulmonar suele observarse en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva o la neumopatía crónica, puesto que la circulación pulmonar doble suele protegerlo contra la necrosis isquémica; ya que las arterias bronquiales irrigan el área necrótica, los infartos pulmonares son característicamente hemorrágicos. Tienden a tener configuración piramidal, con la base de la pirámide dirigida hacia la superficie pleural. Los pacientes experimentan tos, dolor pleurítico punzante, disnea y, en ocasiones, hemoptisis. El derrame pleural es frecuente y muchas veces sanguinolento. Al transcurrir el tiempo, la sangre en el infarto se reabsorbe y el centro de la lesión adquiere un aspecto pálido. Se forma tejido de granulación en el borde

**FIGURA 7-16. Embolia pulmonar.** La arteria pulmonar principal y su bifurcación se disecaron para exponer un émbolo grande en silla de montar.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 308 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





del infarto, después de lo cual se organiza, para constituir una cicatriz fibrosa.

### Embolia pulmonar sin infarto

Puesto que el pulmón recibe la irrigación tanto de las arterias bronquiales como de las pulmonares, la mayor parte de los émbolos pulmonares pequeños (75%) no causan infartos. Si bien en su mayoría los émbolos pequeños no llevan a la búsqueda de atención clínica, algunos desencadenan un síndrome que se caracteriza por disnea, tos, dolor torácico e hipotensión. En raras ocasiones (3%), los émbolos pulmonares recurrentes desencadenan hipertensión pulmonar por efecto del bloqueo mecánico del lecho arterial. En estos casos, la vasoconstricción refleja y la constricción bronquial podrían contribuir a la reducción del área funcional del lecho vascular pulmonar, que deriva de la liberación de sustancias vasoactivas.

En el síndrome clínico de «infarto parcial», los pacientes presentan signos clínicos y radiológicos propios del infarto pulmonar secundario a la tromboembolia. Sin embargo, la lesión se resuelve en lugar de contraerse para producir una cicatriz. En estos casos, se produce tanto hemorragia como necrosis del tejido pulmonar en el área afectada, pero la estructura hística se conserva. La circulación colateral mantiene la viabilidad del tejido y permite su regeneración.

### Evolución de los tromboémbolos pulmonares

Los émbolos pulmonares pequeños pueden resolverse en su totalidad, lo que depende de: *1)* la carga embólica; *2)* la condición de la reserva vascular pulmonar; *3)* la condición de la circulación bronquial colateral, y *4)* el proceso trombolítico. De forma alternativa, los tromboémbolos pueden organizarse y transformarse en tiras de tejido fibroso adheridas a la pared luminal de las arterias pulmonares. Los estudios radiológicos indican que la mitad de los tromboémbolos pulmonares se reabsorben y se organizan en el transcurso de 8 semanas, con estrechamiento discreto de los vasos.

### Embolia paradójica

El concepto de embolia paradójica hace referencia a los émbolos que se forman en la circulación venosa sistémica pero evitan los pulmones al pasar a través de un agujero oval con cierre incompleto, entran a continuación en las cavidades izquierdas del corazón y bloquean el flujo hacia las arterias sistémicas. Puesto que la presión auricular izquierda suele exceder la que existe en la aurícula derecha, la mayor parte de los casos se producen cuando existe un cortocircuito de derecha a izquierda (v. cap. 17).

## La embolia arterial sistémica provoca infartos con frecuencia

### Tromboembolia

***El corazón es la fuente más común de tromboémbolos arteriales (fig. 7-17), que por lo general derivan de trombos parietales (fig. 7-18) o de válvulas enfermas.*** Estos émbolos tienden a alojarse en puntos en los que la luz vascular se estrecha de manera abrupta (es decir, en las bifurcaciones o cerca de alguna placa ateroesclerótica). La viabilidad del tejido que irriga el vaso afectado depende de la disponibilidad de circulación colateral y del destino del émbolo mismo. El tromboémbolo puede presentar extensión local y causar una obstrucción más grave, o podría fragmentarse y lisarse. Los órganos que sufren en mayor medida la tromboembolia arterial son los siguientes:

- **Cerebro:** los émbolos arteriales que viajan hacia el cerebro causan necrosis isquémica (accidentes cerebrovasculares).

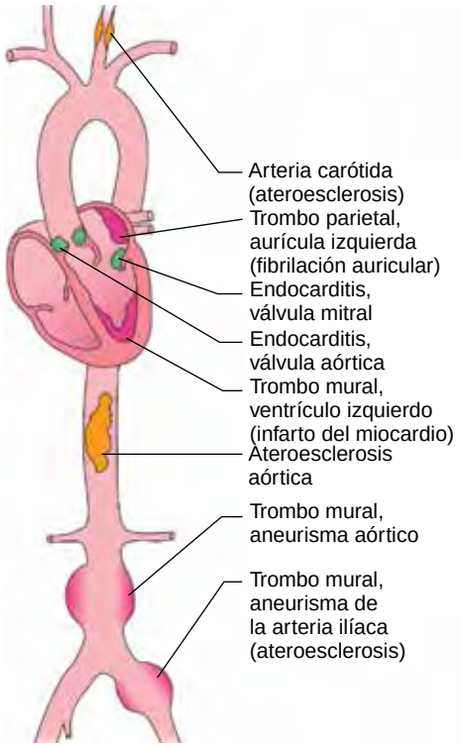



**FIGURA 7-17. Lugares de origen de los émbolos arteriales.**

- **Intestino:** en la circulación mesentérica, los émbolos provocan infarto intestinal, que se manifiesta por un cuadro de abdomen agudo y requiere cirugía inmediata.
- **Piernas:** la embolia en una arteria de la pierna desencadena dolor súbito, ausencia de pulsos y disminución de la temperatura local (fig. 7-19). En algunos casos, la extremidad debe amputarse.
- **Riñón:** la embolia en la arteria renal puede causar infarto de todo el riñón, pero es más frecuente que produzca infartos periféricos pequeños.
- **Corazón:** es posible que se presenten embolia en las arterias coronarias e infartos de miocardio secundarios, pero son raros.

Los lugares en que se generan con más frecuencia infartos por émbolos arteriales se resumen en la figura 7-20.

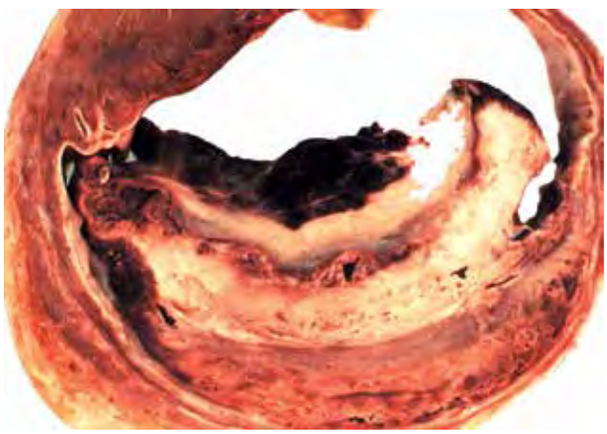


**FIGURA 7-18. Trombo parietal en el ventrículo izquierdo.** Un trombo laminar se adhiere al endocardio que recubre un infarto de miocardio aneurismático cicatrizado.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 309 11/10/16 13:48

booksmedicos.org

**FIGURA 7-19. Pie derecho isquémico agudo.** Condición debida a una repentina perfusión arterial pobre, por lo general como consecuencia de la trombosis aguda de una placa ateroesclerótica o embolia. Este pie tiene un color rojo oscuro con necrosis del segundo dedo; los síntomas pueden incluir dolor, parestesia y parálisis.

### Embolia gaseosa

El aire puede entrar en la circulación venosa a través de heridas en el cuello, toracocentesis o punciones de las venas principales durante los procedimientos invasivos, o intraoperatoriamente durante la cirugía cardíaca. Los volúmenes bajos de aire circulante en forma de burbujas generan pocas complicaciones, pero los que superan 100 ml pueden provocar la muerte súbita. Las burbujas de aire tienden a coalescer y generar obstrucción física al flujo de la sangre en el lado derecho del corazón, la circulación pulmonar y el cerebro. En el estudio histológico, las burbujas de aire se observan como espacios vacíos en los capilares y los vasos pequeños del pulmón.

Las personas expuestas a una presión atmosférica alta, como los buzos o quienes trabajan bajo el agua (p. ej., en túneles, construcción de plataformas de extracción, etc.), están en riesgo de sufrir un **síndrome por descompresión,** una variante única de embolia gaseosa. Durante el descenso, se disuelven en los líquidos corporales grandes cantidades de gas inerte (nitrógeno o helio). Cuando el buzo asciende, ese gas se libera de la solución y se exhala. Sin embargo, si el ascenso es demasiado rápido, se forman burbujas de gas dentro del sistema circulatorio y los tejidos, las cuales obstruyen el flujo sanguíneo al tiempo que causan daño directo a las células. La embolia gaseosa es la segunda causa más frecuente de muerte en el buceo deportivo (el ahogamiento es la primera).

El **síndrome por descompresión aguda** (enfermedad de los buzos o mal de presión) se caracteriza por el desarrollo de dolor muscular y articular secundario a la obstrucción de los vasos sanguíneos pequeños en esos tejidos. Sin embargo, la afectación intensa de los vasos sanguíneos cerebrales puede provocar coma o incluso la muerte.

La **enfermedad de Caisson** es un tipo de síndrome por descompresión en el cual la obstrucción vascular induce focos múltiples de necrosis isquémica (avascular) del hueso, en particular en la cabeza del fémur, la tibia y el húmero. Esta complicación se describió en su origen en obreros de la construcción que trabajaban en campanas de buceo o pozos de cimentación (denominados «caissons»).

### Embolia de líquido amniótico

***El líquido amniótico, que contiene células y detritos de origen fetal, puede entrar en la circulación materna a través de las venas uterinas y cervicales abiertas.*** Esta rara complicación materna durante el parto suele presentarse al final del mismo y, de ocurrir, su resultado es catastrófico. Este desorden suele producirse al final del trabajo de parto cuando las embolias pulmonares se componen de elementos epiteliales sólidos (escamas) contenidos en el líquido amniótico (fig. 7-21). De mayor importancia es el inicio de una potencialmente mortal coagulopatía por consumo causada por la elevada actividad de la tromboplastina del líquido amniótico.

La presentación de la embolia de líquido amniótico puede ser dramática, con el desarrollo súbito de cianosis y shock, a los que siguen el coma y la muerte. Si la madre sobrevive al episodio agudo, podría morir por coagulación intravascular diseminada. Cuando llega a superar esta complicación, se mantiene en riesgo sustancial de desarrollar **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (v. cap. 18). La embolia menor de líquido amniótico puede ser común y asintomática, puesto que las autopsias de mujeres que mueren por otras causas durante el período perinatal muestran con frecuencia pruebas de esta complicación.

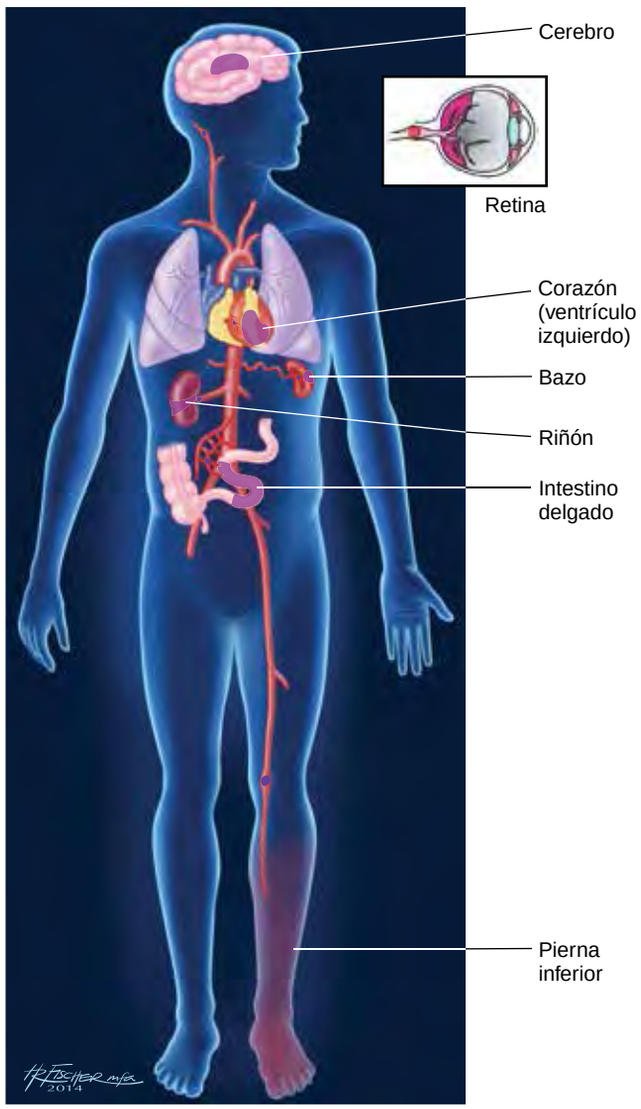



**FIGURA 7-20. Lugares comunes de infarto por émbolos arteriales.**

### Embolia de grasa

***La embolia de grasa se caracteriza por la liberación de émbolos de médula ósea lipídica (fig. 7-22) hacia el interior de los vasos***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 310 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





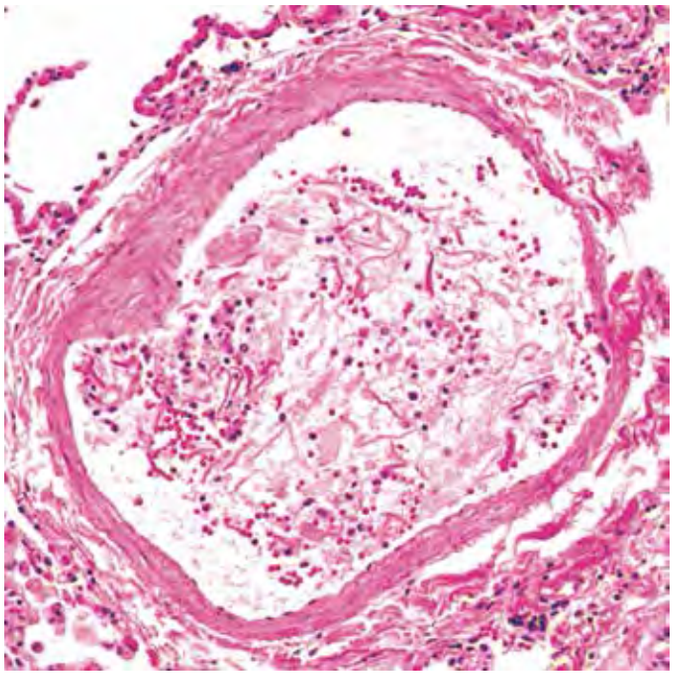


**FIGURA 7-21. Embolia de líquido amniótico.** Corte pulmonar que muestra una arteria pulmonar ocupada por escamas epiteliales.

***sanguíneos dañados tras un traumatismo grave en algún tejido que contiene grasa, en particular cuando se acompaña de fracturas óseas.*** En la mayor parte de los casos, la embolia de grasa no resulta aparente. Sin embargo, la embolia de grasa grave provoca un **síndrome por embolia de grasa** entre uno y tres días después de la lesión. En su variante más grave, que puede ser mortal, este síndrome incluye insuficiencia respiratoria, cambios de la función mental, trombocitopenia y petequias diseminadas. La radiografía del tórax revela opacidades pulmonares difusas, que podrían evolucionar y transformarse en la imagen de radiopacidad generalizada típica del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Durante la autopsia se observan innumerables glóbulos de grasa dentro de la microvasculatura pulmonar (fig. 7-22 B), el cerebro y en ocasiones en otros órganos. En términos morfológicos, los pulmones muestran cambios propios del síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. cap. 18). Las lesiones cerebrales incluyen edema, hemorragias pequeñas y, en ocasiones, microinfartos.

La embolia de grasa suele considerarse una consecuencia directa del traumatismo, al entrar el tejido adiposo en los capilares rotos en el sitio de la fractura. Sin embargo, esta explicación podría resultar demasiado simplista. Se sugiere que la hemorragia en la médula ósea, y quizá también en el tejido adiposo subcutáneo, aumenta la presión intersticial por encima de la presión capilar, de manera que fuerza a la grasa a entrar en la circulación. Por otra parte, existe una cantidad mayor de grasa en el sistema vascular pulmonar de la que pudiera justificarse por la simple transferencia de grasa a partir de los depósitos periféricos, y la composición química de la que se encuentra en el pulmón difiere de la grasa hística. Finalmente, existe discrepancia en torno a la frecuencia de la embolia de grasa y la embolia de médula ósea.

### Embolia de médula ósea

Los émbolos de médula ósea que se ubican en los pulmones, que contienen células hematopoyéticas y grasa, se identifican con frecuencia durante la autopsia tras la reanimación cardíaca, procedimiento durante el cual son frecuentes las fracturas esternales y costales. Estos émbolos también se forman en ocasiones tras las fracturas de los huesos largos. En la mayor parte de los casos no es posible atribuir síntomas a la embolia de médula ósea.

### Émbolos pulmonares diversos

Los individuos que consumen drogas por vía intravenosa y utilizan talco como portador para las drogas ilegales podrían introducirlo en el pulmón a través del torrente sanguíneo. Los **émbolos de talco** provocan respuestas granulomatosas en los pulmones (fig. 7-23). Los **émbolos de algodón** son extremadamente comunes y derivan de la limpieza de la piel antes de la punción venosa. La **esquistosomiasis** podría relacionarse con embolización de huevos hacia los pulmones a partir de la vejiga

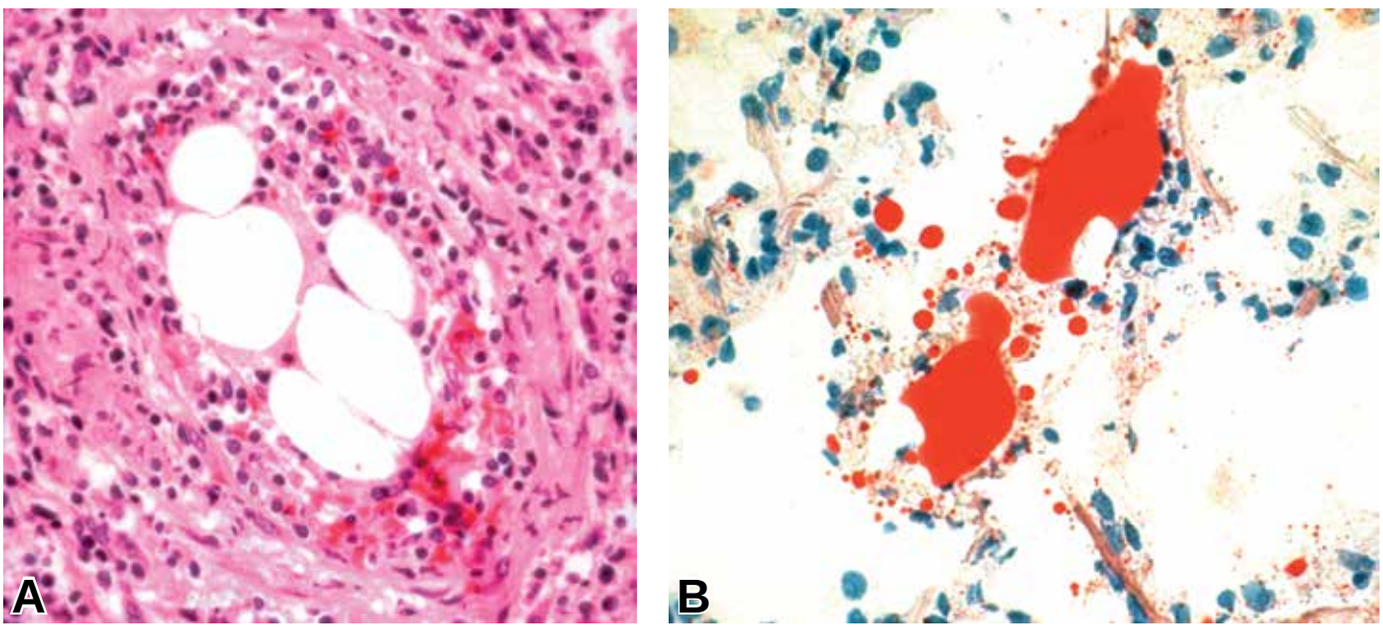



**FIGURA 7-22. Embolia de grasa. A.** La luz de una arteria pulmonar pequeña se encuentra ocluida por un fragmento de médula ósea formado por adipocitos y elementos hematopoyéticos. **B.** Corte congelado de pulmón tratado con rojo Sudán, que muestra los capilares ocluidos por émbolos de grasa que se tiñen de rojo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 311 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



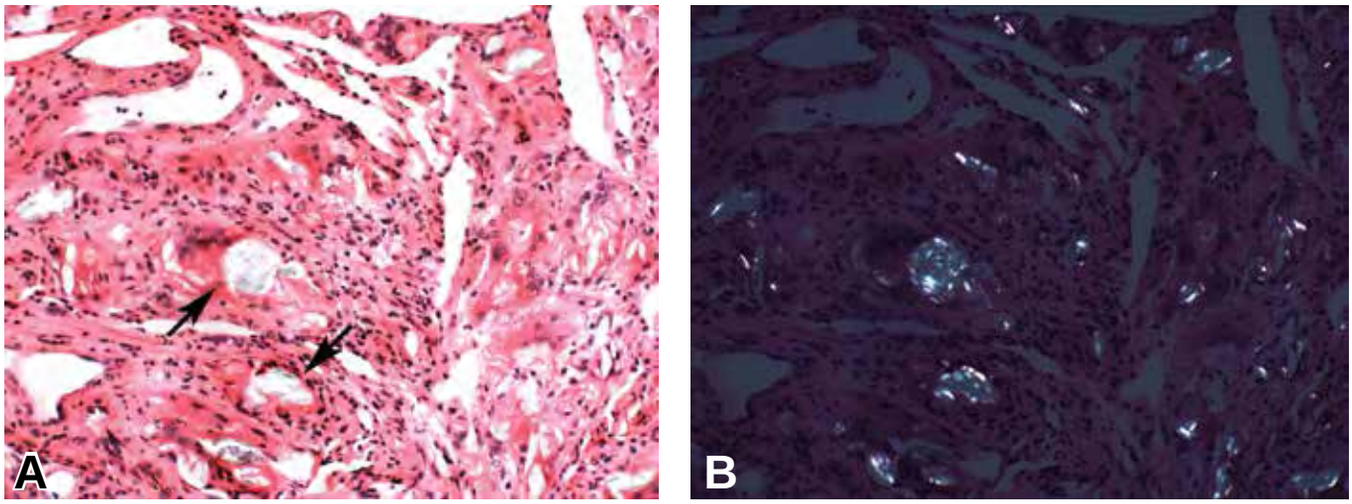



**FIGURA 7-23. Émbolos de talco.** Corte de pulmón de un consumidor de drogas intravenosas que revela partículas de talco *(flechas)* antes **(A)** y después **(B)** de la aplicación de luz polarizada.

o el intestino, en cuyo caso desencadenan una reacción granulomatosa a cuerpo extraño. En ocasiones se observan **émbolos tumorales** en el pulmón durante el proceso de diseminación hematógena del cáncer.

## INFARTO

***El infarto es el proceso mediante el cual se desarrolla necrosis coagulativa en una región distal al punto de oclusión de una arteria terminal***. La zona necrótica es un infarto. Los infartos de los órganos vitales, como el corazón, el cerebro y el intestino, constituyen trastornos médicos graves y son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Si la víctima sobrevive, el infarto se cura dejando una cicatriz. La oclusión arterial parcial (es decir, una estenosis) induce en ocasiones necrosis, pero es más común que genere cambios atróficos asociados con la isquemia crónica. Por ejemplo, en el corazón estos cambios incluyen la vacuolización de los miocitos cardíacos, la atrofia, la pérdida de las miofibrillas y la fibrosis intersticial.

**PATOLOGÍA:** las características macroscópicas y microscópicas de un infarto dependen de su ubicación y su tiempo de evolución. Una vez que tiene lugar la oclusión arterial, el área que irriga el vaso sanguíneo se edematiza con rapidez y desarrolla una coloración roja intensa. En la microscopia se observan dilatación y congestión vasculares, y en ocasiones hemorragia intersticial. Asimismo, es posible distinguir varios tipos de infartos mediante el estudio macroscópico.

Los **infartos anémicos** son típicos del corazón, los riñones y el bazo (fig. 7-24), aunque algunos infartos renales pueden tener características quísticas. La **gangrena seca** de la pierna, secundaria a la obstrucción arterial (que muchas veces se observa en la diabetes), es de hecho un infarto anémico extenso. En el estudio macroscópico que se realiza entre uno y dos días después de la hiperemia inicial se observa reblandecimiento de la región del infarto, delimitación fina de sus bordes y desarrollo de coloración amarilla clara (fig. 7-25). Los bordes suelen tener un color rojo oscuro, que deriva de la hemorragia presente en el tejido circundante viable. El análisis microscópico del infarto anémico revela una necrosis coagulativa uniforme.

Los **infartos hemorrágicos** pueden derivar bien de la oclusión arterial bien de la venosa, y también se caracterizan por necrosis coagulativa. A pesar de esto, se distinguen por la hemorragia que existe hacia el área afectada desde los vasos adyacentes. ***Los infartos hemorrágicos se producen sobre todo en órganos que tienen dos fuentes de irrigación sanguínea,*** como el

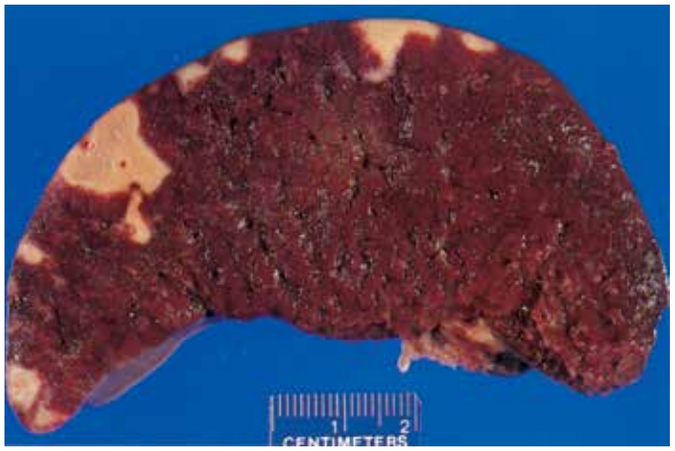



**FIGURA 7-24. Infartos esplénicos.** Corte del bazo que muestran infartos anémicos múltiples con configuración en cuña bajo la cápsula.

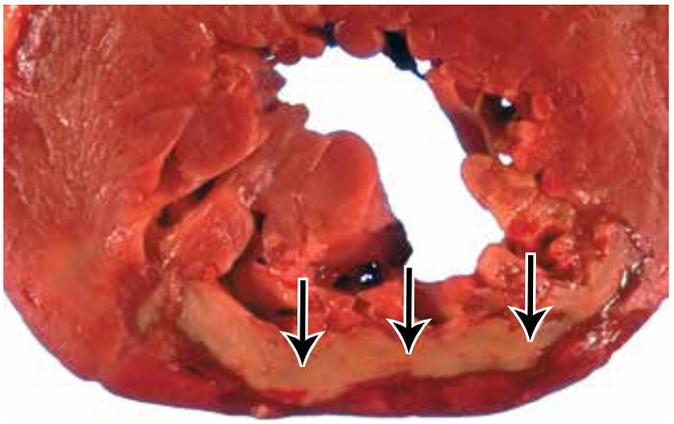


**FIGURA 7-25. Infarto de miocardio agudo.** Corte transversal del ventrículo derecho que revela un área bien delimitada blanda de necrosis con color amarillo en la cara dorsal de su pared libre *(flechas)*.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 312 11/10/16 13:48

booksmedicos.org

**FIGURA 7-26. Infarto hemorrágico.** Corte sagital del pulmón, que revela un infarto hemorrágico en el segmento superior del lóbulo inferior.

pulmón, o aquellos con circulación colateral abundante, como el intestino delgado y el cerebro. En el corazón, los infartos hemorrágicos se desarrollan cuando el área infartada sufre reperfusión, que puede ocurrir tras la lisis espontánea o terapéutica de un trombo oclusivo. A simple vista, los infartos hemorrágicos muestran delimitación clara, son firmes y tienen un color rojo oscuro o violáceo (fig. 7-26). Durante algunos días, las células propias de la inflamación aguda infiltran el área necrótica desde el borde viable. Los leucocitos polimorfonucleares, y más tarde los macrófagos, fagocitan y digieren los detritos celulares. Con el tiempo se forma tejido de granulación, al que por último reemplaza una cicatriz. En un infarto de gran tamaño en un órgano como el corazón o el riñón, el centro necrótico puede resultar inaccesible a las células inflamatorias y mantenerse así durante meses. En el cerebro, el infarto desarrolla característicamente necrosis colicuativa y puede convertirse en un quiste, lesión que se denomina **infarto quístico** (fig. 7-27).

Un **infarto séptico** se desarrolla cuando se establecen bacterias piógenas en el tejido necrótico del infarto, el mismo que se infecta. Los infartos pulmonares se infectan con frecuencia, quizá debido a que el tejido necrótico ofrece poca resistencia a las bacterias inhaladas. En el caso de la endocarditis bacteriana, los émbolos mismos se encuentran infectados, por lo que los infartos a los que dan lugar suelen ser sépticos. Un infarto séptico puede convertirse en un absceso (fig. 7-28).

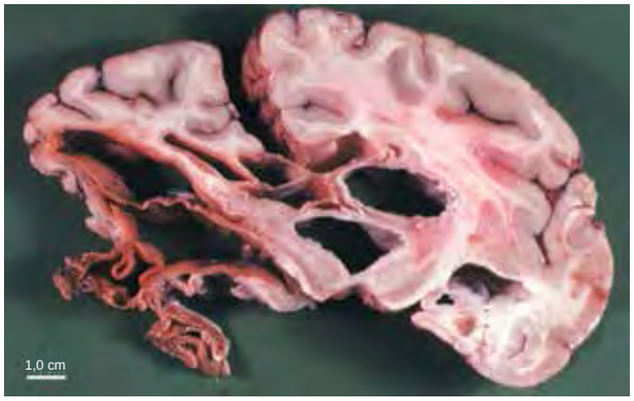



**FIGURA 7-27. Infarto quístico.** Corte transversal del cerebro en el plano frontal, que muestra un infarto quístico cicatrizado.

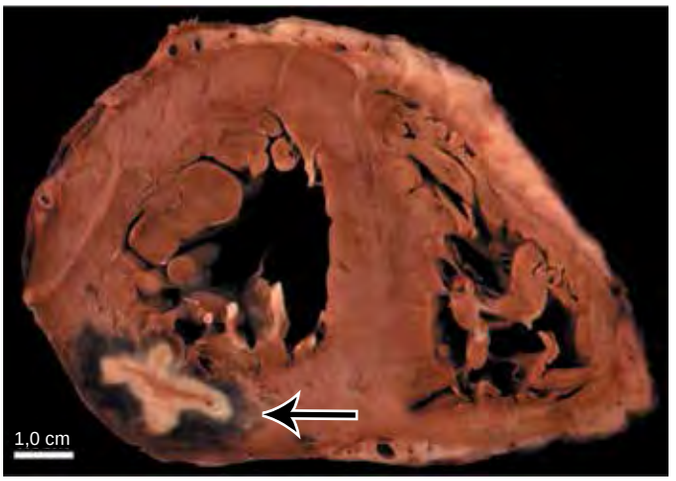



**FIGURA 7-28. Infarto séptico.** Absceso miocárdico *(flecha)* en la pared libre del ventrículo izquierdo, producto de una infección por *Staphylococcus aureus*.

## Un infarto en localizaciones específicas es a menudo mortal

### Infartos de miocardio

Los infartos de miocardio son transparietales (es decir, que abarcan toda la pared) o subendocárdicos. Un infarto transparietal deriva de la oclusión completa de una arteria coronaria extraparietal importante. El infarto subendocárdico refleja la isquemia prolongada que provocan las lesiones estenóticas ateroescleróticas que causan oclusión parcial de las arterias coronarias, cuando el requerimiento de oxígeno excede su aporte. Una situación de este tipo prevalece en los trastornos como el shock, la anoxia o la taquicardia intensa (pulso rápido). Un infarto de miocardio puede ser anémico o hemorrágico, según el grado de reflujo hemático hacia el área infartada (fig. 7-29).

### Infartos pulmonares

Sólo alrededor del 10 % de los émbolos pulmonares provoca síntomas clínicos secundarios al infarto pulmonar, las más de las veces tras la oclusión de una arteria pulmonar de tamaño intermedio. El infarto sólo tiene lugar si la irrigación a través de las arterias bronquiales es insuficiente para compensar la pérdida circulatoria en las arterias pulmonares. Esto es más frecuente en la insuficiencia cardíaca congestiva, aunque podría contribuir la estasis en la circulación pulmonar. En el transcurso de 48 h, el tejido de recubrimiento necrótico permite la hemorragia hacia el interior de los espacios alveolares.

### Infartos cerebrales

El infarto del tejido cerebral puede derivar de una isquemia local o de una reducción generalizada del flujo sanguíneo. Esta última situación se debe con frecuencia a la hipotensión sistémica, como en el shock, y da lugar al infarto de las regiones limítrofes con las áreas que irrigan las arterias cerebrales principales **(infarto en zonas limítrofe).** De ser prolongada, la hipotensión grave puede provocar necrosis cerebral diseminada. La oclusión de un solo vaso en el cerebro (p. ej., después de que se aloja en él un trombo) causa isquemia y necrosis en un área bien delimitada. Este tipo de infarto cerebral puede ser anémico o hemorrágico, este último más frecuente cuando la oclusión es de tipo embólico. La oclusión de una arteria grande provoca necrosis extensa, que finalmente puede resolverse y transformarse en una cavidad cerebral grande llena de líquido (infarto cístico).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 313 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



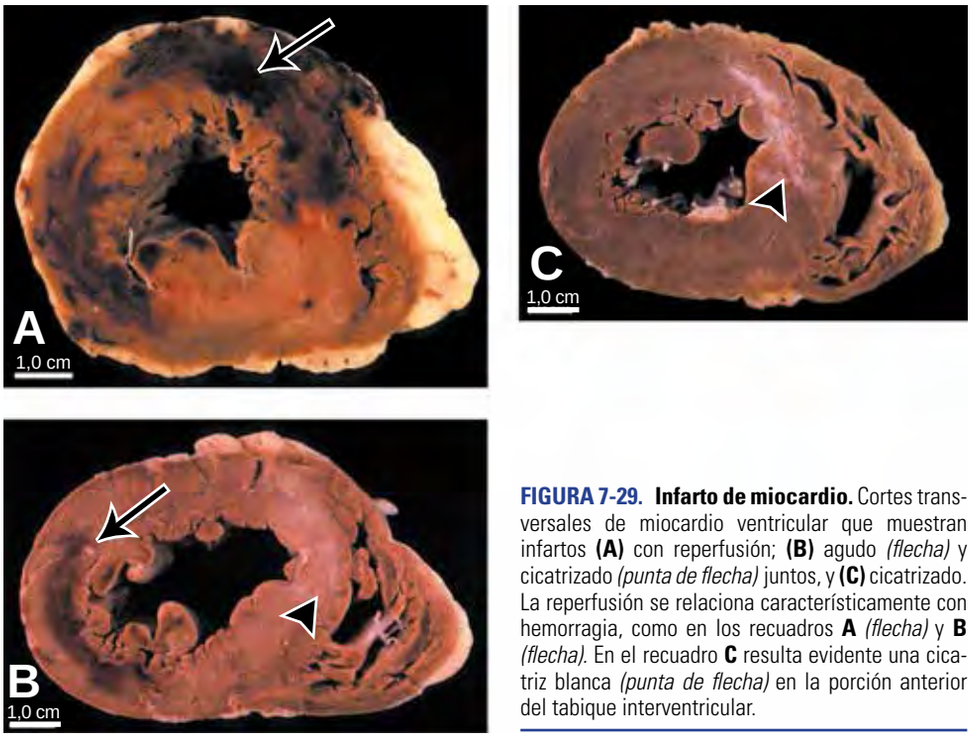



**FIGURA 7-29. Infarto de miocardio.** Cortes transversales de miocardio ventricular que muestran infartos **(A)** con reperfusión; **(B)** agudo *(flecha)* y cicatrizado *(punta de flecha)* juntos, y **(C)** cicatrizado. La reperfusión se relaciona característicamente con hemorragia, como en los recuadros **A** *(flecha)* y **B** *(flecha).* En el recuadro **C** resulta evidente una cicatriz blanca *(punta de flecha)* en la porción anterior del tabique interventricular.

### Infartos intestinales

Los cambios hísticos más tempranos en la isquemia intestinal son la necrosis del extremo distal de las vellosidades del intestino delgado y la de la mucosa superficial en el intestino grueso. La isquemia más intensa desencadena necrosis hemorrágica de la submucosa y de la capa muscular de la mucosa, pero no de la serosa. Los infartos mucosos pequeños se curan tras algunos días, pero las lesiones más graves desencadenan ulceración. Con el tiempo, estas úlceras pueden mostrar reepitelización. Sin embargo, si son grandes, se reparan mediante cicatrización, proceso que puede conducir a la formación de estenosis. La necrosis transparietal grave se relaciona con hemorragia masiva o perforación intestinal, complicaciones que muchas veces provocan un shock irreversible, sepsis y muerte.

## EDEMA

***El edema es el exceso de líquido en los espacios del tejido intersticial.*** Puede ser local o generalizado. El **edema local** coincide en la mayor parte de los casos con inflamación, el componente «tumor» de la tríada «tumor, rubor y calor». El edema local en una extremidad, por lo general la pierna, deriva de la obstrucción venosa o linfática. Las quemaduras causan edema local prominente al modificar la permeabilidad de la vasculatura local. El edema local puede ser un componente importante de una reacción inmunitaria, como en los casos de la urticaria (ronchas) o el edema que afecta a la epiglotis o la laringe (edema angioneurótico).

El **edema generalizado** que afecta a las vísceras y a la piel del tronco y las extremidades inferiores (fig. 7-30) suele deberse a un trastorno global del metabolismo de líquidos y electrólitos, y es con más frecuencia secundario a la insuficiencia cardíaca. El edema generalizado también se observa en ciertas enfermedades renales con pérdida de proteínas séricas en la orina (síndrome nefrótico) y en la cirrosis hepática. La **anasarca** es un edema generalizado extremo, en el que se acumula gran cantidad del líquido en el tejido subcutáneo, las vísceras y las cavidades corporales. Las cavidades en que puede acumularse el líquido de edema incluyen el espacio pleural **(hidrotórax),** el peritoneo **(ascitis)** y el pericardio **(hidropericardio).**

### Filtración capilar normal

La formación y la retención normales del líquido intersticial dependen de su filtración y reabsorción a través de los capilares (fuerzas de Starling). La presión interna o hidrostática en

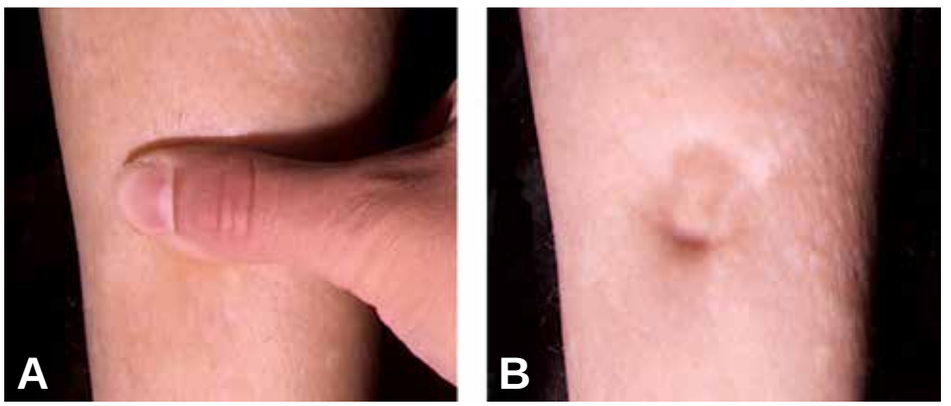



**FIGURA 7-30. Edema con formación de godete en la pierna. A.** En un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva, el edema intenso de la pierna puede demostrarse al aplicar presión con un dedo. **B.** La formación de un godete surge de la falta de elasticidad del tejido lleno de líquido.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 314 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





el segmento arteriolar del capilar es de 32 mm Hg. En el punto medio del capilar, es de 20 mm Hg. Puesto que la presión hidrostática intersticial es de sólo 3 mm Hg, el diferencial de presión provoca la filtración del líquido hacia el exterior a una velocidad de 14 ml/min. A la presión hidrostática se opone la presión oncótica del plasma (26 mm Hg), lo que tiene como resultado la reabsorción osmótica en el extremo venoso del capilar, a una velocidad de 12 ml/min. De esta manera, el líquido intersticial se forma a una velocidad de 2 ml/min y lo reabsorbe el sistema linfático, de manera que en estado de equilibrio no existe ganancia o pérdida neta de líquido en el intersticio.

### Metabolismo del sodio y el agua

El agua representa el 50-70% del peso corporal, y se encuentra distribuida entre los espacios del líquido extracelular e intracelular. El líquido extracelular se distribuye además entre los compartimentos intersticial y vascular. Alrededor del 75% del líquido extracelular corresponde a líquido intersticial.

***El sodio corporal total es el determinante básico del volumen de líquido extracelular, puesto que es el catión principal en el mismo.*** En otras palabras, un incremento del sodio corporal total debe equilibrarse con una cantidad mayor de agua para mantener una osmolalidad constante. El control del volumen de líquido extracelular depende en gran medida de la regulación de la excreción renal de sodio, que recibe influencia de: *1)* el factor auricular natriurético; *2)* el sistema renina-angiotensina del aparato yuxtaglomerular, y *3)* la actividad del sistema nervioso simpático (v. cap. 22).

### Edema secundario al incremento de la presión hidrostática

El incremento desequilibrado de la presión hidrostática trae consigo un aumento de la filtración del líquido hacia el espacio intersticial, así como su retención en forma de edema. Esto tiene lugar en la cardiopatía descompensada, en la que la presión retrógrada que se genera en los pulmones por efecto de la insuficiencia del ventrículo izquierdo desencadena edema pulmonar agudo e insuficiencia cardíaca derecha, lo que contribuye al edema sistémico. De manera similar, la presión retrógrada que causa la obstrucción venosa en la extremidad inferior desencadena edema en la pierna. La obstrucción al flujo de la sangre portal que se produce en la cirrosis hepática contribuye a la acumulación de líquido en la cavidad abdominal (ascitis).

### Edema secundario a la disminución de la presión oncótica

La diferencia de presión entre los compartimentos intravascular e intersticial depende en gran medida de la concentración de las proteínas plasmáticas, en especial la albúmina. Cualquier enfermedad que disminuya la albúmina plasmática, ya sea la albuminuria en el síndrome nefrótico o la disminución de la síntesis de esa proteína en la hepatopatía crónica o en la desnutrición grave, favorece el edema generalizado.

### Edema secundario a la obstrucción linfática

En circunstancias normales, se filtra una cantidad mayor de fluido hacia los espacios intersticiales de la que reabsorbe el lecho vascular. Este exceso de líquido intersticial se elimina por vía linfática. De esta manera, la obstrucción al flujo linfático conduce al desarrollo de edema local. Los canales linfáticos pueden obstruirse por: *1)* neoplasias malignas; *2)* fibrosis derivada de la inflamación o la radiación, y *3)* ablación quirúrgica. Por ejemplo, la respuesta inflamatoria a las filarias (filariasis bancroftiana o malaya; v. cap. 9) es capaz de desencadenar una obstrucción linfática que genere linfedema masivo en el escroto y las piernas (**elefantiasis;** fig. 7-31). El linfedema en el brazo suele ser una complicación de las mastectomías radicales que se llevan a cabo para el tratamiento del cáncer mamario, como consecuencia de la extirpación de los ganglios y los vasos linfáticos axilares.

**FIGURA 7-31. Edema secundario a obstrucción linfática.** Edema masivo en la extremidad inferior derecha (elefantiasis) en una paciente con obstrucción del drenaje linfático.

El edema linfático difiere de otras variantes de edema por su contenido alto de proteínas, ya que la linfa es el medio por el cual las proteínas y las células intersticiales retornan a la circulación. La concentración alta de proteínas en el linfedema puede estimular la fibrosis dérmica, que se desarrolla en el edema crónico (edema indurado).

### Papel de la retención de sodio en el edema

El edema generalizado y la ascitis son invariablemente reflejo del aumento del sodio corporal total, como consecuencia de la retención renal de ese ion. En el momento en que el edema periférico puede detectarse por medios clínicos, el volumen del líquido extracelular ya tiene un incremento de por lo menos 5 l. Entre las enfermedades en que es más frecuente encontrar edema generalizado se encuentran la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico y algunos casos de insuficiencia renal crónica. Los mecanismos para la formación de edema y los trastornos representativos que se relacionan con ellos se resumen en la figura 7-32 y la tabla 7-1.

### La insuficiencia cardíaca congestiva es consecuencia de un gasto cardíaco inadecuado

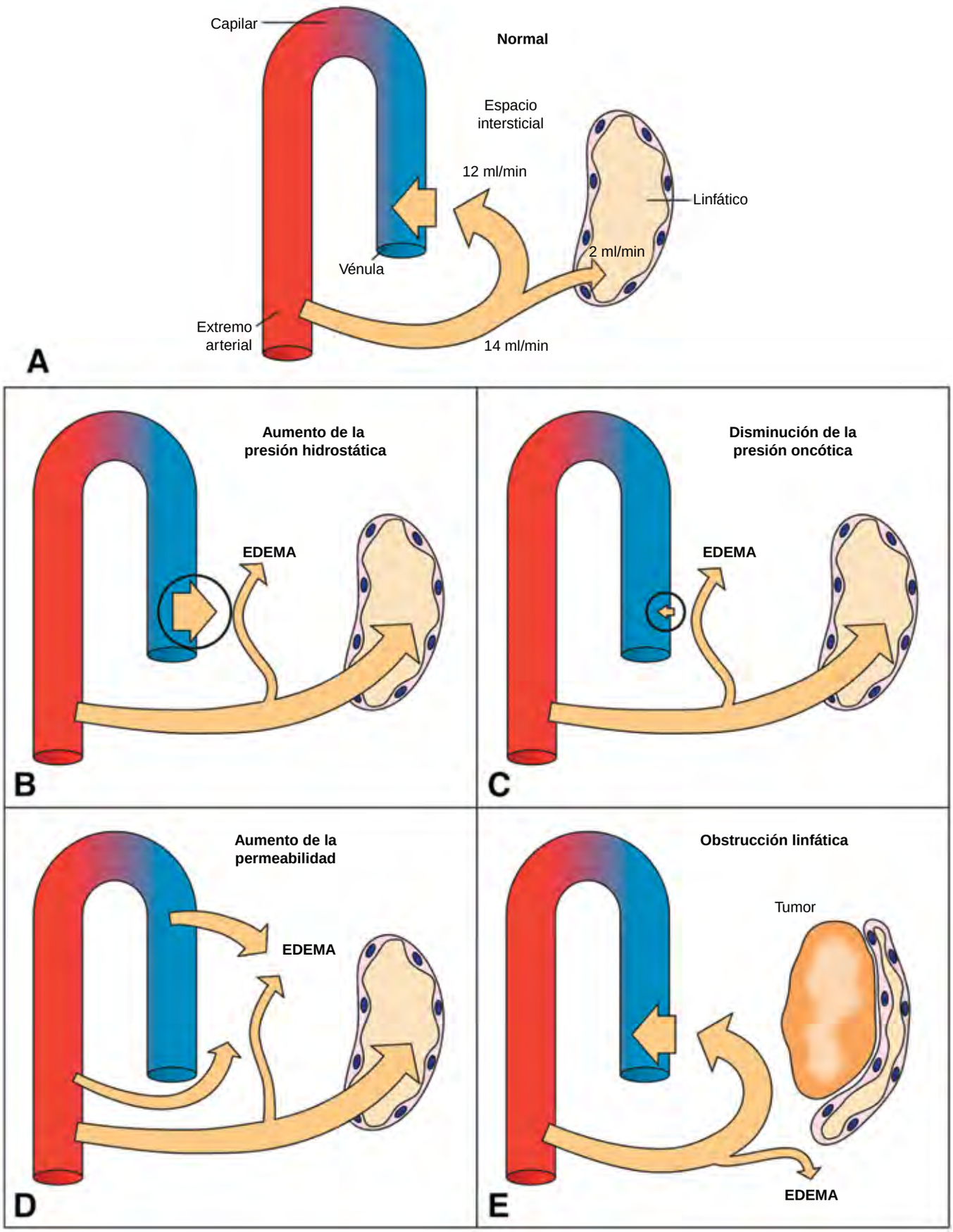
Se calcula que entre dos y tres millones de personas en EE.UU. padecen insuficiencia cardíaca congestiva. De ellos, el 15% fallecen cada año. La mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren hospitalización muere en el transcurso de un año. En los EE.UU., este desorden está más

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 315 11/10/16 13:48

booksmedicos.org






booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 316 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





**TABLA 7-1**
**TRASTORNOS RELACIONADOS CON EDEMA**

| | |
|---|---|
| **Aumento de la presión hidrostática** | |
| Dilatación arteriolar | Inflamación<br>Calor |
| Aumento de la presión venosa | Trombosis venosa<br>Insuficiencia cardíaca congestiva<br>Cirrosis (ascitis)<br>Inactividad en postura específica (p. ej., bipedestación prolongada) |
| Hipervolemia | Retención de sodio (p. ej., disminución de la función renal) |
| **Disminución de la presión oncótica** | |
| Hipoproteinemia | Síndrome nefrótico<br>Cirrosis<br>Gastroenteropatía hipoproteinemiante<br>Desnutrición |
| **Incremento de la permeabilidad capilar** | Inflamación<br>Quemaduras<br>Síndrome de dificultad respiratoria aguda |
| **Obstrucción linfática** | Cáncer<br>Linfedema posquirúrgico<br>Inflamación |

comúnmente asociado con enfermedad isquémica del corazón, aunque casi cualquier trastorno cardíaco crónico puede resultar en insuficiencia cardíaca congestiva (v. cap. 17).

**PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** el argumento que hace referencia a la contribución relativa de la «insuficiencia anterógrada» (gasto cardíaco bajo) en contraste con la «insuficiencia retrógrada» (congestión venosa) en la patogenia del edema de la insuficiencia cardíaca congestiva dejó de ser un tema candente. Tanto la disfunción sistólica como la diastólica contribuyen al gasto cardíaco bajo y a la presión elevada de llenado ventricular que caracterizan a la insuficiencia cardíaca congestiva, pese a que la disfunción sistólica tiene más relevancia en la mayor parte de los pacientes.

El gasto cardíaco inadecuado en la insuficiencia cardíaca congestiva desencadena la disminución de la filtración glomerular y el aumento de la secreción de renina. Esta última sustancia activa a la angiotensina y conduce a la liberación de aldosterona, y la consiguiente reabsorción de sodio y la retención de líquido. Por otra parte, el flujo sanguíneo hepático bajo compromete el catabolismo de la aldosterona, con lo que su concentración en la sangre se eleva aún más. Como mecanismo de compensación, se mantiene una presión intracardíaca adecuada mediante el aumento del volumen de líquidos. Además, el aumento de la descarga simpática conduce a la elevación de las concentraciones de catecolaminas para estimular la contractilidad cardíaca y contrarrestar aún más las anomalías del funcionamiento cardíaco. Al mismo tiempo, la distensión creciente de las aurículas ante la existencia de un volumen sanguíneo mayor promueve la liberación de péptido auricular natriurético, que estimula la excreción renal de sodio.

Cuando existe insuficiencia cardíaca de larga evolución estos mecanismos compensadores fallan. En ese momento, la retención renal de sodio provoca una expansión adicional del volumen plasmático, que a su vez desencadena la elevación de las presiones venosas pulmonar y sistémica. El aumento secundario de la presión hidrostática en los lechos capilares respectivos, junto con la disminución de la presión oncótica del plasma, genera el edema de la insuficiencia cardíaca congestiva.

**PATOLOGÍA:** la insuficiencia ventricular izquierda se relaciona ante todo con la congestión pasiva de los pulmones y el edema pulmonar (fig. 7-33). Cuando estas enfermedades son crónicas, conducen a la hipertensión pulmonar y finalmente a la insuficiencia del ventrículo derecho. Esta afectación se caracteriza por el desarrollo de edema subcutáneo generalizado (que es más prominente en las regiones declive del organismo), ascitis y derrames pleurales. El hígado, el bazo y otras vísceras muestran una congestión característica. En la autopsia, se encuentra cardiomegalia y dilatación de las cavidades cardíacas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los efectos de la insuficiencia cardíaca dependen del ventrículo que falla, y debe tenerse en cuenta que ambos pueden fallar de manera simultánea. Los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda refieren falta de aire **(disnea)** durante el ejercicio o al colocarse en decúbito dorsal **(ortopnea).** Pueden despertar por el desarrollo súbito de cuadros de disnea **(disnea paroxística nocturna).** La exploración física suele revelar ingurgitación de las venas yugulares. Las personas con insuficiencia cardíaca derecha muestran edema con formación de godete en las piernas, así como hepatomegalia y dolor a la palpación de la víscera. Si existe ascitis, se aprecia distensión abdominal. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con edema pulmonar desarrollan ruidos respiratorios crepitantes **(estertores),** que se generan por la expansión de los alvéolos llenos de líquido.

### El edema pulmonar representa la acumulación de líquido en los espacios alveolares y el intersticio del pulmón

Esta enfermedad conduce a la disminución del intercambio de gases en los pulmones, lo que causa hipoxia y retención de dióxido de carbono **(hipercapnia)**.

**FIGURA 7-32. Sistema capilar y mecanismos para la formación de edema. A. Normal.** La diferencia entre las presiones hidrostática y oncótica en el extremo arterial del sistema capilar provoca la filtración del líquido hacia el espacio intersticial a una velocidad aproximada de 14 ml/min. Este líquido se reabsorbe en el extremo venoso a una velocidad de 12 ml/min. También se drena a través de los capilares linfáticos a una velocidad de 2 ml/min. Las proteínas ubicadas en el espacio intersticial se eliminan a través del sistema linfático. **B. Edema hidrostático.** Si la presión hidrostática en el extremo venoso del sistema capilar se eleva, la reabsorción disminuye. Mientras el sistema linfático sea capaz de drenar el líquido adicional, no se presenta edema. No obstante, si se excede su capacidad, se acumula líquido de edema. **C. Edema oncótico.** El líquido de edema también se acumula si la reabsorción disminuye ante una disminución de la presión oncótica en el lecho vascular, por efecto de la pérdida de albúmina. **D. Edema inflamatorio y traumático.** El edema, ya sea local o sistémico, se forma si el lecho vascular permite la fuga tras la lesión al endotelio. **E. Linfedema.** La obstrucción linfática provoca la acumulación de líquido intersticial ante la reabsorción insuficiente y la extracción deficiente de proteínas, lo cual aumenta la presión oncótica del líquido en el espacio intersticial.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 317 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



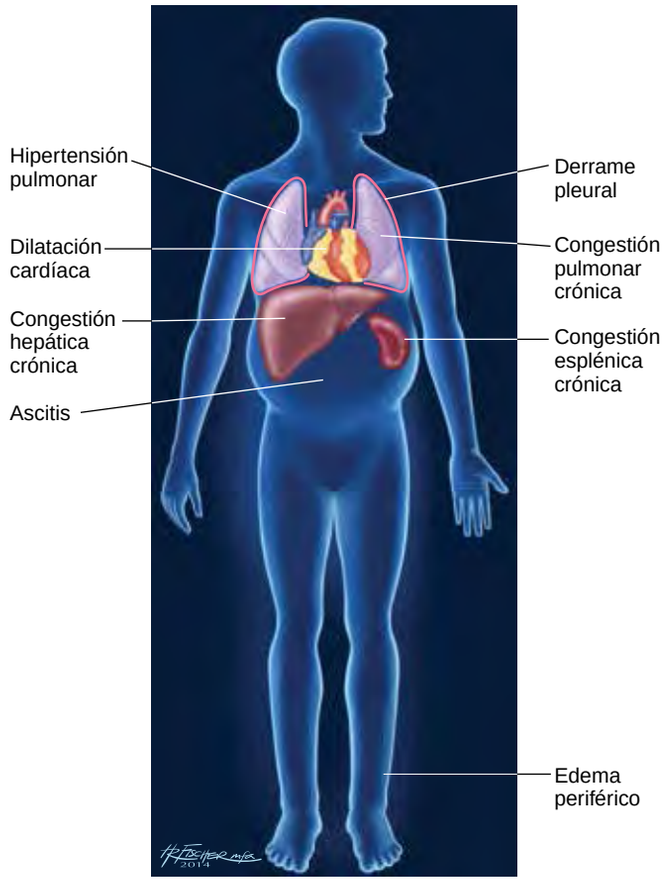



**FIGURA 7-33. Consecuencias patológicas de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica.**

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** el pulmón es un tejido laxo que cuenta con tejido conjuntivo de soporte escaso, por lo que requiere ciertas condiciones para evitar el desarrollo de edema. Entre estas alternativas de protección se encuentran:

- La presión de perfusión baja en los capilares pulmonares, que depende de la presión baja en el ventrículo derecho.
- El drenaje efectivo del espacio intersticial mediante el sistema pulmonar, que se halla bajo una presión negativa discreta y puede desplazar hasta 10 veces el flujo linfático ordinario.
- Las uniones estrechas entre células endoteliales, que controlan la permeabilidad capilar.

El edema pulmonar se forma si estos mecanismos protectores se trastocan. Las causas más frecuentes de edema pulmonar guardan relación con las alteraciones hemodinámicas cardíacas que aumentan la presión de perfusión en los capilares pulmonares e impiden el drenaje linfático efectivo. Entre estas enfermedades se encuentran la insuficiencia ventricular izquierda (la causa más frecuente), la estenosis mitral y la insuficiencia mitral. La alteración de la permeabilidad capilar es la causa del edema pulmonar en la lesión pulmonar aguda que se relaciona con el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la inhalación de gases tóxicos, la aspiración del contenido gástrico, las infecciones virales y la uremia. La lesión pulmonar aguda implica la destrucción de las células endoteliales o la interrupción de sus uniones estrechas (v. cap. 18).

El edema pulmonar puede ser intersticial o alveolar. El edema intersticial corresponde a la fase más temprana y deriva de una filtración desmesurada de líquido. Los linfáticos se distienden y el líquido se acumula en el intersticio de los tabiques lobulillares, así como en torno a las venas y los haces broncovasculares. Los estudios radiológicos revelan un patrón de infiltración reticulonodular, con predominio en las bases pulmonares. Los tabiques lobulillares se edematizan y dan origen a opacidades lineales («líneas B de Kerley») en la radiografía de tórax. El edema provoca la desviación del flujo sanguíneo de las bases hacia los lóbulos superiores. El edema del árbol broncovascular aumenta la resistencia al flujo del aire. Los pacientes suelen mantenerse asintomáticos en esta fase temprana.

Cuando el líquido ya no puede alojarse en el espacio intersticial, se derrama hacia los alvéolos, trastorno que se denomina **edema alveolar.** En esta fase se observa un patrón radiológico de tipo alveolar, por lo general más intenso en las regiones media e inferior del pulmón. El paciente desarrolla disnea, y pueden auscultarse estertores húmedos. En casos extremos se expectora líquido espumoso, o bien se puede drenar desde la tráquea.

El análisis microscópico del pulmón edematoso revela congestión intensa en los capilares alveolares y ocupación de los alvéolos por un líquido de aspecto homogéneo que se tiñe de tono rosado y que contiene gran cantidad de burbujas de aire. Si el edema pulmonar se debe al daño del alvéolo, los detritos celulares, la fibrina y las proteínas conforman películas de material proteináceo que se denominan **membranas hialinas,** dentro de esa misma estructura (fig. 7-34).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** La acumulación del líquido pulmonar podría no mostrarse al inicio, pero con el tiempo se vuelven prominentes la disnea y la tos. Si el edema es intenso, se expectoran grandes cantidades de esputo espumoso de tono rosado. La hipoxemia se manifiesta por cianosis.

La función pulmonar se compromete cuando existe congestión intensa, como en el edema pulmonar intersticial, ya que la acumulación del líquido en el espacio intersticial limita la

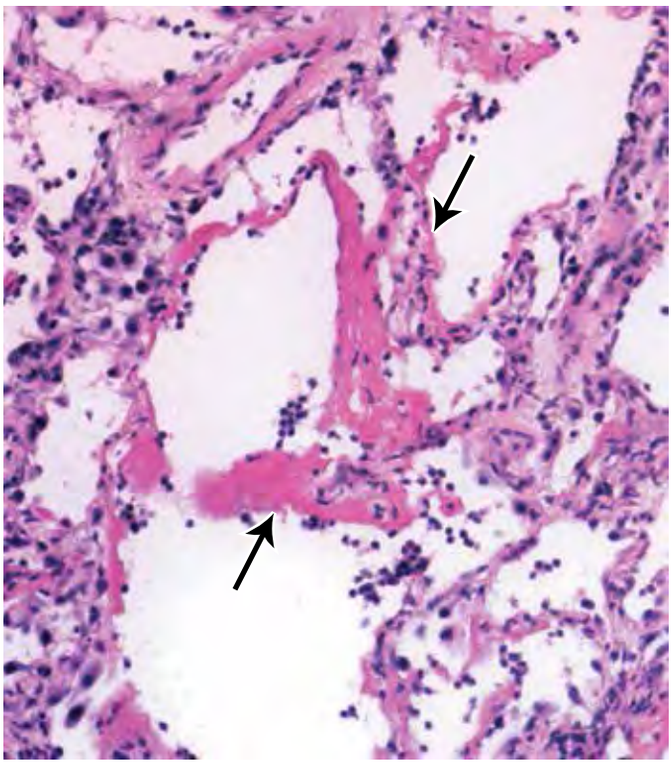


**FIGURA 7-34. Edema pulmonar secundario al daño alveolar difuso.** Corte pulmonar en el que se aprecian membranas hialinas *(flechas)* dentro de los alvéolos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 318 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





distensibilidad pulmonar (es decir, hace más rígido al pulmón). De esa manera, se requiere un aumento del trabajo respiratorio para mantener la ventilación. Las paredes alveolares engrosadas representan una barrera mayor para el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. Este último se ve afectado en menor grado que el primero, lo que trae consigo hipoxia con concentraciones casi normales de dióxido de carbono. El desequilibrio entre la ventilación (que se reduce) y la perfusión (que se mantiene) desencadena hipoxemia en los pacientes con edema pulmonar.

## El edema en la cirrosis hepática es con frecuencia una enfermedad de fase terminal

La cirrosis hepática suele acompañarse de ascitis y edema periférico (v. cap. 20). La cicatrización hepática impide el flujo sanguíneo portal y conduce al desarrollo de hipertensión en ese sistema venoso, simultáneamente al aumento de la presión hidrostática en la circulación esplácnica. Esta situación se complica por la disminución de la síntesis hepática de albúmina, como consecuencia de la disfunción del órgano. La acumulación secundaria de líquido peritoneal disminuye el volumen circulante efectivo, lo que conduce a la retención renal del sodio por mecanismos similares a los que operan en la insuficiencia cardíaca congestiva. De manera alternativa, la propia hepatopatía crónica induce la retención renal del sodio. La expansión subsecuente del volumen de líquido extracelular favorece aún más la ascitis y el edema, con lo que se establece un círculo vicioso. Además, la trasudación mayor de linfa a partir de la cápsula hepática contribuye a la acumulación de líquido dentro del abdomen.

## El síndrome nefrótico refleja proteinuria masiva

En el síndrome nefrótico, la magnitud de la perdida de proteína en la orina excede la velocidad a la que es reemplazada por el hígado (v. cap. 22). La disminución resultante en la concentración de las proteínas del plasma, particularmente albumina, reduce la presión oncótica en plasma y promueve edema. La consiguiente reducción en el volumen sanguíneo estimula el mecanismo renina-angiotensina-aldosterona y conduce a la retención de sodio. El edema es generalizado, pero es más evidente en los tejidos conjuntivos laxos, los ojos, los párpados y los tejidos subcutáneos. También aparecen ascitis y derrame pleural.

## El edema cerebral causa a menudo un incremento de la presión intracraneal

El edema cerebral es peligroso a consecuencia de la rigidez del cráneo, que limita en gran medida la expansión cerebral. El incremento de la presión intracraneal secundario al edema compromete el flujo sanguíneo cerebral, distorsiona la estructura macroscópica del cerebro e interfiere con la función del sistema nervioso central (v. cap. 32). El edema cerebral se clasifica como vasógeno, citotóxico e intersticial.

- El **edema vasógeno,** la variedad más común de edema, corresponde a un exceso de líquido en el espacio extracelular del cerebro. Es resultado del incremento de la permeabilidad vascular, en especial en la sustancia blanca. Las uniones endoteliales estrechas de la barrera hematoencefálica se distorsionan, y el líquido se filtra hacia el espacio intersticial. Entre los trastornos que causan edema cerebral vasógeno pueden mencionarse traumatismos, neoplasias, encefalitis, abscesos, infartos, hemorragias y lesiones tóxicas (p. ej., intoxicación por plomo).
- El **edema citotóxico** es equivalente a la degeneración hidrópica de la célula (es decir, la acumulación intracelular de agua). Suele ocurrir en respuesta a la lesión celular, como la que se observa en la isquemia. El edema cerebral citotóxico afecta de manera predominante a la materia gris.
- El **edema intersticial** es una consecuencia de la hidrocefalia, en la cual el líquido se acumula dentro de los ventrículos cerebrales y la materia blanca periventricular.

En la autopsia, el cerebro edematoso es blando y pesado. Los giros se aplanan y los surcos se angostan. Como consecuencia de los trastornos de la función cerebral, los pacientes con edema cerebral desarrollan vómitos, desorientación y convulsiones. El edema cerebral intenso provoca la hernia de las amígdalas cerebelosas, lo que de ordinario constituye un suceso mortal.

## El líquido se acumula en las cavidades corporales, que funcionan como extensiones del espacio intersticial

### El espacio pleural

Un derrame pleural (acumulación de líquido en el espacio pleural) es un trasudado de color pajizo con gravedad específica baja, que contiene células escasas (en especial, células mesoteliales exfoliadas). El líquido suele acumularse como consecuencia de una tendencia generalizada a la formación de edema en los trastornos como el síndrome nefrótico, la cirrosis hepática y la insuficiencia cardíaca congestiva. Los derrames pleurales muchas veces acompañan a los procesos inflamatorios, o a los tumores pulmonares o de la superficie pleural.

### El pericardio

El líquido dentro del saco pericárdico puede derivar de una hemorragia **(hemopericardio)** o de una lesión en el pericardio **(derrame pericárdico).** Los derrames pericárdicos se presentan con las infecciones pericárdicas, las metástasis tumorales del pericardio, la uremia y las afecciones inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico. También pueden encontrarse, en ocasiones, después de las cirugías cardíacas **(síndrome pospericardiotomía)** o en la radioterapia contra el cáncer.

El líquido pericárdico puede acumularse con rapidez en el pericardio (p. ej., por una hemorragia debida a la rotura de la pared tras un infarto de miocardio, un aneurisma aórtico disecante o un traumatismo), la presión en la cavidad pericárdica puede rebasar la presión de llenado del corazón. Esta enfermedad, que se denomina **taponamiento cardíaco** (fig. 7-35), conduce a una declinación precipitada del gasto cardíaco y muchas veces causa la muerte. Si el líquido se acumula con rapidez en

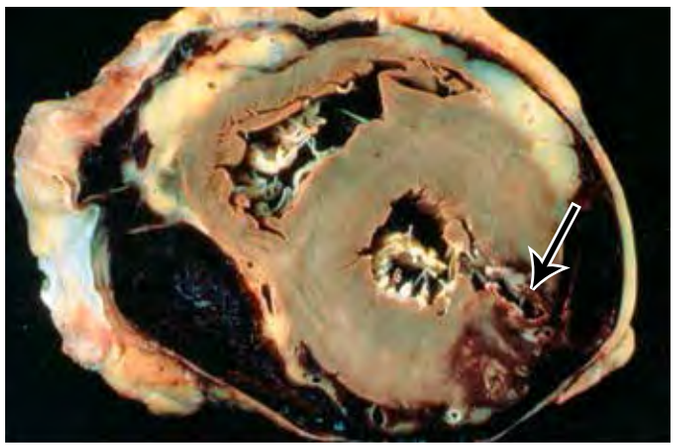


**FIGURA 7-35. Taponamiento cardíaco.** Corte transversal del corazón que muestra la rotura de un infarto de miocardio *(flecha)* con acumulación de una gran cantidad de sangre en la cavidad pericárdica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 319 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



el pericardio, el límite tolerable puede ser de tan sólo 90-120 ml, pero es posible la retención de 1 l o más de líquido si el proceso es gradual.

### Peritoneo

El derrame peritoneal, que también se denomina **ascitis**, se debe en especial a la cirrosis hepática, los tumores abdominales, la pancreatitis, la insuficiencia cardíaca, el síndrome nefrótico y la obstrucción venosa hepática (síndrome de Budd-Chiari). La obstrucción del conducto torácico por efecto del cáncer puede provocar **ascitis quilosa,** en la cual el líquido tiene un aspecto lechoso y un contenido alto de grasas. La patogenia de la ascitis en la cirrosis hepática se ha analizado anteriormente.

Los pacientes con ascitis intensa acumulan muchos litros de líquido y muestran gran distensión abdominal. Las complicaciones de la ascitis derivan del incremento de la presión abdominal; es el caso de la anorexia y el vómito, la esofagitis por reflujo, la disnea, la hernia abdominal y el escape de líquido hacia el espacio pleural.

## PÉRDIDA Y SOBRECARGA HÍDRICA

La pérdida excesiva de líquidos (deshidratación) y la sobrecarga de líquidos son situaciones clínicas que tienen consecuencias potencialmente graves. Desencadena trastornos hemodinámicos; las alteraciones de la osmolalidad y la cantidad del líquido en los espacios intravascular, intersticial y celular podrían afectar la provisión de nutrientes, electrólitos o líquidos.

### La deshidratación presenta una cantidad inadecuada de líquidos para llenar los compartimentos de fluidos

La deshidratación resulta de la insuficiente ingesta de líquidos, pérdida excesiva de líquidos o ambos. La pérdida de líquidos puede exceder su consumo cuando existen vómitos, diarrea, quemaduras, sudoración excesiva y diabetes insípida. Cuando se presenta una pérdida hídrica excesiva, el líquido se extrae del espacio intersticial y se mantiene en el espacio plasmático. Los fluidos en las células y en los compartimentos intersticial y vascular se concentran, en particular si existe una pérdida predominante de agua, como en el caso de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética en la diabetes insípida. Los pacientes que sufren quemaduras, vómitos, sudoración excesiva o diarrea pierden líquidos y también muestran trastornos electrolíticos.

Desde el punto de vista clínico, al inicio sólo se observa sequedad de la piel y las membranas mucosas, pero al tiempo que avanza la deshidratación, se pierde la turgencia cutánea. Si la deshidratación persiste, se presenta **oliguria** (disminución del gasto urinario) a manera de compensación para la pérdida hídrica. La pérdida más intensa de líquidos se acompaña de un desplazamiento del agua a partir del espacio intracelular hacia el espacio extracelular, lo que desencadena disfunción celular intensa, en particular en el cerebro. La disminución del volumen del tejido cerebral puede traer consigo rotura de los vasos pequeños y la subsiguiente hemorragia. La presión arterial sistémica cae ante la deshidratación persistente; la reducción de la perfusión conduce finalmente a la muerte.

### En la sobrecarga hídrica el aporte excesivo de líquidos rebasa la capacidad de excreción renal

La sobrecarga hídrica es rara, a menos que la lesión renal limite su función excretora o si se impide que los riñones establezcan una contrarregulación apropiada (p. ej., mediante la secreción excesiva de hormona antidiurética). La sobrecarga hídrica se debe en la actualidad sobre todo a la administración de volúmenes excesivos de soluciones intravenosas. El efecto más grave de este tipo de sobrecarga de líquidos es la inducción del edema cerebral o la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con disfunción cardíaca.

### FISIOPATOLOGÍA

#### Control de la presión arterial

Los estudios en gemelos y familias sugieren que las características genéticas determinan casi el 30% de los factores implicados en la regulación de la presión sanguínea. Esto también puede explicar la variación considerable de la respuesta de los pacientes a los medicamentos antihipertensivos. Los estudios de vinculación genética en humanos y los estudios de asociación en todo el genoma permitieron identificar mutaciones diversas que atañen a los procesos clave de regulación de la presión sanguínea. Destacan algunos genes relacionados con el sistema renina-angiotensina, y con el equilibrio del sodio y el agua. Los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes que codifican a la angiotensina, la enzima convertidora de angiotensina, el receptor de la angiotensina II, la renina y la proteína de unión a la renina, se relacionan con alteraciones del control de la presión arterial. La hipertensión se asoció a varios polimorfismos de un solo nucleótido del vasoconstrictor endotelina y su receptor, del vasodilatador sintetasa del óxido nítrico y de las subunidades del canal del sodio del endotelio. Los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β de los tipos 1 y 2 se relacionan con la hipertensión y una respuesta anómala a los agonistas β.

## SHOCK

***El shock es un trastorno hemodinámico metabólico profundo que se caracteriza por una incapacidad para mantener una irrigación sanguínea adecuada en la microcirculación, que trae consigo la perfusión insuficiente de los órganos vitales.*** En esta situación muchas veces catastrófica, la perfusión hística y el aporte de oxígeno caen por debajo de los niveles que se requieren para cubrir las demandas normales, lo que incluye la incapacidad para eliminar de forma adecuada los metabolitos. El término shock hace referencia a todas las reacciones que se presentan en respuesta a estas alteraciones. En el shock descompensado, el colapso circulatorio rápido desencadena anomalías del metabolismo celular y muerte. Sin embargo, en muchos casos los mecanismos compensadores protegen al paciente, por lo menos durante algún tiempo. Cuando estas adaptaciones fallan, el shock se vuelve irreversible. El shock es una causa importante de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Desafortunadamente, la evolución del shock no se ha modificado de manera notoria durante los últimos 50 años.

Shock no es sinónimo de presión arterial baja, aunque la hipotensión con frecuencia forma parte del síndrome de shock. La hipotensión es de hecho un signo tardío en el shock y revela la incapacidad para la compensación. Al mismo tiempo que el flujo de sangre periférica disminuye más allá de los límites críticos, la vasoconstricción extrema puede mantener la presión arterial. La distinción entre el shock y la hipotensión resulta importante en el ámbito clínico, puesto que la restauración rápida del flujo sanguíneo sistémico es la meta principal del tratamiento del shock. Si se eleva la presión arterial de forma aislada mediante el uso de vasopresores, el flujo sanguíneo sistémico puede de hecho disminuir.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 320 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





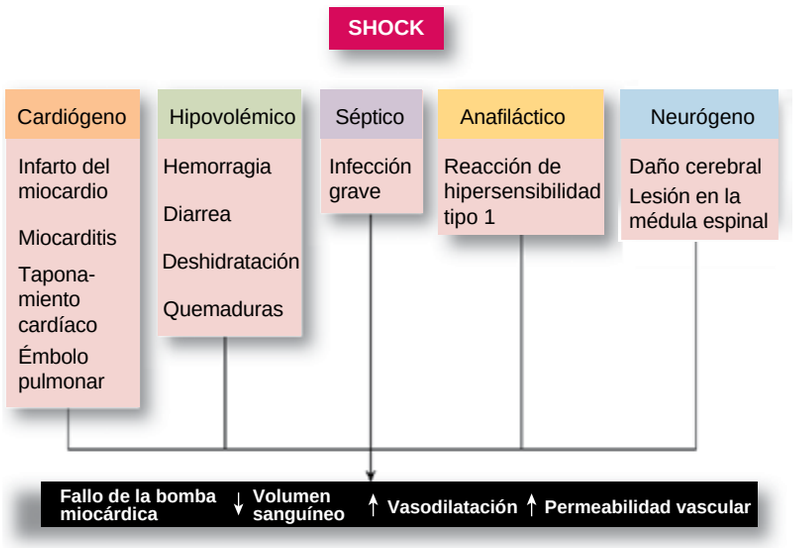



**FIGURA 7-36. Clasificación del shock.** El shock se produce por: *1)* la incapacidad del corazón para lograr un bombeo adecuado (choque cardiógeno); *2)* disminución del volumen sanguíneo efectivo como consecuencia de la reducción intensa del volumen sanguíneo o plasmático (shock hipovolémico), o *3)* vasodilatación diseminada (shock séptico, anafiláctico o neurógeno). El aumento de la permeabilidad vascular podría complicar la vasodilatación, al contribuir a la disminución del volumen circulante efectivo.

**PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** el compromiso de la perfusión en el shock deriva en la mayor parte de los casos de la disminución del gasto cardíaco, que puede deberse a la incapacidad de bombeo del corazón para permitir un retorno venoso normal o a una disminución del volumen sanguíneo efectivo que provoque la reducción del retorno venoso. Estos dos mecanismos subyacen a los dos tipos principales de shock: **cardiógeno** e **hipovolémico**. La vasodilatación sistémica, con o sin incremento de la permeabilidad vascular, es responsable de otra amplia categoría de shock, referida como shock **distributivo.** Esta condición tiene varias subcategorías esenciales: shock séptico, anafiláctico y neurógeno (fig. 7-36).

- El **shock cardiógeno** se debe al fallo de la bomba miocárdica. Suele ocurrir después de un infarto masivo de miocardio, pero la miocarditis también puede ser responsable de las enfermedades que impiden el llenado cardíaco izquierdo o derecho y disminuyen el gasto cardíaco, lo que trae consigo un shock «obstructivo». Entre estas enfermedades se encuentran la embolia pulmonar, el taponamiento cardíaco (fig. 7-35) y (en raras ocasiones) el mixoma auricular.
- El **shock hipovolémico** se debe a una disminución intensa del volumen sanguíneo o plasmático, que deriva de la pérdida de líquido desde el compartimento vascular. La hemorragia, la pérdida hídrica por quemaduras graves, la diarrea, la formación excesiva de orina, la sudoración y el traumatismo son las causas principales de la pérdida de líquidos capaz de inducir shock hipovolémico. En el caso de las quemaduras o los traumatismos, el daño directo a la microcirculación aumenta la permeabilidad vascular.
- El **shock séptico** se debe a las infecciones microbianas sistémicas graves. La patogenia del shock séptico es compleja y se analiza en detalle más adelante.
- El **shock anafiláctico** está causado por una reacción de hipersensibilidad tipo I que causa vasodilatación diseminada y aumento de la permeabilidad vascular.
- El **shock neurógeno** puede ocurrir tras una lesión aguda del cerebro o la médula espinal, que impide el control nervioso del tono vasomotor y trae consigo vasodilatación generalizada. En el caso tanto del shock anafiláctico como del neurógeno, la redistribución subsiguiente de la sangre hacia la periferia, con o sin incremento de la permeabilidad vascular, disminuye el volumen circulante efectivo y el volumen plasmático. Esto tiene finalmente las mismas consecuencias que el shock hipovolémico.

En el shock hipovolémico y cardiógeno, el gasto cardíaco menor y la disminución secundaria de la perfusión hística son pasos clave en la evolución de un cuadro reversible a irreversible. La hipoxia celular es la consecuencia común de la disminución inicial de la perfusión de los tejidos. Si bien estos cambios al inicio no provocan una lesión irreversible, se perpetúa un círculo vicioso de disminución de la perfusión hística y daño celular añadido mediante varios mecanismos:

- El daño en las células endoteliales, secundario a la hipoxia que causa la disminución de la perfusión hística y el aumento de la permeabilidad vascular, conduce a la fuga de líquido desde el compartimento vascular.
- El aumento del exudado del líquido desde la circulación reduce: *1)* el volumen sanguíneo; *2)* el retorno venoso, y *3)* el gasto cardíaco, con lo que agrava la lesión hipóxica a las células.
- La disminución de la perfusión renal y del músculo esquelético da lugar a la acidosis metabólica, que a su vez disminuye en mayor grado el gasto cardíaco y la perfusión hística.
- La disminución de la perfusión del corazón daña las células miocárdicas y limita su capacidad para bombear sangre, lo que compromete aún más el gasto cardíaco y la perfusión hística.

## El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica caracteriza el shock séptico

***El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una manifestación desmesurada y generalizada de una reacción inmunitaria o inflamatoria local, y con frecuencia resulta mortal.*** El SRIS es un estado hipermetabólico que se caracteriza por dos o más signos de inflamación sistémica —como fiebre, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia— cuando existe una causa conocida de inflamación. El **shock séptico** se define como un SRIS clínico tan grave que provoca disfunción orgánica e hipotensión. Los mecanismos responsables del desarrollo del shock séptico se ilustran en la figura 7-37. Estos procesos muchas veces se transforman en un **síndrome de disfunción orgánica múltiple** (SDOM; v. cap. 12), concepto que se utiliza para describir las anomalías de la función orgánica en pacientes con enfermedad crítica que carecen de otro origen.

***La reacción inflamatoria masiva que define el SRIS deriva de la liberación sistémica de citocinas, las más importantes de las cuales son el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor activador de plaquetas (FAP).***

booksmedicos.org

booksmedicos.org



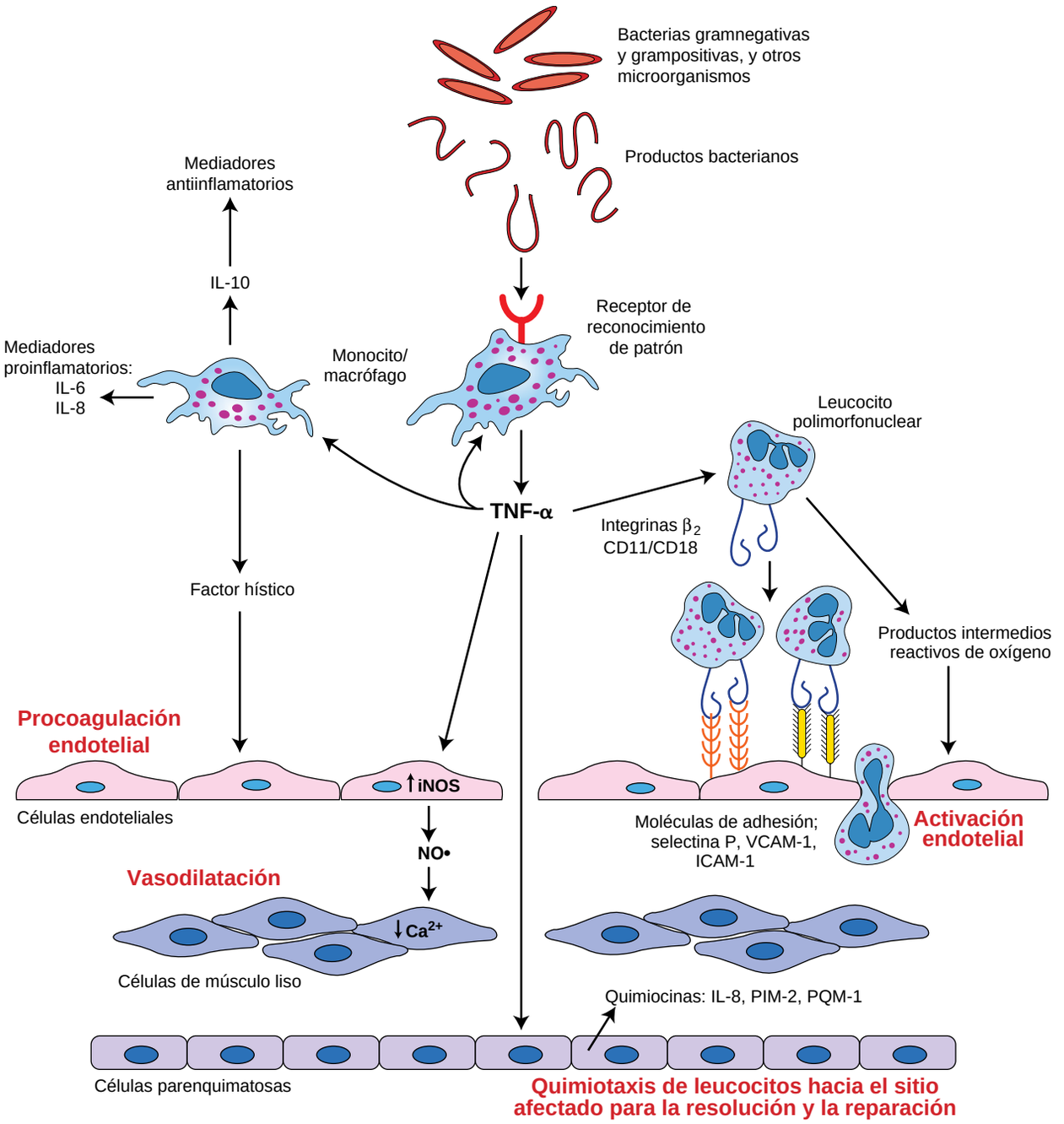



**FIGURA 7-37. Patogenia del choque endotóxico.** La sepsis se debe en particular a bacterias gramnegativas y productos bacterianos como la endotoxina (lipopolisacárido), que se libera hacia la circulación y se une a un receptor de reconocimiento de patrones en la superficie de los monocitos y los macrófagos. Esta unión estimula la secreción de cantidades sustanciales de factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El TNF-α facilita el choque séptico por varios mecanismos: *1)* estimulación de la liberación de distintos mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios; *2)* inducción de la actividad procoagulante endotelial por medio del factor hístico, que induce trombosis e isquemia local; *3)* daño citotóxico directo a las células endoteliales; *4)* activación del endotelio, que favorece la adherencia de los leucocitos polimorfonucleares; *5)* estímulo de la producción endotelial de óxido nítrico y vasodilatación, y *6)* liberación de quimiocinas con el fin de atraer a los leucocitos para la resolución y reparación de la lesión hística. $Ca^{2+}$, ion calcio; ICAM-1, molécula 1 de adhesión de células vasculares; IL, interleucina; iNOS, sintetasa inducible del óxido nítrico; NO•, óxido nítrico; PIM-2, proteína 2 inflamatoria de macrófagos; PQM-1, proteína 1 quimiotáctica de monocitos; VCAM, molécula de adhesión intercelular.

Se han identificado más de 30 mediadores endógenos del SRIS. Sus interacciones pueden ser importantes en la patogenia de este síndrome.

*La sepsis por microorganismos gramnegativos es la causa más frecuente de shock* ***séptico****, seguido de las infecciones gramnegativas y fúngicas*. Las fuentes principales más comunes son pulmonares, abdominales y urinarias. Las bacterias invasoras liberan **endotoxina**, un lipopolisacárido (LPS), cuya actividad tóxica reside en el lípido A, uno de sus componentes. Al entrar en la circulación, el LPS se une a la proteína de unión al LPS, a través del lípido A. Este complejo se une a su vez al CD14 de la superficie de los monocitos y los macrófagos. Los receptores tipo Toll (TLR) son receptores transmembrana de reconocimiento de patrones (PRR), que de forma colectiva también reconocen bacterias, hon-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 322 11/10/16 13:48

booksmedicos.org





gos y protozoos en las células presentadoras de antígeno. Los TLR desencadenan: *1)* proteína 88 de diferenciación mieloide (MyD 88), *2)* proteína adaptadora con dominio toll-interleucina 1 (TIR), *3)* proteína adaptadora inductora de interferón β con dominio para el receptor TIR (TIRF) y *4)* y molécula adaptadora relacionada con la TIRF. Todas ellas median la señalización por efecto de la activación del factor de transcripción del factor nuclear κB (NF-κB), y provocan regulación positiva de la expresión del TNF. El LPS que se une al TLR4 conmina a los fagocitos mononucleares a secretar gran cantidad de citocinas, como TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, factor inhibidor de macrófagos y otras, que median en distintas respuestas. Los PRR citosólicos incluyen los receptores tipo NOD, el más estudiado de los cuales es el complejo inflamasoma NLRP3. Esta estructura es un complejo de activación de la caspasa-multiproteica que desencadena de forma anterógrada la activación de IL-1β e IL-19. Es importante destacar que las células presentadoras de antígeno exponen a los linfocitos T CD4 a antígenos microbianos para estimular el brazo de adaptación de la respuesta inmunitaria.

La activación de las citosinas y la síntesis subsiguiente de óxido nítrico (NO) y de eproteínas procoagulantes provocan finalmente la crisis cardiovascular que caracteriza al shock séptico. En este contexto, la activación de la sintetasa inducible del NO (iNOS) por efecto del TNF produce una regulación positiva de la síntesis del NO a partir de la L-arginina, un efecto que es en especial responsable de la caída de la presión arterial que tiene lugar en la sepsis. El TNF también es un elemento central en la patogenia del shock independiente de la endotoxemia (p. ej., shock cardiógeno). Aunque el LPS es el estímulo más potente, otros antígenos también pueden promover la liberación del TNF. Entre otros se encuentran la toxina 1 del síndrome de shock tóxico, las enterotoxinas, los antígenos de las micobacterias, los hongos, los parásitos y los virus y los productos de la activación del complemento.

Aunque el TNF ejerce efectos beneficiosos mediante la mejora de la remodelación tisular, la curación de heridas y la defensa contra las infecciones locales cuando los macrófagos están expuestos a LPS en el shock séptico genera una liberación repentina de TNF en grandes cantidades, que con frecuencia tiene consecuencias mortales. La administración de anticuerpos contra TNF antes de exponer a un animal a la endotoxina o a las bacterias gramnegativas lo protege por completo del shock séptico. Desafortunadamente los estudios comparables en humanos no han tenido éxito.

El TNF que liberan los monocitos y los macrófagos ejerce un efecto tóxico directo sobre las células endoteliales, al comprometer la permeabilidad de la membrana e inducir la apoptosis en las células del endotelio. También actúa de forma indirecta al: *1)* iniciar una cascada de mediadores que amplifican sus efectos deletéreos; *2)* favorecer la adhesión de los leucocitos polimorfonucleares a las superficies endoteliales, y *3)* activar la vía extrínseca de la coagulación. El TNF estimula la liberación de IL-1 e IL-6, FAP y otros eicosanoides que pudieran participar en la lesión hística. Es interesante que en estudios animales las dosis no mortales de TNF puedan causar la muerte si se administran junto con IL-1. El TNF también intensifica la expresión de las moléculas de adhesión, como las moléculas de adhesión intercelular, las moléculas de adhesión de las células vasculares, la selectina P y las moléculas de adhesión endoteliales a leucocitos en las superficies endoteliales, con lo que favorecen la adhesión leucocitaria y la leucostasis. Este mecanismo quizá desempeñe algún papel en el síndrome de dificultad respiratoria, en la cual los neutrófilos activados quedan secuestrados en la circulación pulmonar y dañan los alvéolos. Otros péptidos vasoactivos incluyen las prostaciclinas vasodilatadoras y la endotelina 1, un vasoconstrictor potente (fig. 7-37). Hay que destacar que el concepto de *síndrome séptico* hace referencia a la respuesta fisiológica y metabólica que caracteriza a la sepsis en ausencia de infección.

## El síndrome de disfunción orgánica múltiple es la consecuencia final del shock

Los avances en el tratamiento temprano del shock y la sepsis han permitido a los individuos sobrevivir el tiempo suficiente para manifestar un problema nuevo, el deterioro progresivo de la función orgánica. Casi todos los pacientes con shock séptico desarrollan disfunción de por lo menos un órgano. Sin embargo, la disfunción orgánica múltiple afecta a una tercera parte de las personas con shock séptico, traumatismo o quemaduras, y a una cuarta parte de las que padecen pancreatitis aguda. Cualquiera que sea la causa, se sospecha que el deterioro clínico del SDOM deriva de los mecanismos comunes de lesión hística que engloba el concepto de SRIS. La mortalidad por SRIS y SDOM supera el 50%, lo que los convierte en la causa de la mayor parte de las muertes en las unidades de cuidados intensivos (no coronarias) en EE.UU. En la mayor parte de los casos, las reacciones inflamatorias y la evolución de la sepsis hacia la disfunción orgánica demuestran un equilibrio entre los factores proinflamatorios y los antiinflamatorios. Como se mencionó antes, TNF-α, IL-1 y NO ejercen efectos sistémicos.

Asimismo, las especies reactivas de oxígeno son factores desencadenantes importantes de la disfunción del órgano terminal. La respuesta aguda a la sepsis se caracteriza por la liberación de corticotropina, cortisol, adrenalina y noradrenalina, vasopresina, glucagón y hormona del crecimiento. El resultado neto es el bloqueo de sistemas sin función crítica y un estado catabólico general. Si bien los mediadores proinflamatorios predominan en el SRIS, ciertos factores antiinflamatorios desempeñan un papel importante en algunos pacientes. En la actualidad se considera que tras la infección bacteriana tiene lugar una respuesta inicial de inflamación excesiva y shock séptico que caracteriza al SRIS. A esta inducción descontrolada de citocinas precede una fase de anergia y represión inmunitaria.

### Mecanismos vasculares compensadores

Las modificaciones de la circulación macrovascular y microvascular son en parte responsables de la lesión orgánica variable en el SRIS. Los mecanismos compensadores del shock desvían el flujo sanguíneo de la periferia, de tal manera que sea posible mantener la irrigación del corazón y el cerebro. Estas respuestas implican al sistema nervioso simpático, la liberación de vasoconstrictores endógenos y sustancias hormonales y la vasorregulación local. El resultado es el incremento del gasto cardíaco que se logra al aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, al tiempo que se constriñen las arterias y las arteriolas.

- El **incremento de la descarga simpática** promueve la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal. El músculo esquelético, el lecho esplácnico y las arteriolas cutáneas responden al aumento de la descarga simpática; las arteriolas cardíacas y cerebrales son menos reactivas. De esta manera, el aumento del tono simpático desvía el flujo sanguíneo de la periferia hacia el corazón y el cerebro. La vasoconstricción arteriolar intensa restringe la presión hidrostática capilar y también el volumen de líquido que pasa hacia el intersticio, lo que facilita un desplazamiento osmótico de líquido desde el intersticio hasta el sistema vascular. Esta respuesta simpática-suprarrenal puede compensar por completo la pérdida del 10% del volumen sanguíneo intravascular. Si se pierde una cantidad mayor de líquido, el gasto cardíaco y la presión arterial se modifican, y el flujo sanguíneo hacia los tejidos se reduce.
- El **sistema renina-angiotensina-aldosterona** también favorece la compensación, al estimular la reabsorción de sodio y

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 323 11/10/16 13:48

booksmedicos.org



agua, con lo que ayuda a mantener el volumen intravascular. Un proceso similar de conservación de agua depende de la acción de la hormona antidiurética de origen hipofisario.

- La **autorregulación vascular** mantiene el flujo sanguíneo regional hacia los órganos vitales, en particular el corazón y el cerebro, mediante la vasodilatación de las circulaciones coronaria y cerebral en respuesta a la hipoxia y la acidosis. La vasoconstricción en la que participan en gran medida los receptores adrenérgicos α en las vénulas y las venas ayuda a mantener el llenado cardíaco y la presión arterial. La circulación hacia órganos como la piel y los músculos esqueléticos, que son menos sensibles a la hipoxia, no muestra una autorregulación con control tan estrecho.

## PATOGENIA MOLECULAR

### El polimorfismo genético en los TLR y el factor de necrosis tumoral participan en la patogenia de la sepsis

Estudios epidemiológicos han mostrado que la muerte por infección tiene un fondo genético mayor que la que se da por enfermedad cardiovascular o cáncer. Mutaciones genéticas en diversas citocinas, receptores de superficie celular y otros marcadores circulantes han sido asociados con susceptibilidad a la sepsis. Los receptores de reconocimiento de patrón TLR reconocen modelos de microbios patógenos asociados y, por lo tanto, son vitales a la hora de desencadenar la respuesta inmunitaria innata. El TLR4 es crucial reconociendo LPS de bacterias gramnegativas. Una mutación de TRL4 (ácido aspártico a glicina de un aminoácido 299) ha sido asociada con pacientes con shock séptico en varios estudios. Como se ha mencionado anteriormente, TLR4 es importante en la exacerbación de la respuesta de la endotoxina, y en la sepsis, los polimorfismos en los TLR y otros PRR pueden ayudar a explicar por qué los pacientes responden de manera diferente a un agente infeccioso determinado.

De manera similar, mutaciones recientemente descubiertas en el gen de TNF-α tienden a mejorar nuestra comprensión de la función de TNF-α en la sepsis. Una mutación en el promotor de TNF-α, TNF2, se ha asociado con un aumento de la susceptibilidad a la sepsis y el shock.

Otras mutaciones genéticas asociadas con un peor pronóstico en la sepsis se encuentran en el agonista del receptor IL-1, CD14 y el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1). Por último, estudios sobre el perfil de genes han encontrado patrones moleculares únicos de los neutrófilos circulantes y células mononucleares de pacientes con sepsis.

**PATOLOGÍA:** el shock se relaciona con cambios específicos en distintos órganos (fig. 7-38), entre los que se encuentran la necrosis tubular renal aguda, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la insuficiencia hepática, la depresión de los mecanismos de defensa del huésped y la insuficiencia cardíaca. Es interesante que la interacción paracrina que deriva de un órgano dañado, como la que depende de los mediadores proinflamatorios del pulmón, pueda tener efecto sobre la lesión orgánica a distancia.

### Corazón

La disfunción tanto de los circuitos sistólicos como diastólicos se relaciona con la sepsis, y lo más probable es que refleje una lesión paracrina y quizá la hipoperfusión. En la sepsis, el corazón muestra hemorragias petequiales en el epicardio y el endocardio. En el análisis microscópico los focos necróticos en el miocardio varían desde aquéllos con pérdida de fibras aisladas hasta las regiones grandes de necrosis. En la microscopia óptica puede apreciarse contracción prominente de las bandas,

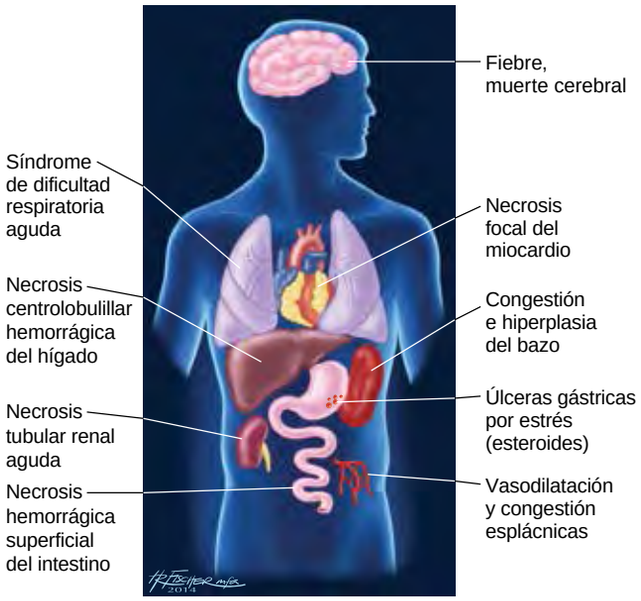



**FIGURA 7-38. Complicaciones del shock.**

pero se identifica con más detalle mediante microscopia electrónica. Desde la perspectiva ultraestructural, el aplanamiento de las áreas de los discos intercalados constituye un signo de edema celular, y la invaginación de las células adyacentes se considera una lesión inducida por catecolaminas.

### Riñón

La necrosis tubular aguda (insuficiencia renal aguda), una complicación importante del shock, tiene lugar en tres fases: *1)* **inicial,** que va desde el comienzo de la lesión hasta la instauración de la insuficiencia renal; *2)* **de mantenimiento,** a partir del inicio de la insuficiencia renal y hasta la estabilización de una función renal reducida, y *3)* **de recuperación.** En quienes sobreviven a un episodio del shock, la fase de recuperación comienza alrededor de 10 días después de su inicio y puede durar hasta ocho semanas.

El flujo sanguíneo renal se restringe a una tercera parte del normal tras la fase isquémica aguda. Este efecto es incluso más intenso en la corteza externa. La constricción de las arteriolas reduce la presión de filtración, lo que disminuye el volumen del filtrado y contribuye a la oliguria. Se desarrolla edema intersticial, quizá por un proceso que se denomina **flujo retrógrado.** La vasoconstricción excesiva también guarda relación con la estimulación del sistema renina-angiotensina.

En la insuficiencia renal aguda, se ve cómo el riñón sufre aumento de volumen, edema y congestión, aunque la corteza podría presentar palidez. El corte revela la acumulación de sangre en la franja externa de la médula. En la observación microscópica, la necrosis tubular aguda establecida supone la dilatación de los túbulos proximales y la necrosis celular focal (fig. 7-39). Es frecuente que los cilindros pigmentados en la luz tubular deriven de la fuga de hemoglobina o mioglobina. En la nefrona distal y los túbulos contorneados distales se observan cilindros toscos, con aspecto de «cuerda». El edema intersticial es prominente en la corteza, y las células mononucleares se acumulan dentro de los túbulos y el intersticio circundante. La necrosis tubular aguda se analiza con más detalle en el capítulo 22.

### Pulmón

Tras el inicio del shock grave y prolongado, la lesión a las paredes alveolares puede dar lugar al **pulmón de shock,** que es una

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 324 11/10/16 13:49

booksmedicos.org





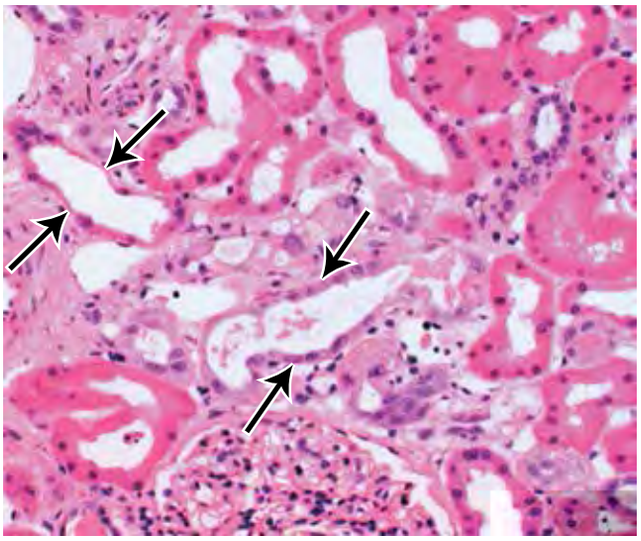


**FIGURA 7-39. Necrosis tubular aguda.** Corte del riñón que muestra edema y degeneración del epitelio tubular. Las *flechas* señalan el epitelio adelgazado y dañado.

causa del **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (v. cap. 18). La secuencia de cambios se encuentra mediada por leucocitos polimorfonucleares e incluye edema intersticial, necrosis de las células endoteliales y del epitelio alveolar, y formación de microtrombos intravasculares y membranas hialinas que recubre la superficie alveolar.

Desde la perspectiva macroscópica el pulmón muestra consistencia firme y congestión, y es frecuente que ocurra exudación de líquido espumoso a partir de la superficie de corte. El edema intersticial se identifica primero en torno al tejido conjuntivo peribronquial y los linfáticos, y de forma subsecuente llena el tejido conjuntivo intersticial. En este período inicial drena gran cantidad de líquido por los linfáticos pulmonares. El edema alveolar puede desarrollarse si el líquido no se elimina en forma adecuada o si se trastorna el equilibrio de las fuerzas que mantienen el fluido en el espacio intersticial.

La lesión pulmonar inducida por el shock conduce al desarrollo de las denominadas *membranas hialinas alveolares* (fig. 7-34), que en muchas ocasiones también recubren los conductos alveolares y los bronquíolos terminales. Estos cambios pueden resolverse en su totalidad, pero en la mitad de los pacientes los procesos de reparación inducen engrosamiento de la pared alveolar. Los neumocitos tipo II proliferan para reemplazar a los neumocitos tipo I dañados, y recubren los alvéolos. La proliferación del tejido fibroso puede inducir la organización del exudado alveolar. Estos cambios crónicos pueden traer consigo dificultad respiratoria persistente e incluso la muerte. El pulmón de shock y el síndrome de dificultad respiratoria aguda se analizan con más detalle en el capítulo 18.

### Tubo digestivo

El shock muchas veces provoca hemorragia gastrointestinal difusa. Las erosiones de la mucosa gástrica y la necrosis isquémica superficial en el intestino constituyen las fuentes comunes de esta hemorragia. La pérdida de la función de barrera del intestino puede desencadenar sepsis. Lesiones necrosantes más graves contribuyen al deterioro en la fase final del shock.

### Hígado

En los pacientes que mueren en shock, el hígado muestra aumento de volumen y una superficie de corte moteada que revela la acumulación intensa de la sangre en la región centrolobulillar. Las lesiones hísticas más prominentes son la congestión y la necrosis centrolobulillar. La base del aumento aparente de la sensibilidad de los hepatocitos centrolobulillares al shock no corresponde tan sólo a la distancia mayor que existe entre ellos y la fuente de irrigación sanguínea a través de los vasos portales, cuestión que no está bien definida (v. cap. 20).

**FIGURA 7-40. Síndrome de Waterhouse-Friderichsen.** Glándula suprarrenal normal *(izquierda),* que se contrasta con otra que tiene aumento del volumen por efecto de una hemorragia extensa *(derecha),* obtenida de un paciente que murió por choque meningococémico.

### Páncreas

El lecho vascular esplácnico, que irriga el páncreas, se ve particularmente afectado ante los trastornos de la circulación durante el shock. El daño isquémico secundario al páncreas exocrino permite la liberación de enzimas catalíticas activadas y provoca pancreatitis aguda, que complica aún más el shock.

### Cerebro

Si bien es frecuente que los pacientes con sepsis desarrollen encefalopatía clínica, las lesiones cerebrales discretas son raras en el SRIS y el shock. Es posible observar hemorragias microscópicas, pero los individuos que se recuperan de ordinario no muestran déficit neurológico. En los casos graves, en especial en personas con ateroesclerosis cerebral, podrían aparecer hemorragia y necrosis en las regiones que se ubican entre las áreas de irrigación terminal de las arterias principales, los denominados **infartos en regiones limítrofe** (v. cap. 32).

### Glándulas suprarrenales

En el shock grave, las glándulas suprarrenales desarrollan hemorragia franca en la corteza interna. La hemorragia es muchas veces focal. Sin embargo, puede ser masiva y acompañarse de necrosis hemorrágica de toda la glándula, como lo que se produce en el **síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (fig. 7-40), que de forma característica se relaciona con una sepsis meningocócica grave.

### Defensas del anfitrión

Los cambios en las funciones de inmunidad y las defensas en el shock aún no se comprenden del todo, aunque para pacientes que sobreviven es habitual una fase aguda de shock que sucumbe a una abrumadora infección posterior. Puede ser que varios factores interactúen, como colitis isquémica, traumatismo tisular y supresión inmunitaria y metabólica de las defensas del huésped. Tanto la inmunidad humoral como la actividad fagocítica de los leucocitos y los macrófagos se ven reducidas, pero los mecanismos subyacentes a estos efectos no se han esclarecido.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH007.indd 325 11/10/16 13:49

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org

8

# Patología ambiental y nutricional

David S. Strayer ■ Emanuel Rubin

**Tabaquismo**
Enfermedad cardiovascular
Cáncer
Afecciones no neoplásicas
Función reproductiva femenina
Síndrome fetal por consumo de tabaco
Humo de tabaco ambiental

**Alcoholismo**
Efectos del alcohol sobre los órganos y los tejidos
Síndrome alcohólico fetal
Alcohol y cáncer
Mecanismos del daño relacionado con el alcohol

**Consumo excesivo de drogas**
Drogas ilegales
Uso de drogas intravenosas
Drogadicción durante el embarazo

**Lesión yatrógena por fármacos**

**Hormonas sexuales**
Anticonceptivos orales
Terapia de restitución hormonal posmenopáusica

**Químicos ambientales**
Toxicidad *versus* hipersensibilidad
Exposición laboral y ambiental
Contaminación del aire
Toxinas biológicas

**Disfunción de la regulación térmica**
Hipotermia
Hipertermia

**Trastornos relacionados con la altitud**

**Lesiones físicas**
Contusiones
Abrasiones
Laceraciones
Heridas

**Luz ultravioleta**

**Radiación**
Irradiación corporal total
Radiación localizada
Radiación y cáncer
Radiación por microondas, campos electromagnéticos y ultrasonido

**Trastornos nutricionales**
Desnutrición proteico-calórica
Deficiencias vitamínicas
Deficiencias de oligoelementos esenciales

La patología ambiental consiste en el estudio de las enfermedades que derivan de la exposición a agentes externos lesivos y de deficiencias de sustancias vitales. Ante el desarrollo de la conciencia sobre la capacidad de los agentes químicos de influir en cambios hísticos y el reconocimiento de que muchos de estos agentes son contaminantes ambientales, se desarrolló el campo de la «patología laboral». Este capítulo se centra en enfermedades que se generan por *1)* la exposición a agentes tóxicos; *2)* el daño físico, y *3)* las deficiencias nutricionales.

## TABAQUISMO

El consumo de tabaco es la causa prevenible más importante de muerte en EE.UU. ***Cada año se producen alrededor de 480 000 muertes prematuras —cerca de una quinta parte de las muertes totales en EE.UU.— por efecto del tabaquismo.*** En 2014, el cirujano general de EE.UU.* culpó al tabaquismo del 48% de las muertes por cáncer, del 19% de las muertes por enfermedades cardiovasculares y metabólicas, del 61% de las muertes por enfermedades pulmonares no neoplásicas y del 8% de las muertes perinatales. La esperanza de vida se acorta, mientras que la mortalidad general es proporcional a la intensidad y la duración del tabaquismo, que con frecuencia se expresa como

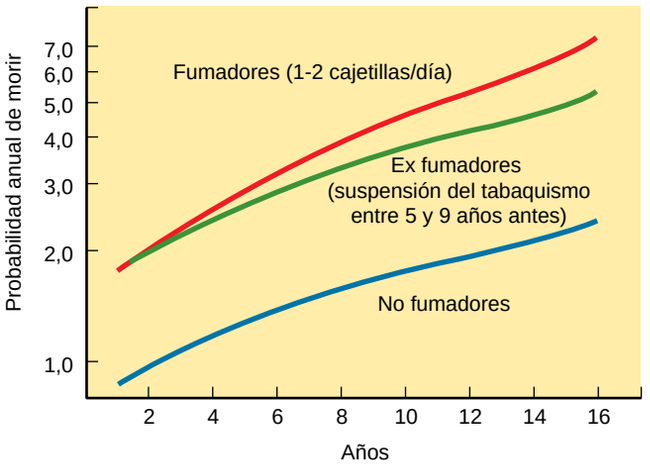



**FIGURA 8-1. Riesgo de muerte en fumadores y no fumadores.** Obsérvese que la probabilidad anual de fallecer, que se indica en el eje de las ordenadas, se muestra en escala de incremento exponencial. Los individuos que fumaron durante un año tienen una probabilidad dos veces mayor de morir que quienes no fuman, en tanto los que han fumado durante más de 15 años tienen una probabilidad de morir que supera el triple.

*The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. 2014. U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 327 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



«cajetillas-año» (fig. 8-1). Por ejemplo, una persona que fuma dos cajetillas de cigarrillos por día a la edad de 30 años vivirá una media de ocho años menos que un individuo que no fuma.

A medida que las mujeres han comenzado a fumar tanto como los hombres, la mayor susceptibilidad de los hombres a las enfermedades relacionadas con el tabaquismo anteriormente conocida se ha equilibrado entre los dos sexos. Así, el desarrollo de las enfermedades relacionadas con el tabaquismo es un reflejo del consumo, no del sexo del fumador. De hecho, la mortalidad por cáncer pulmonar, relacionada prácticamente en su totalidad con el tabaquismo, excede la de los cánceres de mama y próstata, que se encuentran entre los más habituales en EE.UU. La mortalidad excesiva vinculada al tabaquismo disminuye una vez que se abandona el hábito: tras 15 años de abstinencia, la mortalidad por todas las causas de los ex fumadores se aproxima a la de la gente que nunca fumó. La mortalidad por cáncer entre los que sólo fuman puros o pipa es un poco más alta de la que se observa en la población no fumadora. El consumo de tabaco en las variantes que no producen humo (rapé, mascado) conlleva, si es que lo hace, un incremento escaso del riesgo de cáncer.

***Las enfermedades más relevantes en cuanto a la mortalidad excesiva entre los fumadores de cigarrillos son, en orden de frecuencia, muchos tipos de cánceres, enfermedades cardiovascular y metabólica, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.*** Los cánceres de la cavidad oral, la laringe, el esófago, el páncreas, la vejiga, el riñón, el colon y el cuello uterino son más habituales en fumadores que en no fumadores. Asimismo, los fumadores muestran un exceso de mortalidad por tuberculosis, aneurismas aórticos ateroescleróticos y úlceras pépticas. Los efectos de fumar cigarrillos en varios de los órganos de los fumadores se ilustran en la figura 8-2.

## La enfermedad cardiovascular es una complicación importante del tabaquismo

***El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo importante e independiente para el infarto de miocardio. Actúa sinérgicamente con otros factores de riesgo, como el aumento de la presión arterial y de las concentraciones de colesterol en la sangre*** (fig. 8-3). El tabaquismo precipita el primer cuadro de infarto de miocardio, aumenta el riesgo de un infarto subsiguiente y disminuye la supervivencia tras un infarto entre quienes persisten en el hábito. El tabaquismo también aumenta la incidencia de muerte súbita de origen cardíaco: contribuye al desarrollo de placas ateroescleróticas, y podría desencadenar isquemia y arritmias.

El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo independiente para el **accidente cerebrovascular isquémico.** El riesgo guarda correlación con el número de cigarrillos consumidos, y se reduce una vez que se suspende el tabaquismo. El consumo de tabaco también aumenta el riesgo de algunas formas de **hemorragia intracraneal.** La combinación de tabaquismo y uso de anticonceptivos orales en mujeres mayores de 35 años de edad eleva la posibilidad de que sufran un **infarto de miocardio.** De manera similar, el consumo de cigarrillos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales aumenta significativamente su riesgo de accidentes cerebrovasculares.

***La ateroesclerosis de las arterias coronarias y la aorta es más grave e intensa entre los consumidores de cigarrillos que en los no fumadores, y el efecto guarda relación con la dosis.*** Como consecuencia, el consumo de cigarrillos constituye un factor de riesgo elevado para los **aneurismas aórticos ateroescleróticos.** La incidencia y la gravedad de la **vasculopatía ateroesclerótica periférica** también se incrementa notoriamente con el tabaquismo. El consumo de tabaco constituye asimismo un factor

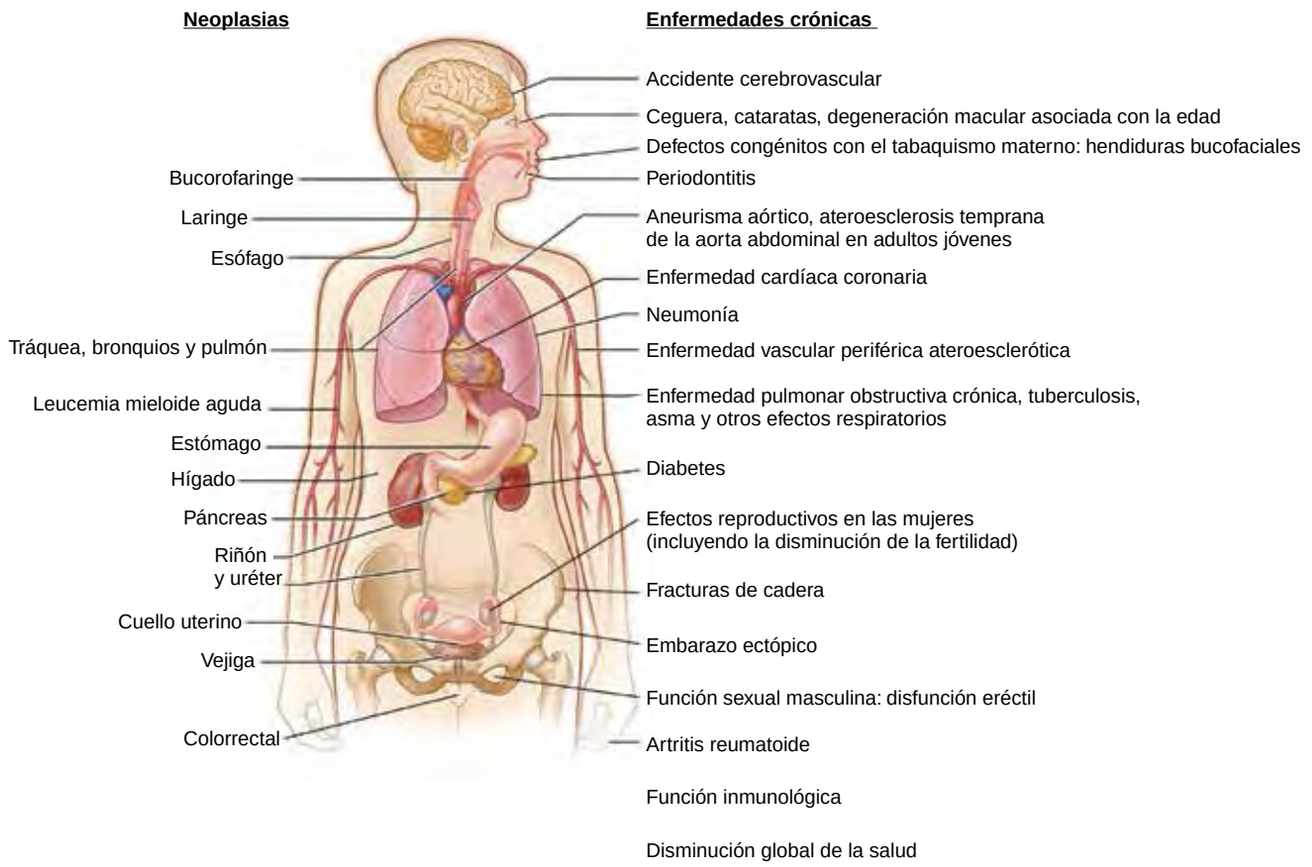



**FIGURA 8-2. Órganos afectados por el tabaquismo activo.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 328 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





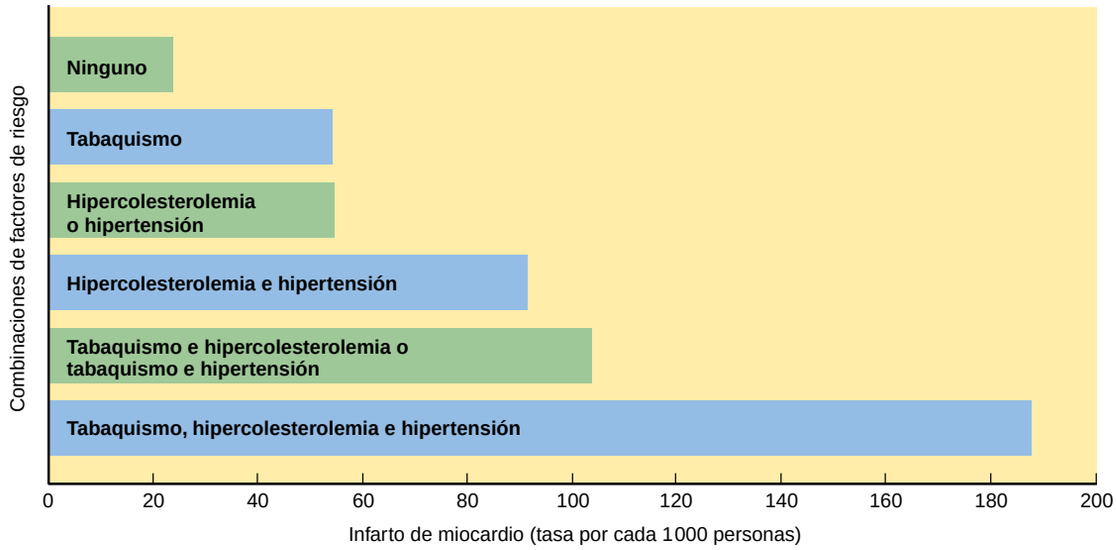



**FIGURA 8-3. Riesgo de infarto de miocardio en fumadores de cigarrillos.** El tabaquismo es un factor de riesgo independiente e incrementa el riesgo de infarto de miocardio en casi la misma medida que lo hacen la hipertensión y la hipercolesterolemia de manera independiente. Los efectos del tabaquismo se añaden a los de estos dos factores de riesgo.

de riesgo importante para el **vasoespasmo coronario.** Altera el flujo sanguíneo coronario regional en los pacientes con arteriopatía coronaria y reduce el umbral para la fibrilación ventricular y el paro cardíaco en individuos con cardiopatía isquémica establecida. Las acciones farmacológicas propias de la nicotina, la inhalación de monóxido de carbono (CO), la disminución de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad, el aumento de la concentración plasmática del fibrinógeno y la elevación del recuento leucocítico son consecuencias del tabaquismo que podrían predisponer al infarto de miocardio.

La **enfermedad de Buerger,** una enfermedad inflamatoria y oclusiva peculiar que se observa en la vasculatura de la pierna, se identifica casi de manera exclusiva en grandes fumadores (v. cap. 16).

## El cáncer del pulmón es en gran medida una enfermedad propia de los fumadores de cigarrillos

***Más del 85% de las muertes por cáncer pulmonar, la causa de muerte por cáncer más común tanto en hombres como en mujeres en EE.UU. en la actualidad, se atribuyen al consumo de cigarrillos*** (fig. 8-4). Pese a que no se han identificado los agentes lesivos específicos del humo del cigarrillo, resulta claro que ese elemento es tóxico y carcinógeno para la mucosa bronquial. Cuando el humo del cigarrillo pasa a través de un filtro, se separa en fases gaseosa y de partículas. El alquitrán del cigarrillo, material que se deposita en el filtro, contiene más de 3000 compuestos, muchos de los cuales se han identificado como carcinógenos, toxinas para la mucosa y agentes ciliotóxicos. Es posible encontrar en la fase gaseosa compuestos con propiedades dañinas similares, pero son menos abundantes. Entre los fumadores, el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar guarda relación directa con el número de cigarrillos consumidos.

La patología de las neoplasias pulmonares ha cambiado en los últimos años. Anteriormente, el carcinoma escamoso era el cáncer pulmonar predominante en los fumadores. Esto ha disminuido a medida que el tabaquismo se ha vuelto menos frecuente. En los últimos años, el adenocarcinoma es más habitual. El informe del cirujano general de EE.UU. sobre el tabaquismo (2014, v. anteriormente) vincula este hecho con los cambios en la composición y la configuración de los cigarrillos.

El consumo de cigarrillos también constituye un factor importante para la inducción del **cáncer pulmonar** que se relaciona con ciertas exposiciones laborales. Por ejemplo, los mineros de uranio sufren un aumento de la tasa de cáncer pulmonar, lo que se presume deriva de la inhalación de productos del radón. La tasa de cáncer pulmonar entre los mineros que fuman es considerablemente más alta que la de personas con hábitos tabáquicos similares que no se dedican a la minería. Otro ejemplo es el caso de los trabajadores del asbesto. Mientras los grandes fumadores de la población general tienen un riesgo de cáncer pulmonar cerca de 20 puntos más que el de los no

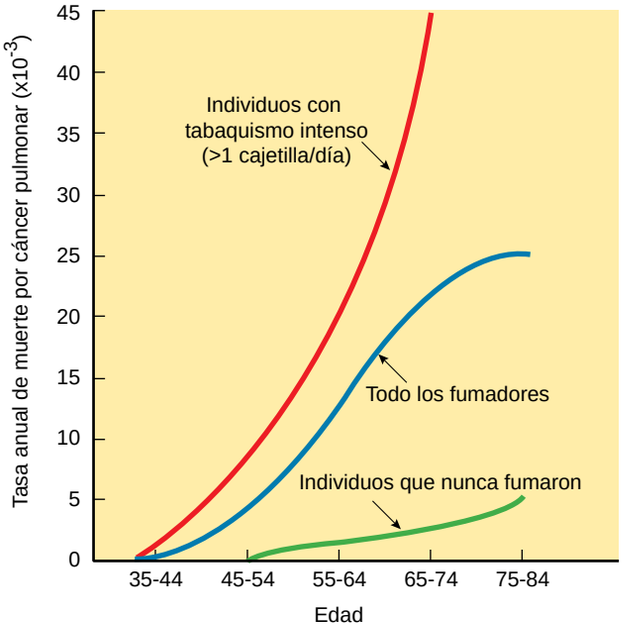



**FIGURA 8-4. Tasa de muerte por cáncer pulmonar entre fumadores y no fumadores.** Los no fumadores muestran un ligero aumento lineal de la tasa de muerte por cáncer pulmonar a partir de los 50 años de edad. En contraste, los individuos que fuman más de una cajetilla por día muestran un incremento exponencial de la tasa de muerte anual por cáncer pulmonar, a partir de una edad aproximada de 35 años. Para los 70 años, quienes muestran tabaquismo intenso tienen una tasa de mortalidad casi 20 veces mayor por cáncer pulmonar que los no fumadores.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 329 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



fumadores, los trabajadores del asbesto que desarrollan fibrosis pulmonar y fuman con intensidad tienen un riesgo de más de 60 veces al de los no fumadores.

- Los **cánceres de los labios, la lengua y la mucosa oral** se presentan en especial (>90%) en consumidores de tabaco. Todos los tipos de consumo de tabaco —cigarrillos, puro, pipa, y también mascado de tabaco— exponen a la cavidad oral a los compuestos que se encuentran tanto en el tabaco crudo como en el humo que produce.
- El **cáncer laríngeo** guarda una relación similar con el consumo de cigarrillos. En algunos grandes estudios, los hombres fumadores de raza caucásica presentan una tasa de mortalidad por cáncer laríngeo entre 6 y 13 veces mayor que los no fumadores.
- Se calcula que el **cáncer esofágico** en EE.UU. y Gran Bretaña deriva del tabaquismo en el 80% de los casos.
- El **cáncer vesical** es una causa de muerte dos veces más frecuente en fumadores que en no fumadores. De hecho, entre el 30-40% de todos los cánceres de vejiga pueden atribuirse al tabaquismo. Al igual que en casi todos los trastornos relacionados con el tabaco, existe una relación clara dosis-respuesta entre la incidencia del cáncer vesical, el número de cigarrillos consumidos por día y la duración del tabaquismo.
- La incidencia del **carcinoma renal** muestra incremento de entre el 50-100% entre los fumadores. También se documentó un modesto aumento del cáncer de la pelvis renal.
- Se observa un aumento constante de la incidencia del **cáncer de páncreas** que, por lo menos en parte, guarda relación con el tabaquismo. El índice de riesgo de adenocarcinoma pancreático en hombres fumadores es de 2 a 3, y existe una relación dosis-respuesta. Los hombres que fuman más de dos cajetillas diarias tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar cáncer pancreático que los no fumadores.
- El **cáncer del cuello uterino** se incrementa en grado significativo en mujeres fumadoras. Se calcula que cerca del 30% de la mortalidad por cáncer cervicouterino se asocia con este hábito.
- La **leucemia mielógena aguda** se relaciona con el tabaquismo: en hombres, el tabaquismo duplica el riesgo de leucemia mielógena aguda en comparación con hombres no fumadores.
- Las **neoplasias de colon y recto** son más habituales en fumadores activos, particularmente en quienes fuman en exceso, en comparación con quienes no fuman. La magnitud del riesgo relativo (RR, la relación entre el riesgo de los fumadores con quienes no fuman) se estima en un 1,25. Además, los fumadores tienen mayor riesgo de pólipos adenomatosos del colon, que son precursores premalignos de los adenocarcinomas (RR de un 1,5).
- Las **neoplasias hepáticas** pueden estar causadas por muchas influencias ambientales, como los virus de la hepatitis (v. caps. 9 y 20). Sin embargo, hay suficientes datos epidemiológicos y biológicos para concluir que el tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias hepáticas (RR de un 1,6), independientemente de otros factores de riesgo conocidos.
- El **cáncer mamario** se ha vinculado con el tabaquismo, tanto en fumadores activos como en las personas expuestas al humo ambiental (v. más adelante). Esta asociación se ha documentado mejor en las mujeres premenopáusicas. Existe una relación entre el riesgo de cáncer mamario relacionado al tabaco y los fenotipos de acetilación rápida para la *N*-acetiltransferasa 2.
- Los **tumores ováricos** están más escasamente vinculados con el consumo de tabaco. Se ha detectado un ligero aumento en la incidencia de tumores mucinosos limítrofes del ovario con el tabaquismo. No se ha reportado esta relación en los otros tipos de tumores ováricos.

## Los fumadores tienen un riesgo más alto de desarrollar ciertas afecciones no neoplásicas

- La **bronquitis crónica y el enfisema** afectan en particular a los fumadores. La incidencia de estas afecciones varía en función del número de cigarrillos consumidos (fig. 8-5; v. cap. 18).
- La **úlcera gastroduodenal** es 70 veces más habitual en hombres fumadores que en no fumadores.
- La **diabetes mellitus** tipo 2 es 30-40% más frecuente en los fumadores. Varios mecanismos pueden contribuir a este efecto, incluyendo la resistencia a la insulina relacionada con la nicotina y la apoptosis de las células β, el aumento de la adiposidad central y la alteración del metabolismo de los estrógenos y los andrógenos en los fumadores.
- El **curso de la tuberculosis** es mucho más grave en los fumadores que tienen mayor riesgo de recrudescencia y de muerte relacionada con la tuberculosis.
- La incidencia y las exacerbaciones del **asma** son mayores en los fumadores en comparación con los que no fuman.

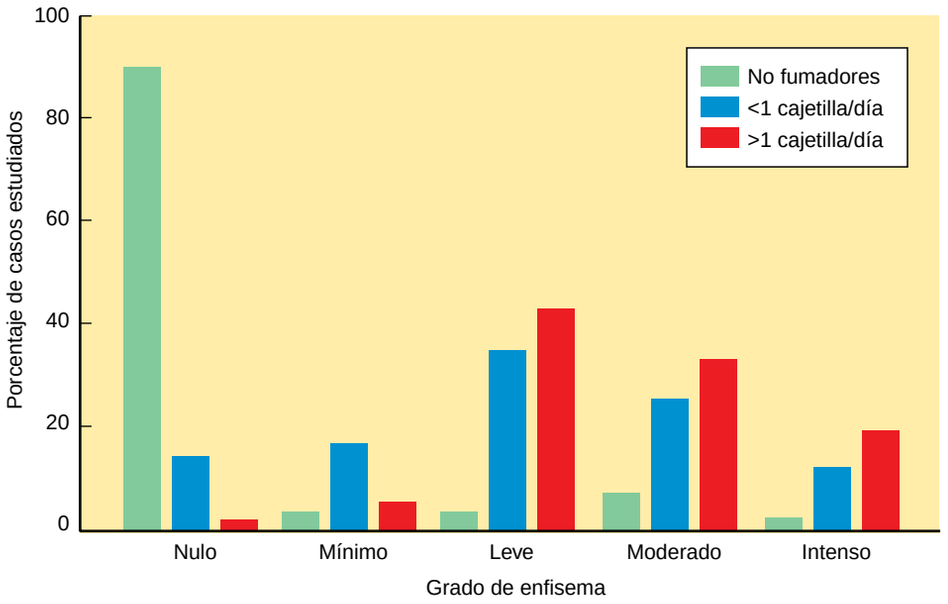



**FIGURA 8-5. Relación entre el consumo de cigarrillos y el enfisema pulmonar.** Cerca del 90% de los no fumadores carece de enfisema en el momento de la autopsia. Por el contrario, casi todos los individuos que fuman más de una cajetilla por día muestran pruebas morfológicas de enfisema en el momento de la autopsia. El enfisema tiene una pequeña dependencia de la dosis (número de cigarrillos consumidos). Los que fuman menos de una cajetilla por día tienden a padecer enfisema menos grave, aunque el 85-90% de este tipo de fumadores presenta algún grado de enfisema en el momento de la autopsia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 330 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





- La **función inmunitaria alterada** es característica de los fumadores y afecta a la rama innata y adaptativa del sistema inmunitario. Estos efectos son complejos y es difícil resumirlos brevemente. Estos son regulados por los efectos a favor de la oxidación del tabaquismo, además de las respuestas específicas inducidas por los componentes individuales del humo. Sin embargo, aunque actúa como irritante, el humo también altera el sistema de reconocimiento del sistema inmunitario innato y otras respuestas a los patógenos y, en consecuencia, los fumadores tienen mayor riesgo de infecciones respiratorias. El humo del cigarrillo también altera las funciones inmunitarias mediadas por los linfocitos T y B.
- La **artritis reumatoide seropositiva** puede estar causada por el tabaquismo. Las personas que fuman presentan artritis reumatoide con mayor frecuencia.
- **La osteoporosis** en las mujeres se exacerba con el consumo de tabaco. Aquellas mujeres que fuman una cajetilla de cigarrillos por día durante su período reproductor presentarán un déficit del 5-10 % en la densidad ósea en el momento de la menopausia. Este déficit es suficiente para aumentar el riesgo de fracturas óseas.
- Las **tiroidopatías** se vinculan con el tabaquismo. La relación más conspicua se identifica con la enfermedad de Graves, en especial cuando el hipertiroidismo se complica con exoftalmos.
- Se ha señalado que las **oftalmopatías,** en particular la degeneración macular y las cataratas, son más frecuentes en fumadores.
- La nicotina puede alterar el **desarrollo cerebral** en los adolescentes fumadores.

## El tabaquismo deteriora la función reproductiva

Los hombres que fuman son más propensos a la disfunción eréctil. Las mujeres que fuman experimentan una **menopausia más precoz** que las no fumadoras, quizá debido a los efectos del tabaco sobre el metabolismo de los estrógenos.

**FISIOPATOLOGÍA:** en el hígado, el estradiol se hidroxila en estrona, que entra en una de dos posibles vías metabólicas irreversibles. En una de ellas, la 16-hidroxilación conduce a la producción de estriol, un estrógeno potente. En la otra, la 2-hidroxilación da origen a la metoxiestrona, que carece de actividad estrógena. En las fumadoras, esta última vía (es decir, la que conduce a la síntesis del metabolito inactivo) es estimulada. En consecuencia, las concentraciones circulantes de estriol, el estrógeno activo, se reducen. El aumento de la incidencia de osteoporosis posmenopáusica en fumadoras se atribuye a la disminución de las concentraciones de estriol.

## El síndrome fetal por consumo de tabaco determina el desarrollo de neonatos con menor tamaño

El consumo materno de cigarrillos afecta al desarrollo del feto. Los neonatos de mujeres que fuman durante el embarazo son una media de 200 g más ligeros que aquellos que nacen de mujeres no fumadoras con características comparables. ***Estos neonatos no nacen antes del término, sino que más bien son pequeños para la edad gestacional en todas las fases del embarazo.*** De hecho, el 20-40 % de la incidencia de peso bajo al nacer puede atribuirse al tabaquismo materno (fig. 8-6). Así pues, la acción del tabaquismo no es idiosincrásica, sino que refleja un efecto directo de retraso del crecimiento fetal.

Las consecuencias dañinas del tabaquismo materno en el feto se ilustran al analizar su actividad sobre la unidad uteroplacentaria. La mortalidad perinatal es mayor en los hijos de

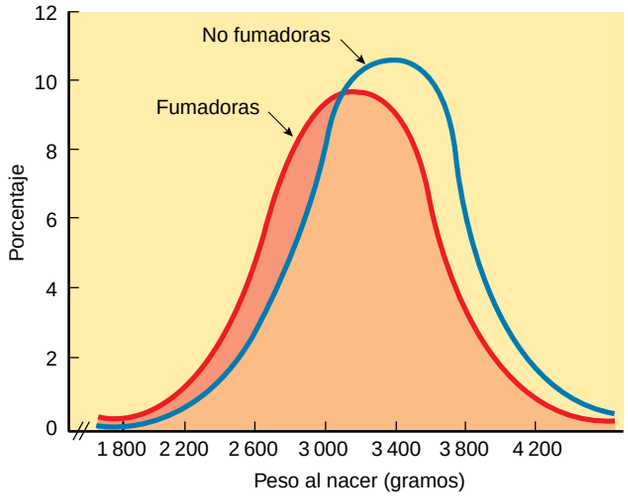



**FIGURA 8-6. Efecto del tabaquismo sobre el peso al nacer.** De las madres fumadoras salen neonatos más pequeños. En particular, la incidencia de peso menor de 3 000 g aumenta significativamente con el tabaquismo.

mujeres fumadoras, con incrementos que varían entre el 20 % en la progenie de mujeres que fuman menos de una cajetilla por día y casi el 40 % entre los hijos de las que consumen más de una por día; la mortalidad excesiva pone en evidencia problemas que se vinculan con el sistema uteroplacentario. La incidencia de desprendimiento placentario, placenta previa, sangrado uterino y rotura prematura de membranas aumenta (fig. 8-7; v. cap. 12). Estas complicaciones del tabaquismo tienden a presentarse en períodos en los que el feto no es viable o tiene gran riesgo (es decir, entre las 20 y las 32 semanas de gestación).

Se ha señalado que los neonatos de mujeres fumadoras son más susceptibles a distintos trastornos respiratorios, entre los que se encuentran las infecciones respiratorias y la otitis media.

Existen pruebas sustanciales que indican que el consumo materno de cigarrillos inflige un daño permanente a sus hijos y altera su desarrollo físico, cognitivo y emocional. Así, estos niños muestran deficiencias cuantificables en el crecimiento físico, la maduración intelectual y el desarrollo emocional. Se ha demostrado que la exposición intrauterina al tabaquismo materno aumenta varias veces el riesgo de ciertos tipos de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) en los niños. Las deficiencias de la función cognitiva y auditiva que se relacionan con el tabaquismo durante el embarazo pueden persistir durante años, y son detectables en una fase avanzada de la adolescencia. Los hombres parecen ser en general más vulnerables que las niñas en relación con muchos de los problemas psicológicos que derivan de la exposición perinatal al tabaquismo materno.

Por otra parte, el tabaquismo materno durante el embarazo aumenta en gran medida (alrededor de cuatro veces según un estudio reciente) el riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL; v. cap. 6). Se cree que esto representa particularmente las consecuencias de la exposición prenatal al tabaquismo materno, puesto que es mucho menor (alrededor de 1,5 veces) el aumento del riesgo de SMSL si el padre fuma pero la madre no.

En el estudio más amplio que existe hasta la fecha, se investigó a 17 000 niños nacidos durante una semana determinada en Gran Bretaña, entre la edad de 7 y 11 años. Los hijos de mujeres que habían fumado 10 cigarrillos o más durante el embarazo eran, de medida, 1 cm más pequeños que los hijos de mujeres que no habían fumado, y presentaban un retraso de 3-5 meses en lectura, matemáticas y capacidad intelectual en general. Por otra parte, el grado de deficiencia fue proporcional al número de cigarrillos consumidos durante el embarazo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 331 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



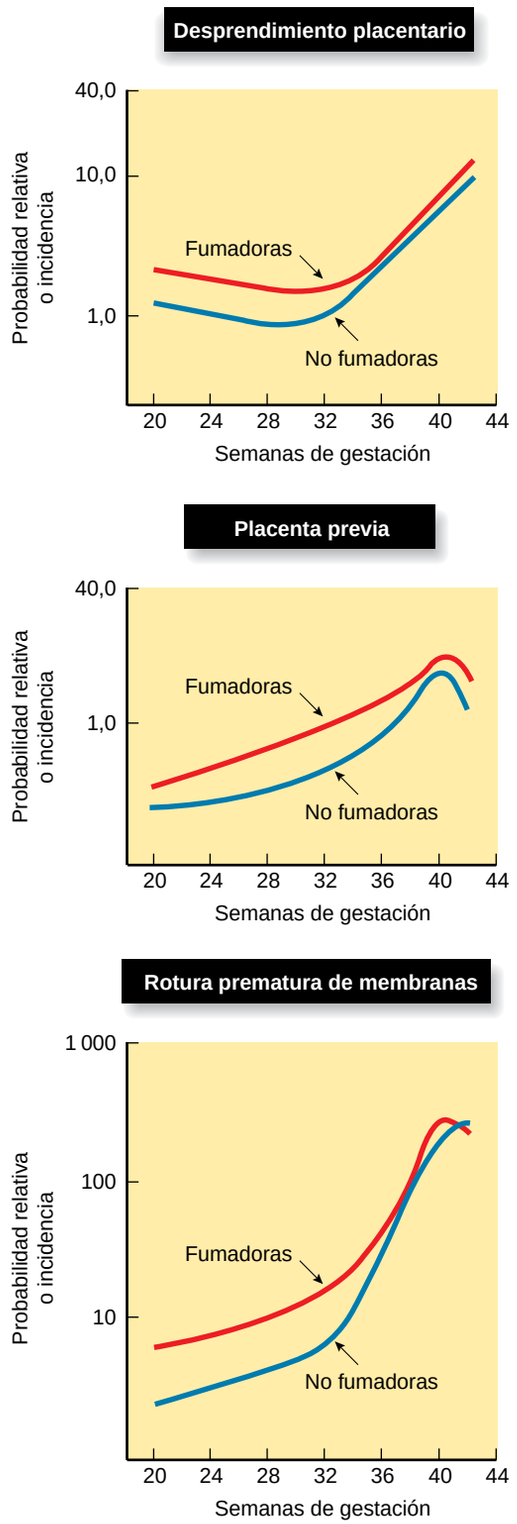



**FIGURA 8-7. Efecto del tabaquismo sobre la incidencia de desprendimiento placentario *(recuadro superior)*, placenta previa *(medio)* y rotura prematura de membranas *(inferior)*.** En cada uno de los casos, el eje de las ordenadas muestra la probabilidad de que se presente alguna de estas tres complicaciones durante el tercer trimestre del embarazo. Obsérvese que se trata de una escala de incremento exponencial. El tabaquismo aumenta el riesgo de desprendimiento placentario y rotura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación, momento en el cual el feto aún es prematuro. El tabaquismo aumenta el riesgo de placenta previa hasta las 40 semanas de gestación.

## El humo de tabaco ambiental es más dañino para quienes no fuman

La exposición involuntaria al humo del tabaco en el ambiente —que también se conoce como humo de segunda mano, tabaquismo pasivo o humo de tabaco ambiental— parece ser un factor de riesgo para algunas enfermedades entre los no fumadores (tabla 8-1). ***Existe un aumento del riesgo del 20-30% de cáncer pulmonar en las parejas no fumadoras de individuos fumadores.*** La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. clasifican el humo ambiental como un carcinógeno y reconocen que es responsable de algunas neoplasias pulmonares que se producen en quienes no fuman. Los datos también sugieren que el humo ambiental está asociado con un aumento del riesgo de cáncer mamario en mujeres premenopáusicas que no fuman. Los datos sugieren otras asociaciones entre el humo ambiental y los tumores humanos, por ejemplo, de las vías respiratorias y en otros sitios, pero estas conexiones son más tentativas.

Se ha demostrado un aumento de incidencia de enfermedades respiratorias y hospitalización en los neonatos y lactantes de padres fumadores, y distintos estudios informan de una alteración discreta de la función pulmonar entre los hijos de los fumadores y la exacerbación del asma preexistente. También se observan índices menores de función pulmonar en los hijos de fumadores. El humo de tabaco ambiental también se asocia con aumento del riesgo de SMSL (v. a continuación).

La gama de enfermedades relacionadas de manera significativa con el humo ambiental se ha estudiado en muchos informes prospectivos y retrospectivos, además de investigar su fisiopatología subyacente, que continúa siendo examinada. Estas se ilustran en la figura 8-8.

## El humo ambiental y las enfermedades cardiovascular y cerebrovascular

Existe una fuerte conexión entre el humo ambiental y un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria, eventos coronarios agudos y muerte súbita. Muchos informes sustentan esta asociación, además de un número considerable de estudios fisiológicos controlados que abordan los mecanismos implicados (v. más adelante). La magnitud del aumento del riesgo está en el rango del 25-30%, es dependiente de la dosis y es desproporcionado con el nivel de exposición al humo, si se compara con los fumadores.

Hay una correlación similar entre el humo ambiental y el accidente cerebrovascular. Muchos estudios epidemiológicos han documentado una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares en el contexto de la exposición al humo ambiental. Aún debe establecerse el impacto de los ambientes libres de humo de tabaco sobre la incidencia de los accidentes cerebrovasculares relacionados con el humo ambiental.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y EPIDEMIOLOGÍA:** los productos de la combustión de cigarrillos a los que se exponen los fumadores pasivos no son los mismos que respiran los fumadores activos. Algunas de las toxinas y carcinógenos del humo principal son las mismas que en el humo ambiental. Sin embargo, a diferencia del humo principal, el humo ambiental también incluye los productos de la combustión en los extremos de los cigarrillos encendidos, donde las temperaturas más elevadas generan niveles más elevados de productos de combustión tóxicos y carcinógenos. Estos comprenden los hidrocarburos nitrosados y nitrados y los compuestos aromáticos y policíclicos, que no forman parte del humo principal. Existe una relación documentada entre la exposición y el riesgo en la enfermedad relacionada con el humo ambiental, aunque la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 332 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





**TABLA 8-1**
**CONSECUENCIAS PARA LA SALUD DEL HUMO AMBIENTAL**

| Cáncer | Durante la niñez | Cardíacas y vasculares | Respiratorias y otras | Durante el embarazo |
|---|---|---|---|---|
| Pulmón | Nuevos casos de asma | Infarto agudo de miocardio | Nuevos casos de asma | Muerte |
| Mama | Otitis media aguda | Accidente cerebrovascular isquémico | Infecciones pulmonares | Retraso del crecimiento intrauterino |
| | Infecciones pulmonares | Muerte súbita de origen cardíaco | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | Síndrome de muerte súbita del lactante |
| | | Angina | Accidente cerebrovascular | Trastornos neurológicos y conductuales |
| | | | | Parto prematuro |

magnitud de esta es diferente en los hombres y las mujeres. En algunos estudios, las mujeres expuestas al humo de segunda mano durante períodos prolongados (p. ej., en casa) sufren más episodios cardíacos agudos (ECA) a causa del humo ambiental. Por otra parte, es más probable que los ECA relacionados con el humo ambiental predispongan a episodios coronarios subsecuentes; de nuevo, las probabilidades reflejan los niveles de exposición al humo ambiental.

**FISIOPATOLOGÍA:** aunque algunos observadores han insistido en argumentar lo contrario, existe un sustento fisiopatológico abrumador que prueba que el humo ambiental supone un peligro considerable para el corazón y la circulación (tabla 8-2). La capacidad de la frecuencia cardiaca para ajustarse a los cambios en la demanda se ve comprometida por la exposición al humo ambiental a corto plazo (5-60 min), al igual que la funcionalidad de la microvasculatura y el ventrículo izquierdo. En consecuencia, la tolerancia al ejercicio está sumamente disminuida. Las exposiciones breves al humo secundario alteran de forma sustancial las defensas antioxidantes y obstaculizan de manera similar las respuestas adaptativas parasimpáticas a la fluctuación de la demanda del gasto cardíaco. Muchas de estas observaciones se han realizado en adultos jóvenes, señalando así el potencial patogénico del humo ambiental, incluso en ausencia de factores predisponentes.

Las plaquetas y los trombos de fibrina son estimulados. El tabaquismo ambiental también se suma a los mecanismos aterogénicos que intervienen en la proliferación y oxidación del músculo liso y la lesión inflamatoria en el endotelio vascular. Al mismo tiempo, las respuestas reparadoras son minadas.

El humo ambiental se asocia con el aumento de la carga orgánica por estrés oxidativo y con la activación sistémica de las respuestas inflamatorias. Todas las citocinas proinflamatorias, el recuento de glóbulos blancos circulantes, los

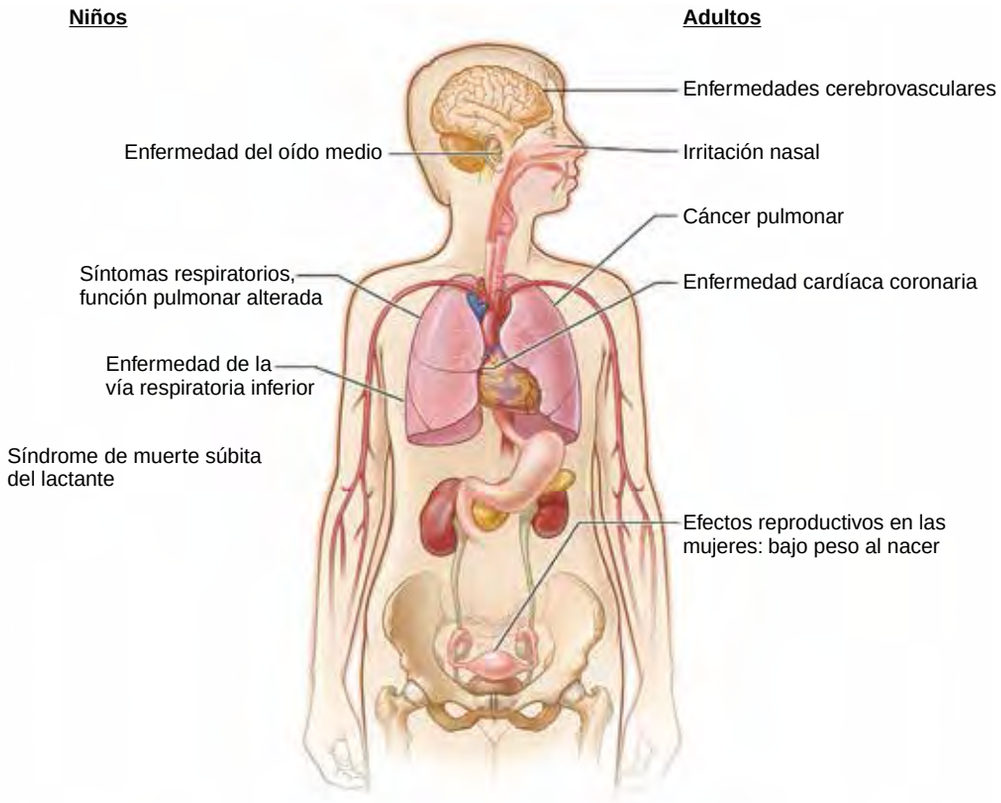



**FIGURA 8-8. Complicaciones del humo ambiental.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 333 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



**TABLA 8-2**
**EFECTOS DEL HUMO AMBIENTAL EN EL CORAZÓN Y LA SANGRE**

| |
|---|
| Magnificación de la aterogénesis |
| Niveles elevados de estrés oxidativo |
| Mayor proliferación del músculo liso arterial |
| Amplificación de la oxidación de lipoproteína de baja densidad |
| Aumento de la adhesión de los leucocitos a las paredes de los vasos sanguíneos |
| Niveles elevados de agregación plaquetaria |
| Incapacidad para adaptar la frecuencia cardíaca a las fluctuaciones de la demanda |
| Disminución de la función del ventrículo izquierdo |
| Aumento de las respuestas inflamatorias |
| Intensificación de la activación plaquetaria |
| Aumento de la trombogénesis |
| Menor tolerancia al ejercicio |
| Reducción de la capacidad de las arterias para dilatarse |

biomarcadores de la activación inflamatoria y los indicadores de la activación del sistema inmunitario están elevados. Al mismo tiempo, las defensas antioxidantes y otros mecanismos protectores a menudo están deteriorados.

Los estudios sobre las consecuencias de prohibir el tabaquismo en lugares públicos ilustran los vínculos más fuertes entre el humo ambiental y la morbimortalidad coronaria aguda. En un informe, la ciudad de Helena, Montana, prohibió fumar en los sitios de trabajo y los lugares públicos. Esta prohibición fue revocada por una orden judicial 6 meses más tarde. Durante el intervalo en que se mantuvo la prohibición, el número de episodios cardíacos agudos relacionados con la hospitalización disminuyó un 40%. Cuando se levantó la prohibición, las hospitalizaciones por episodios cardíacos agudos regresaron casi a los niveles observados antes de la prohibición. Muchos estudios subsecuentes corroboraron estos hallazgos básicos, aunque la magnitud de la disminución de los episodios cardíacos agudos difiere de un estudio a otro. Los análisis prospectivos y retrospectivos han documentado que la reducción de la exposición pública al humo ambiental reduce los eventos coronarios agudos con un promedio aproximado del 15%.

## ALCOHOLISMO

El alcoholismo crónico se define como el consumo a intervalos regulares de una cantidad de alcohol suficiente como para causar daño a una persona en los ámbitos social, psicológico o físico. Es la adicción al etanol la que destaca por los síntomas de dependencia y abstinencia, y tiene como consecuencia los efectos tóxicos agudos y crónicos del alcohol en el organismo. Existen alrededor de 15-18 millones de alcohólicos en EE.UU., cerca de una décima parte de la población en riesgo. Se calcula que esta proporción es incluso mayor en otros países. Ciertos grupos étnicos, como los nativos americanos y los esquimales, presentan tasas elevadas de alcoholismo, mientras que otros, como los chinos y los judíos, se ven menos afectados. A pesar de que el alcoholismo es más común en los hombres, el número de mujeres alcohólicas va en aumento.

Si bien no existen reglas inamovibles, quizá deba desaconsejarse en casi toda la población el consumo diario de más de 45 g de alcohol, y el consumo de 100 g o más cada día puede resultar peligroso (10 g de alcohol = 1 onza o 30 ml, de bebidas de 86° [43%]).

Los efectos a corto plazo del alcohol en el cerebro resultan familiares a la mayor parte de las personas, pero el mecanismo por el que se produce la ebriedad se desconoce. Al igual que otros agentes anestésicos, el alcohol es un depresor del SNC. Sin embargo, es un anestésico tan débil que debe beberse todo un vaso para obtener algún efecto significativo. En una persona normal, pueden detectarse cambios característicos del comportamiento con concentraciones bajas de alcohol (menores de 50 mg/dl). Las concentraciones de más de 80 mg/dl suelen relacionarse con tiempos de reacción prolongados y defectos de la coordinación general, y en la jurisdicción estadounidense se considera prueba legal de intoxicación mientras se conduce un vehículo motorizado. Con concentraciones mayores de 300 mg/dl la mayor parte de los individuos entra en coma, y cuando supera los 400 mg/dl, es frecuente la muerte por insuficiencia respiratoria. En el humano, la dosis mortal 50 (mediana de la dosis mortal) es de casi 5 g de alcohol por kilogramo de peso corporal.

La situación es un poco distinta en los alcohólicos crónicos, cuyo SNC desarrolla tolerancia al alcohol. Estas personas pueden tolerar con facilidad concentraciones de alcohol en sangre de 100-200 mg/dl; en accidentes automovilísticos fatales, los médicos han detectado concentraciones sanguíneas de 500-600 mg/dl o más. El mecanismo que subyace a la tolerancia no ha sido identificado.

Es difícil considerar la intoxicación aguda por alcohol como una enfermedad benigna. Alrededor del 40% de todos los casos de mortalidad por accidentes automovilísticos implica al alcohol —en la actualidad, son cerca de 14 000 muertes cada año en EE.UU. El alcoholismo también es un factor que contribuye en grado elevado a los accidentes mortales en el hogar, la muerte en incendios y el suicidio.

Muchas enfermedades crónicas que se relacionan con el alcoholismo se atribuyeron en alguna época a la desnutrición, y algunos alcohólicos de hecho presentan deficiencias nutricionales, como la de tiamina (encefalopatía de Wernicke) o la de ácido fólico (anemia megaloblástica). ***A pesar de esto, la mayor parte de los alcohólicos tienen dietas adecuadas y la gran mayoría de los trastornos relacionados con el alcohol deben atribuirse a los efectos tóxicos de esa sustancia.*** Los trastornos relacionados con el alcoholismo se analizan en detalle en los capítulos en que se estudian los órganos específicos; el análisis en este apartado se limita al espectro de la enfermedad (fig. 8-9).

### La ingestión de alcohol afecta a los órganos y los tejidos

#### Hígado

La hepatopatía alcohólica, la complicación médica más frecuente del alcoholismo, se conoce desde hace miles de años y es responsable de gran parte de los casos de cirrosis hepática (fig. 8-10) en los países industrializados. La naturaleza de la bebida alcohólica es en gran medida irrelevante; si se consumen en exceso, la cerveza, el vino, el whisky, la sidra fermentada y cualquier otra bebida alcohólica provocan cirrosis. Sólo resulta relevante la dosis total de alcohol.

#### Páncreas

Tanto la pancreatitis aguda como la crónica son complicaciones del alcoholismo, pero también pueden ser consecuencia de otros procesos patológicos (v. cap. 23). La **pancreatitis calcificante crónica,** por otra parte, es resultado incuestionable del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 334 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





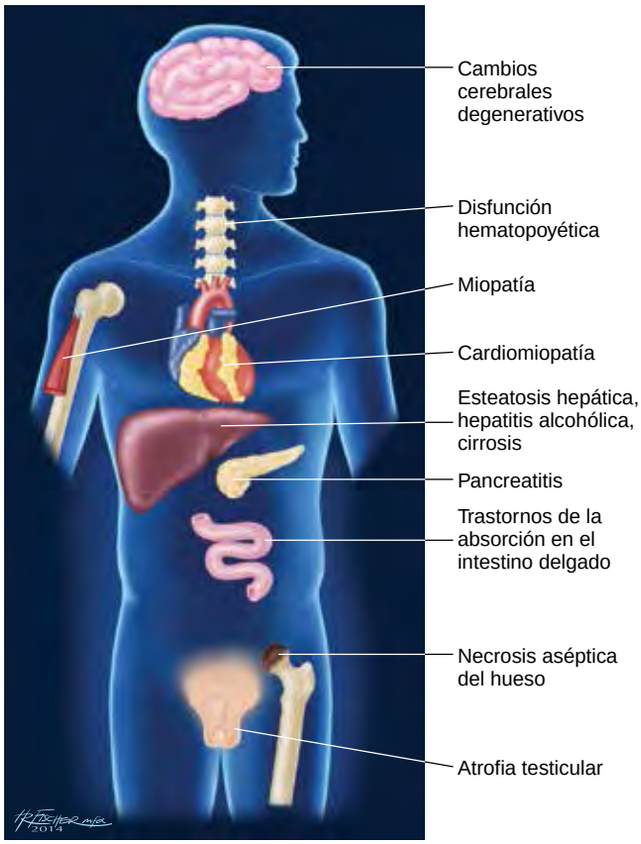



**FIGURA 8-9. Conplicaciones del consumo excesivo crónico de alcohol.**

alcoholismo y una causa importante de dolor incapacitante y de insuficiencia y litiasis pancreáticas.

## Corazón

La cardiopatía relacionada con el alcohol se reconoció hace más de 100 años en Alemania, donde se le denominaba «corazón del bebedor de cerveza». Esta enfermedad degenerativa de miocardio es una variante de la **cardiomiopatía dilatada,** y conduce a la insuficiencia cardíaca congestiva de bajo gasto (v. cap. 17). Esta cardiomiopatía difiere claramente de la cardiopatía que se relaciona con la deficiencia de tiamina (beriberi), trastorno que se caracteriza por una insuficiencia con alto gasto. Los corazones de los alcohólicos también parecen ser más susceptibles a las arritmias. Muchos casos de muerte súbita en alcohólicos quizá deriven de arritmias súbitas y mortales.

En este contexto, el consumo moderado de alcohol, o «consumo social» (una o dos bebidas por día) confiere protección significativa contra la arteriopatía coronaria (ateroesclerosis) y su consecuencia, el infarto de miocardio. Asimismo, en comparación con los abstemios, los bebedores sociales tienen una incidencia menor de accidente cerebrovascular isquémico.

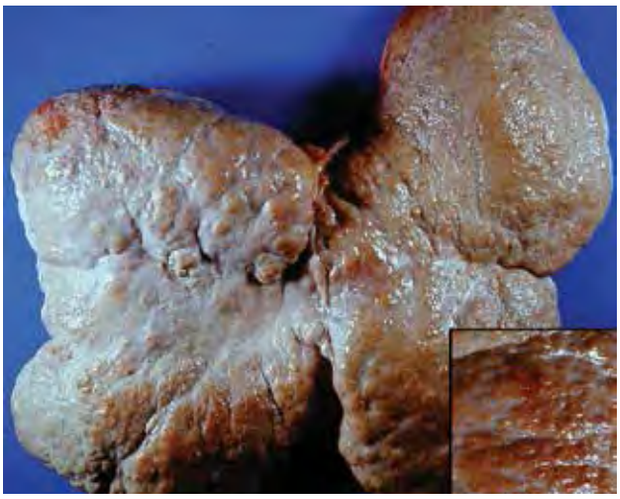


**FIGURA 8-10. Cirrosis hepática en un alcohólico crónico.** La superficie del hígado muestra innumerables nódulos pequeños constituidos por hepatocitos separados por bandas de tejido fibroso de interconexión. Estos se indican en la imagen aumentada *(abajo a la derecha).*

## Músculo esquelético

La debilidad muscular, que se conoce como miopatía alcohólica, afecta en particular a los músculos proximales y es común en alcohólicos (v. cap. 31). En los alcohólicos crónicos se presenta una variedad amplia de cambios en el músculo esquelético, desde las ligeras alteraciones en las fibras musculares que sólo pueden comprobarse mediante microscopía electrónica hasta la miopatía crónica debilitante grave, con degeneración de las microfibrillas y fibrosis difusa. En raras ocasiones, se presenta **rabdomiólisis alcohólica aguda** —necrosis de las microfibrillas y liberación de mioglobina a la circulación sanguínea. Este episodio súbito puede resultar mortal si se desarrolla insuficiencia renal secundaria a la mioglobinuria.

## Sistema endocrino

En los hombres alcohólicos son comunes la feminización y la pérdida de la libido y la potencia sexual. Las mamas muestran hipertrofia (ginecomastia), se pierde el vello corporal, y el vello púbico adquiere una distribución femenina (triangular). Algunos de estos cambios pueden atribuirse a los trastornos del metabolismo de los estrógenos secundarios a la hepatopatía crónica, pero muchos de ellos —en particular la atrofia de los testículos— se presentan incluso si no existe hepatopatía. El alcoholismo crónico causa reducción de las concentraciones de testosterona circulante por efecto de su interferencia compleja con el eje hipófisis-gónadas, que quizá se complique por un metabolismo hepático acelerado de la misma hormona. El alcohol ejerce un efecto tóxico directo sobre los testículos; así, la disfunción sexual masculina es una de las consecuencias del alcoholismo.

## Tubo digestivo

Puesto que el esófago y el estómago pueden exponerse a 10 M de etanol, no resulta sorprendente que el efecto tóxico directo sobre la mucosa de estos órganos sea frecuente. La lesión de la mucosa de los dos órganos se potencia ante la hipersecreción del ácido clorhídrico gástrico, que estimula el etanol. La **esofagitis por reflujo** puede ser en particular dolorosa, y las úlceras gastroduodenales también son más comunes en los alcohólicos. El arqueo violento podría provocar desgarros en la unión gastroesofágica **(síndrome de Mallory-Weiss)** que en ocasiones tienen gravedad suficiente como para inducir una hemorragia masiva (v. cap. 19). Las células mucosas del intestino delgado también se exponen al alcohol circulante y se han demostrado anomalías diversas de la absorción y cambios ultraestructurales en ellas. El alcohol inhibe el trasporte activo de los aminoácidos, la tiamina y la vitamina $B_{12}$.

## Sangre

La **anemia megaloblástica** es frecuente en alcohólicos, y es resultado de la combinación de la deficiencia dietética de ácido

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 335 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



fólico y del hecho de que el alcohol sea un antagonista débil de esa sustancia en el humano. Por otra parte, la absorción de folato en el intestino delgado podría ser menor en los alcohólicos. Además, la intoxicación crónica con etanol desencadena de manera directa un **aumento del volumen corpuscular medio de los eritrocitos.** En presencia de cirrosis alcohólica, el volumen del bazo aumenta con frecuencia por la hipertensión portal; en estos casos el **hiperesplenismo** provoca muchas veces **anemia hemolítica.** La **trombocitopenia** transitoria es frecuente tras la intoxicación alcohólica aguda y puede permitir la hemorragia. El alcohol también interfiere con la agregación plaquetaria, lo que contribuye al sangrado.

### Huesos

Los alcohólicos crónicos, en particular las mujeres posmenopáusicas, muestran aumento del riesgo de **osteoporosis.** Si bien se ha establecido que el alcohol inhibe la función de los osteoblastos por lo menos *in vitro,* el mecanismo preciso por el cual existe pérdida acelerada del hueso no se comprende. Es interesante señalar que el consumo moderado de alcohol parece ejercer un efecto protector contra la osteoporosis. Los hombres alcohólicos muestran una incidencia elevada inusual de **necrosis aséptica de la cabeza del fémur.** El mecanismo de esta complicación también se desconoce.

### Sistema inmunitario

Al parecer, los alcohólicos tienen susceptibilidad a muchas infecciones (en particular, neumonías) por microorganismos que son inusuales en la población general, como *Haemophilus influenzae.* A través de medios experimentales se han identificado diversos efectos del alcohol sobre la función inmunitaria.

### Sistema nervioso

La atrofia cortical cerebral generalizada es frecuente en los alcohólicos y podría derivar de algún efecto tóxico del alcohol (v. cap. 32). En contraste, las afecciones cerebrales más características en los alcohólicos quizá se deban a alguna deficiencia nutricional.

- La **encefalopatía de Wernicke** se debe a la deficiencia de tiamina y se caracteriza por confusión, ataxia, anomalías de los movimientos oculares y polineuropatía, resultado de los cambios patológicos en el diencéfalo y el tronco encefálico.
- La **psicosis de Korsakov** se caracteriza por amnesia retrógrada y síntomas de paramnesia. En alguna época se consideraba patognomónica del alcoholismo crónico, pero también se observa en distintos síndromes mentales orgánicos y se considera inespecífica.
- La **degeneración cerebelosa alcohólica** se diferencia de otras variantes de degeneración cerebelosa adquirida o familiar por la uniformidad de sus manifestaciones. Se presenta inestabilidad progresiva para la marcha, ataxia, falta de coordinación y depresión de los reflejos tendinosos profundos.
- La **mielinólisis pontina central** es otro cambio característico en el cerebro de los alcohólicos, que en apariencia es consecuencia de un desequilibrio electrolítico —por lo general, tras la terapia con electrólitos después un período de consumo agudo y durante la abstinencia. Cuando existe esta complicación se desarrolla debilidad progresiva de los músculos cuya inervación deriva del bulbo raquídeo, y evoluciona hacia la parálisis respiratoria.
- La **ambliopía** (anomalías de la visión) se observa en ocasiones en alcohólicos. Podría depender de una disminución de la vitamina A hística relacionada con el alcohol, aunque también podrían participar otras deficiencias vitamínicas.
- La **polineuropatía** es frecuente en los alcohólicos. Suele relacionarse con deficiencias de la tiamina y otras vitaminas del complejo B, pero podría estar involucrado un efecto neurotóxico directo del etanol. Los síntomas más frecuentes incluyen hipoestesia, parestesias, dolor, debilidad y ataxia.

### El síndrome alcohólico fetal es consecuencia del consumo excesivo de alcohol durante el embarazo

Los neonatos de madres que consumen alcohol en exceso durante el embarazo pueden mostrar una serie de anomalías que en conjunto constituyen el síndrome alcohólico fetal. Entre otras se encuentran retraso del crecimiento, microcefalia, dismorfia facial, disfunción neurológica y malformaciones congénitas diversas. Alrededor del 6% de los neonatos de mujeres alcohólicas desarrollan el síndrome completo. No obstante, es más frecuente que la exposición del feto a concentraciones altas de etanol conduzca al desarrollo de anomalías menos graves, entre las que resaltan el retraso mental, el retraso del crecimiento intrauterino y las características dismórficas menores. El alcohol actúa como un antagonista de los neurotransmisores similares al ácido *N*-metil-D-aspártico (NMDA) y del ácido gammaaminobutírico (GABA), y puede provocar apoptosis neuronal. El síndrome alcohólico fetal se analiza con más detalle en el capítulo 6.

### El alcohol aumenta el riesgo de algunos tipos de cáncer

Los cánceres de la cavidad oral, la laringe y el esófago se presentan con más frecuencia en alcohólicos que en la población general. Puesto que la mayoría de los alcohólicos también consumen tabaco, el grado de contribución específica del etanol y el humo del cigarrillo a estos incrementos observados no está bien definido. El riesgo de carcinoma hepatocelular es más alto en pacientes con cirrosis alcohólica. Diversos informes describen el aumento de la incidencia del cáncer mamario en mujeres alcohólicas, tema que requiere un estudio adicional.

### Los mecanismos por los cuales el alcohol daña los tejidos se desconocen

La patogenia del daño orgánico que causa el etanol sigue siendo oscura. En distintas situaciones experimentales, se demostró que el etanol y sus metabolitos ejercen efectos dañinos sobre las células. Entre estos se encuentran las modificaciones del potencial redox (proporción NAD/NADH). Además, el etanol puede desencadenar la formación de compuestos inusuales como el primer metabolito de su oxidación, el acetaldehído, derivados proteicos del alcohol, ésteres etilo de ácidos grasos y fosfatidiletanol. También aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS; v. cap. 1) y tiende a intercalarse entre los fosfolípidos de las membranas biológicas y trastornarlas. Por otra parte, el etanol muestra efectos pleotrópicos sobre la señalización celular y podría favorecer la apoptosis en ciertas circunstancias. La relación de este efecto con la lesión celular amerita estudios adicionales.

## CONSUMO EXCESIVO DE DROGAS

El consumo excesivo de drogas se define como «el uso de una sustancia de forma que se desvía de sus patrones aceptados de uso médico, social o legal, dentro de una sociedad determinada». En su mayor parte, el consumo excesivo de drogas implica agentes que se utilizan para modificar el estado de ánimo y la percepción. Entre estos se encuentran: *1)* derivados del opio (heroína, morfina); *2)* depresores (barbitúricos, tranquilizantes, alcohol); *3)* estimulantes (cocaína, anfetaminas), marihuana y drogas psicodélicas (fenilciclidina [PCP], dietilamida del ácido lisérgico [LSD]), y *4)* sustancias inhalables (nitrito de amilo, disolventes orgánicos como los que contiene el pegamento). Se

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 336 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





calcula que el uso de drogas ilegales causa alrededor de 17 000 muertes cada año en EE.UU.

## Las drogas ilegales producen muchos síndromes patológicos

### Heroína

La heroína es un opioide ilegal habitual que se utiliza para provocar euforia. Se administra con frecuencia por vía intravenosa y la dosis usual tiene actividad durante alrededor de 5 h. Las sobredosis se caracterizan por hipotermia, bradicardia y depresión respiratoria. Otros opioides de los que se abusa incluyen la morfina y el clorhidrato de hidromorfona, pero fueron sustituidos en gran medida con la oxicodona y el fentanilo. La oxicodona, casi siempre combinada con paracetamol, es un alcaloide opioide con propiedades tanto estimulantes como analgésicas. El efecto más intenso se logra mediante su administración intravenosa. El fentanilo es un opioide similar a la morfina, pero es hasta 100 veces más potente. Su uso ilegal implica la inyección o el consumo oral, y se relaciona con un riesgo intenso de adicción.

### Cocaína

La cocaína es un alcaloide que deriva de las hojas de la coca sudamericana. La base libre de la cocaína es sólida y mucho más potente que las hojas de coca. Puede consumirse mediante inhalación, aspiración, inyección intravenosa o por vía oral. Una forma incluso más potente de la cocaína («crack») suele fumarse. Es sólida y se fragmenta en trozos más pequeños, que se fuman. La vida media de la cocaína en la sangre se aproxima a 1 h.

Los usuarios de cocaína dicen tener euforia extrema e incremento de la sensibilidad a distintos estímulos. Sin embargo, cuando existe adicción se presentan estados paranoides y labilidad emocional franca. El mecanismo de acción de la cocaína guarda relación con su interferencia con la recaptación del neurotransmisor dopamina.

La sobredosis de cocaína desencadena ansiedad y delirio, y en ocasiones convulsiones. Las arritmias y otros efectos cardíacos pueden provocar la muerte súbita en personas en apariencia saludables. El consumo crónico de cocaína se relaciona con el desarrollo ocasional de una cardiomiopatía dilatada característica, que puede llevar a la muerte.

### Anfetaminas

Las anfetaminas, en especial la metanfetamina, son simpaticomiméticas y sus efectos se parecen a los de la cocaína, no obstante tienen una duración mayor. Las metanfetaminas se utilizan la mayoría de las veces como «cristal», que se produce con facilidad a partir de la hidrogenación de la efedrina o la seudoefedrina. La metanfetamina se sintetiza con frecuencia en laboratorios caseros y constituye un problema importante de salud pública en Estados Unidos. Las complicaciones más graves del abuso de anfetaminas son las convulsiones, las arritmias y la hipertermia. Se ha comprobado que el uso de anfetaminas desencadena vasculitis en el SNC, y se describen tanto hemorragias subaracnoideas como intracerebrales.

### Alucinógenos

Los alucinógenos son un grupo de drogas que no guarda relación química entre sí y modifican la percepción y la experiencia sensorial.

La **PCP** es un agente anestésico con efectos psicodélicos o alucinógenos. Es una droga de recreación y se conoce como «polvo de ángel»; se consume por vía oral, intranasal o por aspiración. Las propiedades anestésicas de la PCP provocan disminución de la capacidad para la percepción del dolor y, por ende, podrían permitir la autolesión y el traumatismo. Además de sus efectos conductuales, la PCP causa con frecuencia taquicardia e hipertensión. En dosis altas desencadena coma profundo, convulsiones e incluso postura de descerebración.

El **LSD** es una droga alucinógena cuya popularidad alcanzó su punto máximo al final de la década de 1960 y que se utiliza poco en la actualidad. Causa distorsión de la percepción sensorial, interferencia con el pensamiento lógico, alteración del tiempo de percepción y sensación de despersonalización. Los «malos viajes» se caracterizan por ansiedad y pánico, y de manera objetiva por efectos simpaticomiméticos que incluyen taquicardia, hipertensión e hipertermia. Las sobredosis graves cursan con coma, convulsiones y paro respiratorio.

### Disolventes orgánicos

La inhalación de disolventes orgánicos con fines de recreación es común, en particular entre adolescentes. Distintas preparaciones comerciales, como esmalte de uñas, pegamentos, cementos plásticos y gasolina para encendedores son susceptibles de inhalación. Entre los ingredientes activos se encuentran el benceno, el tetracloruro de carbono, la acetona, el xileno y el tolueno. Sin embargo, muchos de ellos también son disolventes y reactivos industriales, de tal manera que es posible la exposición laboral crónica a concentraciones bajas. Todos estos compuestos son depresores del SNC, aunque sus efectos tempranos (p. ej., con el xileno) podrían ser excitatorios. La intoxicación aguda con disolventes orgánicos se parece a la ebriedad que se desarrolla con el alcohol. Las dosis altas provocan náusea y vómito, alucinaciones y, finalmente, coma. La depresión respiratoria y la muerte pueden sobrevenir a continuación. La exposición crónica o el consumo de disolventes orgánicos son capaces de causar daño cerebral, renal, hepático, pulmonar y hematopoyético. Por ejemplo, el benceno es una toxina para la médula ósea, y se relaciona con el desarrollo de leucemia mielógena aguda.

## El uso de drogas intravenosas trae consigo muchas complicaciones médicas

De manera adicional a las reacciones que derivan de los efectos farmacológicos o fisiológicos de la sustancia de que se abusa, las complicaciones más frecuentes (el 15% de las muertes con relación directa con las drogas) se deben a la introducción de microorganismos infecciosos por una vía parenteral. La mayoría de ellas se producen en el sitio de la inyección: abscesos cutáneos, celulitis y úlceras (fig. 8-11). Cuando cicatrizan dejan «marcas», y estas áreas pueden desarrollar hipopigmentación o

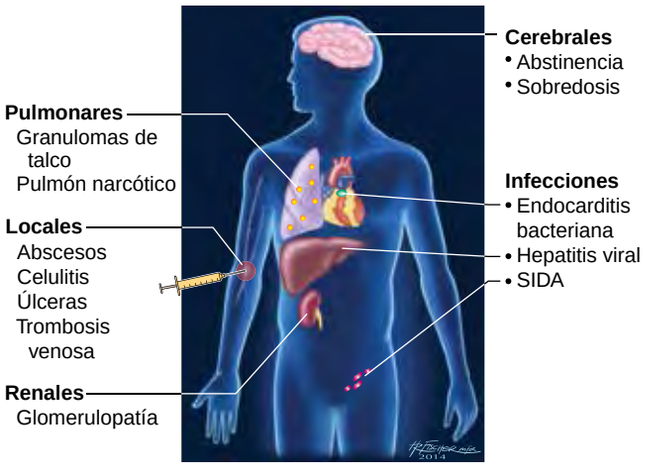



**FIGURA 8-11. Complicaciones del consumo de drogas intravenosas.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 337 11/10/16 13:50

booksmedicos.org

**FIGURA 8-12. Endocarditis bacteriana.** Válvula aórtica de un consumidor de drogas intravenosas, que muestra vegetaciones adherentes.

hiperpigmentación. La tromboflebitis en los vasos que drenan los sitios de la inyección es frecuente. La introducción intravenosa de las bacterias puede causar complicaciones sépticas en los órganos internos. La endocarditis bacteriana, en la que con frecuencia está implicado *Staphylococcus aureus*, afecta a ambos lados del corazón (fig. 8-12), y podría desencadenar la formación de abscesos pulmonares, renales e intracraneales, meningitis, osteomielitis y aneurismas micóticos (fig. 8-13).

Los usuarios de drogas intravenosas están en riesgo muy alto de infectarse con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como con los de las hepatitis B y C. Estos individuos también podrían desarrollar las complicaciones de la hepatitis viral, como hepatitis crónica activa, angitis necrosante y glomerulonefritis. Un tipo específico de glomeruloesclerosis focal («nefropatía de la heroína») se caracteriza por la existencia de complejos inmunitarios, y se achaca a una reacción inmunitaria contra las impurezas que contaminan las drogas ilegales.

La inyección intravenosa de talco, que se utiliza para rebajar la droga pura, se relaciona con la aparición de granulomas contra cuerpo extraño en los pulmones (fig. 8-14). Pueden tener gravedad suficiente como para desencadenar fibrosis pulmonar intersticial.

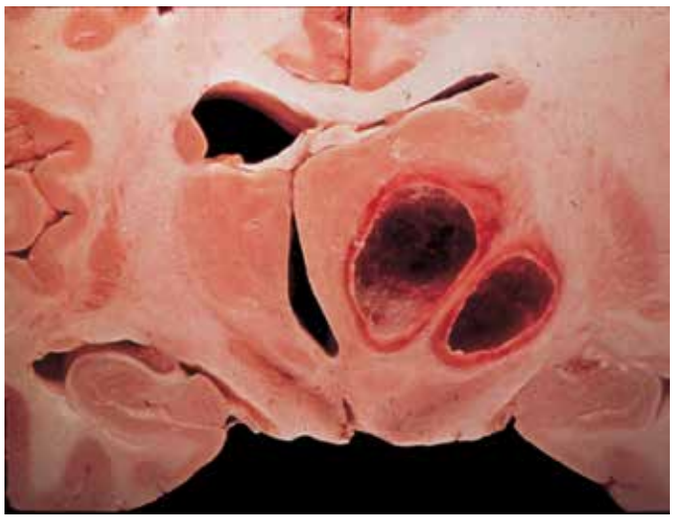


**FIGURA 8-13. Absceso cerebral.** Corte transversal del cerebro de un consumidor de drogas intravenosas, que revela dos cavidades encapsuladas.

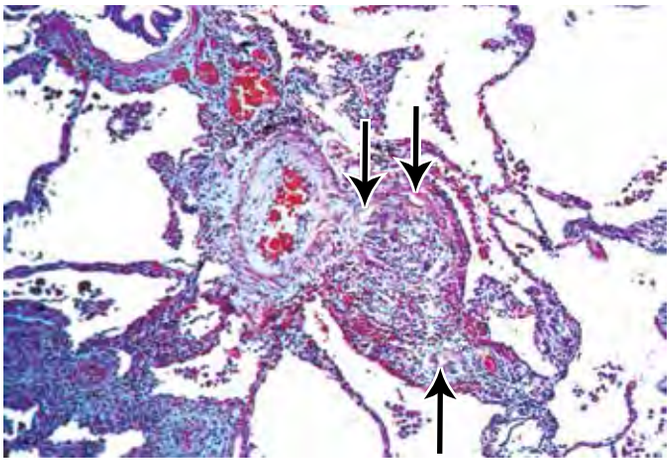


**FIGURA 8-14. Granulomas de talco en el pulmón.** Corte del pulmón de un consumidor de drogas intravenosas que se observa bajo luz polarizada y revela un granuloma adyacente a una arteria pulmonar. El material refractivo *(flechas)* es el talco que se utilizaba para rebajar la droga antes de su inyección intravenosa.

### La drogadicción en la mujer embarazada implica riesgos para el feto

El consumo materno de drogas puede desencadenar la adicción en el neonato, que con frecuencia muestra un síndrome de abstinencia completo. Además, la aparición del síndrome de abstinencia en el feto durante el parto puede provocar movimientos fetales exagerados e incrementar la demanda de oxígeno, situación que aumenta el riesgo de hipoxia durante el parto y aspiración de meconio. Si el parto tiene lugar cuando las concentraciones maternas de la droga son altas, el neonato suele nacer con depresión respiratoria. Las madres adictas a drogas experimentan tasas mayores de toxemia del embarazo y parto prematuro.

El consumo materno de drogas ilegales durante el embarazo puede generar otro tipo de lesiones al feto en desarrollo. De esta manera, la mujer embarazada que consume cocaína presenta con más frecuencia desprendimiento placentario y parto prematuro. Los neonatos de estas mujeres suelen tener peso bajo al nacer, alguna clase de anomalías del SNC o de otros tipos y alteraciones de la función cerebral tras el nacimiento. La adicción materna a la heroína conlleva riesgos diversos de anomalías del embarazo y parto prematuro. También se relaciona con un gran número de problemas posnatales (además del síndrome de abstinencia de heroína), entre los que se encuentran el SMSL, el síndrome de dificultad respiratoria del neonato y el retraso del desarrollo. El consumo materno de otras sustancias (p. ej., anfetaminas y alucinógenos) también causa trastornos fetales y posnatales de gravedad variable.

## LESIÓN YATRÓGENA POR FÁRMACOS

La lesión yatrógena por fármacos hace referencia a los efectos colaterales involuntarios de los medicamentos de uso terapéutico o diagnóstico que prescriben los médicos. Las reacciones adversas a los fármacos son extremadamente comunes. Se observan en el 2-5 % de los pacientes hospitalizados en servicios médicos; de estas reacciones, el 2-12 % son mortales. El paciente hospitalizado típico recibe alrededor de 10 medicamentos distintos, y algunos reciben hasta cinco veces esa cantidad. El riesgo de una reacción adversa se incrementa proporcionalmente al número de fármacos utilizados; por ejemplo, el riesgo de daño es del 40 % o más cuando se administran más de 15 medicamentos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 338 11/10/16 13:50

booksmedicos.org

**FIGURA 8-15. Eritema multiforme secundario a la terapia con sulfonamidas.**

Puesto que se prescriben de manera tan amplia, los fármacos representan un riesgo ambiental relevante. Los efectos adversos de los medicamentos derivan de: *1)* su sobredosificación; *2)* respuestas fisiológicas exageradas; *3)* alguna predisposición genética; *4)* la hipersensibilidad; *5)* las interacciones con otros medicamentos, y *6)* otros factores desconocidos. Los cambios patológicos característicos de las reacciones farmacológicas se analizan en los capítulos en los que se habla sobre los órganos específicos. El caso de la figura 8-15 es un ejemplo de reacción farmacológica.

## HORMONAS SEXUALES

### El uso de anticonceptivos orales conlleva un riesgo bajo de complicaciones

Los anticonceptivos hormonales de administración oral (AO) son el método de uso más frecuente para el control de la natalidad en los países industrializados. Las formulaciones actuales son combinaciones de estrógenos sintéticos y esteroides con actividad similar a la de la progesterona. Actúan bien mediante la inhibición del pico de gonadotropina a la mitad del ciclo menstrual, con lo que impiden la ovulación, bien al impedir la implantación al modificar la fase del endometrio. La mayor parte de las complicaciones por el uso de AO implica ya sea a la vasculatura o a los órganos reproductores (fig. 8-16).

#### Complicaciones vasculares

La trombosis venosa profunda es una complicación reconocida del uso de AO, cuyo riesgo se incrementa entre dos y tres puntos. En consecuencia, el riesgo de tromboembolia se incrementa. La obesidad y el tabaquismo magnifican el riesgo de trombosis venosa que se observa con los AO, al igual que los trastornos coexistentes que favorecen la coagulación (trombofilia).

El riesgo de episodios trombóticos arteriales en mujeres que utilizan anticonceptivos orales también aumenta. Así, algunos estudios refieren incremento de la incidencia tanto de infarto de miocardio como de accidente cerebrovascular trombótico.

#### Complicaciones neoplásicas

Las hormonas femeninas tienen una fuerte influencia sobre los **tumores de varios de los órganos reproductores femeninos,** en especial el ovario, el endometrio y la mama. Estudios epidemiológicos diversos indican que el uso de AO reduce el riesgo de cáncer ovárico y endometrial hasta más o menos la mitad, quizá debido a la inhibición de la síntesis de gonadotropinas hipofisarias.

Se detecta un ligero incremento de la frecuencia de cánceres mamarios en las usuarias de AO. Esta observación se aplica en particular a cánceres mamarios de origen distinto al familiar, y a mujeres con uso activo de AO. El aumento del riesgo parece persistir durante unos 10 años tras la suspensión del uso de esos fármacos.

El **carcinoma escamoso del cuello uterino** en mujeres con infección por virus del papiloma humano (VPH) podría incrementarse en algún grado en relación con el uso crónico (durante más de 5 años) de AO.

Los **adenomas hepáticos benignos** son neoplasias raras del hígado, cuya incidencia se incrementa significativamente en las mujeres que utilizan AO. El riesgo de padecer estos tumores aumenta de manera llamativa simultáneamente al período de uso de estos fármacos, en particular después de 5 años.

Varios pequeños estudios sugieren un ligero aumento del riesgo de **carcinoma hepatocelular** en las usuarias de AO. Por fortuna, este cáncer es infrecuente en mujeres jóvenes sin hepatitis viral crónica.

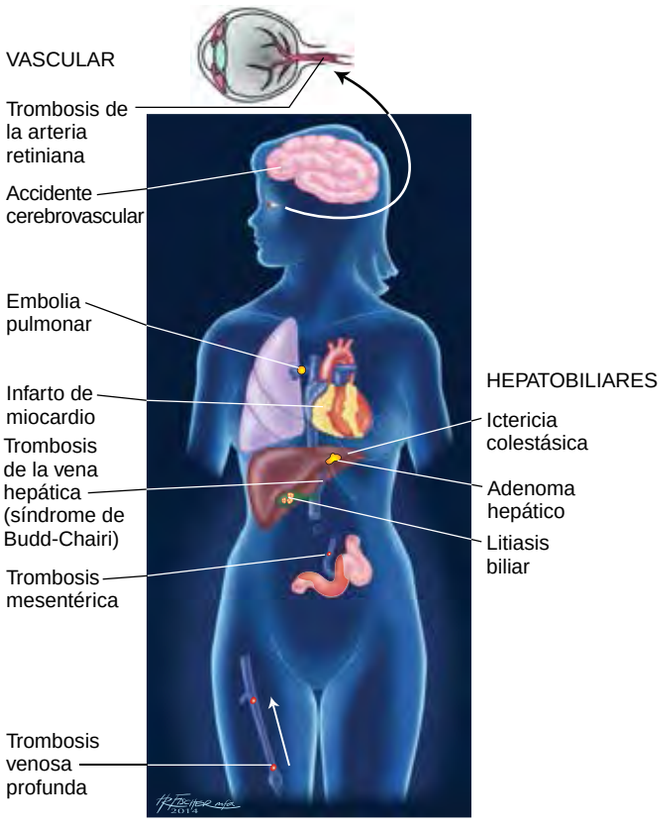



**FIGURA 8-16. Complicaciones del uso de anticonceptivos orales.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 339 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



### Otras complicaciones

Por razones que se desconocen, los AO generan un aumento de la pigmentación sobre las eminencias maxilares, que se denomina **cloasma,** el cual se acentúa con la luz solar y persiste durante un período prolongado tras la suspensión del uso de anticonceptivos.

La **colelitiasis** es más frecuente (aumento al doble) en las mujeres que han utilizado AO durante 4 años o menos, pero su incidencia se reduce hasta alcanzar la ordinaria tras ese período. De esta manera, los AO aceleran el proceso de colelitiasis, pero no aumentan su incidencia general.

### Beneficios de los anticonceptivos orales

Al analizar los efectos colaterales potenciales del uso de AO es importante reconocer que otorgan algunos beneficios. Además de una reducción significativa del riesgo de cánceres de ovario y endometrio, el uso de estos agentes disminuye el riesgo general de enfermedad pélvica inflamatoria, leiomiomas uterinos, endometriosis y enfermedad fibroquística mamaria.

### Los riesgos que implica la terapia de restitución hormonal posmenopáusica dependen de la formulación, la edad al comienzo del tratamiento y su duración

Las presentaciones farmacéuticas para la restitución hormonal son muy diversas, y las más comunes son las de uso oral que sólo contienen estrógenos o una combinación de estrógenos y progestágenos. Se administran a las mujeres por razones diversas, como el alivio de los síntomas molestos de la menopausia y la protección contra la osteoporosis y, en fecha más reciente, contra las afecciones cardiovasculares, cerebrovasculares y del SNC que afectan a las mujeres mayores. Existen pruebas de que estas formulaciones son efectivas para disminuir la incidencia de fracturas óseas y mitigar muchos de los problemas relacionados con las deficiencias hormonales.

A pesar de esto, existen riesgos importantes relacionados con la restitución hormonal tras la menopausia. Las presentaciones de estrógenos solos o en combinación con progestágenos se relacionan con un incremento ligero del riesgo de tromboembolia venosa. Este aumento del riesgo es más frecuente durante el primer año de la restitución hormonal y disminuye a partir de entonces, incluso si el tratamiento continúa. Una vez suspendido este, el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia disminuye hasta alcanzar el que presentan las mujeres que nunca han recibido restitución hormonal.

Puesto que muchos tumores son sensibles a las hormonas, parecería lógico que la restitución hormonal incrementara el riesgo de desarrollarlos, en particular los de mama, endometrio y ovarios. Los datos actuales respaldan la conclusión de que existe un aumento significativo del riesgo de cáncer mamario en mujeres que reciben presentaciones con combinaciones de estrógenos y progestágenos, mientras el riesgo se incrementa ligeramente o no lo hace en aquellas que reciben sólo estrógenos. Lo contrario parece válido para los cánceres de endometrio y ovario.

Al parecer el beneficio general que deriva del uso de cualquiera de estas preparaciones para la protección contra las muertes de origen cardiovascular o cerebrovascular es pequeño. Se ha descrito que las mujeres que comienzan a recibir la restitución hormonal más de 6 años después de la menopausia muestran un riesgo un poco mayor de desarrollar enfermedad de Alzheimer, aunque las que inician el tratamiento durante ese período no parecen estar en riesgo.

### Otras opciones para la restitución hormonal

Existen datos escasos en relación con los riesgos que implican otras variantes de terapia de restitución hormonal. La producción de andrógenos en hombres disminuye junto con la edad y desencadena pérdida de la masa muscular, incremento de la proporción de tejido adiposo y otros problemas. Sin embargo, la terapia de restitución con testosterona para controlar la disminución de la fuerza muscular, la actividad sexual y otros parámetros vinculados con la edad sigue siendo objeto de controversia. Si bien el cáncer prostático en el hombre suele ser sensible a hormonas, existen pocos estudios sobre la incidencia de los cánceres de próstata y de otros tipos en hombres que reciben restitución de andrógenos.

La restitución de hormona del crecimiento (GH) se utiliza en individuos que carecen de una cantidad suficiente de la hormona. Si bien muchos tumores necesitan GH para desarrollarse, no existe evidencia de que las personas que reciben terapia de restitución con GH sean más susceptibles al desarrollo de tumores que otros individuos del mismo grupo de edad. Se sugiere que la GH determina ciertas ventajas en personas mayores que muestran disminución de la masa del músculo esquelético en relación con la edad. Hasta este momento, existen pocas pruebas de que genere efectos adversos, aunque persiste la incertidumbre en cuanto a la resistencia a la insulina que induce la GH.

## QUÍMICOS AMBIENTALES

La conciencia respecto de los riesgos potenciales que implican las sustancias químicas dañinas en el ambiente no es reciente. En el s. XII, Maimónides escribió:

> Comparar el aire de las ciudades con el aire de los desiertos es como comparar las aguas contaminadas y turbias con las aguas que son buenas y puras. En la ciudad, por efecto de la altura de sus edificaciones, la estrechez de sus calles y los desechos de sus habitantes, el aire se estanca, se vuelve turbio, espeso, brumoso y con niebla… En cualquier sitio en que se altere el aire… el hombre desarrolla necedad para el entendimiento, fallo de la inteligencia y defectos de la memoria.

Los humanos se encuentran rodeados por, inhalar y consumir muchos químicos que se agregan a alimentos, agua y aire, o aparecen como contaminantes de todos ellos. Varios mecanismos importantes gobiernan el efecto de los agentes tóxicos, que incluyen la absorción de toxinas, su distribución, metabolismo y excreción. La absorción (ya sea por vía pulmonar, gastrointestinal o cutánea) depende en gran medida del químico en cuestión. Por ejemplo, por su gran solubilidad en lípidos, los insecticidas clordano y heptacloro se absorben con rapidez y se concentran en la grasa corporal. En contraste, el herbicida hidrosoluble paraquat se elimina con facilidad.

El almacenamiento, la distribución y la excreción de químicos controlan sus concentraciones en el organismo en un momento dado. Los agentes que se depositan en el tejido adiposo podrían ejercer efectos prolongados en concentraciones bajas, mientras que los materiales con hidrosolubilidad mayor se excretan con facilidad a través del riñón y suelen tener un período de acción más limitado.

Entre los riesgos químicos más relevantes a los que los humanos se encuentran expuestos se identifican los polvos ambientales y los carcinógenos. La inhalación de polvos minerales y orgánicos se produce en especial en ambientes laborales (p. ej., minería, producción industrial, actividades agropecuarias) y en ocasiones son resultado de situaciones inhabituales (p. ej., cría de aves, inhalación de productos de hipófisis animal deshidratada). La inhalación de polvos minerales conduce al desarrollo de enfermedades pulmonares que se denominan **neumoconiosis**, mientras los polvos orgánicos pueden provocar **neumonitis por hipersensibilidad.** Las neumoconiosis eran

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 340 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





**TABLA 8-3**
**AUMENTO DE LA MORBIMORTALIDAD EN FUNCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE CON PARTÍCULAS (RESULTADOS DE ESTUDIOS REPRESENTATIVOS)**

| Tipo de exposición | Consecuencia para la salud | Aumento relativo en la incidencia de la muerte y la enfermedad (%) |
|---|---|---|
| Aguda | Muerte cardiovascular | 0,68[a] |
| | Enfermedad cardíaca isquémica | 0,7[a] |
| | Insuficiencia cardíaca | 0,8[a] |
| | Ataques agudos de asma (niños) | 1,2[a] |
| | Ataques agudos de asma (adultos) | 1,1[a] |
| | Pulmonares en general (incluyendo asma y EPOC) | 0,9[a] |
| | Infarto agudo de miocardio | 4,5[b] |
| | Infarto agudo de miocardio | 48[c] |
| Crónica | Muerte cardiovascular | 12-76[d] |
| | Ateroesclerosis | 4[d] |
| | Tromboembolismo venoso | 70[e] |

[a] Por cada aumento de 10 $\mu g/m^3$ en el $MP_{10}$, 1 día antes del episodio.
[b] Por cada aumento de 10 $\mu g/m^3$ en el $MP_{2,5}$ de forma aguda.
[c] Por cada aumento de 25 $\mu g/m^3$ en el $MP_{2,5}$ de forma aguda.
[d] Por cada aumento de 10 $\mu g/m^3$ en el $MP_{2,5}$.
[e] Por cada aumento de 10 $\mu g/m^3$ en el $MP_{10}$.

antes frecuentes, pero el control de la exposición al polvo en el ambiente laboral mediante la modificación de las técnicas de manufactura, la mejora del manejo del aire y el uso de mascarillas redujo sustancialmente la incidencia de estas enfermedades. Debido a su relevancia, las neumoconiosis y la neumonitis por hipersensibilidad se analizan en detalle en el capítulo 18.

Los carcinógenos químicos tienen distribución amplia en el ambiente. Su potencial para causar enfermedad genera inquietud general. En particular, la exposición a los carcinógenos en el puesto de trabajo se ha relacionado por medios epidemiológicos con distintos cánceres (tabla 8-3), que se analizan en el capítulo 5.

## Efectos tóxicos y respuestas de hipersensibilidad son fenómenos distintos

Muchas sustancias desencadenan predeciblemente enfermedad en especies animales diversas y en función de la dosis, con un desfase temporal regular y un patrón reiterado de respuestas en el órgano diana. Por otra parte, los cambios morfológicos en los tejidos dañados son constantes y reproducibles. En contraste, las acciones de otros agentes son impredecibles y muestran: *1)* gran variabilidad en cuanto a la capacidad de causar enfermedad; *2)* irregularidad de los intervalos para la inducción de daño; *3)* independencia de la dosis, y *4)* imposibilidad para su reproducción. En general, las **reacciones predecibles que varían junto con la dosis** corresponden a acciones directas de un compuesto o sus metabolitos en un tejido —un efecto «tóxico». Se cree que la **reacción impredecible** del segundo tipo deriva de la «hipersensibilidad», ya implique una respuesta inmunitaria o un efecto colateral idiosincrásico de algún otro tipo.

## La toxicidad química puede presentarse tras la exposición laboral o ambiental

A partir de la revolución industrial, ha tenido lugar una elevación exponencial del número de químicos que se fabrican y un aumento correspondiente del riesgo de exposición humana. Para hacer cualquier análisis sobre este tema, es necesario diferenciar entre la intoxicación aguda y la toxicidad crónica. También es necesario distinguir la exposición industrial y la accidental de aquella que tiene probabilidad de producirse en el entorno general. La carencia de datos cuantitativos adecuados sobre la exposición humana y las dificultades que implica identificar los riesgos a largo plazo de la exposición de grado bajo condujeron a la extrapolación de la información que deriva de estudios en animales para predecir las toxicidades y los riesgos para el humano. Este tipo de proyecciones pueden resultar arriesgadas toda vez que *1)* existen diferencias de sensibilidad entre las especies; *2)* las vías de administración difieren; *3)* entre las especies existen variaciones de las vías metabólicas mediante las cuales algunos compuestos se modifican, y *4)* la extrapolación necesaria de niveles muy altos para inducir un efecto en animales en un período experimental corto similar al efecto de exposiciones de grado bajo que se producen a lo largo de los años en el humano. Estas consideraciones complican indefectiblemente la necesidad de comprender y cuantificar el potencial de toxicidad de una gran diversidad de químicos en el humano.

Excepto por ciertas reacciones de hipersensibilidad en personas susceptibles, la intoxicación aguda por químicos ambientales no representa un riesgo significativo para la población general. Las concentraciones que se requieren para causar trastornos funcionales agudos o daño estructural de ordinario sólo se encuentran en un área laboral o son consecuencia de accidentes inusuales.

Las intoxicaciones accidentales masivas por los pesticidas endrina y paratión han causado hasta 100 muertes en un solo episodio, pero las secuelas a largo plazo entre los supervivientes son difíciles de documentar. Las publicaciones experimentales que tratan sobre la toxicidad a corto y largo plazo de los químicos industriales son abundantes, complejas y, muchas veces, contradictorias. Por esta razón el análisis de este apartado se restringe en gran medida a los efectos comprobados en el humano.

### Disolventes orgánicos volátiles y vapores

Los disolventes orgánicos volátiles y los vapores se utilizan ampliamente en muchas instalaciones industriales. Con unas cuantas excepciones, las exposiciones a estos compuestos son de tipo industrial o accidental, y representan riesgos a corto plazo más que toxicidad a largo plazo. En su mayoría, la exposición a disolventes se produce por inhalación y no por ingestión.

- **Cloroformo ($CHCl_3$) y tetracloruro de carbono ($CCl_4$):** estos disolventes ejercen efectos anestésicos (depresores) sobre el SNC, así como sobre el corazón y los vasos sanguíneos, pero se conocen mejor como hepatotoxinas. En ambos casos, pero de manera clásica con el tetracloruro de carbono, las dosis altas desencadenan necrosis hepática aguda y también esteatosis e insuficiencia hepáticas. La exposición a largo plazo al tetracloruro de carbono no tiene lugar en el humano, puesto que cada exposición a la sustancia provoca lesión hepática clínica reconocible, de manera que no se permitiría una exposición persistente.
- **Tricloroetileno ($C_2HCl_3$):** disolvente industrial de uso generalizado, el tricloroetileno en concentraciones altas deprime el SNC, pero su hepatotoxicidad es mínima. No existe evidencia de secuelas crónicas en el humano tras la exposición industrial ordinaria a largo plazo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 341 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



- **Metanol ($CH_3OH$):** puesto que el metanol, a diferencia del etanol, no se encuentra sujeto al pago de impuestos, algunos alcohólicos empobrecidos lo usan como sustituto del etanol, al igual que algunos comerciantes sin escrúpulos, que lo utilizan como adulterante de bebidas alcohólicas, en especial en regiones pobres. En la intoxicación por metanol, al estado de ebriedad similar al que genera el etanol le siguen síntomas gastrointestinales, disfunción visual, convulsiones, coma y muerte. Se piensa que la toxicidad principal del metanol deriva de su transformación metabólica, primero en formaldehído y luego en ácido fórmico. La acidosis metabólica es común tras la ingestión de metanol. La lesión más característica de la toxicidad por metanol es la necrosis de las células ganglionares de la retina y la degeneración subsiguiente del nervio óptico, que desencadena amaurosis. La intoxicación grave puede lesionar el putamen y el globo pálido.
- **Etilenglicol ($HOCH_2CH_2OH$):** debido a su presión baja como vapor, la toxicidad por etilenglicol se produce con rapidez tras su ingestión. Es frecuente su uso como anticongelante, y durante muchos años los alcohólicos crónicos han llegado a consumirlo como sustituto del etanol. La intoxicación con este compuesto se comprobó cuando se utilizó para adulterar vinos, a causa de su sabor dulce y solubilidad. La toxicidad por etilenglicol se debe en general a sus metabolitos, en particular el ácido oxálico, y tiene lugar pocos minutos después de su ingestión. Se observan en ella acidosis metabólica, depresión del SNC, náusea y vómito, así como cardiotoxicidad relacionada con hipocalciemia. Se ven con frecuencia cristales de oxalato en los túbulos renales y oxaluria y podría desencadenar insuficiencia renal.
- **Gasolina y queroseno:** estos combustibles son mezclas de hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos ramificados, insaturados y aromáticos. La exposición crónica se produce mediante inhalación. Pese a la exposición prolongada a la gasolina de los trabajadores de las gasolineras, los mecánicos del automóvil y otros trabajadores, no existen pruebas de que la inhalación a largo plazo de gasolina resulte en particular lesiva. En una inhalación aguda, la gasolina es un irritante, pero en realidad sólo produce problemas sistémicos si se inhala en concentraciones muy altas. El aumento del uso del queroseno para calentar las casas ha tenido como consecuencia la intoxicación accidental de niños.
- **Benceno ($C_6H_6$):** el hidrocarburo aromático prototípico es el benceno, que debe distinguirse de la bencina, una mezcla de hidrocarburos alifáticos. El benceno es uno de los químicos de uso más amplio en los procesos industriales, al ser punto de inicio de síntesis innumerables, a la vez que un disolvente. También es un constituyente de los combustibles, y conforma hasta el 3% de la gasolina. Casi todos los casos de toxicidad aguda y crónica por benceno se producen por exposiciones industriales (p. ej., en zapateros autónomos y trabajadores de la industria del calzado, ocupaciones que en alguna época se relacionaron con una exposición intensa a pegamentos con base de benceno).

  La intoxicación aguda por benceno afecta sobre todo al SNC, y la muerte se produce por insuficiencia respiratoria. Sin embargo, son los efectos a largo plazo de la exposición al benceno los que atraen la mayor parte de la atención. En estos casos, la médula ósea es el blanco principal. Los pacientes que desarrollan anomalías sanguíneas características muestran **hipoplasia o aplasia de la médula ósea y pancitopenia**. La **anemia aplásica** suele observarse cuando los trabajadores aún se encuentran expuestos a concentraciones altas de benceno. En una proporción sustancial de casos de anemias inducidas por benceno, se desarrollan **síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloblástica aguda, eritroleucemia o mieloma múltiple** durante la exposición persistente a la sustancia o tras un período de latencia variable posterior a la retirada del trabajador del ambiente de riesgo. Algunos casos de leucemia aguda carecen del antecedente de anemia aplásica. Si bien se han comunicado casos de leucemias mieloide crónica y linfocítica crónica, resulta menos convincente una relación causa-efecto con la exposición al benceno frente a lo que ocurre en los casos de leucemia aguda. En general, el riesgo de leucemia se incrementa 60 veces en trabajadores expuestos a las concentraciones atmosféricas más altas de benceno. Vale la pena mencionar que tanto la gasolina como el humo del tabaco contienen benceno, y ambos contribuyen al aumento de las concentraciones de este último en la atmósfera urbana. La contribución de estas concentraciones de benceno al desarrollo de afecciones sanguíneas es especulativa.

  Los efectos tóxicos del benceno guardan relación con sus metabolitos, que derivan de la degradación del compuesto original por el sistema citocromo P450. Los compuestos estrechamente relacionados tolueno y xilenos, que también tienen uso amplio como disolventes, no han sido implicados como causantes de anomalías sanguíneas, quizá debido a que se metabolizan mediante vías distintas.

### Químicos agrícolas

Pesticidas, fungicidas, herbicidas, fumigantes y fertilizantes orgánicos son cruciales para el éxito de la agricultura moderna. Sin pesticidas, la productividad agrícola se comprometería en gran medida. Sin embargo, muchos de estos químicos permanecen en la tierra y el agua y representan un riesgo potencial a largo plazo. La intoxicación aguda por concentraciones muy altas de cualquiera de estos químicos se ha mencionado anteriormente. Resulta claro que la exposición a concentraciones industriales o alimentos contaminados de manera inadvertida es capaz de causar enfermedad aguda grave. Los niños son particularmente susceptibles y podrían ingerir productos domésticos para jardinería.

Los pesticidas organoclorados, como el diclorodifeniltricloroetano (DDT), el clordano y otros, provocan inquietud, puesto que se acumulan en los suelos y en los tejidos del humano, y se degradan muy lentamente. Las concentraciones altas de cualquier pesticida de este tipo pueden causar daño al humano cuando existe exposición aguda, pero los efectos colaterales del contacto crónico con los materiales y su acumulación son los que generan más interés. Muchos de estos compuestos tienen actividad estrógena débil, pero no se han documentado efectos dañinos relacionados con este efecto. Algunos de estas sustancias, como la aldrina y la dieldrina, se relacionan con el desarrollo de tumores, aunque la toxicidad aguda de la mayor parte de los insecticidas organoclorados se vincula con la inhibición de las respuestas centrales mediadas por GABA.

Los síntomas de la toxicidad aguda suelen vincularse con el mecanismo de acción de la toxina. Por ejemplo, los insecticidas organofosforados, que fueron sustituidos en gran medida por compuestos organoclorados, son inhibidores de la acetilcolinesterasa y se absorben con facilidad a través de la piel. De esta manera, la toxicidad aguda en el humano genera en particular trastornos neuromusculares, como alteraciones visuales, disnea, hipersecreción mucosa y broncoconstricción. La muerte puede sobrevenir por insuficiencia respiratoria. En EE.UU., 30-40 personas mueren cada año por intoxicación aguda a causa de pesticidas. La exposición a largo plazo a concentraciones sustanciales provoca síntomas similares a los de la exposición aguda.

La exposición humana a herbicidas es frecuente. Entre los que se conocen mejor se encuentra el paraquat. La exposición laboral al paraquat suele producirse a través de la piel, aunque existen registros sobre su toxicidad por ingestión o inhalación. El compuesto es muy corrosivo y produce quemaduras o ulceración de cualquier tejido con el que entra en contacto. Se transporta de manera activa hacia el pulmón, donde puede dañar el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 342 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





epitelio pulmonar, causar edema e incluso insuficiencia respiratoria. Las exposiciones a concentraciones altas pueden desencadenar la muerte por insuficiencia cardiovascular, mientras que cuando las dosis implicadas son más bajas la fibrosis pulmonar puede ser la causa de la muerte.

### Hidrocarburos halogenados aromáticos

Los hidrocarburos halogenados aromáticos que han recibido considerable atención incluyen: *1)* los bifenilos policlorados (BPC); *2)* los clorofenoles (pentaclorofenol, que se usa como conservador de la madera); *3)* el hexaclorofeno, que se utilizaba como agente antibacteriano en los jabones, y *4)* la dioxina TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina), un producto colateral de la síntesis de herbicidas y hexaclorofeno y, por ende, un contaminante de estas preparaciones que se genera de forma involuntaria. En 1976, un accidente industrial en Seveso, Italia, expuso a muchas personas a concentraciones extremadamente elevadas de TCDD. En 2009, se han comunicado incrementos discretos de la incidencia de cánceres mamario y linfoide/sanguíneo en la población expuesta, pero los resultados aún no son concluyentes. La exposición crónica a los BPC y la TCDD no parece causar toxicidad demostrable. Se han generado interrogantes serios en cuanto al riesgo de la exposición a largo plazo a la dioxina, y en la actualidad existe el consenso de que este compuesto es al menos mucho más carcinógeno en roedores que en humanos. El problema de la presencia de los BPC en el ambiente se parece al que deriva de los químicos agrícolas: la toxicidad a largo plazo en animales se encuentra bien documentada, pero no existen incrementos significativos de la incidencia de cáncer u otras enfermedades en trabajadores expuestos a BPC. Existe la misma situación con el hexaclorofeno y el pentaclorofenol.

### Cianuro

El ácido prúsico (HCN) es el instrumento clásico del asesino en la ficción detectivesca, en la que el olor a almendras amargas *(Prunus amygdalus)* deja al descubierto el crimen. El cianuro bloquea la respiración celular al formar un enlace reversible con la oxidasa del citocromo de las mitocondrias, el aceptor terminal en la cadena de transporte de electrones, que es responsable de reducir el oxígeno molecular en agua. Las consecuencias patológicas son similares a las que provoca cualquier tipo de anoxia global aguda.

## La contaminación del aire es una causa importante de muerte

La OMS ha determinado que la contaminación del aire es responsable de 8 millones de vidas perdidas cada año en todo el mundo**. Los contaminantes atmosféricos más importantes son los generados por la combustión de gasolinas fósiles, procesos industriales y agrícolas, y así sucesivamente. Entre ellas, los principales contribuyentes a las enfermedades humanas son las partículas, especialmente las partículas de carbono. Además, los gases nocivos e irritantes como el **dióxido de azufre** ($SO_2$), los **óxidos de nitrógeno,** el monóxido de carbono y el **ozono** son constituyentes importantes del aire contaminado.

### Partículas de carbono

Existe evidencia considerable que responsabiliza a las partículas de carbono del aire urbano y de ciertos entornos industriales de una morbimortalidad humana importante. Aunque la composición y las fuentes de estas partículas varían ampliamente, el escape de la combustión de la gasolina diésel es la fuente principal de partículas de carbono en el aire urbano.

Las partículas varían de tamaño, composición y origen. Generalmente hay tres categorías, de acuerdo con su diámetro aerodinámico (DA): aquellas de 2,5-10 µm ($MP_{10}$) se consideran partículas gruesas; aquellas con un DA menor a 2,5 µm son finas y se designan como $MP_{2,5}$, y las más pequeñas son $MP_{0,1}$, que son menores a 0,1 µm (o 100 nm), conocidas como partículas ultrafinas.

La capacidad del MP para causar enfermedad (v. más adelante) depende de los productos de la combustión tóxicos y carcinógenos que transportan. Aunque alguna vez se pensó que los compuestos aromáticos policíclicos (CAP) eran los más potentes de estos, ahora está claro que los compuestos nitrosos (nitroarenos) son aún más patogénicos. Cuando estos químicos unidos a partículas de carbono son inhalados, su disposición depende de dónde se localizan las partículas. Las partículas de carbono tienen diferente capacidad para transportar estos químicos tóxicos y tienen diferentes propiedades patogenéticas de acuerdo con su tamaño (fig. 8-17). Los $MP_{10}$ se asientan sobre todo en las vías aéreas de conducción en el árbol traqueobronquial. Las partículas finas ($MP_{2,5}$) penetran más profundamente en los pulmones por su tamaño más pequeño y encuentran su camino hacia las vías aéreas terminales pequeñas y los alvéolos. Las partículas ultrafinas ($MP_{0,1}$, <100 nm) penetran de forma muy profunda. La relación entre el área de superficie y la masa es alta (posiblemente permitiendo un mayor suministro de los componentes nocivos). Estas pueden atravesar las paredes

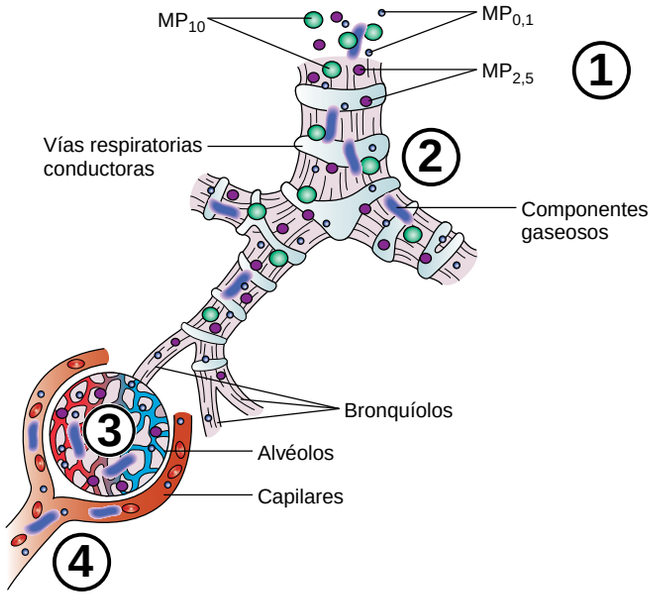



**FIGURA 8-17. Destino de las partículas contaminantes inhaladas.** **1.** La contaminación atmosférica urbana e industrial incluye los gases y los materiales particulados de carbono (MP) de varios tamaños. Las especies de $MP_{10}$ (partículas gruesas) tienen un diámetro aerodinámico (DA) de 2,5-10 µm. El $MP_{2,5}$ (partículas finas) tienen un DA menor de 2,5 µm, y las partículas ultrafinas ($MP_{0,1}$) tiene un DA menor a 0,1 µm. **2.** Los $MP_{10}$ son atrapados en su mayoría por el moco y los cilios en las vías aéreas conductivas. Las partículas más pequeñas y los gases pasan a través de estas vías aéreas. **3.** Los $MP_{2,5}$ se depositan en las vías aéreas conductivas terminales y los alvéolos, donde comúnmente son fagocitados por los macrófagos y provocan respuestas inflamatorias. **4.** Las partículas ultrafinas ($MP_{0,1}$) y los gases pueden atravesar las paredes alveolares para entrar a la circulación capilar y luego diseminarse en todo el organismo. Las partículas $MP_{0,1}$ también pueden depositarse en las paredes alveolares.

** Se estiman 4,3 millones de muertes por la contaminación del aire en los hogares y 3,7 millones de muertes por la contaminación del aire ambiental en 2012. Estas muertes incluyen la enfermedad aguda de las vías respiratorias inferiores, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad cardíaca isquémica, la enfermedad cerebrovascular y el cáncer pulmonar, de acuerdo con la OMS el 24 de marzo de 2014.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 343 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



**TABLA 8-4**
**CÁNCERES RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A CARCINÓGENOS DE ORIGEN LABORAL**

| Agente o actividad laboral | Tipo de cáncer |
|---|---|
| Alquitranes y aceites | Cánceres de pulmón, tubo digestivo, vejiga y piel |
| Aminas aromáticas | Cáncer vesical |
| Arsénico | Cáncer pulmonar |
| Asbesto | Mesotelioma (pleura y peritoneo)<br>Cáncer pulmonar (en fumadores) |
| Benceno | Leucemia, mieloma múltiple |
| Bis-clorometil-éter | Cáncer pulmonar |
| Cloruro de vinilo | Angiosarcoma hepático |
| Cromo | Cáncer pulmonar |
| Extracción de hematita | Cáncer pulmonar |
| Fabricación de mobiliario y calzado | Carcinoma nasal |
| Níquel | Cáncer pulmonar, cáncer de senos paranasales |

alveolares, pasar a través de los capilares alveolares, entrar en el torrente sanguíneo y diseminarse en todo el organismo (fig. 8-17).

*Muchos estudios epidemiológicos establecen que las exposiciones breves y prolongadas a las partículas contaminantes están asociadas con el aumento en la morbimortalidad.* Esto último es evidente, pues ambas elevan las tasas de mortalidad general y las muertes por enfermedades cardiovasculares y cáncer. Los estudios a corto y a largo plazo documentan un exceso en la mortalidad (tabla 8-4) y una relación dosis-respuesta entre las concentraciones de partículas y sus tamaños por una parte, y la enfermedad y la muerte por causas cerebrovasculares, vasculares periféricas, cardiopulmonares y neoplásicas por otra parte.

**Exposición a corto plazo de las partículas.** Los estudios a corto plazo sobre la exposición humana examinan los picos transitorios de la contaminación ambiental y, junto con los tamaños de las partículas, se correlacionan con la morbilidad y la mortalidad. En estos análisis, las concentraciones de partículas se correlacionan con la enfermedad y la muerte e involucran anomalías cardíacas, vasculares, trombóticas y anomalías a corto plazo del sistema nervioso autónomo (v. fig. 8-18). Las tasas diarias de mortalidad aumentan de 0,2-0,6% por cada elevación de 10 $\mu g/m^3$ en el $MP_{10}$. Los desenlaces son infarto de miocardio, tromboembolismo, accidente cerebrovascular isquémico, arritmias y otras enfermedades cardíacas y vasculares relacionadas.

Además, la exposición a corto plazo a las partículas tiene un fuerte impacto en las enfermedades respiratorias. Las asociaciones documentadas incluyen las exacerbaciones agudas del asma preexistente en niños y adultos, así como el aumento de los ingresos hospitalarios en personas que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; v. cap. 18). Las partículas medidas en estos estudios fueron principalmente $MP_{10}$ y $MP_{2,5}$.

**Exposición prolongada a las partículas.** Los estudios a largo plazo documentan una asociación entre los niveles de $MP_{10}$ y $MP_{2,5}$ y, por ejemplo, el cáncer pulmonar y los índices más sostenidos de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, un estudio extenso con el patrocinio de la American Cancer Society mostró un aumento promedio en el riesgo de cáncer pulmonar del 13% por cada aumento de 10 $\mu g/m^3$ en el $MP_{2,5}$. Los niveles elevados de partículas más grandes también se correlacionaron con índices más elevados de cáncer pulmonar. También otras neoplasias han sido vinculadas con la exposición laboral a los humos del diésel, incluyendo los tumores vesicales y los linfomas.

Además de las enfermedades neoplásicas, los estudios a largo plazo sobre la toxicidad de las partículas contaminantes han demostrado un incremento o la aceleración de la ateroesclerosis y la aterogénesis. Las consecuencias no respiratorias de las partículas suelen reflejar la capacidad de las partículas ultrafinas de entrar en la circulación sanguínea sistémica (v. más adelante).

**FISIOPATOLOGÍA:** los mecanismos principales por los que las partículas contaminantes de carbono ejercen estos efectos parecen estar relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo (fig. 8-18). Las partículas de carbono son fagocitadas por los macrófagos alveolares y las células endoteliales, suministrando así su carga tóxica e irritativa en las células donde pueden alterar las concentraciones intracelulares de oxidantes y modificar la estructura del ADN. La actividad inflamatoria generalizada está elevada debido al suministro de productos químicos oxidantes, especialmente por las partículas $MP_{0,1}$.

El estrés oxidativo relacionado con los pulmones es producto de las sustancias químicas unidas a partículas más grandes ($MP_{2,5}$, $MP_{10}$). En la figura 8-18 se ilustran los probables mecanismos que regulan estas patologías, desencadenadas por la exposición a los niveles de partículas a corto y a largo plazo. La activación de la coagulación mediada por la inflamación, que en este contexto a menudo acompaña a la inhibición de la fibrinólisis, juega un papel importante en estos fenómenos. Por ejemplo, las ROS facilitan la agregación plaquetaria y la formación de fibrina en las placas ateroescleróticas cercanas. La infiltración resultante de las células inflamatorias puede desestabilizar dichas placas y causar episodios cardíacos agudos.

La exposición intrauterina afecta al desarrollo de los lactantes. El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) es más habitual si las madres están expuestas a niveles elevados de partículas ($MP_{10}$, $MP_{2,5}$). Además, los que nacen después de este tipo de exposición muestran una mayor formación de aductos de ADN-HAP. Estos aductos son más abundantes en los neonatos que estuvieron expuestos intraútero en comparación con sus madres. Este hallazgo sugiere que los embriones humanos gestantes son más susceptibles a las alteraciones químicas del ADN que los adultos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** es probable que los polimorfismos genéticos, particularmente relacionados con genes que codifican enzimas antioxidantes, afecten a la susceptibilidad y el desarrollo de enfermedades relacionadas con la contaminación ambiental. Una cohorte de niños asmáticos en la Ciudad de México, cuyas exacerbaciones se correlacionaron con los niveles de partículas finas, tenían mutaciones en la glutatión S-transferasa, una enzima que metaboliza varias toxinas y que puede destoxificar las ROS. El tratamiento de estos niños con vitaminas antioxidantes C y E causó una mejoría clínica. Los pacientes con mutaciones en los genes *GSTP1* y *GSTM1* tienen niveles mucho más altos de inmunoglobulina E (IgE) y liberan más histamina en respuesta a los antígenos durante la exposición al humo de diésel.

Las formas mutantes de otras enzimas antioxidantes hacen que la gente sea cada vez más susceptible a las enfermedades de las vías respiratorias causadas por partículas del aire. Entre estas enzimas están la hemooxigenasa 1 *(HMOX1)* y la NAD(P)H:quinona oxidorreductasa *(NQO1)*. Los polimorfismos en los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 344 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





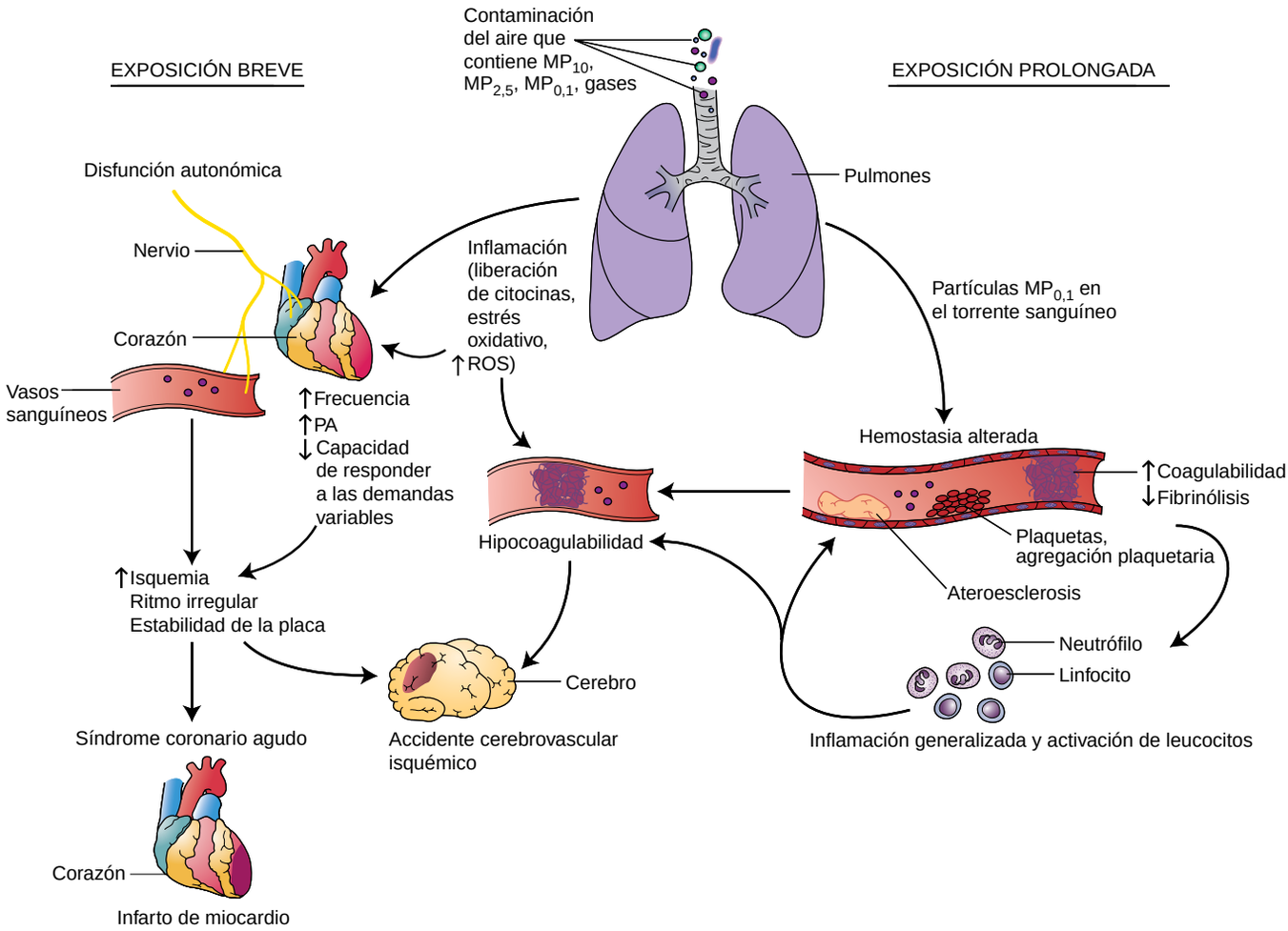



**FIGURA 8-18. Fisiopatología relacionada con las consecuencias cardiovasculares y trombóticas de la contaminación atmosférica por partículas.** Estas se dividen en consecuencias de la exposición a corto plazo y una exposición más prolongada a la contaminación atmosférica por partículas. Las partículas de carbono, especialmente las partículas finas y ultrafinas, transportan productos químicos de la combustión que son tóxicos y oxidantes hacia los pulmones distales y la circulación (por lo tanto, a los vasos sanguíneos y a todo el organismo). Estas afectan a las respuestas autónomas, causando inflamación y alterando el equilibrio entre las actividades trombóticas y trombolíticas, alterando así la hemostasia. Se muestran los posibles mecanismos fisiopatológicos que regulan las consecuencias de estas alteraciones después de la exposición inmediata y prolongada. PA, presión arterial; ROS, especies reactivas de oxígeno.

genes relacionados con la inflamación *TLR2* y *TLR4*, que codifican los receptores tipo Toll (v. caps. 2 y 4), también pueden afectar a la patogenicidad de las partículas de carbono.

## Gases asociados a la contaminación del aire

### Dióxido de azufre

El **dióxido de azufre** ($SO_2$) es altamente irritativo y puede ser oxidado a ácido sulfúrico. El $SO_2$ deriva principalmente de la quema de combustibles fósiles. La exposición aguda causa broncoconstricción e inflamación del tracto respiratorio. La exposición experimental crónica a los niveles elevados de $SO_2$ puede conducir a un síndrome similar a la bronquitis crónica, pero no está claro si hay secuelas significativas de la exposición humana a las concentraciones de $SO_2$ que normalmente se encuentran en el smog.

### Óxidos de nitrógeno

Los **óxidos de nitrógeno** generalmente se escriben como NOx, porque son una mezcla de varios compuestos. También provienen de la quema de combustibles fósiles, sobre todo para generar electricidad. Estos gases son oxidantes e irritantes respiratorios que inducen la hiperreactividad de la vía aérea en los entornos de exposición aguda. No se han demostrado los efectos adversos atribuibles a los niveles atmosféricos crónicos de NOx. El **ozono** tropoesférico (es decir, ozono cercano al suelo diferente al de la atmósfera superior) se produce en gran medida por acción de la luz solar sobre el $NO_2$, especialmente durante los días cálidos y soleados. Es un oxidante poderoso que causa síntomas respiratorios (tos, disnea) y no respiratorios (náusea, cefalea) ante la exposición aguda. Se ha informado que la exposición crónica al ozono del smog causa el deterioro de la función pulmonar y está asociado con un aumento ligero aunque significativo de la mortalidad.

### Monóxido de carbono

El **monóxido de carbono** (CO) es un gas inodoro que no produce irritación y se forma a partir de la combustión incompleta de sustancias orgánicas. Se combina con la hemoglobina con una afinidad 240 veces mayor que la del oxígeno, para formar carboxihemoglobina. La unión del CO a un lugar de la hemoglobina también aumenta la afinidad del resto de las entidades hemo por el oxígeno. En estas condiciones, el oxígeno no se disocia de la hemoglobina con la facilidad con la que debiera en los tejidos. La hipoxia que deriva de la intoxicación por CO es así mucho mayor que la que podría atribuirse a la pérdida aislada de capacidad de transporte de oxígeno.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 345 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



El CO atmosférico deriva en especial de los gases de los automóviles y no genera un riesgo para la salud. Son frecuentes concentraciones de carboxihemoglobina menores al 10% en fumadores, y de ordinario no provocan síntomas. A pesar de esto, la combustión en interiores, en particular por calefactores ambientales, puede dar origen a concentraciones mucho más altas de CO, lo que podría resultar peligroso. Concentraciones hasta del 30% sólo suelen producir cefalea y una ligera disnea durante el ejercicio. Concentraciones mayores de carboxihemoglobina desencadenan confusión y letargo. Las que superan el 50% causan coma y convulsiones. Las concentraciones mayores del 60% suelen ser mortales. En la intoxicación mortal por CO, la piel adquiere una coloración característica rojo cereza, que imprime la carboxihemoglobina que transita por los capilares superficiales. La recuperación por intoxicación grave con CO puede relacionarse con daño cerebral, que podría manifestarse por déficits intelectuales sutiles, pérdida de la memoria o síntomas extrapiramidales (p. ej., parkinsonismo). El tratamiento de la intoxicación aguda por CO, por ejemplo en las personas que intentan el suicidio o quedan atrapadas en incendios, consiste fundamentalmente en la administración de oxígeno al 100%.

Los efectos dañinos de la exposición a largo plazo a concentraciones bajas de CO han sido difíciles de sustanciar. Sin embargo, en los individuos con cardiopatía isquémica, las concentraciones de carboxihemoglobina menores del 5-8% (que con frecuencia se detectan en fumadores) podrían acelerar la velocidad de desarrollo de la angina de esfuerzo y generar cambios electrocardiográficos.

## Metales

Los metales son un grupo importante de químicos ambientales, que han causado enfermedad en el humano desde tiempos ancestrales y hasta la actualidad.

### Plomo

El plomo es un metal pesado de distribución amplia, frecuente en el ambiente de los países industrializados. Antes de que se despertara la conciencia general sobre la exposición crónica al plomo en las décadas de 1950 y 1960, los síntomas clásicos de intoxicación por plomo se identificaban con frecuencia en niños y adultos. En EE.UU., la intoxicación con plomo constituía primordialmente un problema pediátrico relacionado con la pica —hábito de masticar las cunas, los juguetes, los muebles y los productos de madera—, así como con el hecho de comer yeso pintado y hojuelas de pintura desprendidas. La mayor parte de las viviendas construidas antes de 1940 tenía pinturas que contenían plomo (hasta el 40% del peso seco) en sus paredes interiores y exteriores. Los niños que vivían en casas viejas descuidadas con capas de pintura que se desprendían tenían un riesgo significativo de sufrir una intoxicación crónica por plomo. A estas fuentes de plomo se agregaba la carga intensa de plomo atmosférico en forma de polvo, que provenía de la combustión de la gasolina con plomo. Los niños y los adultos que vivían cerca de fuentes de contaminación ambiental por plomo, como las fundiciones, se exponían a concentraciones incluso mayores de ese metal.

En los adultos, la exposición ocupacional al plomo ocurría en especial entre los que participaban en la fundición del metal, que libera vapores y deposita polvo de óxido de plomo en el área. El óxido de plomo es un constituyente de las rejillas de las baterías, y la exposición laboral al metal es un riesgo de la fabricación y el reciclado de baterías para automóvil. Las intoxicaciones accidentales en ocasiones derivaban del uso de productos de barro que carecían del horneado apropiado y a los que se aplicaba barniz con plomo, la renovación de residencias antiguas con capas gruesas de pintura que contenía plomo, el consumo de whisky Moonshine, producido en destiladores de plomo, o la «inhalación» de gasolina que contenía plomo.

**FISIOPATOLOGÍA:** el plomo se absorbe a través de los pulmones o, menos frecuentemente, del tubo digestivo. Una vez que se encuentra en la sangre su concentración en el plasma y los eritrocitos se equilibra con rapidez y se excreta a través de los riñones. Una parte del plomo sanguíneo permanece libre y es capaz de difundirse. El plomo atraviesa la barrera hematoencefálica con facilidad, y sus concentraciones en el cerebro, el hígado, los riñones y la médula ósea guardan relación directa con sus efectos tóxicos. Se une a los grupos sulfhidrilo e interfiere con las actividades de las enzimas que dependen del zinc. De igual forma, trastorna la actividad de las enzimas que participan en la síntesis de esteroides y membranas celulares.

En contraste, los huesos, los dientes, las uñas y el pelo constituyen depósitos estables de plomo, que por lo general no se consideran dañados. Con la exposición crónica, el 90% de la carga corporal total de plomo se aloja en el hueso. Durante la formación del hueso metafisario en los niños, el plomo y el calcio se depositan y provocan aumento de la densidad ósea («líneas de plomo»), que se observa a través de radiografías en las metáfisis, lo que determina que se cuente con un método simple para detectar el incremento de las reservas corporales de plomo en los niños.

La **anemia** es un signo cardinal de la intoxicación por plomo. El plomo interrumpe la síntesis del grupo hemo en los eritroblastos de la médula ósea al inhibir la deshidratasa de ácido δ-aminolevulínico, la segunda enzima en la síntesis *de novo* del grupo hemo. También inhibe la ferroquelatasa, que cataliza la incorporación de hierro ferroso en el anillo de porfirina. La incapacidad resultante para producir el grupo hemo adecuadamente causa anemia microcítica hipocrómica como la observada en la deficiencia de hierro (v. cap. 26), en la que también se ve afectada la síntesis del grupo hemo. La anemia por intoxicación con plomo también causa un punteado basófilo prominente en los eritrocitos que refleja la agrupación de los ribosomas. La vida media de los eritrocitos se reduce; por lo tanto, la intoxicación por plomo causa anemia por hematopoyesis ineficaz y un recambio eritrocitario acelerado.

**PATOLOGÍA:** la exposición excesiva clásica al plomo, que rara vez se encuentra en EE.UU. en la actualidad, afecta a muchos órganos, pero su toxicidad más importante implica la disfunción de: *1)* el sistema nervioso central; *2)* los riñones, y *3)* la hematopoyesis (fig. 8-19).

***El cerebro es el blanco de la toxicidad por plomo en los niños; los adultos suelen manifestar neuropatía periférica.*** Los niños con encefalopatía por plomo se muestran característicamente irritables y atáxicos. Pueden presentar convulsiones o alteración del estado de conciencia, desde sopor hasta el coma franco. Los niños con concentraciones sanguíneas de plomo superiores a 80 µg/dl, pero con concentraciones menores que las que se observan en los que tienen encefalopatía declarada (120 µg/dl), muestran síntomas centrales leves, como torpeza, irritabilidad e hiperactividad.

La **encefalopatía por plomo** es una enfermedad en la que el cerebro se observa edematoso y muestra aplanamiento de los giros y compresión de los ventrículos. Podría existir hernia del uncus y de las amígdalas cerebelosas. El análisis microscópico revela congestión, hemorragias petequiales y focos de necrosis neuronal. Estos cambios pueden acompañarse de una proliferación generalizada de los astrocitos, tanto en la materia gris como en la blanca. Las lesiones vasculares en el cerebro son particularmente prominentes, con dilatación y proliferación de los capilares.

La **neuropatía motora periférica** es la manifestación más frecuente de la neurotoxicidad por plomo en el adulto, y es

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 346 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



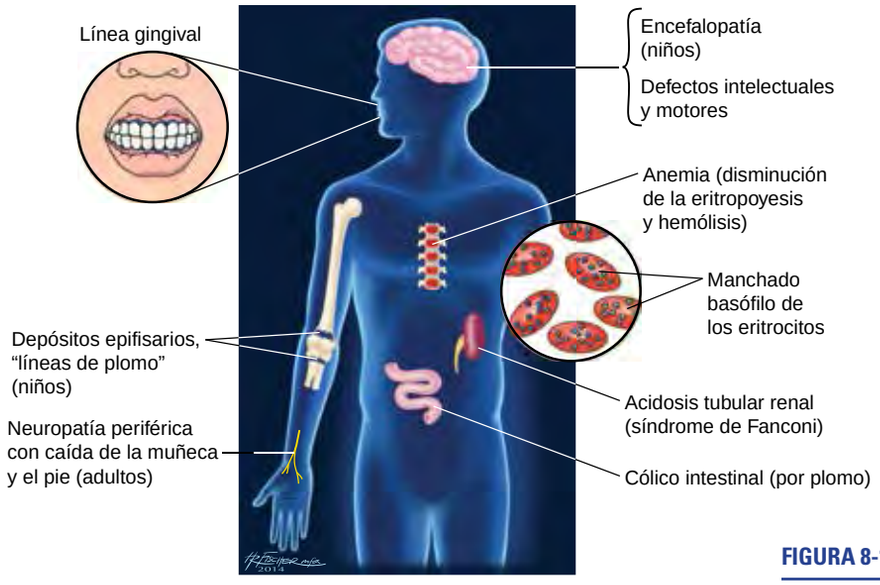



**FIGURA 8-19. Complicaciones de la intoxicación por plomo.**



característico que afecte a los nervios radial y peroneo para desencadenar la caída de la **muñeca** y del **pie,** respectivamente. La neuropatía inducida por plomo quizá sea también la base de los paroxismos de dolor gastrointestinal que se conocen como **cólico por plomo.**

La **nefropatía por plomo** muestra el efecto tóxico del metal sobre las células del túbulo proximal del riñón. La disfunción que deriva de esto se caracteriza por aminoaciduria, glucosuria e hiperfosfaturia (síndrome de Fanconi). Estas alteraciones funcionales se acompañan de la formación de cuerpos de inclusión en los núcleos de las células del túbulo proximal. Tales inclusiones son características de la nefropatía por plomo y están compuestas de un complejo plomo-proteína que contiene más de 100 veces la concentración de plomo de todo el riñón.

La intoxicación por plomo se trata con agentes quelantes como el ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), ya sea solo o combinado con dimercaprol. Tanto las manifestaciones sanguíneas como las renales de la intoxicación por plomo suelen ser reversibles; las anomalías del SNC suelen ser irreversibles.

El diagnóstico de laboratorio se establece al demostrar concentraciones sanguíneas altas de plomo e incremento de la protoporfirina eritrocítica libre. El diagnóstico lo confirman la elevación de la excreción urinaria de ácido δ-aminolevulínico y la disminución de las concentraciones de la deshidratasa del ácido aminolevulínico.

***EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A CONCENTRACIONES BAJAS DE PLOMO:*** a consecuencia de la eliminación del plomo de la gasolina, la mejora de las características de la vivienda, la sustitución del plomo por titanio en las pinturas y el control industrial de las fuentes principales, las concentraciones ambientales de plomo han caído significativamente: las concentraciones sanguíneas en la población general de EE.UU. disminuyeron desde una media de 16 μg/dl en 1976 hasta 1 μg/dl en el año 2000. Se halló que la exposición acumulada al plomo puede cuantificarse con más precisión en el hueso y no en la sangre. Las concentraciones de plomo en el hueso coinciden con mayor precisión con la exposición precedente. Así, se identificó una correlación de las concentraciones altas de plomo en el hueso con la hipertensión en el adulto, mientras que no se ha podido establecer relación entre esta y las concentraciones sanguíneas. La caída drástica de las concentraciones medias de plomo en la sangre se acompañó de una disminución casi total de los casos de mortalidad y encefalopatía relacionados con el plomo en niños. Sin embargo, la exposición a concentraciones bajas de plomo en los niños, si bien no produce síntomas reconocibles, podría disminuir de manera permanente la actividad cognitiva. El umbral seguro de regulación de las concentraciones en sangre de plomo en los niños se ha reducido de manera progresiva, y en la actualidad se piensa que es menor de 10 μg/dl.

Los esfuerzos para reducir el plomo ambiental condujeron a la disminución del porcentaje de niños en EE.UU. con concentraciones sanguíneas de plomo de 10 μg/dl o más, desde el 88 % durante la década de 1970 hasta el 4,4 % en la de 1990. Sin embargo, las concentraciones altas de plomo en la sangre siguen siendo un problema en los niños pobres, sobre todo de regiones urbanas, y se encuentran justificadas las campañas intensivas para atender esta situación.

### Mercurio

El mercurio inorgánico se ha utilizado desde la época prehistórica y se sabe que supone un riesgo laboral por lo menos desde la Edad Media, aunque en años recientes se reconoció que el mercurio orgánico implica un riesgo mayor para la salud humana. Si bien la intoxicación por mercurio aún se presenta en ciertos empleos, existe una inquietud creciente respecto de los riesgos potenciales para la salud que causa la contaminación de muchos ecosistemas tras distintos brotes bien conocidos de intoxicación por metilmercurio. Los episodios que tuvieron difusión más amplia ocurrieron en Japón, el primero en la bahía de Minamata en la década de 1950, y luego en Niigata. En los dos casos, los habitantes desarrollaron intoxicación crónica grave por mercurio orgánico. Esta intoxicación fue consecuencia del consumo de pescado contaminado con mercurio, que había llegado al ambiente a través de las aguas descargadas de una fábrica de fertilizantes y plásticos. Los niños expuestos intraútero mostraban retraso de las metas de desarrollo y reflejos anormales, aunque se estimó que la exposición fetal era de una quinta a una décima parte de la calculada en adultos.

El mercurio que se libera al ambiente puede bioconcentrarse y entrar en la cadena alimenticia. Las bacterias en las bahías y los océanos pueden convertir los compuestos de mercurio inorgánico que derivan de los desechos industriales en mercuriales orgánicos con neurotoxicidad intensa. Estos compuestos se transfieren entonces a través de la cadena alimenticia y finalmente se concentran en los peces predadores de mayor tamaño (p. ej., atún, lucio), que constituyen una parte sustancial de la dieta en muchos países.

Si bien el mercurio inorgánico no se absorbe de manera eficiente en el tubo digestivo, los compuestos mercuriales orgá-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 347 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



nicos se captan con facilidad como consecuencia de su liposolubilidad. Tanto el mercurio inorgánico como el orgánico se concentran de manera preferencial en el riñón, y el metilmercurio también se distribuye en el cerebro. ***El riñón es el blanco principal de toxicidad del mercurio inorgánico, pero los mercuriales orgánicos causan daño cerebral.*** Las afirmaciones de que los conservadores de mercurio que contienen las vacunas provocan autismo u otro tipo de complicaciones neurológicas han demostrado ser falsas.

***NEFROTOXICIDAD:*** durante algún tiempo, el cloruro de mercurio se utilizó ampliamente como antiséptico, y la intoxicación aguda por ese compuesto era mucho más común; el producto se ingería por accidente o con fines de suicidio. En estas circunstancias, la **necrosis tubular proximal** se acompañaba de insuficiencia renal oligúrica. Los diuréticos mercuriales también se prescribían abundantemente en el pasado y la nefrotoxicidad crónica por mercurio no era una complicación rara de su uso a largo plazo. En la actualidad, la nefrotoxicidad crónica por mercurio es casi siempre consecuencia de la exposición crónica de tipo industrial. La proteinuria es común en la nefrotoxicidad crónica por mercurio y puede existir síndrome nefrótico cuando la intoxicación es más grave. Los cambios patológicos corresponden a una glomerulonefritis membranosa con depósitos subepiteliales electrodensos, que sugieren el alojamiento de complejos inmunitarios.

***NEUROTOXICIDAD:*** los efectos neurológicos del mercurio se manifiestan por limitación de los campos visuales, parestesias, ataxia, disartria y pérdida auditiva. En términos patológicos, existe atrofia cerebral y cerebelosa. En la microscopía, el cerebelo muestra atrofia de la capa granulosa, sin pérdida de las células de Purkinje, así como zonas de reblandecimiento esponjoso de la corteza visual y otras regiones corticales.

### Arsénico

Las propiedades tóxicas del arsénico se han reconocido durante siglos. Los compuestos que contienen arsénico se han utilizado con gran frecuencia como insecticidas, herbicidas y conservadores de la madera. Los arsenicales también pueden contaminar el suelo y alcanzar el manto freático, como consecuencia de la existencia de formaciones rocosas de origen natural ricas en arsénico, por la quema de carbón o por el uso de pesticidas arsenicales. Al igual que con el mercurio, existe evidencia de bioacumulación del arsénico a lo largo de la cadena alimenticia.

La intoxicación aguda por arsénico casi siempre deriva de su ingestión accidental u homicida. La muerte ocurre por **toxicidad en el SNC.** La intoxicación crónica por arsénico afecta a muchos sistemas orgánicos. Se caracteriza al inicio por síntomas inespecíficos como malestar general y fatiga. Finalmente, se hace evidente la disfunción gastrointestinal, cardiovascular y sanguínea. Se desarrollan tanto encefalopatía como neuropatía periférica. La última se caracteriza por parestesias, parálisis motoras y neuritis dolorosas. Con bases epidemiológicas, se han atribuido **cánceres cutáneos, de vías respiratorias y de tubo digestivo** a la exposición industrial y agrícola al arsénico. En algunas regiones del mundo, la exposición de los trabajadores al arsénico que contiene el agua de los arrozales se relacionó con cánceres cutáneos. Algunos casos raros de angiosarcomas hepáticos se vincularon con la exposición crónica al arsénico.

### Cadmio

El cadmio se utiliza en cantidades crecientes para la producción de aleaciones, en la fabricación de materiales recargables, para el electroplateado de otros metales (p. ej., partes de automóviles e instrumentos musicales), como material para plastificar y como pigmento. Los humos del óxido de cadmio se liberan durante la soldadura de piezas de acero recubiertas antes con algún anticorrosivo de cadmio. Se acumula en el organismo humano, con una semivida mayor de 20 años, y como se recicla en muy pocas ocasiones, el incremento del uso industrial del metal está provocando inquietud. Las vías principales de exposición para la población general son la ingestión y la inhalación. Los alimentos que derivan de plantas y animales contaminados pueden contribuir al desarrollo de concentraciones sustanciales de cadmio.

La inhalación de cadmio a corto plazo irrita la vía respiratoria, y el edema pulmonar es su consecuencia más peligrosa. Los pulmones y los riñones, así como los sistemas esquelético y vascular en menor grado, son los órganos diana principales de la intoxicación crónica por cadmio. El enfisema ha sido el signo principal en los casos mortales de neumonitis crónica por cadmio. Si bien los efectos del tabaquismo complican la interpretación de algunos de estos estudios, parece que la inhalación de cadmio desencadena cáncer pulmonar. La proteinuria, que es consecuencia de daño tubular más que de tipo glomerular, es el signo más constante en los trabajadores del cadmio que desarrollan lesión renal.

### Cromo

El cromo (Cr) se utiliza extensamente en distintas industrias, entre las que se encuentran la del recubrimiento de metales y algunos tipos de manufactura. Si bien está en un gran número de estados de oxidación, sólo el Cr(III) y el Cr(VI) se utilizan con frecuencia en la industria. La toxicidad suele derivar de su inhalación, y las consecuencias de la exposición dependen de la solubilidad de la sal específica. Si bien se reconoce la intoxicación aguda, es la exposición crónica la que resulta más problemática.

El Cr(VI) genera genotoxicidad intensa. Las personas que inhalan sales de cromo hexavalente crónicamente muestran aumento del riesgo de cáncer pulmonar, y quizá también de otros tumores. Las sales de cromato menos solubles suelen ser carcinógenos pulmonares más potentes, en particular el cromato de zinc.

### Níquel

El níquel es un metal de uso amplio en la electrónica, en la fabricación de monedas, aleaciones de acero y baterías y en el procesamiento de alimentos. La dermatitis («prurito del níquel») es el efecto más frecuente de la exposición al níquel y puede derivar del contacto directo con metales que lo contienen, como las monedas y la joyería de fantasía. La dermatitis es una reacción de sensibilización; el cuerpo reacciona contra las proteínas que se conjugan en el níquel y se forman tras la penetración epidérmica de los iones de este metal. La exposición al níquel, al igual que al arsénico, eleva el riesgo de desarrollar tipos específicos de cáncer. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los trabajadores con exposición laboral a compuestos de níquel muestran aumento de la incidencia de cánceres pulmonar y de las fosas nasales.

### Hierro

La anemia ferropénica es una afección frecuente, en particular en las mujeres premenopáusicas. Las formulaciones orales de hierro contienen sobre todo sulfato ferroso, la forma que absorbe la mucosa gastrointestinal para luego convertirla en la variante trivalente. Se presenta intoxicación aguda por sulfato ferroso por ingestión accidental, en especial en niños de 1-2 años. Incluso dosis tan bajas como de 1-2 g de sulfato ferroso pueden resultar mortales, pero la mayor parte de los casos de defunción ocurre tras la ingestión de 3-10 g. La gastritis hemorrágica y la necrosis hepática aguda son los signos más prominentes de la autopsia.

El consumo dietético crónico de hierro en exceso no desencadena normalmente la acumulación anómala de esta sustancia. Los bantúes de Sudáfrica muestran una incidencia significativa de sobrecarga de hierro, que se atribuye a una dieta muy rica en hierro, que en gran medida deriva de los barriles de ese metal que se utilizan para preparar la cerveza casera. El pH ácido de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 348 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





estas bebidas solubiliza con facilidad el hierro, y su contenido bajo de alcohol permite que se consuman en abundancia. Gran parte del exceso de hierro se acumula en el hígado y existe correlación entre el grado de siderosis y la presencia de cirrosis. También existe incidencia elevada de diabetes y cardiopatía en esta «siderosis bantú».

A pesar de esto, algunos individuos de raza afroamericana muestran un síndrome similar, que en la actualidad se atribuye a una mutación del gen de la ferroportina *(SLC4A1)*, que podría predisponer a ciertas personas con ascendencia africana a la sobrecarga de hierro (v. cap. 20).

#### Cobalto

La inhalación laboral aguda de cobalto ha conducido al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. cap. 18). Además, el consumo excesivo de cobalto en la cerveza que lo contenía para incrementar su capacidad de formación de espuma influyó en el desarrollo de un trastorno degenerativo del músculo cardíaco (cardiomiopatía; v. cap. 17). Cuando el cobalto se retiró de la cerveza, dejaron de comunicarse casos de cardiopatía.

### Elementos radiactivos

Entre los elementos cuyos isótopos radiactivos tienen potencial peligroso se encuentran el radio, el estroncio, el uranio, el plutonio, el torio y el yodo. Su toxicidad crónica guarda relación sobre todo con la carcinogenia inducida por la radiación. Los tumores específicos ponen en evidencia la distribución de cada elemento en el organismo y se analizan en los capítulos que tratan acerca de la patología específica de los órganos.

## El concepto toxinas biológicas engloba a los microorganismos y a sus componentes no viables

Estas toxinas se originan en su mayoría a partir de microbios, algas, plantas, protozoos, artrópodos y mamíferos. Incluyen los organismos completos o sus fragmentos, a la vez que productos particulados o solubles que sintetizan los primeros (p. ej., exotoxinas). Son capaces de causar reacciones adversas por inhalación, ingestión u otro tipo de contacto, y pueden corresponder a efectos infecciosos, de hipersensibilidad o tóxicos por esos materiales. En este apartado se analizan los últimos. Las reacciones infecciosas y de hipersensibilidad por material extraño se estudian en los capítulos 9 y 4, respectivamente, así como en los análisis de los órganos específicos (p. ej., se habla de la neumonitis por hipersensibilidad en el cap. 18).

Los efectos tóxicos de los productos microbianos pueden describirse con más precisión a partir de su toxicidad biológica. El **síndrome tóxico por polvos orgánicos** es una reacción sistémica a la toxicidad directa de muchas toxinas, fundamentalmente micóticas. Consiste en síntomas similares a la gripe (fiebre, malestar general, etc.), muchas veces con algún componente respiratorio (disnea, tos). A diferencia la neumonitis por hipersensibilidad, este síndrome parece derivar de la muerte celular, así como de la reacción inflamatoria aguda que le sigue. Suele relacionarse con toxinas que sintetizan muchos hongos comunes.

Las especies de *Aspergillus, Stachybotrys, Penicillium* y *Fusarium* son las que se ven implicadas con más frecuencia. Estos hongos son en especial abundantes en los edificios dañados por el agua y en los ambientes cálidos y húmedos. Entre sus micotoxinas se encuentran tricotecenos y β-1,3-glucanos, capaces de causar enfermedad por ingestión e inhalación.

Una toxina específica producida por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, denominada **aflatoxina**, es muy hepatotóxica y se reconoce como un hepatocarcinógeno potente. Se reconocen distintas variedades de aflatoxina.

Las endotoxinas bacterianas son lipopolisacáridos que derivan de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas. Es frecuente que se encuentren en complejos con proteínas y fosfolípidos. Las endotoxinas inyectadas se utilizan con fines experimentales para provocar respuestas inflamatorias y febriles que se caracterizan por la activación local o sistémica de los macrófagos. Si se inhalan, estos compuestos provocan respuestas inflamatorias pulmonares profusas, en las que se observa la liberación de mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral α [TNF-α], interleucina 1 [IL-1], y otros), que desencadenan fiebre, neumonitis y edema pulmonar.

El campo de las toxinas biológicas tiene una importancia considerable por su uso potencial como armas para la guerra biológica (v. cap. 9).

# DISFUNCIÓN DE LA REGULACIÓN TÉRMICA

## La hipotermia es la disminución de la temperatura corporal más allá de 35 °C

La hipotermia puede causar lesión sistémica o focal, esta última situación se ejemplifica en el **pie de las trincheras** o el **pie de inmersión.** En los casos de hipotermia localizada de estos tipos, en realidad no existe congelamiento del tejido. En contraste, la **lesión por congelamiento** implica la cristalización del agua de los tejidos.

### Hipotermia generalizada

La hipotermia puede presentarse en distintas situaciones, que incluyen la inmersión en agua fría y la exposición al aire con temperaturas extremadamente bajas, en especial tras el consumo de sustancias que comprometen la termorregulación, como el alcohol, ciertas drogas y medicamentos. Quizá la etiología mejor estudiada de hipotermia sea la inmersión en agua fría. La inmersión aguda en agua de 4-10 °C reduce el flujo sanguíneo central. Si se acopla a la disminución de la temperatura central del organismo y el enfriamiento de la sangre que perfunde el cerebro, provoca confusión mental. La tetania imposibilita la natación. Por otra parte, la intensificación de la descarga vagal desencadena contracciones ventriculares prematuras, arritmias ventriculares e incluso fibrilación.

Con la intención de aumentar la producción de calor, el organismo sumergido responde de inmediato con un aumento de la actividad muscular y el consumo de oxígeno. Sin embargo, las fuentes de energía de que se dispone para generar calentamiento tienen límites. En el transcurso de 30 min, la pérdida de calor excede su producción, como consecuencia de una combinación de la conducción intensa directa de calor a partir de toda la superficie cutánea y la alteración del tono muscular que deriva de la disminución del dióxido de carbono arterial, y el agotamiento. La temperatura central comienza a caer. La vasoconstricción periférica es otra respuesta para la conservación del calor. Además, existe intensificación de la descarga nerviosa simpática, que desencadena aumento de la frecuencia cardíaca y el metabolismo basal, así como tiritona. Cuando la temperatura corporal se aproxima a 35 °C, esta actividad puede ser entre tres y seis veces mayor que la normal. Por debajo de 35 °C, la frecuencia cardíaca y la presión arterial decaen, puesto que la reserva funcional se reduce.

En el enfriamiento prolongado, la diuresis «inducida por frío» causa aumento de la viscosidad de la sangre. Como resultado, el flujo sanguíneo disminuye, y la asociación del oxígeno y la hemoglobina es menos efectiva. El volumen sistólico baja y la resistencia vascular periférica se incrementa como consecuencia directa tanto del «espesamiento» de la sangre como de la pérdida del plasma. El factor inductor de la muerte más relevante es la arritmia cardíaca o el paro cardíaco súbito.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 349 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



Estas observaciones se confirmaron y detallaron, en gran medida por la necesidad de inducir hipotermia en ciertos pacientes que se someten a cirugía a corazón abierto. De hecho, con un control farmacológico cuidadoso, es posible mantener una temperatura corporal baja durante períodos prolongados sin que exista daño secundario.

Si la hipotermia se prolonga, la disminución de la temperatura corporal afecta a la función cerebrovascular. Cuando la temperatura central alcanza 32 °C, la persona desarrolla letargo, apatía y retraimiento. Una respuesta característica es el comportamiento inapropiado, como desvestirse incluso cuando hay frío. Si la temperatura se reduce aún más, sobreviene el «estupor» intermitente y, finalmente, el coma. Si la temperatura corporal baja es de más de 28 °C, el pulso y la respiración se debilitan.

Si bien no existen cambios morfológicos específicos en las personas que mueren por hipotermia, la piel presenta una decoloración rojo-violácea, los pabellones auriculares y las manos se edematizan, y se observan vasoconstricción y vasodilatación irregulares. Se identifican regiones de miocitólisis cardíaca. Los pulmones pueden mostrar edema, a la vez que hemorragia intraalveolar, intrabronquial e intersticial.

### Trastornos térmicos focales

Como se indica en apartados anteriores, la reducción local de la temperatura corporal, en particular de la piel, se vincula con vasoconstricción local. El agua de los tejidos se cristaliza si la circulación sanguínea es insuficiente para contrarrestar la pérdida térmica persistente. Cuando el congelamiento es lento, se forman cristales de hielo dentro de las células del tejido y el espacio intersticial. De manera concomitante, se excluyen los geles ricos en electrólitos. El daño en los orgánulos celulares refleja los cambios drásticos de las concentraciones iónicas en el volumen excluido. A continuación se produce la desnaturalización de las macromoléculas y la rotura física de las membranas celulares por el efecto del hielo. Cuando el congelamiento es rápido se forma una estructura similar a un gel dentro de la célula, que carece de cristaloides de agua. Este sólido de agua limita la extensión de la lesión mecánica y química. El daño celular más relevante se produce al parecer durante el descongelamiento, cuando tiene lugar la rotura mecánica de las estructuras de la membrana, quizá como resultado de la transformación del gel en cristal.

La lesión celular de mayor importancia biológica se observa en la capa endotelial de los capilares y las vénulas, que trastoca la permeabilidad de los vasos pequeños. Esta lesión da origen a la extravasación del plasma, la formación de edema localizado y de lesiones ampollosas, y a una reacción inflamatoria. Mientras que la lesión por congelamiento es consecuencia de la formación de hielo, el pie por inmersión (o pie de las trincheras) se debe a la reducción prolongada de la temperatura hística hasta un punto que no resulta suficiente para la congelación del tejido. Este enfriamiento produce disrupción celular. El daño a las células endoteliales desencadena trombosis local, y los cambios que derivan de la alteración de la permeabilidad son prominentes. La oclusión vascular muchas veces desencadena gangrena.

## Hipertermia significa incremento de la temperatura corporal

Las respuestas hísticas a la hipertermia son semejantes en ciertos sentidos a las que derivan de las lesiones por congelamiento. En ambos casos, la lesión del endotelio vascular causa alteración de la permeabilidad de los vasos, edema y formación de ampollas. El grado de lesión depende de la intensidad de la elevación de la temperatura y de la rapidez con la cual se alcanza. Las pequeñas elevaciones de la temperatura corporal aumentan el metabolismo. Sin embargo, por encima de cierto límite las enzimas se desnaturalizan y otras proteínas se precipitan, al tiempo que se produce licuefacción de las bicapas lipídicas de las membranas celulares.

### Hipertermia sistémica

La hipertermia sistémica o **fiebre** es una elevación de la temperatura central del organismo. Se produce por efecto de *1)* el aumento de la producción de calor; *2)* la disminución de la eliminación del calor a partir del organismo (que muestra una respuesta aberrante del centro termorregulador), o *3)* un trastorno del centro termorregulador mismo. La hipertermia también puede derivar de la conducción de calor hacia el interior del cuerpo a una velocidad mayor de aquella con la que el sistema puede eliminarlo.

Una temperatura corporal superior a 42,5 °C desencadena trastornos funcionales profundos, entre los que se encuentran vasodilatación general, deficiencia de la función cardíaca y anomalías de la respiración. Las funciones aisladas de corazón-pulmón desarrollan insuficiencia casi a la misma temperatura, lo que sugiere una limitación inherente del sistema cardiovascular y quizá de las mismas células miocárdicas. ***En general, las elevaciones de la temperatura sistémica que superan los 41 °C o 4 2°C son incompatibles con la vida.***

Cuando existen respuestas infecciosas e inflamatorias, distintas citocinas, entre las que se encuentran IL-1, IL-6 y TNF-α, interactúan con una región del hipotálamo que se encuentra en el techo del tercer ventrículo, y al parecer restablecen el «termostato» corporal para permitir que exista una temperatura central más alta. Hay también evidencia de que ante los pirógenos poco potentes se encuentre implicada la activación parasimpática.

Pocos son los cambios patológicos definidos, si es que en realidad existen, que se relacionan con la fiebre aislada. Los signos físicos incluyen aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria, vasodilatación periférica y diaforesis, todos los cuales se reconocen como mecanismos para la regulación térmica. El SNC podría responder con irritabilidad, inquietud y (sobre todo en niños) convulsiones. Las elevaciones nocturnas de la temperatura que coinciden con «sudación nocturna» son una característica de la infección granulomatosa pulmonar (en especial, la tuberculosis), y también se observan en los trastornos linfoproliferativos. La elevación prolongada de la temperatura puede provocar deterioro progresivo, en particular por aumento del metabolismo.

La **hipertermia maligna** es un trastorno térmico que se acompaña de un estado hipermetabólico, y con frecuencia de rabdomiólisis (necrosis muscular), que se presenta tras la anestesia en personas susceptibles. Este trastorno autosómico dominante se asocia con por lo menos 70 mutaciones distintas del gen del receptor de la rianodina del retículo sarcoplasmático (RYR1). Una mutación menos frecuente que determina la hipertermia maligna afecta al gen de la subunidad α del canal del calcio tipo L controlado por voltaje (CACNA1S). El daño muscular se debe a la concentración anómalamente alta de calcio que deriva de la liberación acelerada de ese ion a través del canal de liberación mutante. Tras la introducción del tratamiento con dantroleno, que se une al receptor de la rianodina, la mortalidad por hipertermia maligna cayó del 80 % a menos del 10 %.

El **golpe de calor** es una variante de hipertermia que se desarrolla en condiciones en que existen temperaturas ambientales muy elevadas, y en la que no intervienen pirógenos endógenos. Es una manifestación de la existencia de respuestas termorreguladoras de enfriamiento anómalas, y de manera característica afecta a neonatos, lactantes, niños pequeños y ancianos. Es frecuente que el trastorno se relacione con alguna enfermedad subyacente crónica y con el uso de diuréticos, tranquilizantes que podrían alterar el centro termorregulador hipotalámico o medicamentos que inhiban la sudación. Otra variante del golpe de calor se observa en hombres saludables que llevan a cabo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 350 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





un ejercicio extenuante inusual. La acidosis láctica, la hipocalciemia y la rabdomiólisis pueden ser consecuencias graves, y casi una tercera parte de los pacientes que cursan con golpe de calor relacionado con el ejercicio desarrollan insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. El golpe de calor no responde al tratamiento con antipiréticos ordinarios, y sólo el control térmico por medios físicos y la restitución hidroelectrolítica permiten su tratamiento efectivo.

## Quemaduras cutáneas

Las quemaduras cutáneas son la variante más frecuente de hipertermia localizada. Tanto la temperatura alta como la velocidad de cambio de la temperatura son importantes para determinar la respuesta hística. Una temperatura de 50 °C podría soportarse durante 10 min o más sin muerte celular, mientras que una elevación a 70 °C o más durante varios segundos causa necrosis de toda la epidermis.

Las quemaduras cutáneas se clasifican en las de espesor total (antes conocidas como de tercer grado) y de espesor parcial (antes de primer y segundo grado; fig. 8-20).

- Las **quemaduras de espesor total** afectan tanto a la epidermis como a la dermis. En el estudio histológico muestran carbonización y la estructura celular se pierde.

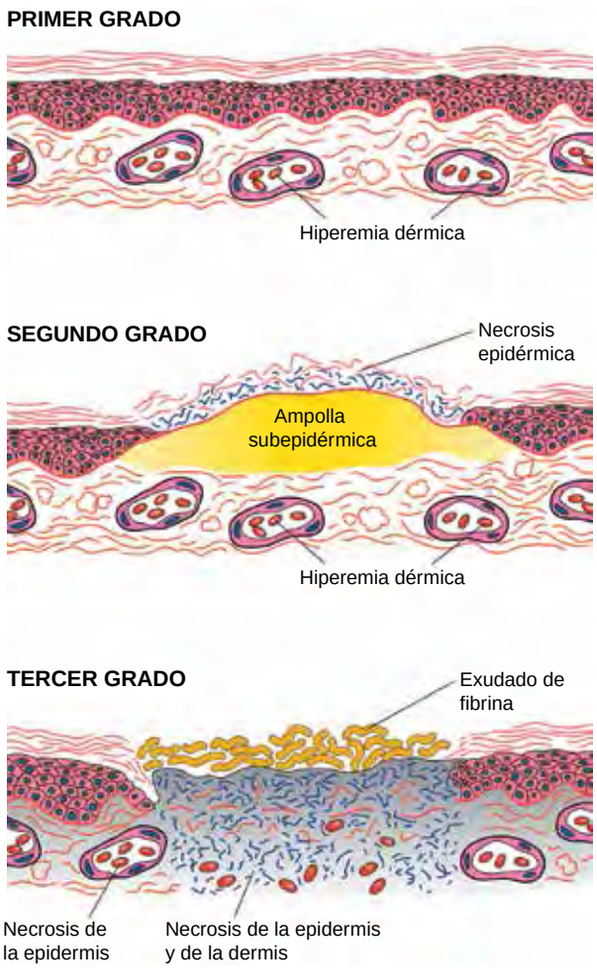



**FIGURA 8-20. Patología de las quemaduras cutáneas.** En una quemadura cutánea de primer grado sólo se aprecia dilatación de los vasos sanguíneos de la dermis. En una quemadura de segundo grado, existe necrosis de la epidermis y edema subepidérmico, que se acumula bajo la epidermis necrótica para constituir una ampolla. En una quemadura de tercer grado tanto la epidermis como la dermis se necrosan.

Entre las funciones más importantes de la piel se encuentran la conservación de los líquidos y la protección contra los agentes infecciosos. No resulta sorprendente de esta forma que cuando la piel sufre un daño intenso su capacidad para desempeñar estas funciones queda comprometida. Uno de los trastornos sistémicos más graves que inducen las quemaduras cutáneas extensas es la pérdida hídrica. Los pacientes con quemaduras de espesor total pueden perder alrededor de 0,3 ml de agua corporal/cm² de área quemada por día. La hemoconcentración que resulta y la perfusión vascular deficiente de la piel y otras vísceras complican la recuperación de estos pacientes. Muchas personas con quemaduras graves, en particular aquéllas con afectación de más del 70% de la superficie corporal con quemaduras de espesor total, presentan shock y necrosis tubular aguda, a la vez que mortalidad muy alta. Los pacientes con quemaduras graves que sobreviven un período suficiente tienen más riesgo de desarrollar infecciones superficiales mortales y sepsis. Incluso los saprofitos normales de la piel pueden causar infección del tejido quemado y determinan otro obstáculo para la cicatrización.

La cicatrización de las quemaduras cutáneas se relaciona con el grado de destrucción hística. Por definición, las quemaduras de espesor parcial leves se relacionan con pérdida celular escasa o nula, y para su cicatrización sólo se requiere la reparación o la restitución de las células endoteliales lesionadas. Las quemaduras más graves de espesor parcial también se resuelven sin dejar cicatriz, puesto que se conservan las células basales de la epidermis, que son fuente para la regeneración de células del epitelio. Las quemaduras de espesor total, en las cuales toda la epidermis se destruye, implican toda una serie independiente de problemas. Si se respetan las faneras, la reepitelización puede derivar de ellas. Al principio, crecen islas de proliferación a partir de los poros de estas glándulas, que coalescen para cubrir la superficie. Las quemaduras más profundas, que destruyen las faneras, hacen que se requiera el injerto de epidermis nueva en el área desbridada para establecer una cubierta funcional. La piel quemada que no se restituye mediante un injerto sana dejando una cicatriz densa. Puesto que este tejido de cicatrización carece de la elasticidad de la piel normal, finalmente pueden generarse contracturas que limiten el movimiento.

## Quemaduras por inhalación

Las personas que quedan atrapadas en edificaciones y vehículos incendiados se exponen al aire y a materiales inflamables aerosolizados que se encuentran a temperaturas muy altas. La inhalación de estos humos nocivos daña o destruye el epitelio de las vías respiratorias, desde la cavidad oral hasta los alvéolos. Si un paciente sobrevive al episodio agudo puede desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda, que puede causar por sí mismo la muerte (v. cap. 18).

## Quemaduras eléctricas

La lesión eléctrica causa daño por *1)* disfunción eléctrica de la conducción cardiovascular y del sistema nervioso, y *2)* conversión de la energía eléctrica en energía calorífica cuando la corriente se enfrenta a la resistencia de los tejidos. ***Puesto que la energía eléctrica tiene el potencial de interrumpir la función del sistema de conducción del corazón, es frecuente que provoque la muerte por fibrilación ventricular.*** La cantidad de corriente que se requiere para producir disfunción de este tipo depende en parte de la vía que sigue dentro del organismo, y la facilidad con la cual penetra la piel. Una persona que de manera inadvertida toca una línea de 120 V en una sala puede sufrir quemaduras de la mano porque la piel que entra en contacto con el alambre muestra una resistencia sustancial al flujo de la corriente eléctrica. Si esa resistencia disminuye, como cuando una persona toca la misma línea de manera inadvertida mientras se

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 351 11/10/16 13:50

booksmedicos.org

**FIGURA 8-21. Quemadura eléctrica de la piel.** La víctima se electrocutó tras tratar de evitar una caída de una escalera, al sostenerse de un cable eléctrico con alto voltaje.

encuentra dentro de una tina de baño, la disminución de la resistencia aumenta la corriente que se conduce y permite el desarrollo de trastornos de la actividad eléctrica cardíaca.

Las quemaduras eléctricas de la piel dependen del voltaje, del área de conducción eléctrica y de la duración del flujo de corriente (fig. 8-21). La corriente con voltaje muy alto quema el tejido y produce una quemadura de tercer grado. Por otra parte, las superficies húmedas amplias que se exponen a un flujo idéntico muestran un cambio menos intenso. Cuando existe exposición a corrientes con voltaje muy elevado, la fuerza puede ser casi «explosiva», en cuyo caso la vaporización del agua del tejido causa daño extenso.

## TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA ALTITUD

La enfermedad relacionada con la altitud es rara, en gran medida porque los alpinistas tienden a aclimatarse antes de escalar altitudes extremas. Sin embargo, existe un límite de altitud más allá del cual la vida humana no puede mantenerse durante períodos prolongados. Las comunidades de los Andes sobreviven en los 4 000-4 300 m. Los habitantes se adaptan a la disminución de la presión y la disponibilidad de oxígeno mediante el desarrollo de hematócritos altos, y tórax en tonel grandes, con aumento del volumen pulmonar. Incluso los que habitan en esas regiones no sobreviven a alturas superiores de 5 500-6 000 m. Las estancias prolongadas a esa altitud desencadenan pérdida de peso, dificultad para dormir y letargo, quizá debido a la desviación de la energía celular para permitir la supervivencia. Por ejemplo, el 70-90 % del oxígeno disponible a 6 000 m se utiliza únicamente para permitir el esfuerzo inspiratorio.

Las modificaciones a que dan lugar las grandes altitudes se relacionan con la disminución de la presión atmosférica y la disminución secundaria de la disponibilidad de oxígeno. A diferencia de lo que ocurre al nivel del mar, donde la actividad no altera la saturación de oxígeno, la actividad física a estas altitudes provoca disminución de la presión parcial del oxígeno arterial. En el nivel del mar, el gasto cardíaco limita el ejercicio; a grandes altitudes, la capacidad de difusión pulmonar de oxígeno parece ser el determinante.

La adaptación a la hipoxia crónica de la gran altitud trae consigo una disminución del impulso ventilatorio. Las personas adaptadas muestran aumento de *1)* los capilares por unidad de volumen de cerebro, músculo y miocardio; *2)* la mioglobina hística; *3)* el número de mitocondrias por célula, y *4)* el hematócrito. El incremento de las concentraciones eritrocíticas de 2′,3′-difosfoglicerato, que facilita la entrega de oxígeno a los tejidos, se presenta en pocas horas, pero se requieren meses para el desarrollo de policitemia. Algunos de los efectos menores de las grandes altitudes son el edema sistémico, las hemorragias retinianas y la flatulencia. Los trastornos más graves que no resultan mortales son el mal de montaña agudo y el crónico, así como el deterioro por gran altitud. Es posible que les sigan el **edema pulmonar por altitud elevada** y la **encefalopatía por altitud elevada,** con consecuencias mortales.

- **Edema sistémico por altitud elevada:** esta enfermedad deriva de los incrementos asintomáticos de la permeabilidad vascular, en particular en manos, cara y pies, y es más frecuente a altitudes superiores a los 3 000 m. Sólo se hace evidente por el incremento de peso; al retornar a una altitud menor, la diuresis hace que el edema desaparezca. Este trastorno puede ser en parte un reflejo de las respuestas de las células endoteliales a la hipoxia y es dos veces más común en las mujeres que en los hombres. Se ha utilizado un bloqueador de los canales del calcio para su tratamiento.
- **Hemorragia retiniana por altitud elevada:** un análisis crítico realizado mediante exploración funduscópica reveló que del 30-60 % de los individuos que duermen a altitudes superiores a 5 000 m presentan hemorragia retiniana. El efecto inicial incluye la ingurgitación y el incremento de la tortuosidad de la vasculatura retiniana. También se observan hiperemia de la papila óptica y hemorragias en llama múltiples a continuación. Estos cambios son reversibles.
- **Flatulencia por altitud elevada:** los cambios de la presión externa y la producción de gas intestinal permiten la expansión de los contenidos de la luz intestinal y dan lugar a un incremento de la flatulencia en altitudes superiores a 3 500 m. Estos cambios no se relacionan con trastorno médico alguno.
- **Mal de montaña agudo:** esta enfermedad rara vez ocurre por debajo de los 2 500 m, pero afecta en algún grado a casi cualquier persona que se encuentra en los 3 000-3 600 m. El cuadro clínico inicial incluye cefalea, laxitud, anorexia, debilidad y dificultad para dormir. La fisiopatología subyacente guarda relación parcial con la hipoxia y los desplazamientos de líquido plasmático hacia el espacio intersticial. La adaptación que ocurre mediante el aumento de la frecuencia respiratoria permite cierta mejoría. Existe indicación para el descenso a altitudes menores. La exacerbación crónica o subaguda de este trastorno también es posible, muchas veces a altitudes menores, y los síntomas pueden ser graves. La profilaxis con acetazolamida (un inhibidor de la anhidrasa carbónica) o dexametasona tiene buenos resultados en el mal de montaña agudo.
- **Deterioro por altitud elevada:** por lo general a una gran altura (5 500 m o más), el deterioro por altitud elevada se manifiesta por disminución de la actividad física y mental. La combinación de hipoxia crónica, consumo inadecuado de líquidos, nutrición insuficiente, disminución del volumen plasmático y hemoconcentración constituyen factores agravantes.
- **Edema pulmonar y edema cerebral por altitud elevada:** los problemas graves por altitud elevada, entre los que se encuentran el edema pulmonar y el edema cerebral, pueden desencadenarse con el ascenso rápido a alturas mayores de 2 500 m, en especial en personas susceptibles que muestran dificultad para dormir a gran altitud. Se presentan taquicardia, sobrecarga del ventrículo derecho y disminución intensa de la presión arterial de oxígeno, sin cambios del pH o retención de dióxido de carbono. En la radiografía se aprecia un característico infiltrado pulmonar en parches. La hipertensión pulmonar es común en los pacientes con edema pulmonar de las grandes altitudes. La vasoconstricción hipóxica y la trombosis intravascular se proponen como las causas de la hipertensión pulmonar. Finalmente, el gasto

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 352 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





cardíaco disminuye y la presión arterial sistémica cae. Las arteriolas precapilares se dilatan, lo que aumenta la presión en el lecho capilar y causa edema intersticial y alveolar. Los signos en la autopsia incluyen edema pulmonar confluente intenso, exudados proteináceos alveolares y formación de membranas hialinas. Se ha detectado obstrucción capilar por trombos. Es frecuente el signo de dilatación cardíaca y el aumento del diámetro de las arterias pulmonares.

- **Encefalopatía por altitud elevada** se caracteriza por confusión, estupor y coma. La autopsia revela edema cerebral y congestión vascular. Un mecanismo propuesto la vincula con hipoxia cerebral intensa, que genera inhibición de la bomba del sodio y edema intracelular secundario.

## LESIONES FÍSICAS

El efecto del traumatismo mecánico guarda relación con *1)* la fuerza que se transmite hacia el tejido; *2)* la velocidad a la cual ocurre la transferencia; *3)* el área de superficie a la cual se transfiere la fuerza, y *4)* la región del cuerpo que se encuentra implicada. La compresión del tejido adyacente a la fuerza transmitida determina en parte este efecto. Sin embargo, la transmisión de la energía que se absorbe puede provocar alteraciones en cualquier zona del organismo. Los golpes que se producen sobre una víscera hueca pueden romper el órgano por efecto de la compresión del líquido o el gas que contiene; los órganos que se ubican bajo la piel, como el hígado, pueden romperse con facilidad. Un impacto directo sobre el corazón puede incluso trastornar sus sistemas eléctricos. Sin embargo, un golpe sobre una masa muscular grande, como el muslo o el brazo con frecuencia causan menos daño que un golpe directo sobre un hueso con protección deficiente, como la cara anterior de la tibia. Por otra parte, la distribución de la fuerza es importante.

### Una contusión es una lesión mecánica localizada con hemorragia focal

Una fuerza con energía suficiente es capaz de romper los capilares y las vénulas dentro de un órgano únicamente con medios físicos. La consecuencia puede ser tan limitada que el único cambio histológico sea una hemorragia en los espacios hísticos periféricos al compartimento vascular. Una acumulación extravascular ligera de sangre en el tejido se denomina **hematoma.** Al inicio, la sangre desoxigenada confiere al área una coloración azul o azul negruzca, como en el clásico «ojo morado». Los macrófagos ingieren los eritrocitos y transforman su hemoglobina en bilirrubina, de manera que el color pasa de ser azul a amarillo. Tanto la retirada del pigmento por los macrófagos como el metabolismo adicional de la bilirrubina hacen que el color amarillo se transforme en amarillo verdoso y luego desaparezca.

### Una abrasión es un defecto cutáneo que deriva de roces o rasguños

La fuerza disruptiva puede generar un portal de entrada para los microorganismos. El impacto del agente y su configuración se imprimen con frecuencia en estas heridas y son de especial interés para el médico forense.

### Una laceración es una abertura o un desgarro en la piel

Las laceraciones derivan de un impacto más intenso que el que produce una abrasión, y suelen derivar de un desplazamiento unidireccional. Cuando presenta trituración de los bordes, la herida se denomina laceración con abrasión.

### Las heridas son roturas mecánicas de la integridad hística

Una incisión es una división deliberada de la piel, que se logra mediante su corte con un instrumento (p. ej., un bisturí). Las incisiones presentan bordes bien definidos y, algo importante, no respetan tejido alguno en toda su profundidad. Las **heridas penetrantes profundas** que producen los proyectiles de alta velocidad, como las balas, son dañinas con frecuencia, puesto que la energía del misil al tiempo que pasa a través del organismo puede liberarse en sitios distantes al de la entrada. Las balas, al rotar, producen una herida de entrada bien definida, y por lo general redonda (fig. 8-22). A pesar de esto, una vez que el proyectil entra en el tejido puede fragmentarse, chocar o incluso explotar, lo que genera un daño hístico considerable y origina una herida de salida grande y lacerada.

## LUZ ULTRAVIOLETA

La luz ultravioleta (UV; 100-400 nm), una parte del gran espectro de radiación electromagnética que emite el sol, genera efectos distintos en el organismo humano. Puede dañar el ADN y es la causa principal de cáncer cutáneo (v. cap. 5).

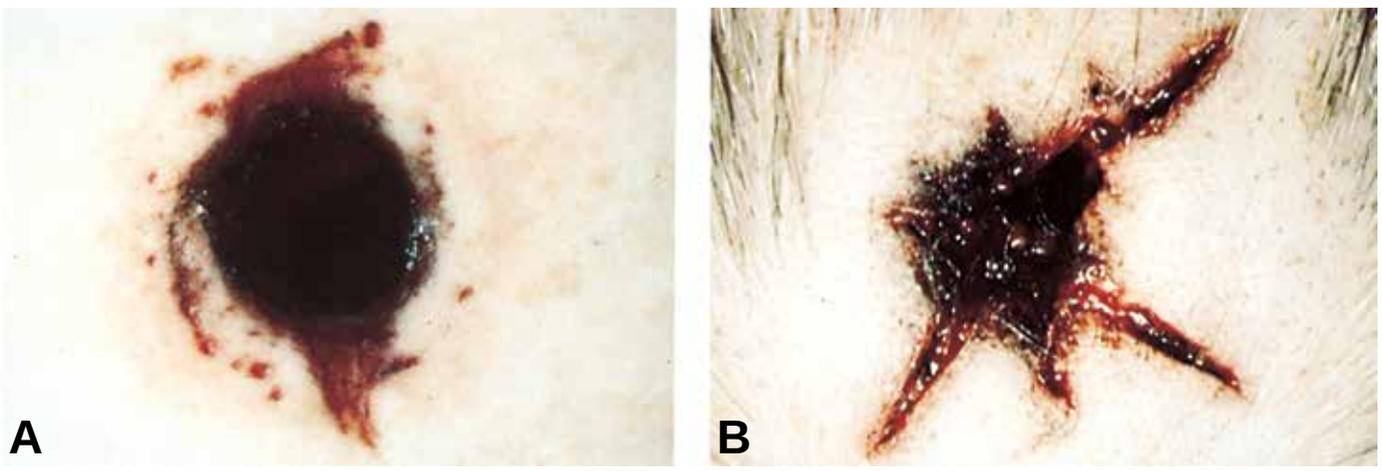



**FIGURA 8-22. Heridas por arma de fuego. A.** Heridas por arma de fuego. **B.** El orificio de salida es irregular, con laceraciones estrelladas características.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 353 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



Los fotorreceptores cutáneos también absorben la radiación UV, fenómeno tras el cual es posible que se liberen sustancias que inhiben la inmunidad mediada por células. La consecuencia podría ser la modulación de las funciones inmunitarias tanto locales como sistémicas. Pruebas recientes sugieren un efecto beneficioso de la luz UV sobre la intensidad de algunos trastornos autoinmunitarios, como la esclerosis múltiple. La exposición a la radiación UV también estimula la producción endógena de vitamina D en la piel (v. a continuación). Las longitudes de onda de luz UV de 270-300 nm, denominadas UVB, desencadenan la producción de un precursor de la vitamina D a partir de un derivado del colesterol.

## RADIACIÓN

Es posible definir la radiación únicamente como la emisión de energía a partir de un organismo, su transmisión a través de un medio interpuesto y su absorción por otro organismo. Según esta definición, la radiación hace referencia a todo el espectro electromagnético y a ciertas partículas cargadas que emiten los elementos radiactivos. Las partículas α y β de elementos como el tritio ($^{3}H$) y el carbono 14 ($^{14}C$) tienen una enorme utilidad científica e implican poco peligro para el humano. La radiación de alta energía, en forma de rayos gamma o X, interviene en la mayor parte de los efectos biológicos que se analizan en este apartado. No es el objetivo estudiar los efectos de la radiación ultravioleta en este punto; se discuten en los capítulos 5 y 28.

La radiación se cuantifica con distintas unidades:

- Un **roentgen** es una medida de la emisión de la energía radiante que deriva de una fuente. Esta unidad hace referencia a la cantidad de ionización que se produce en el aire.
- Un **rad** cuantifica la absorción de energía radiante, que desde la perspectiva biológica constituye un parámetro más importante. Un rad define la energía, que se expresa en ergios, que absorbe un tejido. Equivale a 100 ergios por gramo de tejido.
- Un **gray** (Gy) corresponde a 100 rads (1 julio/kg de tejido) y un centigray (cGy) es equivalente a 1 rad.
- El **rem** se introdujo para describir el efecto biológico que produce 1 rad de radiación de energía alta, puesto que las partículas de energía baja generan más daño biológico que los rayos gamma o los X.
- Un **sievert** (Sv) es la dosis en gray multiplicada por un factor Q de calidad apropiada, de tal manera que 1 Sv de radiación es casi equivalente a 1 Gy de rayos gamma en términos de efectividad biológica.

Para los objetivos de esta discusión sobre las enfermedades que causa la radiación, el rad, el gray, el rem y el sievert se consideran comparables.

**FISIOPATOLOGÍA:** en el plano celular, la radiación ejerce en esencia dos efectos: *1)* un efecto somático, que se relaciona con la eliminación aguda de la célula, y *2)* un daño genético. Se piensa que la muerte celular inducida por radiación deriva de los efectos agudos de la radiólisis del agua (v. cap. 1). La producción de especies activadas de oxígeno puede inducir peroxidación lipídica, lesión de la membrana y quizá una interacción con macromoléculas celulares. El daño genético a la célula que deriva de manera indirecta de una reacción del ADN con los radicales de oxígeno se expresa ya sea como alguna mutación o una incapacidad reproductora. Tanto la mutación como la incapacidad reproductora pueden provocar la muerte celular tardía, y se achaca a la primera el desarrollo de las neoplasias secundarias a la radiación.

Los distintos tejidos muestran diferencias de sensibilidad a la radiación. La vulnerabilidad de un tejido al daño que causa la radiación depende de su velocidad de proliferación, que a su vez se correlaciona con el período de vida natural de sus células constitutivas. Por ejemplo, el intestino y la médula ósea hematopoyética son mucho más vulnerables que tejidos como el hueso y el cerebro. El daño al ADN en una célula de vida prolongada que no se encuentra en proliferación no altera necesariamente su función o viabilidad, toda vez que sus funciones reproductoras y metabólicas suponen propiedades independientes. En contraste, las células de vida corta en proliferación, como las células de las criptas intestinales o los precursores hematopoyéticos, deben sustituirse con rapidez mediante la división de células precursoras. Si el daño al ADN inducido por radiación impide la mitosis de esas células, los elementos maduros no se reemplazan y el tejido ya no puede desempeñar su función.

Es importante distinguir entre la irradiación de cuerpo entero y la localizada. Excepto en circunstancias inusuales, como en el caso de la irradiación con dosis alta que precede al trasplante de la médula ósea, los grados significativos de irradiación corporal total sólo son consecuencia de accidentes industriales o de explosiones de armamento nuclear. En contraste, la radiación localizada es un producto colateral inevitable de cualquier procedimiento de radiología diagnóstica y es el resultado que se pretende con la radioterapia. La muerte rápida de las células somáticas se presenta sólo cuando las dosis de radiación son extremadamente altas y exceden con mucho los 10 Gy. Su morfología es indistinguible de la necrosis coagulativa que deriva de otras causas (v. cap. 1). En contraste, el daño irreversible a la capacidad de multiplicación de las células se produce con dosis mucho menores, quizá incluso de 50 cGy.

### La irradiación corporal total daña muchos órganos

Por fortuna, han existido pocos casos de enfermedad humana causada por irradiación corporal total, y la mayor parte de la información que existe deriva de estudios realizados en supervivientes japoneses de la bomba atómica. En la actualidad se dispone de más datos a partir del estudio de los supervivientes de una muestra mucho más pequeña de personas expuestas al accidente de la planta de energía nuclear de Chernobil, ocurrido en Ucrania en 1986.

Puesto que en la irradiación corporal total se transmiten dosis comparables de energía radiante a todos los órganos, el desarrollo de distintos síndromes agudos por radiación es un reflejo de la vulnerabilidad variable de los tejidos diana (fig. 8-23).

- **300 cGy:** con esta dosis se desarrolla un síndrome que se caracteriza por **insuficiencia hematopoyética** en el transcurso de dos semanas. Tras la depleción inicial de linfocitos circulantes, la disminución progresiva de los elementos formes de la sangre desencadena finalmente hemorragia, anemia e infección. Esto último constituye con frecuencia la causa de la muerte.
- **10 Gy:** cuando la dosis se acerca a esta cifra, la causa principal de muerte guarda relación con el **aparato digestivo.** Si bien los síntomas gastrointestinales se producen con cualquier valor del intervalo de dosificación en la exposición corporal total, cuando los niveles de exposición son más altos todo el epitelio del tubo digestivo se destruye en el transcurso de 3 días (es decir, el período de vida normal de las células de las vellosidades y las criptas). La consecuencia es que la homeostasis hídrica en el intestino se altera, y le siguen diarrea y deshidratación intensas. Por otra parte, se interrumpe la barrera epitelial para las bacterias intestinales; los microorganismos entéricos producen invasión y se dise-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 354 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





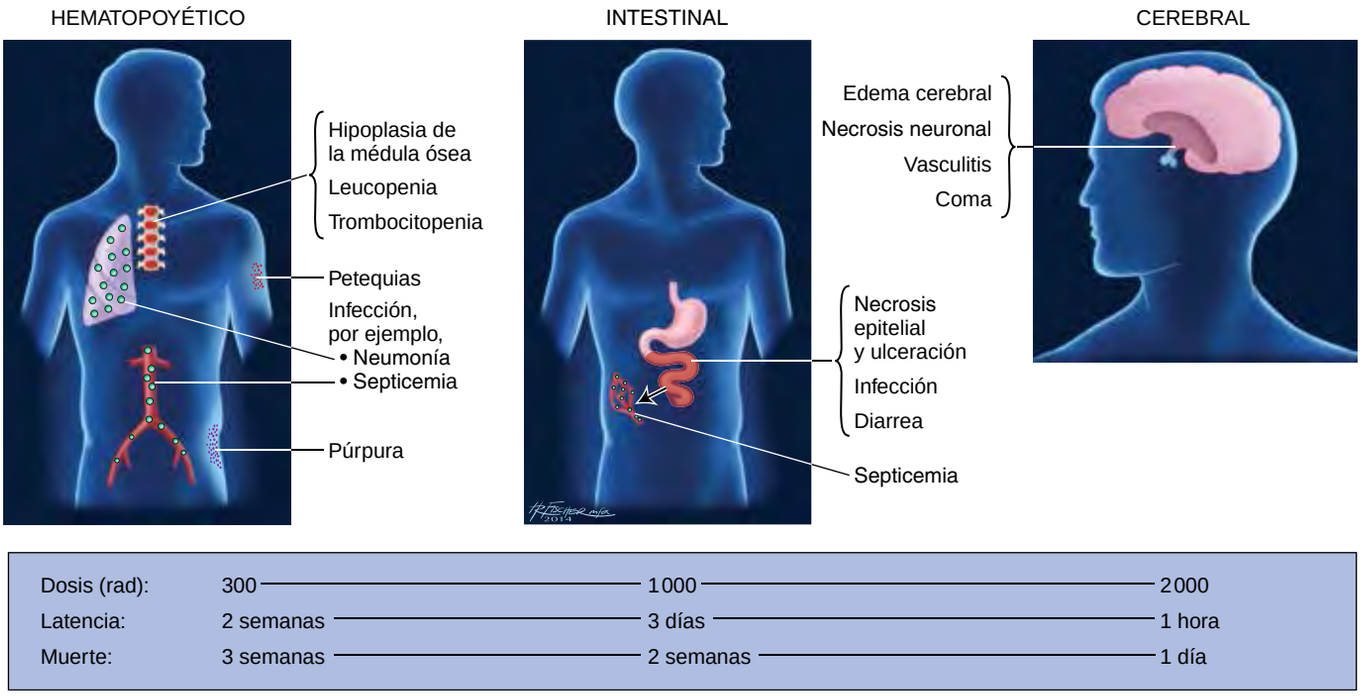



**FIGURA 8-23. Síndromes por irradiación aguda.** Con una dosis aproximada de 300 rads de radiación de cuerpo entero, se desarrolla en el transcurso de dos semanas un síndrome que se caracteriza por insuficiencia hematopoyética. En torno a los 1 000 rads se observa un síndrome gastrointestinal con latencia de tan sólo tres días. Con dosis de 2 000 rads o más, aparece un cuadro neurológico central en el transcurso de 1 h, al que sigue con rapidez la muerte.

minan por todo el organismo. La septicemia y el shock provocan la muerte a la víctima.

- **20 Gy:** cuando las dosis corporales totales son de 20 Gy y superiores, el daño al SNC produce la muerte en el transcurso de algunas horas. En la mayor parte de los casos predominan el edema cerebral y la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica, como consecuencia de la lesión endotelial. Con dosis extremas, es posible esperar necrosis neuronal por radiación. A continuación se presentan convulsiones, coma y muerte.

***EFECTOS EN EL FETO:*** los efectos de la irradiación corporal total en el feto humano se documentaron en distintos estudios realizados en supervivientes de la bomba nuclear de Hiroshima. Las mujeres embarazadas expuestas a 25 cGy o más tuvieron neonatos con reducción de la circunferencia cefálica, disminución del crecimiento general y retraso mental.

En estudios sobre la condición clínica de los niños expuestos a dosis terapéuticas de radiación entre las semanas 3 y 20 de la gestación, se observaron retraso del crecimiento y microcefalia. Otros efectos de la irradiación intraútero incluyen hidrocefalia, microftalmía, coriorretinitis, amaurosis, espina bífida, paladar hendido, pie equino varo aducto y anomalías genitales. Los datos obtenidos de estudios experimentales y en humanos sugieren manifiestamente que las malformaciones congénitas principales tienen poca probabilidad de producirse con dosis inferiores a 20 cGy después del día 14 del embarazo. Sin embargo, las dosis menores podrían causar efectos más sutiles, como disminución de la capacidad intelectual. ***Como protección contra ese riesgo, la dosis máxima permisible establecida de radiación para el feto por exposición de la madre embarazada es mucho más baja que la dosis teratógena reconocida.***

***EFECTOS GENÉTICOS:*** la mayor parte de la información sobre la cual se basan las predicciones sobre los efectos genéticos en el humano deriva de datos experimentales y análisis realizados en supervivientes de explosiones nucleares. ***Tras el seguimiento a largo plazo, los supervivientes de las detonaciones nucleares en Hiroshima y Nagasaki no presentaron pruebas de daño genético ya fuera a modo de anomalías congénitas o trastornos hereditarios en hijos sucesivos o sus descendientes.*** En animales experimentales, el riesgo de mutación inducida por 1 cGy es casi del 0,5-5 % del riesgo de presentar una mutación espontánea (se calcula que el riesgo de que exista una mutación espontánea en el humano se observa en el 10 % de los nacidos vivos). En consecuencia, se requiere una radiación de 20-200 cGy para duplicar la tasa de mutación espontánea. Así pues, el riesgo de daño genético por radiación a generaciones sucesivas parece ser bajo.

***ENVEJECIMIENTO:*** no existe hasta el momento evidencia de que la exposición a la radiación provoque el envejecimiento prematuro. Un estudio sobre mortalidad en los supervivientes de las explosiones nucleares en Japón no reveló ningún exceso de mortalidad, excepto por la atribuible a las neoplasias. Tampoco existe prueba alguna de que tenga lugar una aceleración de las enfermedades entre los supervivientes de algún grupo de edad.

## La lesión localizada por radiación complica la radioterapia antineoplásica

En el curso de la terapia con radiación contra las neoplasias malignas, resulta inevitable la radiación de cierta cantidad de tejido normal. Si bien casi cualquier órgano puede dañarse por la radiación, la piel, los pulmones, el corazón, los riñones, la vejiga y el intestino son susceptibles y difíciles de proteger (fig. 8-24). Está claro que el daño localizado en la médula ósea tiene pocas consecuencias funcionales, debido a la inmensa capacidad de reserva del sistema hematopoyético.

**PATOLOGÍA:** el daño persistente en el tejido expuesto a la radiación puede atribuirse a *1)* el compromiso de la vasculatura, y *2)* una reacción fibrótica de reparación ante la necrosis aguda y la isquemia crónica. La lesión hística causada por radiación afecta de manera predominante a las arterias pequeñas y a las arteriolas. Las células

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 355 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



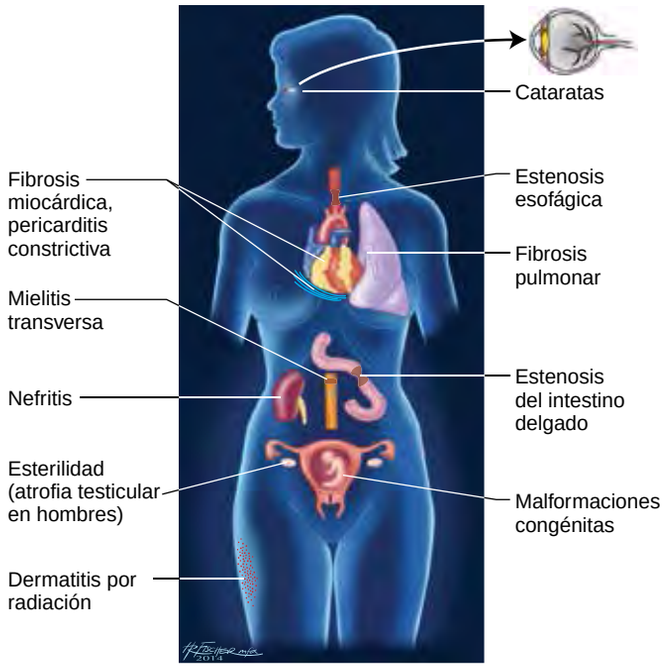



**FIGURA 8-24. Complicaciones no neoplásicas de la radiación.**

endoteliales son los elementos más sensibles en los vasos sanguíneos, y a corto plazo muestran edema y necrosis. Con el paso del tiempo, las paredes vasculares aumentan de tamaño por la proliferación de las células endoteliales, así como por el depósito de colágeno y otros elementos de tejido conjuntivo bajo la íntima. Una vacuolación impactante de las células de la íntima, las denominadas células espumosas, es característica. La fragmentación de la lámina elástica interna, la pérdida de las células de músculo liso, la cicatrización de la media y la fibrosis de la adventicia se observan en las arterias pequeñas. Son comunes los fibroblastos extraños con núcleos hipercromáticos grandes, y quizá demuestren el daño provocado por la radiación al ADN.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la necrosis aguda por radiación se manifiesta por trastornos como **la neumonitis, la cistitis y la dermatitis por radiación y la diarrea secundaria a enteritis.** La enfermedad crónica se caracteriza por **fibrosis intersticial** cardíaca y pulmonar, **estenosis** esofágica y del intestino delgado, así como **pericarditis constrictiva.** La **nefritis crónica por radiación,** que se parece a la nefroesclerosis maligna, es predominantemente una vasculopatía que conduce a la hipertensión grave y a la insuficiencia renal progresiva.

Puesto que la radioterapia atraviesa inevitablemente la piel, es frecuente que cause **dermatitis por radiación.** El daño inicial se comprueba por la dilatación de los vasos sanguíneos, que se reconoce por el **eritema.** A continuación puede sobrevenir necrosis cutánea y prevalecer a manera de **úlceras indoloras** que no cicatrizan, porque el epitelio es incapaz de regenerarse. La cicatrización anómala de las heridas en los tejidos irradiados podría implicar problemas graves para los cirujanos que intervienen esas regiones. Con frecuencia las **heridas con cicatrización deficiente o dehiscencia,** o bien las **úlceras persistentes,** hacen necesarios los injertos cutáneos de espesor total. La **dermatitis crónica por radiación** deriva de la reparación y la revascularización de la piel, y se caracteriza por atrofia, hiperqueratosis, telangiectasias e hiperpigmentación (fig. 8-25).

Las **gónadas,** tanto testículos como ovarios, son similares a otros tejidos en su dependencia del reciclaje continuo de las células, y muestran radiosensibilidad extrema. La inhibición aguda de la mitosis en el testículo da lugar a la necrosis de los blastocitos germinales, las espermatogonias. La combinación de lesión vascular causada por radiación y daño directo a las células germinales desencadena atrofia progresiva de los túbulos seminíferos, fibrosis peritubular y pérdida de la función reproductora. Las células intersticiales y de Sertoli no se multiplican con la misma rapidez, de manera que sobreviven y mantienen una producción hormonal normal. Se observa una lesión comparable en el ovario irradiado; los folículos se ven afectados por la atresia y el órgano finalmente se vuelve fibroso y atrófico.

Pueden producirse **cataratas** (opacidades del cristalino) si el ojo se ubica en el trayecto del rayo que emite la radiación. La **mielitis transversa** y la paraplejía se producen cuando la médula espinal se irradia de manera inevitable durante el tratamiento de ciertos tumores torácicos o abdominales. El **daño vascular en la médula espinal** puede traer consigo isquemia localizada.

## Las dosis altas de radiación provocan cáncer

Las pruebas de que la radiación puede desencadenar cáncer son indiscutibles y derivan de muchas fuentes (fig. 8-26). En los primeros años del s. xx, los científicos y los radiólogos probaban su equipo de rayos X colocando sus manos en el trayecto del rayo. El resultado es que desarrollaban carcinoma de células basales y escamosas en la piel expuesta. Además, los primeros instrumentos no se protegían de manera apropiada y los riesgos relacionados con la radioscopia no se apreciaban. Los radiólogos de la época sufrían una incidencia inusualmente elevada de leucemia. Esta situación se corrigió con el uso de equipos modernos de protección.

Entre los trabajadores que pintaban relojes de pulsera con material que contenía radio para crear esferas luminosas, tuvo lugar una exposición laboral inusual a la radiación. Estos trabajadores tenían el hábito de lamer sus pinceles de pintura para

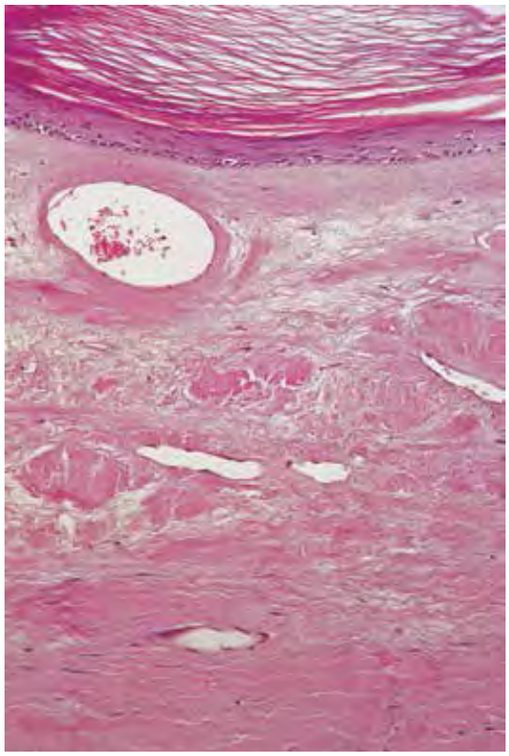


**FIGURA 8-25. Dermatitis crónica por radiación.** La epidermis presenta atrofia. La dermis muestra fibrosis densa y sus vasos sanguíneos superficiales están dilatados.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 356 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





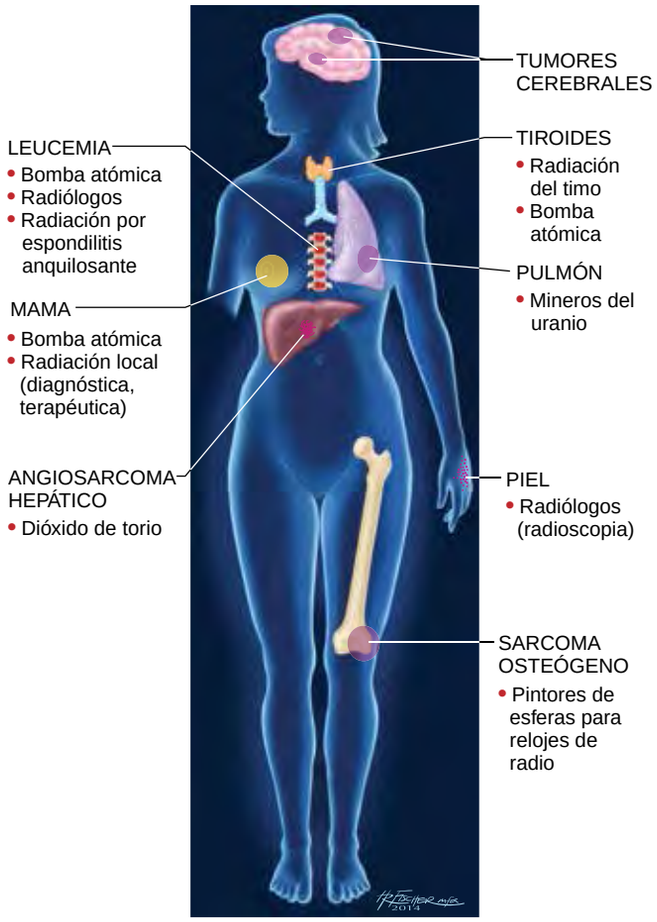



**FIGURA 8-26. Cánceres secundarios a radiación.**

moldear la punta, lo que propiciaba la ingestión del radio. Puesto que el organismo dispone del radio de la misma manera que el calcio, este se alojaba acto seguido en sus huesos, de manera que se encontraban expuestos a un isótopo de vida prolongada que persistía en sus huesos por tiempo indefinido. Estos individuos experimentaron una incidencia alta de cáncer óseo y de los senos paranasales. Otro ejemplo de exposición laboral a un elemento radiactivo corresponde a la alta tasa de cáncer pulmonar en mineros de uranio que inhalaban polvo radiactivo. La mayoría de estos trabajadores también fumaban, y las pruebas sugieren especialmente una sinergia para la carcinogenia pulmonar.

El **yodo** se concentra en la tiroides. Si los isótopos de yodo radiactivo se inhalan o ingieren, la glándula experimenta una exposición concentrada muy intensa a la radiactividad. Un incremento explosivo en la incidencia de cáncer tiroideo entre niños que vivían en regiones geográficas contaminadas por la catástrofe nuclear de Chernobil, sucedida en Ucrania en 1986, se vinculó con la liberación de isótopos de yodo radiactivo en ese incidente.

El riesgo de **tumores sólidos**, en especial cáncer mamario, es particularmente elevado en mujeres adultas que recibieron radiación torácica para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin durante la niñez. Los supervivientes a largo plazo de la enfermedad de Hodgkin infantil que recibieron radioterapia presentan un aumento de casi 20 veces del riesgo de desarrollar una segunda neoplasia por efecto de la radiación. Otro ejemplo de cáncer yatrógeno proviene de Gran Bretaña y surgió del uso generalizado de irradiación en dosis bajas para el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Esos pacientes desarrollaron posteriormente con gran frecuencia anemia aplásica, leucemia mielógena y otros tumores. Se encontró elevación de la incidencia de tumores cerebrales en personas que habían recibido irradiación craneal para el tratamiento de la infección por tiña de la cabeza durante la niñez. El dióxido de torio, un material que ingieren con gran avidez las células fagocíticas, se utilizó hace algunas décadas para el diagnóstico de imagen con radionúclidos. La persistencia a largo plazo del radioisótopo en el hígado provocó el desarrollo de angiosarcomas hepáticos.

Los supervivientes de las explosiones de bombas nucleares en Japón sufrieron distintos cánceres. Mostraron un aumento de 10 puntos en la incidencia de leucemia, que alcanzaba su máximo de 5-10 años después de la exposición, y luego descendía hasta las cifras originales. Dos terceras partes fueron casos de leucemia aguda; el resto correspondió a leucemia mielógena crónica. La leucemia linfocítica crónica, un trastorno infrecuente en Japón, no mostró aumento de la incidencia. El riesgo de mieloma múltiple se multiplicó por cinco, y existió un ligero aumento de la incidencia de linfoma. La frecuencia con que se presentaban los tumores sólidos, aunque no tan alta como la propia de la leucemia, mostró una elevación clara para los de mama, pulmón, tiroides, tubo digestivo y vías urinarias. El desarrollo de tumores malignos, entre los que se cuenta la leucemia, mostró una relación dosis-respuesta.

***RADIACIÓN DE GRADO BAJO Y CÁNCER:*** los datos disponibles en la actualidad a partir de los estudios de inducción de cáncer en animales, daño cromosómico en cultivos de células humanas, transformación maligna de células de mamífero *in vitro* y poblaciones expuestas a radiación demuestran que los cálculos de riesgo con dosis de radiación bajas generan cifras muy pequeñas. Los datos no muestran que el riesgo de cáncer por radiación de grado bajo sea nulo. Existe inquietud por la relación de la radiación gamma con un aumento del cáncer con dosis de 5-10 cGy. Si bien el daño al ADN parece ser proporcional a la dosis de radiación gamma, existen considerables dudas en cuanto al grado en el cual los mecanismos de reparación del ADN podrían proteger contra dosis de radiación o tasas de dosificación bajas.

***RADÓN:*** el hallazgo de que algunas viviendas en EE.UU. se encuentran contaminadas con radón causó una preocupación pública considerable. El radón es un gas noble radiactivo que se forma a partir de la degradación del uranio 238 ($^{238}U$), que se encuentra en el suelo y en las formaciones rocosas. En sí mismo, el radón es inerte. La inquietud en cuanto a los riesgos ambientales relacionados con el radón se enfocan en sus productos de degradación radiactiva, que se denominan hijos del radón. Entre estos se encuentran los isótopos radiactivos del bismuto, el plomo y el polonio, que tienen actividad química y se unen a las partículas y los tejidos pulmonares. La semivida del isótopo de emisión α, $^{218}Po$, es de 103 años.

Previamente se habían realizado algunos estudios sobre el riesgo del gas radón en mineros del uranio, que no habían sido bien controlados para el tabaquismo como factor de riesgo independiente. Estudios más recientes a gran escala revelan que las personas que residen en viviendas que contienen concentraciones altas de gas radón muestran un aumento del riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. El riesgo relativo es mucho mayor en los fumadores y los individuos con antecedentes de tabaquismo. Sin embargo, otros estudios recientes también revelan que las personas que nunca fumaron presentan asimismo aumento del riesgo de cáncer pulmonar.

## La radiación por microondas, campos electromagnéticos y ultrasonidos no es ionizante

Las microondas que producen los hornos, los radares y la diatermia son ondas electromagnéticas que penetran en el tejido pero no causan ionización. A diferencia de la radiación X y la gamma, la absorción de la energía de microondas sólo produce

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 357 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



calor. La energía de activación de la radiación por radiofrecuencia y microondas es demasiado baja para modificar los enlaces químicos o alterar el ADN. Así, la exposición a la radiación por microondas bajo circunstancias normales tiene poca probabilidad de causar alguna lesión. Por otra parte, un estudio realizado en 20 000 técnicos de radares de la Marina estadounidense que presentaban exposición crónica a niveles altos de radiación por microondas no pudo detectar incremento alguno de la incidencia del cáncer.

También existe controversia en torno a los efectos carcinógenos potenciales —en particular, leucemógenos— de la exposición a los campos electromagnéticos no ionizantes, como los que se encuentran en las proximidades de las líneas eléctricas de alto voltaje. Las pruebas epidemiológicas recientes condujeron a un consenso que indica que la exposición a los campos electromagnéticos no aumenta la incidencia de leucemia o de otros cánceres.

El ultrasonido, las ondas de vibración aéreas que superan el intervalo auditivo, causan compresión mecánica pero, una vez más, no producen ionización. Se utilizan instrumentos de ultrasonido con gran capacidad de concentración y energía para desintegrar el tejido *in vitro* con el objetivo de realizar análisis químicos y para la limpieza de distintas superficies, entre las que se encuentran los dientes. Sin embargo, no existe razón para creer que la ecografía diagnóstica o la exposición accidental a algún instrumento industrial generen algún daño mensurable.

## TRASTORNOS NUTRICIONALES

### La desnutrición proteico-calórica deriva de la inanición o de deficiencias específicas

**Marasmo** es el término que se utiliza para señalar una deficiencia de calorías de todas las fuentes. **Kwashiorkor** es una variante de desnutrición que se observa en los niños y que genera una dieta con deficiencia aislada de proteínas.

#### Marasmo

***La inanición global –es decir, la deficiencia de todos los elementos de la dieta– conduce al marasmo.*** La enfermedad es común en todo el mundo no industrializado, en particular cuando la lactancia materna se suspende y un niño debe subsistir con una dieta con calorías insuficientes. Los cambios que se observan se parecen a los que se identifican en adultos emaciados, e incluyen disminución del peso corporal, pérdida de la grasa subcutánea, aumento de la circunferencia abdominal, atrofia muscular progresiva y desarrollo de arrugas faciales. En general, el niño se parece a un «individuo viejo con arrugas». El desgaste y el incremento del pigmento lipofuscina se observa en casi todas las vísceras, en especial en el corazón y el hígado. No existe edema. El pulso, la presión arterial y la temperatura son bajos; es habitual la diarrea. Puesto que las respuestas inmunitarias se encuentran alteradas, el niño sufre numerosas infecciones. Una consecuencia importante del marasmo es la **interrupción del crecimiento.** Si no se provee a estos niños una alimentación adecuada durante la niñez, no alcanzan su talla final potencial al llegar a la edad adulta. La desnutrición marásmica grave que se acompaña de anemia ferropénica durante la niñez temprana, cuando el desarrollo cerebral es más intenso, puede provocar deficiencia intelectual permanente.

#### Kwashiorkor

El kwashiorkor (fig. 8-27) deriva de una **deficiencia de proteínas** en dietas con un contenido relativo alto en carbohidratos. Es una de las enfermedades más comunes durante la lactancia y la niñez en el mundo no industrializado. Al igual que el marasmo,

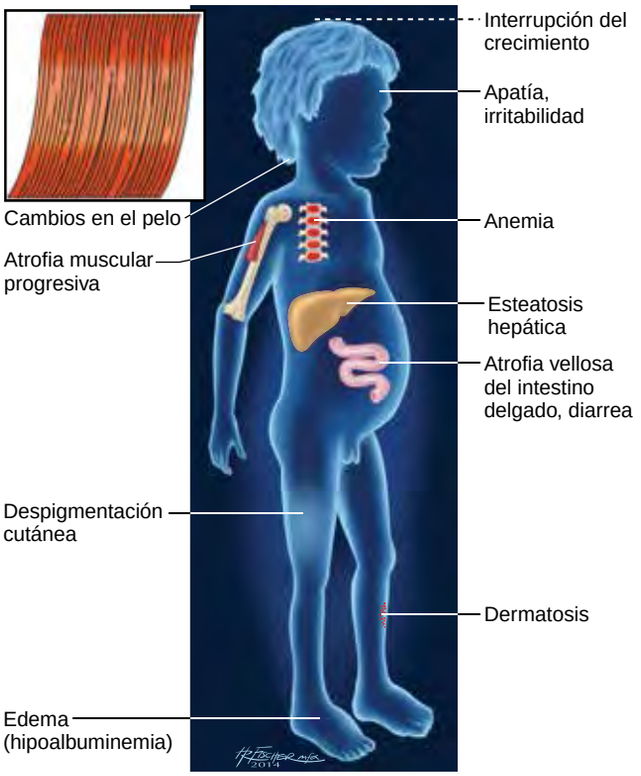



**FIGURA 8-27. Compliaciones del kwashiorkor.**

suele producirse una vez que se desteta al lactante, momento en el cual una dieta deficiente en proteínas, que se compone principalmente por carbohidratos, sustituye a la leche materna. Se presenta un fallo generalizado del crecimiento y atrofia muscular progresiva, como en el marasmo, pero la grasa subcutánea es normal, puesto que el consumo calórico es suficiente. Resulta notable la apatía extrema, en comparación con los niños con marasmo, que podrían encontrarse alerta. De igual manera, en contraste con el marasmo, son usuales el edema intenso, la hepatomegalia, la despigmentación cutánea y las dermatosis. Las lesiones en «pintura descascarillada» en la piel y de la cara, las extremidades y el periné muestran sequedad e hiperqueratosis. El cabello adquiere una coloración arenosa o rojiza; una despigmentación lineal característica del pelo («signo de la bandera») proporciona muestras de períodos con deficiencia, en particular intensa, de proteínas. El abdomen se distiende por la flacidez de los músculos abdominales, la hepatomegalia y la ascitis secundaria a hipoalbuminemia. Junto con la atrofia general de las vísceras, la atrofia vellosa intestinal podría interferir con la absorción de los nutrientes. La diarrea es frecuente. La anemia es la regla, pero por lo general no pone en riesgo la supervivencia. Los efectos inespecíficos sobre el crecimiento, el pulso, la temperatura y el sistema inmunitario son similares a los del marasmo. En algunos estudios se indica que el kwashiorkor no sólo impide el desarrollo físico sino que compromete el desarrollo intelectual posterior.

**PATOLOGÍA:** cuando se realiza un análisis microscópico, en el kwashiorkor el hígado muestra acumulación de grasa. La acumulación de lípidos en el citoplasma de los hepatocitos desplaza al núcleo hacia la periferia de la célula. El aporte suficiente de carbohidratos en la dieta proporciona lípidos al hepatocito, pero las reservas escasas de proteínas no permiten la síntesis de una cantidad apropiada de la apoproteína portadora, capaz de movilizar el lípido a partir de la célula hepática. Los cambios, con la posible excepción

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 358 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





del retraso mental, son del todo reversibles una vez se ingiere una cantidad suficiente de proteínas. De hecho, la esteatosis hepática se revierte tras la niñez temprana, incluso si la dieta continúa aportando una cantidad insuficiente de proteínas. En cualquier caso, los cambios hepáticos no son progresivos y no conducen a la hepatopatía crónica.

## Las vitaminas son catalizadores orgánicos que se precisan para el metabolismo normal y sólo se encuentran disponibles a partir de fuentes dietéticas

Así pues, las vitaminas para una especie no son necesariamente las mismas que para otra. Por ejemplo, los humanos no pueden sintetizar ácido ascórbico (vitamina C), de manera que necesitan ascorbato en la dieta para prevenir el escorbuto, aunque la mayor parte de los animales inferiores pueden sintetizar su propia vitamina C y no requieren su aporte en la dieta.

### Vitamina A

La vitamina A es una sustancia liposoluble con importancia para la maduración esquelética y el mantenimiento de los recubrimientos epiteliales especializados y la estructura de la membrana celular. Además, es un constituyente central de los pigmentos fotosensibles en la retina. La vitamina A se presenta de manera natural como **retinoides** o como un precursor, el **β-caroteno.** La fuente del precursor —el caroteno— la constituyen las plantas, en especial los vegetales de hojas verdes. El hígado de los peces es una fuente particularmente rica de (retinoides). Esta vitamina es importante para la función inmunitaria y los mecanismos de defensa de otros tipos. Durante mucho tiempo se ha reconocido que su deficiencia se relaciona con una resistencia deficiente contra las infecciones. La administración de vitamina A a los individuos con deficiencia reduce su mortalidad. Además, en los países subdesarrollados, la administración de complementos de esta vitamina a las mujeres embarazadas y a sus hijos ha reducido la mortalidad infantil.

#### Metabolismo

El β-caroteno se modifica en la mucosa intestinal para obtener retinoides, que se absorben con los quilomicrones. Se almacena en el hígado, donde se ubica el 90% de esta vitamina en el organismo. En los períodos en los que se altera la absorción de grasas (p. ej., diarrea), la absorción de la vitamina A disminuye.

#### Deficiencia de vitamina A

Si bien la deficiencia de vitamina A es rara en los países desarrollados, constituye un problema de salud importante en regiones más pobres del mundo, entre las que se encuentran en gran parte África, China y el sureste asiático.

**PATOLOGÍA:** ***la deficiencia de vitamina A genera sobre todo metaplasia escamosa, que predomina en el epitelio glandular*** (fig. 8-28). Así, los detritos de queratina bloquean las glándulas sudoríparas y lagrimales. La metaplasia escamosa es habitual en la tráquea y los bronquios, y la bronconeumonía es una causa frecuente de muerte. El recubrimiento epitelial de la pelvis renal, los conductos pancreáticos, el útero y las glándulas salivales también se ven afectados con frecuencia. Los cambios epiteliales en la pelvis renal pueden relacionarse con cálculos renales. Con una disminución adicional de las reservas de vitamina A, se produce metaplasia escamosa de las células epiteliales de los conductos conjuntivos y lagrimales, lo que conduce al desarrollo de **xeroftalmía,** la sequedad de la córnea y la conjuntiva. La córnea se reblandece (**queratomalacia,** fig. 8-29) y queda vulnerable a la ulceración y a la infección bacteriana, que podrían desencadenar amaurosis. La **hiperqueratosis folicular,** un trastorno cutáneo secundario a la oclusión de las glándulas sebáceas, también es una característica de esta afección.

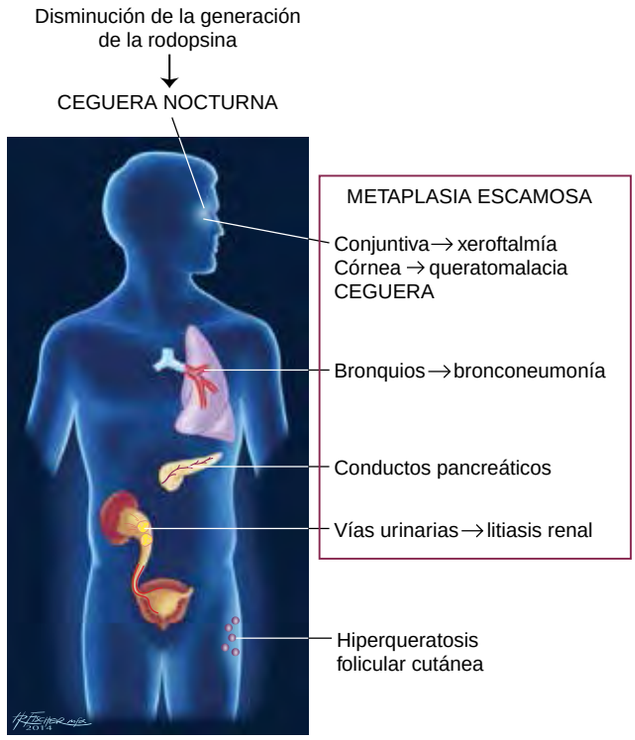



**FIGURA 8-28. Complicaciones de la deficiencia de vitamina A.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el signo más temprano de deficiencia de vitamina A es con frecuencia la disminución de la visión en condiciones de iluminación limitada. La vitamina A es un componente básico del pigmento de los bastones de la retina y participa en la transducción de la luz. Puesto que el aldehído de la vitamina A, el retinol, se degrada de manera constante al generar la señal de luz, se requiere una provisión continua de vitamina A para la visión nocturna.

#### Toxicidad por vitamina A

La intoxicación por vitamina A suele deberse a la administración excesiva de complementos vitamínicos a los niños. Se dice que los primeros exploradores del Ártico experimentaron toxicidad por vitamina A porque comieron hígado de oso polar,

**FIGURA 8-29. Queratomalacia en la deficiencia de vitamina A.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 359 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



**TABLA 8-5**
**VITAMINAS DEL COMPLEJO B**

| Vitamina | Nombre bioquímico |
|---|---|
| $B_1$ | Tiamina |
| $B_2$ | Riboflavina |
| $B_3$ | Niacina |
| $B_5$ | Ácido pantoténico |
| $B_6$ | Piridoxina |
| $B_7$ | Biotina |
| $B_9$ | Ácido fólico |
| $B_{12}$ | Cianocobalamina |

que es particularmente rico en esa vitamina. Son frecuentes la hepatomegalia y la esplenomegalia; en el análisis microscópico estos órganos muestran macrófagos cargados con lípidos. En el hígado, la vitamina A también se encuentra en los hepatocitos, y la hipervitaminosis A prolongada está implicada en casos infrecuentes de cirrosis. Los síntomas de presentación podrían ser el dolor óseo y los síntomas neurológicos, como la hiperexcitabilidad y la cefalea. La suspensión del consumo excesivo de vitamina A revierte todas o casi todas las lesiones. El consumo excesivo de caroteno es benigno, y tan sólo tiñe de amarillo la piel, situación que podría confundirse con ictericia.

Los derivados sintéticos del ácido retinoico se utilizan en la actualidad con fines farmacológicos para el alivio del acné grave. Tanto el ácido retinoico como el consumo dietético intenso de vitamina A preformada son especialmente peligrosos durante el embarazo, puesto que son teratógenos potentes. Diversos estudios clínicos señalan que el consumo excesivo de vitamina A conduce a la disminución de la densidad mineral ósea, y en consecuencia aumentan la incidencia de fracturas.

## Complejo vitamínico B

Las vitaminas hidrosolubles del grupo B se numeran del 1 al 12, pero sólo ocho de ellas son vitaminas en sí mismas (tabla 8-5).

### Tiamina ($B_1$)

La tiamina era el compuesto activo de la descripción original de la vitamina D, que se definía como un extracto hidrosoluble de los refinados del arroz con capacidad para curar el beriberi (deficiencia clínica de tiamina). La vitamina es un cofactor esencial para la actividad de varias enzimas cruciales del metabolismo energético, en especial del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs). La deficiencia de tiamina se observaba característicamente en el Oriente, donde la alimentación básica consistía en arroz refinado, del que se había eliminado el contenido de tiamina durante el procesamiento. Ante el reconocimiento creciente de la enfermedad y la mejora de la nutrición en algunas regiones de Asia, el trastorno es ahora menos frecuente que en las generaciones previas. En los países occidentales, la enfermedad se desencadena en alcohólicos, personas abandonadas con nutrición general deficiente e individuos que recurren a dietas desequilibradas. ***Los síntomas principales de la deficiencia de tiamina son la polineuropatía, el edema y la insuficiencia cardíaca*** (fig. 8-30). Tradicionalmente, el síndrome por deficiencia se ha clasificado como beriberi seco, con síntomas presentes en el sistema neuromuscular, y **beriberi húmedo,** en el que predominan las manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

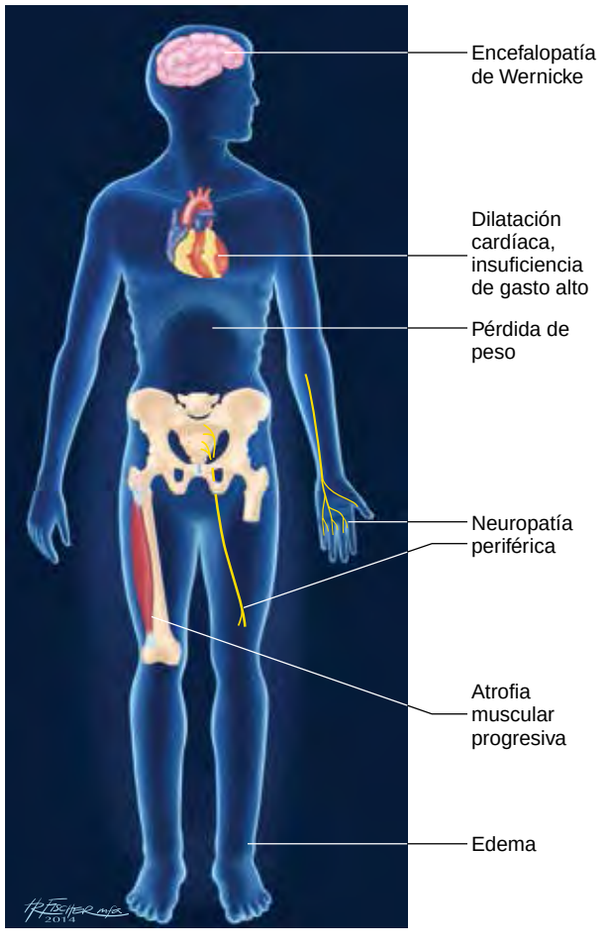



**FIGURA 8-30. Complicaciones de la deficiencia de tiamina (beriberi).**

La deficiencia de tiamina en alcohólicos crónicos puede manifestarse por afectación del SNC, que toma la forma del síndrome de Wernicke, en el cual son prominentes la **demencia progresiva,** la **ataxia** y la **oftalmoplejía** (parálisis de los músculos extraoculares). El síndrome de Korsakov, en el que resulta evidente un trastorno del pensamiento, se atribuyó durante algún tiempo exclusivamente a la deficiencia de tiamina, pero en la actualidad se sabe que se observa tanto en alcohólicos crónicos como en individuos con otros síndromes orgánicos.

**PATOLOGÍA:** el análisis patológico del sistema nervioso en la deficiencia de tiamina no ha permitido identificar un cambio patognomónico en los nervios periféricos, puesto que es posible observar cambios similares o idénticos en otras neuropatías periféricas. Una anomalía característica es la degeneración de la capa de mielina, que con frecuencia empieza en el nervio ciático y afecta luego a otros nervios periféricos y en ocasiones a la médula espinal misma. En casos avanzados, es posible observar fragmentación axónica.

Las lesiones más impresionantes en la encefalopatía de Wernicke se sitúan en los cuerpos mamilares y las áreas circundantes que colindan con el tercer ventrículo (v. cap. 32). De hecho, la atrofia de los cuerpos mamilares puede identificarse en alcohólicos mediante tomografía computarizada y resonancia magnética. En el análisis microscópico se observa dentro del cerebro degeneración y pérdida de las células ganglionares, rotura de los vasos sanguíneos pequeños y hemorragias en anillo.

Los cambios en el corazón también son inespecíficos. En el estudio macroscópico, el corazón se encuentra reblandecido, dilatado y con aumento de peso. El proceso puede afectar al

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 360 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





lado derecho o al izquierdo del corazón, o a ambos. Los cambios microscópicos son inespecíficos, e incluyen edema, hipertrofia inconstante de fibras y focos ocasionales de degeneración de las mismas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con beriberi seco manifiestan parestesias, disminución de los reflejos, y debilidad y atrofia de los músculos de las extremidades. El beriberi húmedo se caracteriza por edema generalizado, manifestación de la insuficiencia cardíaca congestiva grave. La anomalía básica es la vasodilatación descontrolada y generalizada, así como la intensificación de la anastomosis arteriovenosa periférica. Esta combinación conduce a un aumento compensatorio del gasto cardíaco, y finalmente a una gran dilatación cardíaca y a la insuficiencia cardíaca congestiva. En un paciente con metabolopatía comprobada (p. ej., hipertiroidismo), la insuficiencia cardíaca de gasto alto y el edema generalizado sugieren con fuerza una deficiencia de tiamina.

***La prueba diagnóstica más confiable para identificar la deficiencia de tiamina es la respuesta inmediata y dramática a la administración parenteral de esa vitamina.*** La cuantificación de la tiamina en la sangre y de la actividad de la transcetolasa también resulta útil.

### Riboflavina ($B_2$)

La riboflavina, una vitamina que deriva de muchas fuentes vegetales y animales, es importante para la síntesis de los nucleótidos de flavina, relevantes para el transporte de electrones y otras reacciones en las cuales la transferencia de energía es crucial. La riboflavina se convierte en el organismo en mononucleótidos y dinucleótidos de flavina. Los síntomas clínicos de la deficiencia de riboflavina son raros; suelen observarse sólo en pacientes debilitados por distintas afecciones y en alcohólicos con alimentación deficiente.

Las deficiencias de tiamina, riboflavina y niacina son inhabituales en los países industrializados, puesto que el pan y los cereales se fortifican con esas vitaminas. En ocasiones se observa una ligera deficiencia de riboflavina durante el embarazo y la lactancia, o en alguna fase de crecimiento rápido en la niñez y la adolescencia, cuando el incremento de las demandas se combina con alguna privación nutricional moderada.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** cuando se produce, la deficiencia de riboflavina se presenta casi siempre junto con otras deficiencias de vitaminas hidrosolubles. Se manifiesta en particular por lesiones en la piel de la cara y el epitelio corneal. La **queilosis,** el término que se utiliza para hacer referencia a las fisuras cutáneas en los ángulos de la boca, es una lesión característica (fig. 8-31). Estas fisuras cutáneas pueden ser dolorosas y se infectan con frecuencia.

Se observan hiperqueratosis e infiltrado mononuclear discreto en la piel. La **dermatitis seborreica**, una inflamación cutánea con aspecto graso y descamativo, afecta característicamente a las mejillas y las regiones retroauriculares. La lengua adquiere un aspecto liso y violáceo (magenta) por efecto de la atrofia mucosa. La lesión más problemática podría ser la **queratitis intersticial,** a la que sigue la opacificación corneal y, finalmente, la ulceración. La localización de las lesiones en la deficiencia de riboflavina carece de explicación bioquímica. No existe toxicidad reconocida por la ingestión de dosis altas de riboflavina.

### Niacina ($B_3$)

El término niacina hace referencia al ácido nicotínico. El ácido nicotínico deriva de fuentes dietéticas o se sintetiza a partir del triptófano. En el organismo, el ácido nicotínico se convierte en nicotinamida, que desempeña un papel importante en la síntesis del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). Este

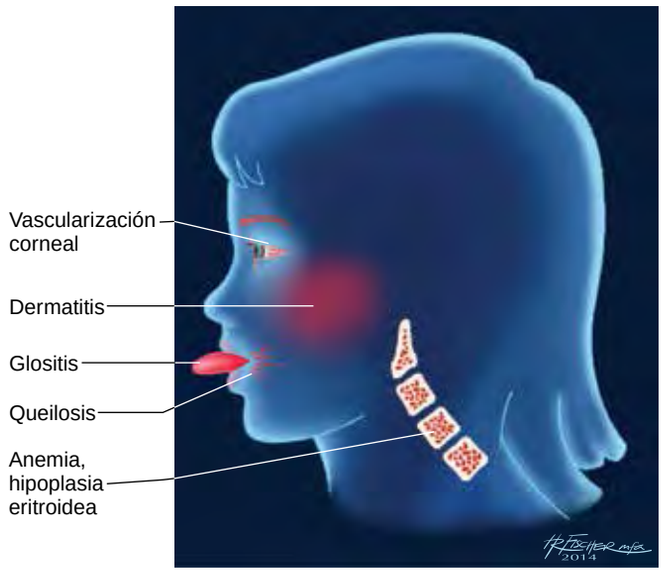



**FIGURA 8-31. Complicaciones de la deficiencia de riboflavina.**

compuesto y su derivado fosforilado, NADP, son importantes para el metabolismo intermedio y un gran número de reacciones de oxidorreducción. La proteína animal, que se encuentra en la carne, los huevos y la leche es rica en triptófano y por ende constituye una fuente de niacina de síntesis endógena. La niacina misma se encuentra disponible en muchos tipos de grano. La **pelagra** es el término que hace referencia a la deficiencia clínica de niacina. Es rara en la actualidad.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la pelagra se observa en especial en individuos debilitados por otros trastornos, así como en alcohólicos desnutridos. Las personas que consumen dietas desequilibradas y que no adquieren cantidades suficientes de proteínas pueden sufrir una deficiencia de triptófano, que en combinación con la carencia de niacina exógena podría desencadenar pelagra leve. La malabsorción del triptófano, como la que tiene lugar en la enfermedad de Hartnup, o el consumo excesivo de triptófano para la síntesis de serotonina en el síndrome carcinoide podrían también desencadenar síntomas leves de pelagra. Las deficiencias de piridoxina y riboflavina aumentan el requerimiento de niacina en la dieta, puesto que estos dos cofactores son necesarios para la biosíntesis de niacina a partir del triptófano. La pelagra tiene singular prevalencia en regiones en las que el maíz es el alimento básico, puesto que la niacina que contiene esa planta se encuentra en enlace químico y tiene disponibilidad baja. El maíz también es una fuente pobre de triptófano.

**PATOLOGÍA:** la pelagra (del italiano, 'piel áspera') se caracteriza por las tres "D" de la deficiencia de niacina: **dermatitis, diarrea** y **demencia** (fig. 8-32). Las zonas expuestas a la luz, como la cara y las manos, y las que están sujetas a presión, como las rodillas y los codos, muestran una dermatitis descamativa áspera (fig. 8-33). La afectación de las manos desencadena la llamada dermatitis en guante. Las lesiones son pequeñas y muestran áreas de pigmentación y despigmentación. En el análisis microscópico, son características la hiperqueratosis, la vascularización y la inflamación crónica de la piel. Es posible observar fibrosis subcutánea y cicatrización en las fases tardías. Se encuentran lesiones similares en las membranas mucosas de la boca y la vagina. En la boca, la inflamación y el edema determinan el aumento de volumen y el enrojecimiento de la lengua, la cual en la fase crónica muestra fisuras y podría compararse con la carne cruda. La diarrea acuosa crónica

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 361 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



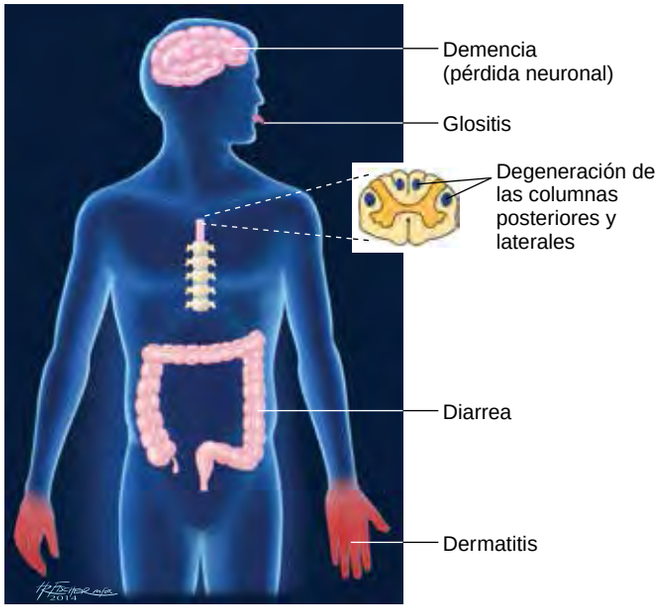



**FIGURA 8-32. Complicaciones de la deficiencia de niacina (pelagra).**

es típica de la enfermedad, y se presume que deriva de la atrofia y la ulceración de la mucosa de todo el tubo digestivo, en particular el colon. La demencia, que se caracteriza por las ideas aberrantes que limitan con la psicosis, se relaciona con la degeneración de las células ganglionares en la corteza cerebral. La degeneración de la mielina en los tractos de la médula espinal se parece a la degeneración combinada subaguda que provoca la deficiencia de vitamina $B_{12}$. La pelagra grave crónica determina una cuarta letra D de manera específica: el deceso.

En dosis farmacológicas, los complementos de niacina disminuyen la concentración del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incrementan sus concentraciones en las de alta densidad (HDL), lo que convierte esta vitamina en un adyuvante útil para la prevención de la ateroesclerosis.

**FIGURA 8-33. Pelagra.** Se muestra la dermatitis en las áreas expuestas al sol de los brazos y en torno al cuello en una mujer anciana.

### Ácido pantoténico ($B_5$)

El ácido pantoténico funciona como componente de la coenzima A (CoA), y es un cofactor esencial para la biosíntesis de los ácidos grasos y ciertos péptidos. Entre las fuentes principales de ácido pantoténico se encuentran la carne de vacuno, el pollo, el hígado, los huevos, los granos y distintos vegetales.

La deficiencia de ácido pantoténico es muy infrecuente, excepto en caso de desnutrición grave. El síndrome se caracteriza por trastornos conductuales, neurológicos y gastrointestinales.

No existen efectos adversos conocidos relacionados con el consumo excesivo de ácido pantoténico.

### Piridoxina ($B_6$)

Existen tres compuestos de origen natural que presentan actividad de vitamina $B_6$: piridoxina, piridoxal y piridoxamina. Por razones prácticas, se agrupan bajo el término piridoxina. Estos compuestos muestran distribución amplia en los alimentos de origen vegetal y animal. La vitamina $B_6$ funciona como coenzima en gran cantidad de vías metabólicas, entre las que se encuentran las relacionadas con aminoácidos, lípidos, metilación y descarboxilación, gluconeogénesis, y metabolismo del hemo y los neurotransmisores. Algunos estudios también sugieren que la vitamina $B_6$ desempeña algún papel en el mantenimiento de la función inmunitaria normal de los linfocitos B y T.

**EPIDEMIOLOGÍA:** los estudios poblacionales achacaron a las concentraciones bajas de piridoxina el aumento del riesgo de ateroesclerosis, pero los mecanismos de este efecto siguen sin definirse. Las concentraciones sanguíneas bajas de vitamina $B_6$ también se correlacionan con distintas afecciones, como el envejecimiento, la disfunción renal y los trastornos inflamatorios. La relevancia de estas correlaciones incentiva un estudio adicional.

Un análisis reciente de estudios prospectivos sugiere una disminución del 20% del riesgo de cáncer colorrectal en personas con consumo elevado de vitamina $B_6$, en comparación con individuos con consumo bajo. El informe encontró que las concentraciones sanguíneas bajas de la variante activa de la vitamina $B_6$, en concreto el piridoxal-5-fosfato, tienen correlación con el aumento del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal.

En EE.UU. se calcula que el consumo de vitamina $B_6$ es inadecuado en alrededor del 20% de los hombres mayores de 50 años y en el 40% de las mujeres en ese mismo grupo de edad.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la piridoxina se convierte en fosfato de piridoxal, una coenzima de muchas enzimas, entre las que se encuentran transaminasas y carboxilasas. La deficiencia de piridoxina rara vez se debe a una dieta inadecuada, aunque los lactantes que reciben alimentación con una fórmula con reconstitución inadecuada, durante la cual se destruye la piridoxina, sufren convulsiones. Una demanda mayor de la vitamina, como la que podría observarse durante el embarazo, es capaz de desencadenar un estado de deficiencia secundario. Especialmente preocupante es la deficiencia de piridoxina que deriva de la administración prolongada de distintos medicamentos, en especial isoniazida, cicloserina y penicilamina. En ocasiones también se ha comunicado un estado de deficiencia en los alcohólicos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** no existen manifestaciones clínicas de la deficiencia de piridoxina que pudieran considerarse características o patogno-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 362 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





mónicas. Las complicaciones dermatológicas usuales de las deficiencias de otras vitaminas del complejo B se observan en la deficiencia de piridoxina. ***La expresión principal de la enfermedad atañe al SNC, característica que coincide con el papel de esta vitamina en la síntesis de la descarboxilasa dependiente de piridoxal del GABA, un neurotransmisor.*** En lactantes y niños se presentan diarrea, anemia y convulsiones.

Existen situaciones en las que no se identifican pruebas clínicas o bioquímicas de deficiencia de piridoxina, aunque las dosis altas (farmacológicas) de la vitamina resultan útiles para el tratamiento del trastorno. Estas afecciones se denominan síndromes de dependencia de piridoxina, e incluyen anemia, convulsiones y homocistinuria secundaria a la deficiencia de la sintetasa de la cistationina.

La anemia sensible a piridoxina es hipocrómica y microcítica, por lo que podría confundirse con la anemia por deficiencia de hierro. Sin embargo, a diferencia de esta última, la anemia sensible a piridoxina se caracteriza por la saturación de las reservas de hierro y el aumento de la saturación de la transferrina. Así, la administración de hierro únicamente podría agravar la anemia sensible a piridoxina. Por definición, la anemia responde bien a dosis masivas de piridoxina.

### Biotina ($B_7$)

La mayor parte de la biotina se encuentra en las carnes y los cereales, en los cuales se halla en gran medida unida a las proteínas. La biotina es un cofactor obligado de cinco carboxilasas que participan en el metabolismo intermedio, lo que incluye el ciclo de Krebs.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la **deficiencia de biotina** se da en individuos que consumen grandes cantidades de huevo crudo, en los que cursan con algún síndrome de malabsorción prolongado y en niños con desnutrición proteico-calórica intensa. La administración crónica de fármacos anticonvulsivos también puede provocar depleción de biotina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de la deficiencia de biotina incluyen un exantema seborreico y eccematoso. En los adultos, entre los síntomas neurológicos se encuentran letargo, alucinaciones y parestesias. En los lactantes se han observado hipotonía y retraso del desarrollo.

No existen consecuencias adversas conocidas de la administración de dosis altas de biotina.

### Ácido fólico ($B_9$)

El ácido fólico es un derivado heterocíclico del ácido glutámico y funciona como donante de grupos metilo, en especial para la síntesis de nucleótidos. El folato, junto con la vitamina $B_{12}$ (v. a continuación), es un cofactor clave en las reacciones de metilación. Una de las reacciones clave en cuestión es la conversión de la homocisteína en metionina, necesaria para generar S-adenosilmetionina (SAM). La SAM es un donante clave de metilos para la síntesis de neurotransmisores (noradrenalina en adrenalina), fosfolípidos (fosfatidiletanolamina en fosfatidilcolina), nucleótidos metilados e histonas. El folato también es crítico para la generación de nucleótidos purínicos y para la conversión del uracilo en timidina. Esta última reacción resulta elemental para comprender las consecuencias de la deficiencia de folato en el desarrollo de la anemia megaloblástica.

***DEFICIENCIA DE FOLATO:*** el ácido fólico y la vitamina $B_{12}$ (v. a continuación) participan en la vía metabólica en que se sintetiza la metionina (v. anteriormente), y la importancia que tiene la SAM en las distintas reacciones bioquímicas explica el grado de superposición entre las manifestaciones de las deficiencias de estas dos vitaminas (es decir, la anemia megaloblástica; v. cap. 26). La distinción entre ambas deficiencias fue dilucidada por Herbert, quien en 1962 desarrolló anemia megaloblástica tras seguir una dieta experimental autoimpuesta que sólo carecía de folato.

El folato se encuentra en casi todos los alimentos, como las carnes, los productos lácteos, los pescados y mariscos, los cereales y los vegetales. Su carencia es consecuencia de una dieta por lo general deficiente, como la que se observa en algunos alcohólicos, más que por una dieta con deficiencia de un solo componente. Los síndromes de malabsorción pueden causar deficiencia de folato. Puesto que las situaciones en las que se produce deficiencia de folato afectan a muchos nutrientes, la deficiencia aislada de folato es rara.

Se demostró que los complementos de folato que se administran durante la fase temprana del embarazo disminuyen la incidencia de defectos del tubo neural en el feto. Este efecto no está claramente relacionado con la deficiencia de folato y puede ser un beneficio del fármaco. Puesto que la formación del tubo neural se produce antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas, el enriquecimiento de los cereales y los productos de granos con ácido fólico se convirtió en un mandato legal en EE.UU. desde 1998.

### Cianocobalamina ($B_{12}$)

La **deficiencia de vitamina $B_{12}$** casi siempre se observa en caso de anemia perniciosa, y deriva de la falta de secreción de factor intrínseco en el estómago (v. cap. 19), lo que impide la absorción de la vitamina en el íleon.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** puesto que la vitamina $B_{12}$ se encuentra en casi todas las proteínas animales, como la carne, la leche y los huevos, la deficiencia dietética sólo se observa en casos raros de vegetarianismo extremo, y sólo tras muchos años de dieta restringida. La infestación del intestino delgado por el parásito plano de los peces *Diphyllobothrium latum* (que se encuentra en el pescado mal cocido) puede desencadenar deficiencia de vitamina $B_{12}$, puesto que el parásito absorbe la vitamina en la luz intestinal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la deficiencia de vitamina $B_{12}$ se relaciona con anemia megaloblástica. Además, la anemia perniciosa se complica por una enfermedad neurológica que se denomina degeneración combinada subaguda de la médula espinal. En los capítulos 26 y 32 se pueden consultar análisis detallados sobre la deficiencia de vitamina $B_{12}$.

### Colina

La colina es una amina que se encuentra en muchos alimentos, en especial productos del trigo, cacahuate, frijol de soja, pescado y carne. Se incorpora en especial a los fosfolípidos de la membrana y es la fuente dietética principal de grupos metilo. La colina es necesaria para la señalización, el transporte y el metabolismo de los lípidos, y para la neurotransmisión colinérgica. También es importante en las reacciones que implican la transferencia de grupos metilo. Puesto que existe una vía endógena para la biosíntesis de la colina, no se consideraba un nutriente esencial en el humano. En fecha reciente, sin embargo, se identificaron síndromes por deficiencia de colina y en la actualidad se tiene en cuenta en la definición de niveles de consumo dietético adecuado.

En condiciones experimentales, una dieta deficiente en colina permitió obtener muestras de daño hepático y muscular. Los pacientes que se mantienen con nutrición parenteral total por síndrome del intestino corto desarrollan con frecuencia hepatopatía, y algunos de estos casos pueden prevenirse mediante la administración complementaria de colina.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 363 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



### Vitamina C (ácido ascórbico)

Los efectos de la deficiencia de la vitamina C, específicamente el escorbuto, se describieron hace 5000 años en jeroglíficos egipcios y fueron mencionados por Hipócrates en el año 500 a.C.

**FISIOPATOLOGÍA:** el ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble que actúa como un potente agente reductor biológico que participa en muchas reacciones de oxidorreducción y de transferencia de protones. Es importante para la síntesis del sulfato de condroitina y la hidroxilación de la prolina a partir de la hidroxiprolina del colágeno. El ácido ascórbico tiene muchas otras funciones importantes: impide la oxidación del tetrahidrofolato e intensifica la absorción del hierro partir del intestino. Sin la vitamina C, la biosíntesis de ciertos neurotransmisores se trastoca, lo que conduce, por ejemplo, a limitar la actividad de la β-hidroxilasa de la dopamina. El ácido ascórbico también interviene en la cicatrización de las heridas y las funciones inmunitarias. Las mejores fuentes dietéticas de vitamina C son las frutas cítricas, los vegetales verdes y tomates.

El **escorbuto** es el estado de deficiencia clínico de vitamina C. La primera demostración de que esta vitamina era necesaria fue el efecto notorio que tuvo la lima para prevenir el escorbuto en los marinos británicos del s. XVIII. La distribución de limas (en inglés, limes) a la marina británica llevó a que se utilizara el término «limey» para designar a los marinos. El escorbuto es raro en el mundo occidental, pero se observa con frecuencia en países no industrializados en los cuales prevalecen otras variantes de desnutrición. En los países industrializados el escorbuto es ahora una enfermedad de personas afectadas por trastornos crónicos que no se alimentan bien, de los ancianos abandonados y los alcohólicos desnutridos. La tensión que generan el frío, el calor, la fiebre o el traumatismo (accidental o quirúrgico) desencadena un aumento de los requerimientos de vitamina C. Los niños que se alimentan sólo con leche durante el primer año de vida desarrollan escorbuto, al igual que los alcohólicos. La disminución leve de las concentraciones de ácido ascórbico también se presenta en otras enfermedades, por ejemplo el tabaquismo, la tuberculosis, la fiebre reumática y muchos trastornos debilitantes. Cada día se cataboliza alrededor del 3% del ácido ascórbico del organismo.

**PATOLOGÍA:** ***casi todos los episodios que se relacionan con la deficiencia de la vitamina C se deben a la síntesis de un colágeno anómalo que carece de fuerza tensil*** (fig. 8-34). En el transcurso de 1-3 meses, las hemorragias subperiósticas desencadenan dolor en los huesos y las articulaciones. Las hemorragias petequiales, las equimosis y la púrpura son comunes, sobre todo tras los traumatismos pequeños o en las zonas de presión. Las hemorragias perifoliculares cutáneas son especialmente típicas del escorbuto. En casos avanzados, el edema y la hemorragia de las encías constituyen un signo

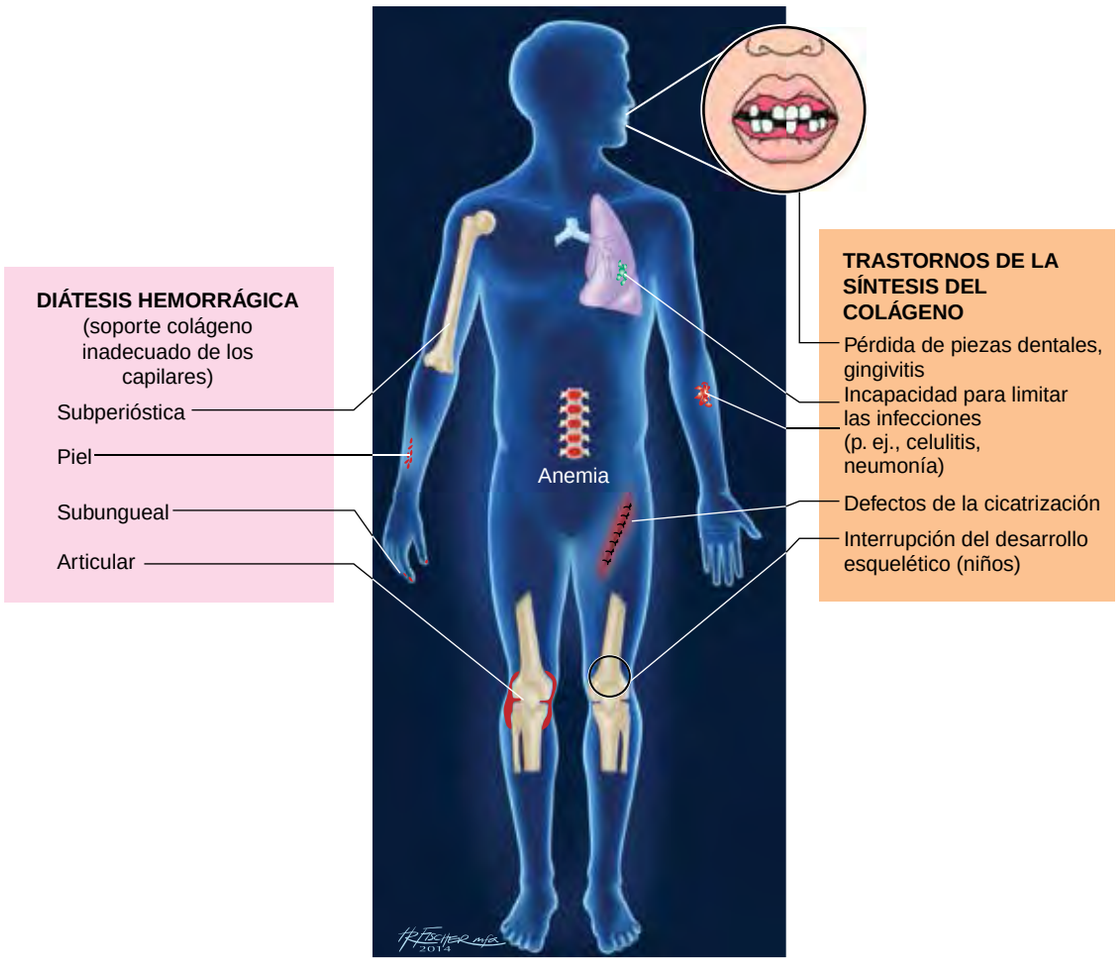



**FIGURA 8-34. Complicaciones de la deficiencia de vitamina C (escorbuto).**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 364 11/10/16 13:50

booksmedicos.org





clásico. La reabsorción del hueso alveolar desencadena la pérdida de los dientes. La cicatrización de las heridas es deficiente y se observa dehiscencia de las ya cicatrizadas. Puede presentarse anemia por hemorragia prolongada, anomalías de la absorción del hierro o deficiencia concomitante de ácido fólico.

La deficiencia de vitamina C en los niños desencadena interrupción del crecimiento, y las estructuras ricas en colágeno, como los dientes, los huesos y los vasos sanguíneos, desarrollan anomalías. Los efectos sobre el hueso en desarrollo son evidentes y guardan una peculiar relación con los trastornos de la función de los osteoblastos (v. cap. 30). Además de la cicatrización deficiente de las heridas, los pacientes con escorbuto muestran dificultad para limitar las infecciones mediante la formación de abscesos, de manera que aquéllas se diseminan con más facilidad. El diagnóstico del escorbuto se confirma con el hallazgo de concentraciones séricas bajas de ácido ascórbico.

Mientras que las afirmaciones de que el ácido ascórbico podría ayudar a prevenir las infecciones de las vías respiratorias superiores carecen de una base sustancial, la ingestión de grandes cantidades de vitamina C no parece tener efectos dañinos.

## Vitamina D

Hace alrededor de 500 millones de años, la vitamina D apareció por vez primera en la tierra en el fitoplancton del océano, en el cual podría haber tenido como función la absorción de la radiación ultravioleta o constituir una señal fotoquímica. A lo largo de la evolución, los vertebrados terrestres desarrollaron dependencia de la vitamina D para el mantenimiento de sus esqueletos óseos.

La vitamina D es una hormona esteroide liposoluble que se encuentra en dos formas: vitamina $D_3$ (colecalciferol) y vitamina $D_2$ (ergocalciferol), que tienen una potencia biológica idéntica en el humano. La vitamina $D_3$ se produce en la piel, mientras que la vitamina $D_2$ deriva del ergosterol de las plantas. La vitamina se absorbe en el yeyuno junto con las grasas, y se transporta hacia la sangre unida a una globulina α (proteína de unión a la vitamina D). ***Para adquirir potencia biológica, la vitamina D debe hidroxilarse y constituir metabolitos activos en el hígado y los riñones. La forma activa de la vitamina favorece la absorción del calcio y el fosfato a partir del intestino delgado, y podría ejercer influencia directa sobre la mineralización del hueso.***

El descubrimiento de los receptores para la 1,25-dihidroxivitamina D en el núcleo celular de varios tejidos que no guardan relación con el metabolismo del calcio condujo a la búsqueda de aplicaciones farmacológicas para esta vitamina. Podría tener utilidad en el tratamiento de la psoriasis, la hipertensión, y quizá ciertos tipos de cáncer y la esclerosis múltiple.

### Deficiencia de vitamina D

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** ***en los niños, la deficiencia de vitamina D provoca raquitismo; en el adulto, se desarrolla osteomalacia.*** La deficiencia de vitamina D deriva de *1)* el consumo dietético insuficiente de la vitamina; *2)* la producción insuficiente de vitamina D en la piel como consecuencia de una exposición limitada a la luz solar; *3)* la absorción inadecuada de vitamina D a partir de la dieta (como ocurre en los síndromes de malabsorción de grasas), o *4)* la conversión anómala de la vitamina D en sus metabolitos con actividad biológica. Esto último tiene lugar en la hepatopatía y en la insuficiencia renal crónica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las lesiones óseas por deficiencia de vitamina D en niños (raquitismo) se han reconocido durante siglos y eran frecuentes en el mundo industrializado occidental hasta una época reciente. Se trataba de una enfermedad que afectaba a los pobres de las ciudades en un grado mucho mayor que a sus iguales rurales. Una explicación parcial de esta diferencia está en la mayor exposición de los residentes de zonas rurales a la luz solar. La adición de la vitamina D a la leche y a muchos alimentos procesados, la administración de formulaciones vitamínicas a niños pequeños y la mejora general de los niveles de nutrición han hecho del raquitismo un caso curioso en los países industrializados. Consúltense más detalles en el capítulo 26.

### Hipervitaminosis D

La causa más frecuente de exceso de vitamina D es el consumo extraordinario de formulaciones vitamínicas. La conversión anómala de vitamina D en metabolitos con actividad biológica se observa en ocasiones en los trastornos granulomatosos como la sarcoidosis. Cuando existe malabsorción de calcio, la sensibilidad de los tejidos blanco a la vitamina D puede intensificarse una vez que el trastorno de base se corrige.

**PATOLOGÍA:** la respuesta inicial al exceso de vitamina D es la **hipercalciemia,** que conduce al desarrollo de síntomas inespecíficos como debilidad y cefalea. El incremento de la excreción renal de calcio induce **nefrolitiasis** o **nefrocalcinosis.** Es posible observar **calcificación heterotópica** en otros tejidos, como los vasos sanguíneos, el corazón y los pulmones. Los lactantes son especialmente susceptibles al exceso de vitamina D, y si la situación no se corrige, podrían desarrollar arterioesclerosis prematura, estenosis supravalvular aórtica y acidosis renal.

## Vitamina E

La vitamina E es un antioxidante que (por lo menos en situaciones experimentales) protege los fosfolípidos de la membrana contra la peroxidación lipídica que causan los radicales libres que derivan del metabolismo celular. La actividad de esta vitamina liposoluble puede identificarse en distintos constituyentes de la dieta, en especial el tocoferol α. El maíz y el frijol de soja son en especial ricos en vitamina E.

La deficiencia dietética de vitamina E puede presentarse en niños como consecuencia de ciertas mutaciones de la proteína de transferencia del tocoferol α, y en adultos con distintos síndromes de malabsorción. La deficiencia puede manifestarse como ataxia espinocerebelosa, miopatía esquelética y retinopatía pigmentada.

En neonatos prematuros, la deficiencia de vitamina E se relaciona con anemia hemolítica, trombocitosis y edema. Se ha comunicado que la terapia con vitamina E mejora la anemia hemolítica en neonatos prematuros y podría limitar la gravedad, mas no la incidencia, de la fibrodisplasia retrolenticular. Se ha señalado que la vitamina E retrasa el desarrollo de cirrosis en los lactantes con atresia biliar congénita. Con la vitamina E se obtienen diversos efectos experimentales interesantes, como la inhibición de *1)* la agregación plaquetaria; *2)* la conversión de los nitritos de la dieta en nitrosaminas carcinógenas, y *3)* la síntesis de prostaglandinas. También se ha demostrado que protege contra las toxinas que actúan mediante la síntesis de radicales libres de oxígeno. La posibilidad de que estos efectos se aprovechen para el humano requiere un estudio adicional.

Los esfuerzos por utilizar la vitamina E como un medicamento para la prevención del cáncer y la arteriopatía coronaria no han tenido éxito.

## Vitamina K

La vitamina K, un material liposoluble, se encuentra en dos formas: la vitamina $K_1$, que deriva de las plantas, y la vitamina $K_2$, a la cual sintetizan en particular las bacterias intestinales ordinarias. Los vegetales de hoja verde son ricos en vitamina K, mientras el hígado y los productos lácteos contienen cantidades menores.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 365 11/10/16 13:50

booksmedicos.org

**FISIOPATOLOGÍA:** la deficiencia dietética es muy infrecuente en EE.UU.; la mayor parte de los casos se relacionan con otros trastornos. Sin embargo, el consumo dietético inadecuado de vitamina K puede coincidir en ocasiones con la enfermedad crónica que se vincula a la anorexia.

La deficiencia de vitamina K es común en la malabsorción intensa de grasas, como la que se observa en el esprúe y en la obstrucción del árbol biliar. La destrucción de la flora intestinal por los antibióticos también puede causar deficiencia de vitamina K. Los neonatos muestran con frecuencia deficiencia de vitamina K porque la sustancia no se transporta de manera adecuada a través de la placenta, y el intestino estéril del recién nacido no tiene bacterias que la sinteticen. La vitamina K confiere **propiedades de unión al calcio a ciertas proteínas, y es relevante para la actividad de cuatro factores de coagulación: protrombina, factor VII, factor IX y factor X. La deficiencia de vitamina K puede ser grave, puesto que podría permitir una hemorragia extremadamente grave. La terapia parenteral con vitamina K resuelve el problema con rapidez.**

### Aminoácidos

De los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas del humano, no existe vía metabólica alguna para la síntesis de 8, y quizá 9 (el aminoácido adicional es la histidina). Se requiere el aporte de estos aminoácidos en la dieta, y se les considera **aminoácidos esenciales.** Otros nueve aminoácidos pueden sintetizarse en el organismo humano a partir de precursores simples o de otros aminoácidos. Estos se denominan **aminoácidos no esenciales.** Por último, dos aminoácidos (cisteína y tirosina) son indispensables de manera condicional, puesto que su síntesis se limita en ciertas situaciones o cuando no se dispone de una cantidad suficiente de precursores. La tabla 8-6 ofrece una lista de los 20 aminoácidos y sus características de dependencia de la dieta.

La deficiencia de aminoácidos esenciales se manifiesta como deficiencia de proteínas (kwashiorkor, v. anteriormente).

**TABLA 8-6**
**AMINOÁCIDOS**

| Aminoácido | Naturaleza del requerimiento |
|---|---|
| Ácido aspártico | No esencial |
| Ácido glutámico | No esencial |
| Alanina | No esencial |
| Arginina | No esencial |
| Asparagina | No esencial |
| Cisteína | Esencial condicionado |
| Fenilalanina | Esencial |
| Glicina | No esencial |
| Glutamina | No esencial |
| Histidina | Esencial condicionado |
| Isoleucina | Esencial |
| Leucina | Esencial |
| Lisina | Esencial |
| Metionina | Esencial |
| Prolina | No esencial |
| Serina | No esencial |
| Tirosina | Esencial condicionado |
| Treonina | Esencial |
| Triptófano | Esencial |
| Valina | Esencial |

### Consumo creciente de vitaminas

En los últimos años se ha atestiguado una explosión del interés en las aplicaciones farmacológicas potenciales de las vitaminas que no guarda relación con el tratamiento de las deficiencias dietéticas o de otros tipos. En consecuencia, muchas personas consumen ciertas vitaminas en dosis que exceden con mucho los requerimientos para la prevención de las enfermedades por deficiencia. Es probable que los estudios en esos individuos aporten información en relación con los efectos tanto beneficiosos como tóxicos potenciales de las dosis altas de vitaminas.

## Los oligoelementos esenciales son en su mayoría componentes de enzimas y cofactores

Entre los oligoelementos esenciales se encuentran el hierro, el cobre, el yodo, el zinc, el cobalto, el selenio, el manganeso, el níquel, el cromo, el aluminio, el molibdeno, el vanadio, el silicio y el flúor. Las deficiencias dietéticas de estos minerales tienen importancia clínica en el caso del hierro y el yodo. Estas se analizan en los capítulos 26 y 27, que tratan acerca de los trastornos hemáticos y endocrinos, respectivamente.

En Irán y Egipto se ha informado de que la **deficiencia crónica de zinc** provoca enanismo hipogonádico en hombres. Los pacientes suelen ser niños que comen yeso, sustancia capaz de quelar el zinc, pero muchas veces coincide con una deficiencia dietética de proteínas. Un trastorno hereditario del metabolismo del zinc, la acrodermatitis enteropática, que es una variante crónica de la deficiencia de zinc, se caracteriza por diarrea, exantema, pérdida del pelo, atrofia muscular progresiva e irritabilidad. Se observan síntomas similares en la deficiencia aguda de zinc que se vincula con la nutrición parenteral total. La deficiencia de zinc también se observa en trastornos que desencadenan malabsorción, como la enfermedad de Crohn, el esprúe celíaco, la cirrosis y el alcoholismo.

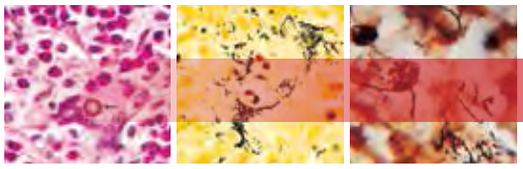
La **deficiencia dietética de cobre** es rara, pero puede detectarse en ciertos trastornos hereditarios, en los síndromes de malabsorción y durante la nutrición parenteral total. Su consecuencia más frecuente es la anemia microcítica, aunque también se describen cambios megaloblásticos.

Se ha descrito además la **deficiencia de manganeso,** que causa defectos del crecimiento, anomalías esqueléticas, disfunción reproductora, ataxia y convulsiones. La **exposición industrial al manganeso** provoca síntomas que guardan una estrecha relación con los del parkinsonismo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH008.indd 366 11/10/16 13:50

booksmedicos.org



9

# Enfermedades infecciosas y parasitarias

David A. Schwartz

**EL COSTE DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS**
Daño hístico

**Capacidad infecciosa y virulencia**

**Mecanismos de defensa del huésped**
Diferencias hereditarias
Edad
Comportamiento
Inhibición de las defensas del huésped

**INFECCIONES VIRALES: INTRODUCCIÓN**

**INFECCIONES VIRALES: VIRUS DE ARN**

**Virus respiratorios**
Resfriado común
Gripe
Virus paragripal
Virus respiratorio sincitial
Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave

**Exantemas virales**
Sarampión
Rubéola

**Parotiditis**

**Infecciones virales intestinales**
Infección por rotavirus
Virus Norwalk y otras diarreas virales

**Fiebres hemorrágicas virales**
Fiebre amarilla
Fiebre hemorrágica de Ébola
Virus del Nilo occidental

**INFECCIONES VIRALES: VIRUS DE ADN**

**Adenovirus**

**Parvovirus humano B19 (eritrovirus)**

**Viruela**

**Viruela de los monos**

**Virus del herpes**
Virus de la varicela zóster
Virus del herpes simple

**Virus de Epstein-Barr**

**Citomegalovirus**

**Virus del papiloma humano**

**PRIONES: UN NUEVO PARADIGMA DE LA ENFERMEDAD**

**INFECCIONES BACTERIANAS**

**Cocos piógenos grampositivos**
*Staphylococcus aureus*
Estafilococos coagulasa negativos
*Streptococcus pyogenes*
*Streptococcus pneumoniae*
Estreptococos del grupo B

**Infecciones bacterianas durante la niñez**
Difteria
Tos ferina
*Haemophilus influenzae*
*Neisseria meningitidis*

**Enfermedades bacterianas de transmisión sexual**
Gonorrea
Chancroide
Granuloma inguinal

**Infecciones por bacterias enteropatógenas**
*Escherichia coli*
*Salmonella*
Shigelosis
Cólera
*Campylobacter jejuni*
*Yersinia*

**Infecciones pulmonares por bacterias gramnegativas**
*Klebsiella* y *Enterobacter*
*Legionella*
*Pseudomonas aeruginosa*
Melioidosis

**Enfermedades por clostridios**
Intoxicación alimentaria por clostridios
Enteritis necrosante
Gangrena gaseosa
Tétanos
Botulismo
*Clostridium difficile*

**Infecciones por bacterias con reservorios animales o insectos vectores**
Brucelosis
Peste
Tularemia
Ántrax
Listeriosis
Enfermedad por arañazo de gato
Muermo
Bartonelosis

**Infecciones producidas por microorganismos filamentosos ramificados**
Actinomicosis
Nocardiosis

**INFECCIONES POR ESPIROQUETAS**

**Sífilis**
Sífilis primaria
Sífilis secundaria
Sífilis terciaria
Sífilis congénita

**Treponematosis distintas a las venéreas**
Frambesía
Bejel
Pinta

**Enfermedad de Lyme**

**LEPTOSPIROSIS**

**Fiebre recurrente**

**Infecciones por fusoespiroquetas**
Impétigo gangrenoso
Estomatitis gangrenosa

**INFECCIONES POR CLAMIDIAS**

**Infección por *Chlamydia trachomatis***
Infecciones genitales y neonatales
Linfogranuloma venéreo
Tracoma



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 367 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



**Psitacosis (ornitosis)**

***Chlamydia pneumoniae***

**INFECCIONES POR RICKETTSIAS**

**Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas**

**Tifus epidémico (transmitido por piojos)**

**Tifus endémico (murino)**

**Fiebre tsutsugamushi**

**Fiebre Q**

**INFECCIONES POR MICOPLASMAS**

**INFECCIONES MICOBACTERIANAS**

**Tuberculosis**
Tuberculosis primaria
Tuberculosis secundaria (cavitaria)

**Lepra**

**Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare***
Neumopatía granulomatosa
Infección diseminada en el SIDA

**Micobacterias atípicas**

**INFECCIONES MICÓTICAS**

**Neumonía por *Pneumocystis jiroveci***

***Candida***

**Aspergilosis**
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Aspergiloma
Aspergilosis invasora

**Zigomicosis (mucormicosis)**

**Criptococosis**

**Histoplasmosis**

**Coccidioidomicosis**

**Blastomicosis**

**Paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana)**

**Esporotricosis**

**Cromomicosis**

**Dermatofitosis**

**Micetoma**

**INFECCIONES POR PROTOZOOS**

**Paludismo**

**Babesiosis**

**Toxoplasmosis**
Síndrome linfoadenopático por *Toxoplasma*
Infecciones congénitas por *Toxoplasma*
Toxoplasmosis en huéspedes inmunodeprimidos

**Amebiasis**
Amebiasis intestinal
Absceso hepático amebiano

**Criptosporidiosis**

**Giardiosis**

**Leishmaniosis**
Leishmaniosis cutánea localizada
Leishmaniosis mucocutánea
Leishmaniosis visceral (kala-azar)

**Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana)**
Enfermedad de Chagas aguda
Enfermedad de Chagas crónica

**Tripanosomiasis africana**

**Meningoencefalitis amebiana primaria**

**HELMINTOSIS**

**Nematodos del tipo de las filarias**
Filariasis linfática
Oncocercosis
Loiasis

**Nematodos intestinales**
Ascariosis
Tricocefalosis
Uncinarias
Estrongiloidosis
Oxiurosis (enterobiosis)

**Nematodos hísticos**
Triquinosis
Larva migratoria visceral (toxocariasis)
Larva migratoria cutánea
Dracunculosis

**Trematodos (duelas)**
Esquistosomiasis
Clonorquiosis
Paragonimosis
Fasciolosis
Fasciolopsiosis

**Cestodos: tenias intestinales**
Cisticercosis
Hidatidosis

**INFECCIONES EMERGENTES Y REEMERGENTES**

**Agentes usados en la guerra biológica**

# El coste de las enfermedades infecciosas

Quizá el peor azote de la humanidad, el grupo de afecciones diversas que se conocen como enfermedades infecciosas, ha causado más dolor, sufrimiento, discapacidad y muerte prematura que cualquier otro tipo de enfermedad en la historia. Las diarreas bacterianas y virales, las neumonías bacterianas, la tuberculosis, el sarampión, el paludismo, la hepatitis B, la tos ferina y el tétanos matan a más personas cada año que el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (tabla 9-1). El impacto de las enfermedades infecciosas es mayor en los países menos desarrollados, donde millones de personas, en particular niños menores de 5 años, mueren por afecciones infecciosas susceptibles de tratamiento o prevención. Incluso en los países desarrollados de Europa y Norteamérica, la mortalidad, la morbilidad y la pérdida de productividad económica por enfermedades infecciosas son cuantiosas.

Se calcula que la viruela arrebató entre 300 y 500 millones de vidas humanas tan sólo durante el s. xx. Aunque la viruela se ha erradicado del ambiente, una multitud de agentes infecciosos continúan cobrándose millones de vidas cada año. Las enfermedades infecciosas como la tuberculosis, el paludismo, la diarrea infantil y la infección por el VIH/SIDA siguen arrasando al mundo en desarrollo y acaban con millones de vidas cada año. Incluso en las naciones industrializadas, la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas son todavía notables. En EE.UU., tan sólo la sepsis es responsable de alrededor de 200 000 muertes cada año (v. cap. 12).

Los logros de individuos ilustres o anónimos ejemplifican las contribuciones que pueden hacerse en esta área para el alivio del sufrimiento humano: el uso que dio Edward Jenner al virus

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 368 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





**TABLA 9-1**
**CAUSAS DE MUERTE A NIVEL MUNDIAL**

| Enfermedad | Número de muertes anuales |
|---|---|
| Enfermedad cardiovascular | $12 \times 10^6$ |
| Enfermedades diarreicas (rotavirus, virus similares al Norwalk, *Salmonella, Shigella, Escherichia coli* productora de diarrea) | $5 \times 10^6$ |
| Cáncer | $4{,}8 \times 10^6$ |
| Neumonía | $4{,}8 \times 10^6$ |
| Tuberculosis | $3 \times 10^6$ |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | $2{,}7 \times 10^6$ |
| Sarampión | $1{,}5 \times 10^6$ |
| Paludismo | $1\text{-}2 \times 10^6$ |
| Hepatitis B | $1\text{-}2 \times 10^6$ |
| Tétanos (neonatal) | $775 \times 10^3$ |
| Tosferina | $500 \times 10^3$ |
| Mortalidad materna | $500 \times 10^3$ |
| SIDA (toda la población) | $200 \times 10^3$ |
| SIDA (niños) | $28 \times 10^3$ |
| Esquistosomosis | $200 \times 10^3$ |
| Entamoebosis (amibiasis) | $40\text{-}110 \times 10^3$ |
| Uncinariosis | $50\text{-}60 \times 10^3$ |
| Rabia | $35 \times 10^3$ |
| Tifoidea | $25 \times 10^3$ |
| Fiebre amarilla | $25 \times 10^3$ |
| Tripanosomosis africana (enfermedad del sueño) | $20 \times 10^3$ |
| Ascariosis | $20 \times 10^3$ |

de la viruela de la vaca (vacuna) en 1798 para inmunizar contra la viruela humana; la acción de John Snow al retirar la manivela de la bomba de agua de Broad Street, que dio fin al brote de cólera en Londres en 1854; el descubrimiento realizado en 1843 por Oliver Wendell Holmes, Sr., de que simplemente lavarse las manos en la exploración física de un paciente y otro podía reducir de forma drástica la incidencia de la fiebre puerperal.

Todos estos descubrimientos se hicieron antes de que existiera una teoría inteligible sobre la causa de estas enfermedades. Esa teoría sólo se integraría tras los trabajos de Koch, Pasteur, Lister y Ehrlich, quienes inauguraron el campo de la microbiología, que condujo directamente a la identificación de los agentes responsables de muchas enfermedades infecciosas, el establecimiento de estándares efectivos de antisepsia y, finalmente, al descubrimiento y el desarrollo de antibióticos para el tratamiento de las enfermedades bacterianas, micóticas, helmínticas y protozoarias frecuentes.

En la década de 1970 parecía que las enfermedades infecciosas se convertirían en curiosidades médicas como consecuencia del desarrollo de antibióticos avanzados, la mejora de las medidas de sanidad y la vacunación. Esto queda demostrado por el hecho de que en 1970 el director general de sanidad de EE.UU. declaró: «ha llegado el momento de que cerremos el libro sobre las enfermedades infecciosas». El hecho de que no se haya conquistado a las enfermedades infecciosas y de que en realidad aún tenían que surgir problemas tremendos, se puede ilustrar con el descubrimiento de la enfermedad de los legionarios en 1976. El final de las expectativas inocentes de que se había dominado a las enfermedades infecciosas tuvo lugar en 1981, junto con los primeros informes sobre el VIH-1/SIDA. A partir de entonces emergieron muchas otras infecciones, para las cuales se cuenta con tratamiento limitado o se carece de estrategias curativas: la provocada por el virus del Ébola, el síndrome respiratorio agudo grave, la tuberculosis farmacorresistente, las cepas pandémicas del virus de la gripe, las enterobacterias resistentes a carbapenemes y varias más. La inquietud reciente en torno a estas y otras enfermedades infecciosas pone de relieve que el potencial de amenazas infecciosas futuras para el humano es una realidad, que los reservorios animales de microbios que pueden transmitirse a los humanos no tienen fin y que nunca debe bajarse la guardia. Por último, la posibilidad de que las personas pretendan utilizar los agentes infecciosos como armas de guerra debe eliminar cualquier idea que se haya desarrollado sobre el hecho de que la humanidad pueda estar segura ante estos patógenos.

### Las enfermedades infecciosas se caracterizan por daño hístico por un agente invasor transmisible

Muchas de las familias taxonómicas causan enfermedades infecciosas: bacterias, hongos, protozoos y distintos gusanos parásitos. Aun así, muchos agentes infecciosos no pueden considerarse microorganismos del todo independientes. Los virus no pueden multiplicarse por sí mismos y son parásitos intracelulares estrictos que tienen la maquinaria de replicación de las células susceptibles. De igual manera, los priones, la clase de agentes infecciosos proteináceos, carecen de ácidos nucleicos y representan sin duda un paradigma distinto de enfermedad infecciosa.

Existe un gran número de mecanismos para la transmisión de las distintas enfermedades infecciosas. Muchos de estos trastornos, como la gripe, la sífilis y la tuberculosis, son contagiosos (es decir, pueden propagarse de una persona a otra). Aun así, muchas enfermedades infecciosas, como la legionela, la histoplasmosis y la toxoplasmosis, no son transmisibles y más bien se adquieren en el ambiente. Las bacterias de las especies *Legionella* normalmente se multiplican dentro de amebas acuáticas, pero pueden infectar a los humanos mediante aerosoles de agua o tras la microaspiración de agua contaminada. Otros agentes infecciosos provienen de numerosas fuentes, entre las que se encuentran animales, insectos, tierra, aire, objetos inanimados y la flora microbiana endógena del humano.

Quizá la paradoja más relevante consista en que ciertos retrovirus se incorporaron de hecho al genoma humano y ahora se heredan de una generación a otra. Su función no se ha discernido, pero su posible activación durante la placentación indujo a especular con que esos retrovirus endógenos pudieran haber permitido la evolución de los mamíferos placentarios.

## CAPACIDAD INFECCIOSA Y VIRULENCIA

***La virulencia es el conjunto de propiedades que permiten a un organismo establecer una infección y producir enfermedad o muerte.*** El organismo debe *1)* acceder al cuerpo del huésped; *2)* evitar las defensas múltiples de este; *3)* adaptarse al crecimiento en el ambiente humano, y *4)* parasitar los recursos del humano. La virulencia deriva tanto de las estructuras inherentes al microbio implicado como de la interacción entre estos factores y los mecanismos de defensa del huésped.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 369 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



## MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED

Los medios por los cuales el organismo humano impide o contiene las infecciones se conocen como mecanismos de defensa (tabla 9-2). Existen barreras anatómicas importantes contra la infección —la piel y el sistema de filtración aerodinámico de las vías respiratorias superiores— que evitan que la mayoría de los microorganismos penetren en el cuerpo. La cubierta mucociliar de las vías respiratorias también es una defensa esencial, al proporcionar una estrategia para expeler los microorganismos que logran entrar en el sistema respiratorio. La flora microbiana que normalmente reside en el tubo gastrointestinal y los distintos orificios corporales compite con los microorganismos exógenos y les impide acceder a nutrientes suficientes o a lugares de unión en el huésped. Los orificios corporales también están protegidos por secreciones que poseen propiedades antimicrobianas, tanto inespecíficas (p. ej., lisozima e interferón) como específicas (por lo general, inmunoglobulina A [IgA]). Además, el ácido gástrico y la bilis destruyen por medios químicos muchos organismos ingeridos.

### Las diferencias hereditarias en los receptores de membrana del huésped pueden determinar si se desencadena una infección

El primer paso para la infección es en muchas ocasiones una interacción muy específica de una molécula de unión del organismo infeccioso con una molécula receptora del huésped. Si este carece de un receptor apropiado, el organismo no puede adherirse al objetivo. Así, *Plasmodium vivax,* uno de los microorganismos que causan el paludismo en el humano, infecta los eritrocitos al utilizar los determinantes del grupo sanguíneo Duffy de la superficie celular a manera de receptores. Muchas personas, en particular de raza negra, carecen de estos determinantes y no son susceptibles a la infección por *P. vivax.* El resultado es que el paludismo por *P. vivax* no existe en gran parte de África. Diferencias raciales o geográficas similares en cuanto a susceptibilidad son demostrables para muchos agentes infecciosos, entre los que se encuentran *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii,* que son, respectivamente, 14 y 175 veces más frecuentes en personas negras y en individuos con ascendencia filipina que en sujetos caucásicos.

**TABLA 9-2**
**DEFENSAS DEL HUÉSPED CONTRA LA INFECCIÓN**

| |
|---|
| Piel |
| Lágrimas |
| Flora bacteriana normal |
| Ácido gástrico |
| Bilis |
| Secreciones salivales y pancreáticas |
| Sistema de filtración de la nasofaringe |
| Cubierta mucociliar |
| Secreciones bronquiales, cervicouterinas, uretrales y prostáticas |
| Neutrófilos |
| Monocitos |
| Complemento |
| Sistema fagocítico mononuclear fijo |
| Inmunoglobulinas |
| Inmunidad mediada por células |

### La edad es importante para predecir la susceptibilidad a varias infecciones

El efecto de la edad sobre la evolución tras la exposición a muchos agentes infecciosos se ilustra convenientemente a partir de las infecciones en el feto. Algunos microorganismos causan enfermedad más grave en el útero que en niños o en adultos. Las infecciones por citomegalovirus (CMV), virus de la rubéola, parvovirus B19 y *Toxoplasma gondii* en el feto interfieren su desarrollo. Normalmente, el feto está protegido por la IgG materna (sintetizada tras una infección específica previa), que atraviesa pasivamente la placenta. En la infección aguda en una mujer embarazada que carece de anticuerpos neutralizantes, ciertos patógenos logran atravesarla. Estas infecciones suelen ser subclínicas y generan una enfermedad mínima en la madre. Según el microorganismo y el momento de la exposición, la infección puede generar en el feto daño mínimo, anomalías congénitas importantes o la muerte.

La edad también modifica la evolución de las enfermedades habituales, como las distintas diarreas virales y bacterianas. En niños mayores y adultos estas infecciones producen malestar y son inconvenientes, pero rara vez son una enfermedad grave. La evolución puede ser distinta en niños menores de 3 años, que son incapaces de compensar la pérdida rápida de volumen que deriva de la diarrea profusa. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las enfermedades diarreicas agudas continúan siendo la segunda causa principal de muerte en niños menores de 5 años y matan 1,5 millones de niños cada año.

Otros ejemplos incluyen la infección por *Mycobacterium tuberculosis,* que causa tuberculosis grave diseminada en niños menores de 3 años. En contraste, las personas mayores tienen una evolución menos adversa.

No obstante, la madurez no siempre resulta una ventaja en las infecciones. El virus de Epstein-Barr (VEB) tiene más probabilidad de inducir infecciones sintomáticas en adolescentes y adultos que en niños menores. El virus varicela zóster, que causa la varicela, causa una enfermedad más grave en el adulto, que tiene más probabilidades de desarrollar neumonía viral.

***Los ancianos tienen una evolución más negativa en casi todas las infecciones que los jóvenes.*** Las enfermedades respiratorias habituales, como la gripe y la neumonía por neumococo, son con más frecuencia mortales en individuos mayores de 65 años. Un ejemplo de la susceptibilidad de los ancianos a las enfermedades infecciosas ocurrió durante el 2002 al 2003, durante el brote de síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*), causado por el florecimiento reciente del coronavirus. La tasa de mortalidad fue inferior al 1% para las personas menores de 24 años, pero fue mayor al 50% para los mayores de 65 años.

### El comportamiento humano a menudo controla la exposición a los agentes infecciosos

El vínculo entre el comportamiento y la infección quizá resulte más evidente en relación con las enfermedades de transmisión sexual. Sífilis, gonorrea, infecciones urogenitales por clamidia, SIDA y varias enfermedades infecciosas más se transmiten principalmente mediante el contacto sexual.

Otros aspectos de la conducta también modifican el riesgo de contraer infecciones. Los humanos contraen la brucelosis y la fiebre Q, que son fundamentalmente enfermedades bacterianas de animales que se crían en granjas, es entrecho contacto con los especímenes infectados o sus secreciones. Estas infecciones afectan a granjeros, agricultores, pastores, procesadores de carne y, en el caso de la brucelosis, individuos que beben leche sin pasteurizar. La transmisión de distintas enfermedades parasitarias se modifica en gran medida por el comportamiento. La

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 370 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





esquistosomiasis, que se adquiere cuando las larvas parasitarias infecciosas que se encuentran en el agua penetran en la piel de un huésped susceptible, es predominantemente una enfermedad de los agricultores que trabajan en campos que se irrigan con agua infectada. Además, los niños que beben agua de lagos y lagunas que contienen estos organismos se infectan. Las larvas de la uncinaria y de *Strongyloides stercoralis* viven en la tierra y penetran en la piel de los pies en personas que caminan descalzas. La introducción del calzado quizá ha sido el factor independiente más importante para limitar la prevalencia de la infección por nematodos que se transmiten a través del suelo. La anisaquiasis y la difilobotriosis son enfermedades helmínticas que se adquieren a partir del consumo de pescado con cocimiento insuficiente. La toxoplasmosis es una infección por protozoos que se transmite de los animales a los humanos mediante la ingestión de carne infectada poco cocinada o por la exposición a las heces infectadas de un gato. El botulismo, una intoxicación alimentaria provocada por una toxina bacteriana, se adquiere a partir de la ingestión de alimentos enlatados inapropiadamente que contienen la toxina.

Puesto que los humanos modifican su comportamiento, constantemente determinan posibilidades nuevas para las enfermedades infecciosas. Si bien el agente de la enfermedad de los legionarios es habitual en el ambiente, los aerosoles generados por los sistemas de aire acondicionado, los grifos y los humidificadores son medios que provocan la infección en el humano. Las conductas tradicionales no necesariamente promueven la salud.

### Los individuos con inhibición de las defensas tienen más probabilidad de contraer infecciones y desarrollar cuadros más graves

Los trastornos o la ausencia de cualquiera de las defensas complejas del huésped traen consigo un aumento del número y la gravedad de las infecciones. La interrupción de las superficies epiteliales por el traumatismo o las quemaduras conduce al desarrollo de infecciones invasoras bacterianas o micóticas. La lesión del aparato mucociliar de las vías respiratorias, que puede producirse por ejemplo con el tabaquismo o la gripe, afecta a la eliminación de los microorganismos inhalados y conduce al aumento de la incidencia de neumonía bacteriana. La carencia congénita de los componentes del complemento impide la formación de un complejo de ataque a la membrana funcional completo, y permite las infecciones diseminadas y muchas veces recurrentes por *Neisseria* (v. cap. 2). Trastornos como la diabetes mellitus y la administración de fármacos quimioterápicos podrían interferir en la producción o la función de los neutrófilos e intensifican el riesgo y la gravedad de las enfermedades bacterianas o las infecciones micóticas invasoras.

Los huéspedes afectados se infectan con más facilidad y es frecuente que les ataquen organismos que resultan inocuos para los individuos normales. Por ejemplo, las personas con deficiencia de neutrófilos desarrollan muchas veces infecciones del torrente sanguíneo que ponen en riesgo su vida y se deben a microorganismos huéspedes que habitualmente pueblan la piel y el tubo digestivo. Los organismos que principalmente producen enfermedades en huéspedes con defensas deterioradas se denominan **patógenos oportunistas.**

## Infecciones virales: introducción

Los virus miden 20-300 nm, y están formados por ARN o ADN, dentro de una cubierta proteica. Algunos también están rodeados por membranas lipídicas. ***Los virus no llevan a cabo actividades metabólicas o de reproducción de forma independiente, por lo que son parásitos intracelulares estrictos: necesitan a las células vivas para multiplicarse***. Tras invadirlas, reorientan la capacidad de biosíntesis y metabolismo de la célula para la síntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas codificadas en el material genético viral.

Los virus producen con frecuencia enfermedad al eliminar a las células infectadas, pero muchos no lo hacen. Por ejemplo, el rotavirus, un agente etiológico habitual de diarrea, interfiere con la función de los enterocitos infectados sin aniquilarlos de inmediato. Impide que los enterocitos sinteticen proteínas que transportan moléculas a partir de la luz intestinal y de esa manera desencadenan la diarrea.

Los virus también pueden facilitar la liberación de mediadores químicos que inducen respuestas inflamatorias o inmunitarias. Los síntomas del resfriado común se deben a la liberación de bradicinina desde las células infectadas. Otros virus hacen que las células proliferen y constituyan tumores. Por ejemplo, los virus del papiloma humano (VPH) originan lesiones proliferativas de células escamosas, entre las que se encuentran las verrugas comunes (v. cap. 5).

Algunos virus infectan las células y permanecen en ellas sin interferir en las funciones celulares, proceso que se conoce como **latencia.** Los virus en estado de latencia pueden emerger para producir enfermedad años después de la infección primaria. Las infecciones oportunistas muchas veces se deben a virus que establecieron infecciones latentes. El CMV y el virus del herpes simple se encuentran entre los patógenos oportunistas más frecuentes, puesto que es habitual que permanezcan en estado de latencia y se activen en personas con alteración de la inmunidad celular.

Por último, ciertos virus pueden residir dentro de las células, ya sea mediante la integración en su genoma o su conservación episómica, y hacen que esas células generen tumores. Algunos ejemplos de este fenómeno son los virus de Epstein-Barr, que causa el linfoma de Burkitt, endémico en África, y otros tumores en situaciones distintas, y el virus humano tipo 1 de la leucemia de linfocitos T (VHLT-1; v. cap. 5), que provoca una variedad de linfoma de linfocitos T.

En este apartado, las enfermedades se clasifican en dos grupos: las que causan los virus de ARN y de ADN. Esta división refleja diferencias fundamentales en la biología de estos agentes. Algunos virus con tropismo orgánico muy específico no se describen aquí con detalle, sino que se analizan en los capítulos que hablan sobre los órganos a los que afectan principalmente.

## Infecciones virales: virus de ARN

Los virus de ARN por lo general tienen mecanismos patológicos que difieren de aquellos a los que recurren los virus de ADN: las enzimas que necesitan para completar sus ciclos de infección pueden ser muy distintas, y ciertos aspectos importantes de su biología no tienen punto de comparación con los virus de ADN. Una de las diferencias clave con muchos virus de ADN es que las polimerasas de ciertos virus de ARN con importancia patógena (p. ej., VIH-1, virus de la hepatitis C [VHC]) no llevan a cabo una lectura de prueba de la cadena que se sintetiza. Esto tiene dos consecuencias importantes. En primer lugar, la tasa de mutación —y, por ende, la plasticidad de estos virus ante las terapias asociadas— es muy alta. Segundo, un porcentaje más alto de los viriones que se producen son inactivos.

### VIRUS RESPIRATORIOS

#### El resfriado común es la enfermedad viral más frecuente

***El resfriado común (gripe) es un trastorno de las vías respiratorias superiores autolimitado que deriva de la infección por***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 371 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



***diversos virus de ARN, entre los que se encuentran más de 100 rinovirus distintos y varios coronavirus.*** Los resfriados son frecuentes y tienen distribución mundial. Se diseminan de persona a persona mediante secreciones infectadas. La infección es más probable durante los meses de invierno en áreas templadas, y durante las temporadas de lluvia en los trópicos, cuando la diseminación se facilita por efecto del hacinamiento en interiores. En EE.UU., los niños suelen cursar con entre seis y ocho cuadros de resfriado por año, y los adultos entre dos y tres. En general, los rinovirus causan un 40 % de todos los resfriados, los coronavirus el 20 % y el virus respiratorio sincitial (VRS) el 10 %.

Los rinovirus y los coronavirus tienen tropismo por el epitelio respiratorio y su reproducción es óptima a temperaturas inferiores a 37 °C. Así, la infección se mantiene confinada a las vías respiratorias más frescas, en el tracto respiratorio superior. Las células infectadas liberan mediadores químicos, como bradicinina, que causa la mayor parte de los síntomas que se vinculan con el resfriado: aumento de la producción de moco, congestión nasal y obstrucción de la trompa de Eustaquio. La estasis que deriva puede predisponer a la infección bacteriana secundaria, y desencadenar sinusitis y otitis media bacterianas. Los rinovirus y los coronavirus no destruyen el epitelio respiratorio y no causan alteraciones visibles. Desde la perspectiva clínica, el resfriado común se caracteriza por rinorrea, faringitis, tos y febrícula. Los síntomas persisten alrededor de 1 semana.

## La gripe puede predisponer a la neumonía bacteriana

***La gripe es una infección aguda, por lo general autolimitada, de las vías respiratorias superior e inferior, causada por el virus de la gripe.*** Estos virus tienen envoltura y ARN de una sola cadena.

**EPIDEMIOLOGÍA:** existen tres tipos diferentes de virus de la gripe —A, B y C— que causan enfermedad en el humano, aunque el de la gripe tipo A es con mucho el más habitual y produce la enfermedad más grave. Cada año se registran entre 10 y 40 millones de casos de gripe en EE.UU., que generan más de 40 000 muertes. La gripe es muy contagiosa y es frecuente que las epidemias se diseminen por todo el mundo. A intervalos regulares surgen cepas nuevas, muchas veces de huéspedes animales; infectan al humano en distintas regiones del mundo en los que estos viven en contacto estrecho con animales y luego se diseminan con rapidez. Las cepas de gripe se identifican en función de su tipo (A, B y C), así como de los serotipos de su hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) (subtipo viral), lugar geográfico de origen, número de cepa y año de aislamiento (fig. 9-1). De esta manera, la cepa del virus de la gripe aviar, que emergió en 2003 y sigue extendiéndose por todo el mundo se ha denominado A(H5N1). En 2009 surgió en Veracruz, México, un virus nuevo de gripe tipo A, que se denominó H1N1 («gripe porcina») y se extendió con rapidez por todo el mundo a modo de pandemia. La virulencia de la cepa H1N1 fue marcada por las 10 000 muertes que causó sólo en EE.UU. los primeros 7 meses de su identificación inicial y 300 000 muertes identificadas a nivel mundial al final de la pandemia en 2009. Esta cepa de virus de la gripe tipo A generó una tasa de mortalidad alta en los niños y las mujeres embarazadas infectados. En China, en 2013, se identificó una nueva cepa emergente y virulenta de virus de la fiebre aviar, el H7N9. Puesto que los antígenos de los virus de la gripe epidémica cambian con gran frecuencia, la inmunidad que el huésped desarrolla durante una epidemia, rara vez lo protege contra la siguiente.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la gripe se disemina de persona a persona mediante gotas minúsculas y secreciones respiratorias que contienen el virus. Cuando este alcanza la superficie de la célula del epitelio respiratorio, una glucoproteína viral (hemaglutinina) se une a los residuos del ácido siálico en el epitelio respiratorio humano y el virus se une y entra en la célula. Una vez dentro, el virus induce a la célula a producir una progenie viral, y causa la muerte celular. La infección suele afectar tanto a las vías respiratorias superiores como a las inferiores. La destrucción del epitelio ciliado inutiliza la cubierta mucociliar, situación que predispone a la neumonía bacteriana, en especial por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae.*

**PATOLOGÍA:** el virus de la gripe produce necrosis y descamación del epitelio ciliado de las vías respiratorias, y se relaciona con un infiltrado inflamatorio con predominio linfocítico. La extensión de la infección hacia los pulmones desencadena necrosis y desprendimiento de las células del recubrimiento de los alvéolos, a la vez que provoca cambios hísticos propios de la neumonitis viral.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea, debilidad y tos seca de inicio agudo son característicos. Podrían predominar los síntomas de infección respiratoria superior o los de traqueítis, bronquitis y neumonía. En las epidemias se observa la muerte tanto por la misma gripe como por sus complicaciones, en particular en los ancianos y los individuos con enfermedad cardiopulmonar subyacente. Las vacunas de virus inactivados específicas para las cepas que producen la epidemia previenen la infección con una efectividad del 75 %.



## El virus paragripal se relaciona con la laringotraqueobronquitis

***Los virus paragripales causan infecciones agudas de las vías respiratorias superior e inferior, en particular en niños pequeños.*** Los cuatro serotipos de estos virus de ARN encapsulados de cadena única pertenecen a la familia paramixovirus. Estos virus son la causa más frecuente del crup (laringotraqueobronquitis), que se caracteriza por estridor inspiratorio y tos perruna.

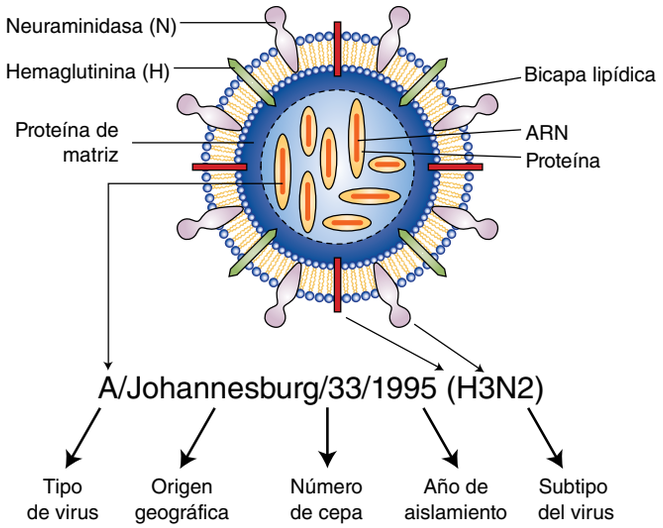



**FIGURA 9-1. Nomenclatura de las cepas del virus de la gripe.** El tipo de virus (A, B o C) está basado en las características de la nucleoproteína codificada por el gen NP del virus. La clasificación H se basa en la hemaglutinina (más comúnmente H1, H2 o H3, también H5) codificada por el gen HA. La clasificación N se basa en el tipo de neuraminidasa (N1 o N2) codificado por el gen NA.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 372 11/10/16 13:52

booksmedicos.org

**EPIDEMIOLOGÍA:** la laringotraqueobronquitis es habitual en niños menores de 3 años, y se caracteriza por edema subglótico, compresión de la vía respiratoria y dificultad para respirar. Estos virus se transmiten de persona a persona mediante aerosoles respiratorios y secreciones con capacidad infecciosa. La infección es muy contagiosa y se detecta en todo el mundo. Los virus paragripales pueden aislarse en el 10% de los niños con enfermedades agudas de las vías respiratorias. Aunque no es tan bien conocido como el virus de la gripe entre la población general, la infección por el virus paragripal es la segunda causa de hospitalización por enfermedades respiratorias en niños menores de 5 años.

**PATOLOGÍA:** los virus paragripales infectan y matan las células ciliadas del epitelio respiratorio, e incitan una respuesta inflamatoria. En niños muy pequeños este proceso se extiende con frecuencia hacia las vías respiratorias inferiores, para producir bronquiolitis y neumonitis. En niños pequeños, en los que la tráquea tiene poco diámetro y la laringe es pequeña, el edema local de la laringotraqueítis comprime la vía respiratoria superior en grado suficiente como para obstaculizar la respiración y desencadenar crup. La infección por virus paragripal se relaciona con fiebre, disfonía y tos. Es característica una tos perruna, y también el estridor inspiratorio. En niños mayores y adultos los síntomas suelen ser leves.

### El virus respiratorio sincitial produce bronquiolitis en el lactante

**EPIDEMIOLOGÍA:** el VRS pertenece a la misma familia que el virus paragripal, la Paramyxoviridae. Se transmite con rapidez de un niño a otro en aerosoles y secreciones respiratorias y se disemina en muchas ocasiones en guarderías, hospitales y otros ámbitos en los que se tiene a los niños pequeños confinados. La enfermedad, que se encuentra en todo el mundo, es muy contagiosa. En EE.UU., el 60% de los niños son infectados durante la primera temporada de VRS en la que son expuestos, y casi todos habrán sido infectados a los 2-3 años de edad. El VRS es la causa más habitual de bronquiolitis y neumonía en niños menores de 1 año de edad.

**PATOLOGÍA:** el VRS produce necrosis y descamación del epitelio bronquial, bronquiolar y alveolar, que se relacionan con un infiltrado inflamatorio con predominio linfocítico. En ocasiones se observan células sincitiales multinucleadas en los tejidos infectados.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los lactantes y los niños pequeños con bronquiolitis o neumonitis por VRS se presentan con sibilancias, tos y dificultad respiratoria, que en ocasiones están acompañadas de fiebre. La enfermedad suele ser autolimitada y se resuelve en 1-2 semanas. En niños mayores y adultos, el VRS genera un cuadro mucho más leve. Entre los niños pequeños saludables en otros aspectos, la mortalidad por la infección por VRS es muy baja, pero aumenta de manera dramática hasta alcanzar el 20-40% en niños hospitalizados con cardiopatía congénita o inmunodepresión.

### El síndrome respiratorio agudo grave es una enfermedad viral emergente que provoca brotes de neumonía

Al inicio del año 2002 pudo identificarse la provincia de Guandong, en China, como lugar de origen de una epidemia de neumonía grave. A la vez que se presentaban brotes en Hong Kong, Vietnam y Singapur, la enfermedad se propagó en todo el mundo a través de personas que viajaban, por la vía respiratoria. Esta enfermedad clínica emergente, que se denomina SARS, finalmente se distribuyó en EE.UU., Canadá y Europa. El agente causal es un coronavirus nuevo, que se denomina coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV), y que deriva de un huésped no humano, el cual se sospecha en la actualidad que es el murciélago, aunque es probable que las civetas y otros animales funcionen como huéspedes intermedios. El SARS es una enfermedad respiratoria viral con potencial mortal, con un período de incubación de 2-7 días, aunque existen casos en que es de hasta 10 días. Mientras esa primera pandemia se diseminaba por todo el mundo en 2003, se identificaron más de 8000 casos y hasta 775 muertes, con una tasa de mortalidad del 9,6%. Si bien el último caso de infección en el humano se verificó a mitad de 2003, el coronavirus asociado al SARS no se ha erradicado y tiene potencial para resurgir.

**PATOLOGÍA:** los pulmones de los pacientes que mueren por SARS muestran daño alveolar difuso (v. cap. 18). También se observan células sincitiales multinucleadas sin inclusiones virales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el cuadro clínico del SARS comienza con fiebre y cefalea, a las que sigue poco después el desarrollo de tos y disnea. Es frecuente que no exista cuadro gripal, mientras que la diarrea es bastante habitual. Algunos pacientes desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; v. cap. 18), y tienen un riesgo elevado de presentar complicaciones y muerte. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero la mortalidad puede alcanzar hasta el 15% en ancianos y en individuos con otros trastornos respiratorios. No existe tratamiento específico, aunque los corticoesteroides podrían aportar algún beneficio.

## EXANTEMAS VIRALES

### El virus del sarampión es muy contagioso y puede producir una infección mortal

***El virus del sarampión es un virus de ARN de una sola cadena con envoltura que produce una enfermedad aguda que se caracteriza por síntomas de vías respiratorias superiores, fiebre y exantema.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** el virus del sarampión se transmite al humano por aerosoles y secreciones respiratorios. Entre las poblaciones no vacunadas, es ante todo una enfermedad de los niños. Las vacunas de virus vivos atenuados de que se dispone en la actualidad son muy efectivas para la prevención del sarampión y para impedir la diseminación del virus. Las inmunizaciones nacionales permiten que el sarampión sea poco frecuente en EE.UU.

El sarampión es una enfermedad especialmente grave en los individuos muy jóvenes, los enfermos o los desnutridos. En países empobrecidos tiene una tasa de mortalidad alta (10-25%). En pacientes inmunodeprimidos, la tasa de mortalidad es de un 30%. La OMS estima que en 2011 hubo 160000 muertes causadas por sarampión en todo el mundo. Cuando el sarampión se introdujo en poblaciones sin exposición previa (p. ej., americanos nativos, habitantes de las islas del Pacífico), las infecciones generalizadas que se produjeron trajeron consigo tasas de mortalidad devastadoras.

**FISIOPATOLOGÍA:** el lugar inicial de la infección corresponde a las membranas mucosas de la nasofaringe y los bronquios. Dos glucoproteínas de superficie, denominadas proteínas «H» y «F», participan en la adhesión y la fusión del virus con el epitelio respiratorio. El virus se disemina entonces hacia los nódulos linfáticos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 373 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



regionales y la circulación sanguínea, lo que conduce a su distribución generalizada con afectación prominente de la piel y los tejidos linfoides. El exantema deriva de la acción de los linfocitos T sobre el endotelio vascular infectado por el virus.

**PATOLOGÍA:** el virus del sarampión desencadena la necrosis del epitelio respiratorio infectado, con predominio de infiltrado inflamatorio linfocítico e inflamación en los vasos pequeños de la piel (vasculitis). La hiperplasia linfoide suele ser prominente en los nódulos linfáticos cervicales y mesentéricos, en el bazo y el apéndice. En los tejidos linfoides, el virus provoca en ocasiones la fusión de las células infectadas y da lugar a la formación de células gigantes multinucleadas que contienen hasta 100 núcleos, con inclusiones tanto intracitoplasmáticas como intranucleares. Estas células, las **células gigantes de Warthin-Finkeldey** (fig. 9-2), son patognomónicas del sarampión.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el sarampión se manifiesta primero por fiebre, rinorrea, tos y conjuntivitis, y evoluciona con la formación de las lesiones mucosas y cutáneas características. Las lesiones mucosas, o «manchas de Koplik», son máculas diminutas de color gris blanquecino sobre una base eritematosa que aparecen en la región posterior de la mucosa bucal. Las lesiones cutáneas empiezan primero en la cara como un exantema maculopapular eritematoso que suele diseminarse hacia el tronco y las extremidades. El exantema desaparece en 3-5 días y los síntomas se resuelven de manera gradual. La evolución clínica del sarampión puede ser mucho más grave en niños pequeños, personas desnutridas y pacientes inmunodeprimidos. El sarampión suele predisponer a infecciones bacterianas secundarias, en especial otitis media y neumonía. La invasión del sistema nervioso central quizá sea un hecho frecuente, como sugieren los cambios electroencefalográficos. La encefalitis aguda es rara, pero podría presentarse. En raras ocasiones los pacientes desarrollan panencefalitis esclerosante subaguda, un trastorno neurodegenerativo crónico de evolución lenta que se desencadena años después de la infección por sarampión (v. cap. 32). La fisiopatología precisa de la panencefalitis esclerosante subaguda es incierta, puesto que no se tienen experimentos con animales, aunque la vacunación profiláctica contra el sarampión redujo en gran medida su incidencia.

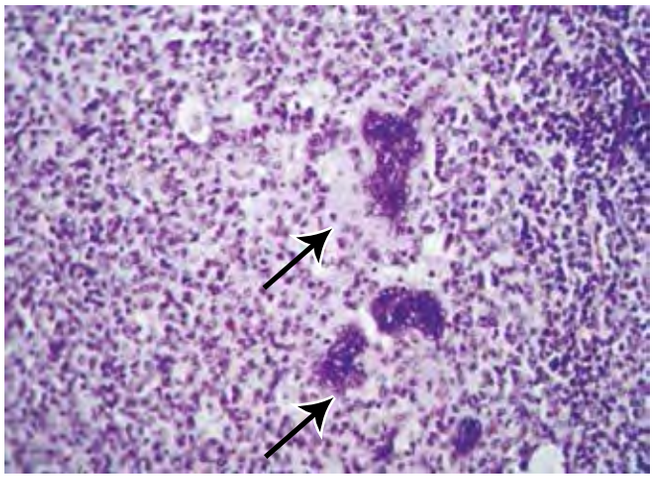


**FIGURA 9-2. Células gigantes de Warthin-Finkeldey del sarampión.** Un nódulo linfático hiperplásico de un paciente con sarampión muestra varias células gigantes multinucleadas *(flechas)*.

### La infección intrauterina por rubéola causa anomalías congénitas

***El virus de la rubéola es un virus de ARN de una sola cadena con cubierta, que produce una enfermedad sistémica leve y autolimitada, por lo general en relación con un exantema (que también se conoce como «sarampión alemán»).*** El virus de la rubéola es el único miembro del género *Rubivirus* de la familia Togavirus. Muchas infecciones son tan leves que pasan inadvertidas. Sin embargo, en las mujeres embarazadas, la rubéola es un patógeno que daña al feto.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el virus de la rubéola se disemina de persona a persona, en especial por vía respiratoria. La infección se produce en todo el mundo. La rubéola no es muy contagiosa, y en poblaciones sin inmunización en el 10-15% de las mujeres jóvenes sigue siendo susceptible a la infección al alcanzar la edad reproductiva. La vacuna con virus vivos atenuados que se dispone en la actualidad previene la rubéola y ha eliminado en gran medida la enfermedad en los países desarrollados. Por lo tanto, en América, no se ha observado ningún caso endémico desde febrero de 2009.

**FISIOPATOLOGÍA:** el virus de la rubéola infecta el epitelio respiratorio y luego se transmite a la sangre y al sistema linfático. Se cree que el exantema por rubéola deriva de una respuesta inmunitaria contra el virus que se transmite. La infección fetal se produce a través de la placenta, durante la fase de viremia de la enfermedad materna. Un feto con infección congénita desarrolla infección persistente y elimina grandes cantidades de virus en los fluidos corporales, incluso después del nacimiento. La infección materna tras las 20 semanas de gestación no suele dar lugar a trastornos fetales significativos.

**PATOLOGÍA:** en la mayor parte de los pacientes, la rubéola genera un cuadro febril agudo leve, con rinorrea, conjuntivitis, linfoadenopatía retroauricular y un exantema que se disemina de la cara hacia el tronco y las extremidades. El exantema se resuelve en el transcurso de 3 días; las complicaciones son raras. Hasta el 30% de las infecciones son totalmente asintomáticas.

En el feto, el corazón, el ojo y el cerebro son los órganos afectados con mayor frecuencia. Las lesiones cardíacas incluyen estenosis de la válvula pulmonar, hipoplasia de la arteria pulmonar, defectos ventriculares septales y conducto arterioso permeable (50%). En la mitad de los pacientes pueden presentarse cataratas, glaucoma, microftalmía y anomalías retinianas. La sordera sensorineural es una complicación habitual (60%) en la rubéola fetal. La afectación cerebral grave puede desencadenar microcefalia y retraso mental.

## PAROTIDITIS

***El virus de la parotiditis es un paramixovirus de ARN de una sola cadena con envoltura, que produce una enfermedad sistémica aguda autolimitada caracterizada por tumefacción de las glándulas parótidas y meningoencefalitis.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** la parotiditis existe en todo el mundo y predominantemente es una enfermedad de la niñez. Se transmite de persona a persona por vía respiratoria. La enfermedad se contagia con gran facilidad, y el 90% de las personas expuestas susceptibles se infectan, aunque sólo el 65% desarrollan síntomas. Una vacuna con virus vivos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 374 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





atenuados contra parotiditis previene la enfermedad, y esta se ha eliminado en gran medida en casi todos los países desarrollados.

**FISIOPATOLOGÍA:** la parotiditis se inicia con la infección viral del epitelio de las vías respiratorias. El virus se distribuye entonces mediante la sangre y el sistema linfático hacia otras estructuras, con más frecuencia las glándulas salivales (en especial, las parótidas), el SNC, el páncreas y los testículos. En más de la mitad de las infecciones se ve afectado el SNC, con enfermedad sintomática en el 10% de los casos. La epididimoorquitis se presenta en el 20% de los hombres que se infectan tras la pubertad.

**PATOLOGÍA:** el virus de la parotiditis causa necrosis de las células infectadas, relacionada con un infiltrado inflamatorio con predominio linfocítico. Las glándulas salivales afectadas se edematizan, sus conductos quedan cubiertos por epitelio necrótico y su intersticio muestra infiltración linfocítica. En la epididimoorquitis por el virus de la parotiditis, los testículos pueden aumentar su volumen hasta alcanzar tres veces su tamaño normal. La inflamación del parénquima testicular, que se encuentra confinado a la túnica albugínea, desencadena infartos focales. La orquitis de la parotiditis suele ser unilateral y, por este motivo, rara vez causa esterilidad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la parotiditis comienza con fiebre y malestar general, a los que sigue la inflamación dolorosa de las glándulas salivales, por lo general de una o ambas parótidas. La afectación meníngea sintomática se manifiesta la mayoría de las veces por cefalea, rigidez de nuca y vómitos. Antes de que la práctica de la inmunización fuera habitual, la parotiditis era la causa principal de meningitis y encefalitis virales en EE.UU. Aunque en la parotiditis es rara la pancreopatía grave, la mayoría de los pacientes presentan aumento de la actividad de la amilasa sérica. La infección pancreática ha estado involucrada en algunos casos de diabetes tipo 1.

## INFECCIONES VIRALES INTESTINALES

### La infección por rotavirus es la causa más frecuente de diarrea grave en todo el mundo

***El rotavirus causa diarrea acuosa abundante, que puede desencadenar deshidratación y muerte si no recibe tratamiento.*** Existen 5 especies (A-E) de este virus ARN de doble cadena miembro de la familia Reovirus. El tipo A, el más habitual, generalmente infecta a niños pequeños.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la infección por rotavirus se transmite de una persona a otra por vía bucofecal. La infección es más frecuente en niños, que eliminan grandes cantidades de virus en las heces. Los hermanos, los compañeros de juego y los padres, así como los alimentos, el agua y las superficies ambientales, se contaminan con facilidad con el virus. La edad en la que la infección alcanza su incidencia máxima es de los 6 meses y los 2 años, y casi todos los niños han padecido la infección al llegar a los 4 años. En EE.UU., el rotavirus produce cerca de 100 muertes en niños pequeños cada año, mientras que en todo el mundo causa 500 000 muertes en niños menores de 5 años de edad.

**FISIOPATOLOGÍA:** el rotavirus infecta a los enterocitos del intestino delgado proximal, con lo que altera la absorción de azúcares, grasas y distintos iones. El resultado osmótico que deriva de esto provoca la salida del líquido hacia la luz intestinal, y causa diarrea y deshidratación. Las células infectadas de las vellosidades intestinales se desprenden, y el epitelio regenerado carece al inicio de capacidad de absorción completa.

**PATOLOGÍA:** los cambios patológicos en la infección por rotavirus se limitan en gran medida al duodeno y el yeyuno, en los que existen acortamiento de las vellosidades intestinales y un infiltrado discreto de neutrófilos y linfocitos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la infección por rotavirus se manifiesta por vómitos, fiebre, dolor abdominal y diarrea acuosa grave. El vómito suele persistir durante 2-3 días, pero la diarrea continúa entre 5-8 días. Si no se lleva a cabo una restitución adecuada de líquidos, la diarrea puede desencadenar deshidratación mortal en niños pequeños.

### El virus Norwalk y otros virus gastrointestinales producen a menudo brotes de diarrea

Además del rotavirus, existen muchos otros virus que desencadenan diarrea. Los que se conocen mejor son los virus de ARN sin envoltura de la familia Norwalk, un grupo de calicivirus cuyos nombres derivan de las zonas geográficas en que se produjeron brotes específicos (p. ej., virus Norwalk, virus de Snow Mountain, virus Sapporo). Los virus Norwalk son responsables de una tercera parte de todos los brotes de enfermedad diarreica. Causan gastroenteritis en los niños y los adultos, con vómito y diarrea autolimitados, síntomas similares a los que produce el rotavirus. Infectan las células del intestino delgado proximal y traen consigo cambios similares a los que genera el rotavirus.

## FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

***Las fiebres hemorrágicas virales son un grupo de al menos 20 infecciones de etiología viral que desencadenan hemorragia de grado variable, shock y, en ocasiones, la muerte.*** Existen muchas fiebres hemorrágicas virales similares en distintas partes del mundo, que por lo general se denominan según el área en el que se describieron primero. Las fiebres hemorrágicas virales incluyen a miembros de cuatro familias de virus: Bunyaviridae, Flaviviridae, Arenaviridae y Filoviridae. En función de sus peculiaridades en cuanto a la vía de transmisión, los vectores y otras características epidemiológicas, las fiebres hemorrágicas virales se dividen en cuatro grupos epidemiológicos (tabla 9-3): las transmitidas por mosquitos, las transmitidas por garrapatas, las zoonóticas y las producidas por filovirus, los virus de Marburg y Ébola, cuya vía de transmisión se desconoce.

### La fiebre amarilla puede desencadenar insuficiencia hepática fulminante

***La fiebre amarilla es una fiebre hemorrágica aguda que en ocasiones se asocia con necrosis hepática extensa e ictericia.*** La enfermedad la produce un flavivirus transmitido por insectos, un virus de ARN de una sola cadena con envoltura. Otros flavivirus patógenos desencadenan la fiebre hemorrágica de Omsk y la enfermedad del bosque de Kyasanur.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la fiebre amarilla se identificó por vez primera como una entidad nosológica en el Nuevo Mundo en el s. XVII, pero quizá haya tenido origen en África. En la actualidad, el virus se limita a ciertas regiones de África y Sudamérica, que se distribuyen tanto en la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 375 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



**TABLA 9-3**
**FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES**

| Vector | Fiebre viral |
|---|---|
| Mosquitos | Fiebre amarilla |
| | Fiebre del valle de Rift |
| | Dengue hemorrágico |
| | Fiebre hemorrágica de Chikungunya |
| Garrapatas | Fiebre hemorrágica de Omsk |
| | Fiebre hemorrágica de Crimea |
| | Fiebre hemorrágica del bosque de Kyasanur |
| Roedores | Fiebre de Lassa |
| | Fiebre hemorrágica boliviana |
| | Fiebre hemorrágica argentina |
| | Fiebre hemorrágica coreana |
| Murciélagos de la fruta | Enfermedad por virus de Ébola |

jungla como en zonas urbanas. El reservorio habitual del virus son los monos de vida arbórea, a los que no afecta. El virus se transmite entre ellos y el agente es transmitido por mosquitos en la bóveda selvática. El humano adquiere la fiebre amarilla de la jungla al sufrir la picadura del ***mosquito Aedes*** infectado. La caída de los árboles incrementa el riesgo de infección, puesto que los mosquitos llegan nivel de suelo junto con el árbol. Al volver al pueblo o ciudad, el humano se convierte en un reservorio para la fiebre amarilla epidémica en el entorno urbano, donde el vector es *Aedes aegypti.*

**FISIOPATOLOGÍA:** tras la inoculación que realiza el mosquito, el virus se multiplica en el tejido y el endotelio vascular, para luego diseminarse por el torrente sanguíneo. Muestra tropismo por las células del hígado, donde en ocasiones desencadena destrucción hepatocelular aguda. El daño extenso al endotelio de los vasos sanguíneos pequeños puede desencadenar pérdida de la integridad vascular, hemorragias y shock.

**PATOLOGÍA:** el virus de la fiebre amarilla causa necrosis coagulativa de los hepatocitos, que se inicia en las células que se distribuyen en el centro de los lobulillos hepáticos y se extiende hacia las venas centrales y las estructuras portales. En ocasiones, la infección da lugar a áreas confluentes de necrosis en el centro de los lobulillos hepáticos (es decir, necrosis de la zona media). En los casos más graves puede tener lugar necrosis de todo un lobulillo. Algunos de los hepatocitos necróticos pierden su núcleo y desarrollan eosinofilia grave. Es frecuente que se separen de los hepatocitos adyacentes, en cuyo caso se conocen como cuerpos de Councilman (que en la actualidad se reconocen como cuerpos apoptóticos).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la fiebre amarilla se caracteriza por fiebre de inicio abrupto, escalofríos, cefalea, mialgias, náusea y vómito. Después de 3-5 días algunos pacientes desarrollan signos de insuficiencia hepática, con ictericia (de la que deriva el concepto de fiebre «amarilla»), deficiencia de factores de coagulación y hemorragias generalizadas. El vómito de coágulos de sangre («vómito negro») es una característica clásica en los casos graves de fiebre amarilla. Los pacientes con insuficiencia hepática masiva desarrollan coma y suelen morir en el transcurso de 10 días desde el inicio de la enfermedad. La mortalidad general por fiebre amarilla es del 5%, pero entre los individuos con ictericia aumenta hasta el 30%.

## La fiebre hemorrágica de Ébola es una enfermedad mortal de África

***El virus del Ébola es un virus de ARN que pertenece a la familia Filoviridae***. Produce una enfermedad hemorrágica con una **tasa de mortalidad elevada** en humanos en distintas regiones de África. El otro filovirus patógeno para el humano es el virus de Marburg, que causa la fiebre hemorrágica de Marburg.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el virus del Ébola emergió por vez primera en África y generó dos brotes importantes de enfermedad que se presentaron casi de manera simultánea en Zaire y Sudán, en 1976. En África siguen presentándose brotes de fiebre hemorrágica de Ébola hasta hoy.

En condiciones naturales, el virus infecta a humanos, gorilas, chimpancés y monos. Muestras de campo recientes obtenidas en Gabón y el área de República del Congo en el África occidental implican a varias especies de murciélagos de la fruta como reservorio natural del virus del Ébola. Los trabajadores sanitarios y sus familias se han infectado como consecuencia de la exposición al virus durante la atención de pacientes con fiebre hemorrágica de Ébola o durante el embalsamamiento de los cadáveres de las víctimas. El virus puede transmitirse a través de las secreciones corporales, la sangre y las agujas contaminadas.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** ***el virus del Ébola produce las lesiones hísticas más destructivas y generalizadas entre todos los agentes virales que causan fiebre hemorrágica.*** El virus se multiplica masivamente en las células endoteliales, los fagocitos mononucleares y los hepatocitos. La necrosis es más grave en el hígado, los riñones, las gónadas, el bazo y los nódulos linfáticos. De forma característica, el hígado muestra necrosis hepatocelular, hiperplasia de las células de Kupffer, cuerpos de Councilman y microesteatosis. Los pulmones suelen presentar hemorragia. Se identifican hemorragias petequiales en la piel, las membranas mucosas y los órganos internos. La lesión en la microvasculatura y el incremento de la permeabilidad endotelial son causas importantes del shock.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el virus del Ébola tiene un período de incubación de 2-21 días, después del cual se presentan síntomas como cefalea, debilidad y fiebre, seguidos por diarrea, náusea y vómito. Algunos pacientes desarrollan hemorragia franca, con sangrado desde los lugares de inyección, petequias y hemorragias gastrointestinal y gingival.

## El virus del Nilo occidental tiene como vectores a los mosquitos y las aves

**EPIDEMIOLOGÍA:** el área de distribución geográfica del virus, un miembro de la familia Flaviviridae, se está incrementando como consecuencia de su propagación en aves migratorias infectadas y en los artrópodos que son transportados de un continente a otro en el agua estancada de los cargueros. El virus del Nilo occidental (VNO) se aisló en 1937 a partir de la sangre de una mujer con un cuadro febril, en la región del Nilo occidental, en Uganda. Desde entonces se diseminó con rapidez por todo el Mediterráneo y las regiones templadas de Europa. En 1999, el VNO se identificó por vez primera en el hemisferio occidental al producir un brote de meningoencefalitis (fiebre del Nilo occidental) en la ciudad de Nueva York y en el área metropolitana circundante. En 2009,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 376 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





se comunicaron 660 casos de infección y 30 muertes por VNO en 34 estados de EE.UU. En diciembre de 2012, se había detectado la presencia del VNO en personas, aves y mosquitos en 48 estados, con más de 5000 infecciones humanas, de las que la mitad invadieron el sistema nervioso y 240 fueron mortales. El VNO también se ha convertido en una amenaza potencial para la seguridad de los productos sanguíneos (más de 110 donantes positivos en 2009).

**PATOLOGÍA:** el VNO puede extraerse de la sangre hasta 10 días en pacientes febriles inmunocompetentes, e incluso hasta 22-28 días después de la infección en individuos inmunodeprimidos. Los hallazgos de laboratorio incluyen pleocitosis moderada e hiperproteinemia del líquido cefalorraquídeo. En el cerebro se aprecian meningoencefalitis o encefalitis con predominio de mononucleares. El tronco encefálico, en particular el bulbo raquídeo, puede mostrar afectación intensa, y en algunos casos las raíces de los nervios craneales presentan endoneuritis mononuclear. Existen grados diversos de necrosis neuronal en la materia gris, degeneración neuronal y neuronofagia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayor parte de las infecciones por VNO son subclínicas, y la enfermedad franca sólo se desarrolla en 1 de cada 100 infecciones. El período de incubación varía entre 3 y 15 días. De presentarse síntomas, suelen consistir en fiebre, muchas veces con exantema, linfoadenopatía y poliartropatía. Los pacientes con cuadros graves pueden desarrollar meningitis o encefalitis aséptica aguda, con convulsiones y coma. También podrían desarrollarse mielitis anterior, hepatoesplenomegalia, hepatitis, pancreatitis y miocarditis. La probabilidad de que exista enfermedad grave se incrementa con la edad. La infección del SNC se relaciona con una tasa de mortalidad del 4-13 % y alcanza su máximo en personas de edad avanzada.

# Infecciones virales: virus de ADN

## ADENOVIRUS

***Los adenovirus son virus de ADN sin envoltura que se aíslan a partir de las vías respiratorias y digestivas de los humanos y los animales.*** Ciertos serotipos son causas frecuentes de enfermedad respiratoria aguda y de neumonía adenoviral en reclutas del ejército. Ciertos adenovirus son agentes etiológicos importantes de neumopatía crónica en lactantes y niños pequeños. Los adenovirus se diseminan por contacto directo, vía fecal-oral y ocasionalmente por el agua.

**PATOLOGÍA:** entre los cambios patológicos se encuentran bronquitis y bronquiolitis necrosantes, en las que las células epiteliales descamadas y el infiltrado inflamatorio se acumulan en los bronquíolos dañados. La neumonitis intersticial se caracteriza por regiones de consolidación con necrosis extensa, hemorragia e infiltrado inflamatorio mononuclear. Dos tipos distintivos de inclusiones intranucleares —las células de frotis (fig. 9-3) y las inclusiones de Cowdry tipo A— se observan en las células del epitelio bronquiolar y las del recubrimiento alveolar. Se pueden hallar células infectadas con cuerpos de inclusión intranuclear. En las etapas tempranas de la infección por adenovirus, los efectos citopáticos pueden observarse como núcleos granulares ligeramente agrandados que contienen cuerpos eosinofílicos entremezclados con cromatina basófila agrupada. Los cuerpos eosinofílicos se unen,

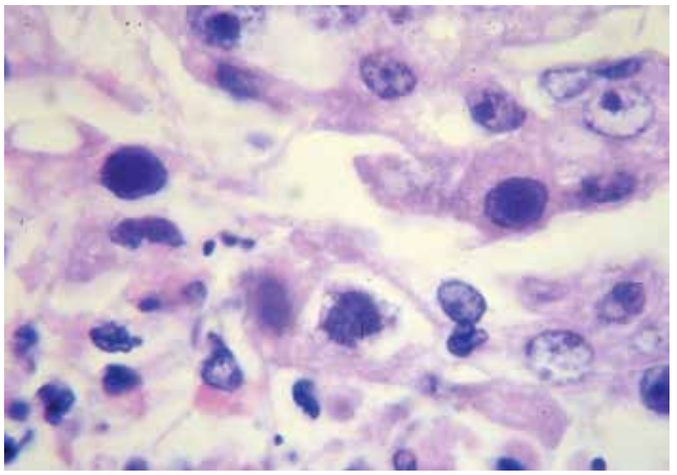


**FIGURA 9-3. Infección por adenovirus en el hígado de un niño.** Están presentes las dos formas de inclusión viral: células manchadas e inclusiones de Cowdry A.

formando masas grandes que terminan como una masa central, granular y mal definida rodeada por un halo, conocidas como inclusiones Cowdry A. El segundo tipo de inclusión, que es más habitual y probablemente corresponde a una célula infectada en etapa tardía, es la «célula manchada». El núcleo es redondo u oval, grande y está totalmente ocupado por una masa granular anfifílica profundamente basófila. No tiene halo, y no se puede diferenciar entre la membrana nuclear y el núcleo.

Los adenovirus de los tipos 40 y 41 infectan las células epiteliales del colon y el intestino delgado y pueden provocar diarrea. Los individuos con SIDA son particularmente susceptibles a las infecciones de las vías urinarias que causa el adenovirus tipo 35. En pacientes inmunodeprimidos y receptores de trasplantes, el adenovirus puede causar enfermedad fulminante o diseminada, como colitis, neumonitis, pancreatitis, nefritis, meningoencefalitis y hepatitis.

## PARVOVIRUS HUMANO B19 (ERITROVIRUS)

El parvovirus humano B19, llamado actualmente eritrovirus, es un virus de ADN de una sola cadena que produce una enfermedad febril benigna autolimitada en niños, conocida como **eritema infeccioso.** También causa infecciones sistémicas que se caracterizan por exantema, artralgias e interrupción transitoria de la eritropoyesis en adultos que no son inmunes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el parvovirus humano B19 se transmite de una persona a otra por vía respiratoria. La infección es frecuente y se presenta en brotes, en su mayoría entre niños. Se desconoce qué células, excepto las precursoras eritroides, respaldan la multiplicación del virus, pero es probable que este último se multiplique en las vías respiratorias antes de distribuirse hacia las células eritropoyéticas.

**PATOLOGÍA:** el parvovirus humano B19 entra en las células precursoras eritroides por mediación del antígeno eritrocítico P, y causa efectos citopáticos característicos en ellas. Los núcleos de las células afectadas aumentan de tamaño y muestran desplazamiento periférico de la cromatina por efecto de la existencia de cuerpos de inclusión nucleares de material eosinófilo con aspecto vidrioso (pronormoblastos gigantes).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 377 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de las personas padecen una enfermedad exantemática leve, que se conoce como **eritema infeccioso** («**quinta enfermedad**») y se acompaña de la interrupción asintomática de la eritropoyesis. No obstante, en personas con anemias hemolíticas crónicas la interrupción de la eritropoyesis causa una anemia grave con potencial mortal, que se conoce como **crisis aplásica transitoria** (v. cap. 26). Cuando el parvovirus humano B19 infecta al feto, la suspensión transitoria de la eritropoyesis puede desencadenar anemia grave, hidropesía fetal y muerte intrauterina, evolución que se observa en un 10% de las infecciones obstétricas.

## VIRUELA

***La viruela es una infección viral exantemática muy contagiosa cuya etiología es el virus de la viruela, miembro de la familia Poxviridae.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** la viruela es una enfermedad ancestral: un exantema que se parece a esta enfermedad se encontró en los restos momificados del faraón egipcio Ramsés V. En el s. VI, un obispo suizo asignó al agente etiológico de la viruela la denominación «variola», a partir del vocablo latino *varius*, que significa 'grano' o 'mancha'. La infección era frecuente en Europa. Llegó al Nuevo Mundo con los colonizadores, y con frecuencia diezmó a poblaciones nativas. En 1796, Edward Jenner llevó a cabo la primera vacunación exitosa al inocular a un niño con linfa obtenida de la mano de una ordeñadora infectada con viruela de la vaca. Una vez que la pústula de la viruela involucionó, Jenner expuso al niño al virus de la viruela y demostró que se encontraba protegido contra la enfermedad. En 1967, la OMS comenzó su campaña exitosa única para la erradicación de la viruela. El último caso de viruela endémica se registró en Somalia en 1977, y los últimos casos informados en humanos fueron infecciones adquiridas en el laboratorio, en 1978. El 8 de mayo de 1980, la OMS declaró erradicada la viruela. Existen dos depósitos conocidos para el virus de la viruela: uno se ubica en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en EE.UU. y otro en el Institute for Virus Preparation en Rusia. Se ha mantenido una vigilancia considerable para detectar su resurgimiento, ya sea por medios naturales o por su uso como arma biológica.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la viruela se transmite entre las víctimas y personas susceptibles a través de gotas minúsculas o aerosoles de saliva infectada. Los valores virales en la saliva alcanzan su concentración más alta durante la primera semana de la infección. El virus es muy estable y retiene infectividad durante períodos prolongados fuera del huésped humano. Se reconocen dos tipos de viruela. La *viruela grave*, que prevalecía en Asia y partes de África, representaba la variante prototípica de la infección. La *viruela leve* (o viruela modificada) se encontraba en África, Sudamérica y Europa, y se distinguía por su toxicidad sistémica más leve y las lesiones de menor dimensión.

**PATOLOGÍA:** en el análisis microscópico, las vesículas cutáneas de la viruela muestran degeneración reticular y áreas escasas de degeneración hidrópica. Se observan cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos eosinófilos (cuerpos de Guarnieri), pero son inespecíficos puesto que se identifican en la mayor parte de las infecciones por poxvirus. También se desarrollan vesículas en el paladar, la faringe, la tráquea y el esófago. En los casos graves de viruela existe afectación gástrica e intestinal, hepatitis y nefritis intersticial.

**FIGURA 9-4. Niño con viruela.** Bangladesh, 1973.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el período de incubación de la viruela se aproxima a 12 días (intervalo, de 7-17 días) tras la exposición. Una vez que entra en el sistema respiratorio, el virus de la viruela viaja hacia los nódulos linfáticos regionales, donde se produce la multiplicación de la que deriva la viremia. Las manifestaciones clínicas tienen inicio abrupto, con malestar general, fiebre, vómito y cefalea. En 2-3 días se presenta el exantema característico, que tiene mayor prominencia en la cara, pero que afecta también a manos y antebrazos. Tras erupciones sucesivas en las extremidades inferiores, el exantema muestra diseminación centrípeta durante la semana siguiente, para abarcar el tronco. Las lesiones evolucionan con rapidez y las máculas se transforman en pápulas y luego en vesículas pustulosas (fig. 9-4); en general mantienen sincronía según su fase de desarrollo. En 8-14 días tras el inicio del cuadro, las pústulas forman costras, que dejan cicatrices deprimidas una vez que se resuelven después de 3-4 semanas. La tasa de mortalidad es del 30% en personas sin vacunación.

## VIRUELA DE LOS MONOS

La viruela de los monos, una enfermedad viral rara que se produce sobre todo en África central y occidental, y más recientemente en Sudán, es la única infección con potencial mortal que aún causa un miembro de la familia Poxviridae en el humano.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el virus se identificó por vez primera en simios, lo que confirió al agente su denominación, pero en la actualidad tiene una prevalencia mayor en roedores de áreas endémicas. Es ante todo una zoonosis que se identifica en las regiones centrales y occidentales de África. Los datos recientes sugieren que desde la erradicación de la viruela en África, los residentes de la República Democrática del Congo actualmente tienen una susceptibilidad 20 veces mayor de adquirir la infección por viruela de los monos que en 1986. En 2003, en EE.UU., se presentó en siete estados un brote entre 93 personas propietarias de perros de las praderas o que habían estado expuestas a estos. Los animales infectados se habían expuesto a una rata de Gambia infectada. También se ha implicado a los lirones y las ardillas como reservorios naturales del virus. La infección en el humano puede desarrollarse tras la picadura de un huésped infectado o el contacto con sus fluidos corporales. La transmisión entre humanos es infrecuente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 378 11/10/16 13:52

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el período de incubación en el humano es de aproximadamente 12 días. Su presentación clínica es similar a la de la viruela, pero más leve. La enfermedad comienza con fiebre, cefalea, linfoadenopatía, malestar general, mialgias y dorsalgia. En el transcurso de 1-3 días tras el inicio de la fiebre se presenta un exantema papular en la cara u otras regiones corporales, que por último forma una costra que se desprende. La enfermedad suele durar 2 semanas. En África alcanza una mortalidad de hasta el 10%.

## VIRUS DEL HERPES

***La familia Herpesviridae incluye un gran número de virus de ADN con envoltura, muchos de los cuales infectan a los humanos.*** Casi todos los herpesvirus expresan algunos determinantes antigénicos habituales, y pueden dar origen a inclusiones nucleares tipo A (cuerpos acidófilos circundados por un halo). Los virus del herpes patogénicos más importantes (VHH) son el virus varicela-zóster (VVZ o VHH-3); virus del herpes simple 1 y 2 (HVS-1 y 2); VEB (VHH-4); VHH-6 que causa la roséola; CMV (VH-5); VHH-7 que causa el exantema súbito, y el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (VHH-8), un oncovirus humano que causa el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario efusivo y algunos tipos de enfermedad de Castleman. ***Estos virus se distinguen por su capacidad para permanecer en estado de latencia durante períodos prolongados.***

### La infección por el virus de la varicela-zóster causa varicela y herpes zóster

La primera exposición al virus de la varicela-zóster (VVZ) da origen a la varicela, una enfermedad sistémica aguda que se caracteriza por un exantema vesiculoso generalizado (fig. 9-5). El virus entra en estado de latencia y su reactivación causa herpes zóster, una erupción cutánea vesiculosa localizada.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y EPIDEMIOLOGÍA:** el VVZ se encuentra restringido a los huéspedes humanos y se transmite de una persona a otra, principalmente por vía respiratoria. También puede propagarse mediante el contacto con las secreciones de las lesiones cutáneas. Está presente en todo el mundo y es altamente contagioso. La mayoría de los niños en EE.UU. se infecta durante los primeros años de la etapa escolar, aunque la vacunación efectiva redujo esta incidencia.

El VVZ infecta al principio las células de las vías respiratorias o el epitelio conjuntivo. En esa zona se reproduce y disemina por la sangre y el sistema linfático. Muchos órganos se infectan durante esta fase de viremia, pero la afectación cutánea suele dominar el cuadro clínico. El virus pasa desde el endotelio capilar a la epidermis, donde su multiplicación destruye las células basales. La consecuencia es que las capas superficiales de la epidermis se separan de la capa basal y se forman vesículas.

Durante la infección primaria, el VVZ establece una infección latente en las células satélite perineuronales de los ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales. La transcripción de los genes virales continúa durante el período de latencia y el ADN del virus puede identificarse años después de la infección inicial.

El **herpes zóster** se desarrolla cuando se produce la multiplicación viral completa en las células ganglionares y el agente se transporta en dirección distal al interior del nervio sensitivo que inerva un dermatoma. Infecta entonces la epidermis inervada y genera una erupción vesiculosa localizada y dolorosa. El riesgo de que se desarrolle herpes zóster en una persona infectada se incrementa con la edad, y la mayor parte de los casos se verifican en los ancianos. Las anomalías de la inmunidad celular también intensifican el riesgo de reactivación del herpes zóster.

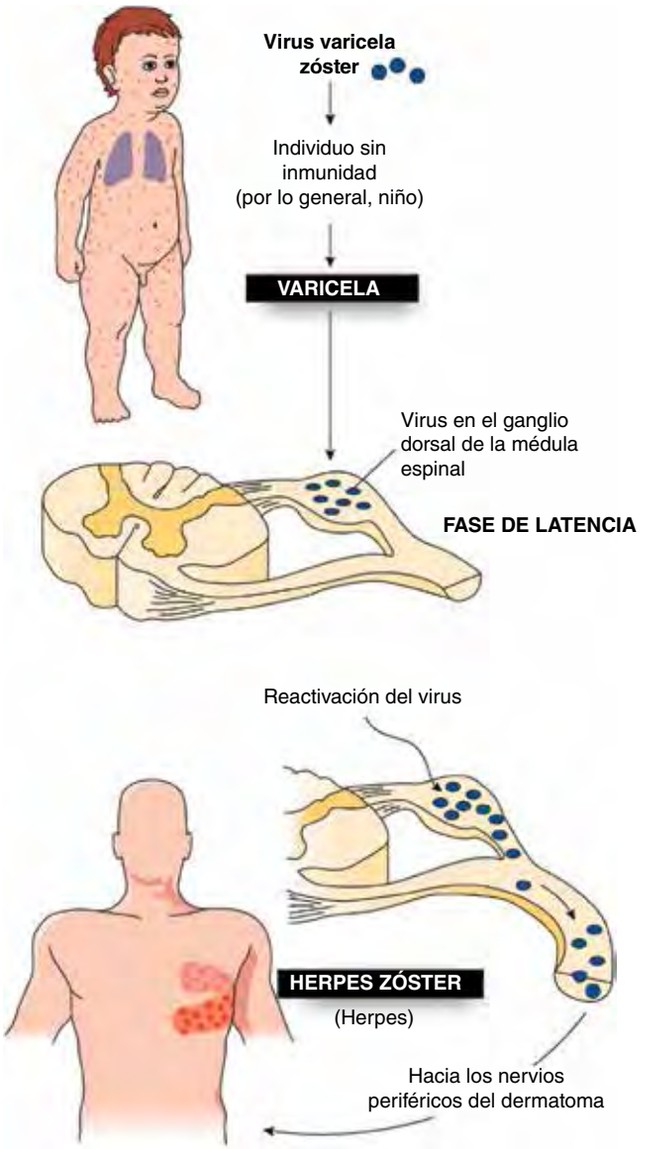



**FIGURA 9-5. Varicela y herpes zóster.** El virus varicela-zóster (VVZ) que se encuentra dentro de gotas minúsculas es inhalado por una persona que carece de inmunidad (por lo general, un niño) y produce al inicio una infección «silente» en la nasofaringe. Esta evoluciona y genera viremia, siembra en los macrófagos fijos y diseminación del VVZ hacia la piel (varicela) y las vísceras. El VVZ se aloja en el ganglio dorsal de la médula espinal, donde permanece en estado latente durante muchos años. El VVZ latente se reactiva y disemina a partir de los ganglios siguiendo los nervios sensitivos, hasta llegar a los nervios periféricos de los dermatomas correspondientes para producir herpes zóster.

**PATOLOGÍA:** las lesiones cutáneas de la varicela y el herpes zóster son idénticas, y también se parecen a las lesiones por el virus del herpes simple (VHS). Las vesículas se llenan de neutrófilos y se erosionan con rapidez, para convertirse en úlceras superficiales. En las células infectadas, el VVZ genera un efecto citopático característico, con homogeneización del material nuclear y formación de inclusiones intranucleares (Cowdry tipo A). Las inclusiones son grandes y de tipo eosinófilo, y se encuentran separadas de la membrana nuclear por una zona clara (halo). Las células multinucleadas son frecuentes (fig. 9-6). En el transcurso de algunos días las vesículas se convierten en pústulas, para luego romperse y cicatrizar.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 379 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



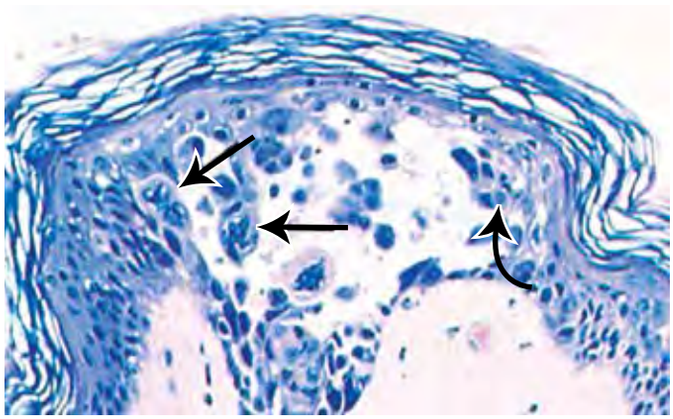


**FIGURA 9-6. Varicela.** Microfotografía de la piel de un paciente con varicela, que muestra una vesícula intraepidérmica. Se observan células gigantes multinucleadas *(flechas rectas)* e inclusiones nucleares *(flecha curva)*.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la varicela produce fiebre, malestar general y un exantema pruriginoso distintivo, que comienza en la cabeza y se disemina hacia el tronco y las extremidades. Las lesiones cutáneas iniciales son maculopápulas que se transforman en poco tiempo en vesículas y luego en pústulas, que se ulceran con rapidez y forman costra. Las vesículas también pueden aparecer en las membranas mucosas, en especial en la bucal. La fiebre y los síntomas sistémicos se resuelven en 3-5 días; las lesiones cutáneas cicatrizan tras varias semanas.

El herpes zóster consiste en una erupción vesiculosa unilateral dolorosa, que tiene un aspecto similar al de la varicela, pero su distribución suele limitarse a un solo dermatoma. El dolor puede persistir varios meses tras la resolución de las lesiones cutáneas.

### Los virus del herpes simple causan erupciones vesiculosas dolorosas y recurrentes en la piel y las membranas mucosas

Los VHS son patógenos virales habituales en el humano (tabla 9-4). Existen dos VHS con diferencias antigénicas y epidemiológicas que pueden producir enfermedad humana (fig. 9-7):

- El **VHS-1** se transmite en las secreciones orales y de manera característica causa una enfermedad «por encima de la cintura», que genera lesiones bucales, faciales y oculares.
- El **VHS-2** se disemina por secreciones genitales y típicamente produce enfermedad «por debajo de la cintura», lo que incluye úlceras genitales e infección neonatal por herpes.

**TABLA 9-4**
**ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR LOS VIRUS DEL HERPES SIMPLE**

| Tipo de virus | Preguntas frecuentes | Presentaciones infrecuentes |
|---|---|---|
| VHS-1 | Herpes oral-labial | Conjuntivitis, queratitis<br>Encefalitis<br>Panadizo herpético<br>Esofagitis [a]<br>Neumonía [a]<br>Infección diseminada [a] |
| VHS-2 | Herpes genital | Infección perinatal<br>Infección diseminada [a] |

[a] Estas afecciones suelen ocurrir en individuos inmunocomprometidos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el VHS se transmite de persona a persona, principalmente por contacto directo con las secreciones infectadas o las lesiones abiertas. El VHS-1 se disemina en las secreciones orales, y la infección se produce con frecuencia durante la niñez, de manera que la mayoría de las personas (50-90 %) se encuentran infectadas al alcanzar la edad adulta. El VHS-2 se propaga por el contacto con las lesiones genitales y es ante todo un patógeno de transmisión venérea. El herpes neonatal se adquiere durante el nacimiento, cuando el recién nacido pasa a través del canal del parto infectado.

**FISIOPATOLOGÍA:** la enfermedad por VHS se manifiesta sobre todo en el área de la inoculación inicial del virus, por ejemplo la bucofaringe, la mucosa genital o la piel. El virus infecta las células epiteliales, que producen una progenie viral que destruye las células basales del epitelio escamoso, lo que trae consigo la formación de vesículas. La necrosis celular también desencadena una respuesta inflamatoria, que al principio muestra predominio de neutrófilos y a continuación de linfocitos. La infección primaria se resuelve una vez que se desarrollan la inmunidad humoral y la celular contra el virus.

La infección latente se establece de una forma análoga a la que se produce con el VVZ. El virus invade las terminales del nervio sensitivo en la mucosa oral o genital, asciende por los axones y se establece como una infección latente en las neuronas sensitivas, en los ganglios correspondientes. Periódicamente, esta infección latente se reactiva, y el VHS se transporta de nuevo en dirección distal a través del nervio hasta alcanzar la región epitelial que inerva el ganglio, donde infecta una vez más a las células epiteliales. En ocasiones esta infección secundaria genera lesiones vesiculosas ulcerativas. En otras, no produce destrucción hística visible, pero se libera una progenie de virus contagiosos a partir del lugar de la infección. Existen varios factores, característicamente exclusivos de cada individuo, que son capaces de provocar la reactivación de la infección latente por VHS. Entre otros, se encuentran la luz solar intensa, el estrés emocional, la enfermedad febril y, en las mujeres, la menstruación. Tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden causar enfermedad prolongada y generalizada en personas con inmunodepresión.

La **encefalitis herpética** es una manifestación rara (1 caso por cada 100 000 infecciones por VHS), pero devastadora, de la infección por VHS-1. En algunos casos se desarrolla cuando el virus, que se mantenía latente en el ganglio del trigémino, se reactiva y se transporta en sentido retrógrado hacia el cerebro. Sin embargo, la encefalitis herpética también se presenta en individuos que no tienen antecedentes de desarrollar «calenturas», y la patogenia de la encefalitis en estos casos no se conoce de forma precisa (v. cap. 28). Con una baja frecuencia idéntica se detecta la **hepatitis herpética,** que puede tener lugar en pacientes inmunodeprimidos, pero que también se observa en mujeres embarazadas antes saludables.

El **herpes neonatal** es una complicación grave del herpes genital materno. El virus se transmite al feto a partir del canal del parto infectado, muchas veces en el cuello uterino, y se disemina con facilidad en el neonato sin defensas.

La **meningitis aséptica** sin afectación genital puede constituir una manifestación de la infección por VHS-2.

**PATOLOGÍA:** la piel y las membranas mucosas son los lugares habituales para la infección por VHS, pero la enfermedad en ocasiones afecta al cerebro, al ojo, al

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 380 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





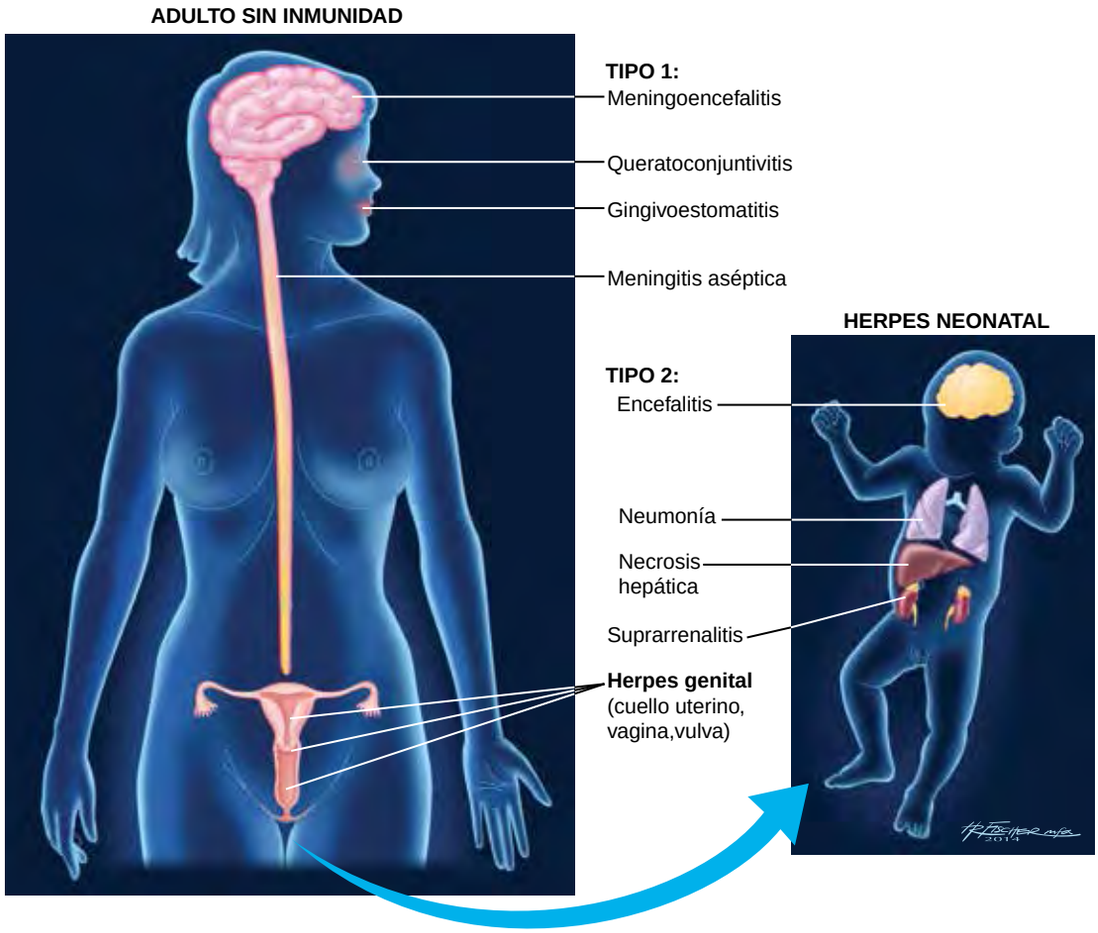



**FIGURA 9-7. Infecciones por virus del herpes.** El virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) infecta a un adulto que carece de inmunidad y desencadena gingivoestomatitis («fuego o calentura»), queratoconjuntivitis, meningoencefalitis y meningitis espinal aséptica. El VHS-2 infecta los genitales de un adulto sin inmunidad, y afecta el cuello uterino, la vagina y la vulva. El VHS-2 infecta al feto al tiempo que pasa por el canal del parto en una madre infectada. La carencia de un sistema inmunitario maduro en el neonato trae consigo una infección diseminada por VHS-1. La infección suele ser mortal, y afectar pulmones, hígado, glándulas suprarrenales y sistema nervioso central.

hígado, al pulmón y a otros órganos. En cualquier ubicación, tanto el VHS-1 como el VHS-2 producen necrosis de las células infectadas, lo que se acompaña de una respuesta inflamatoria fuerte. La manifestación más frecuente de la infección por VHS son los cúmulos de lesiones vesiculosas ulcerativas dolorosas en la piel o las membranas mucosas (fig. 9-8 A). Estas lesiones persisten durante 1-2 semanas y luego se resuelven. Entre las alteraciones celulares se encuentran: *1)* homogeneización del núcleo; *2)* inclusiones intranucleares Cowdry tipo A, y *3)* células gigantes multinucleadas (fig. 9-8 B).

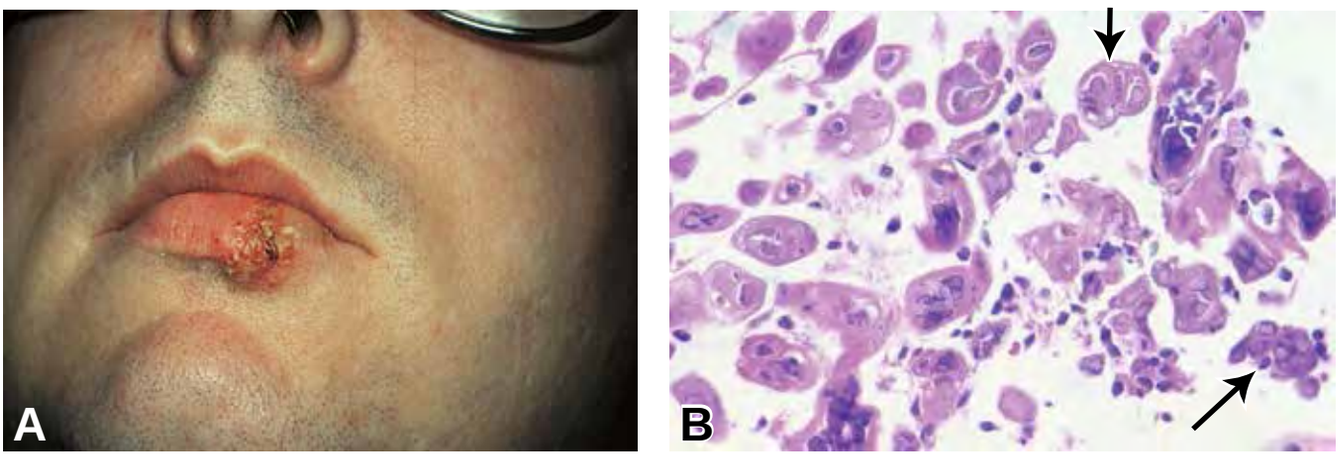



**FIGURA 9-8. Virus del herpes simple tipo 1. A.** Se observan vesículas herpéticas en la superficie del labio inferior. **B.** Células epiteliales infectadas por VHS-1, en las que se aprecian inclusiones intranucleares de Cowdry tipo A *(flechas)* y células gigantes multinucleadas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 381 11/10/16 13:52

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las características clínicas de las infecciones por VHS varían de acuerdo con la susceptibilidad del huésped (p. ej., neonato, huésped normal, huésped inumunodeprimido), el tipo de virus y el lugar de la infección. Es frecuente que a la aparición de las lesiones cutáneas anteceda una sensación prodrómica de «cosquilleo» local. Las lesiones recurrentes aparecen semanas, meses o años después, en el lugar de la infección inicial o en otro al que inerva el mismo ganglio nervioso. Las lesiones herpéticas recurrentes en la boca o los labios, que con frecuencia se denominan «herpes labial» o «calenturas», aparecen en muchas ocasiones tras la exposición al sol, un traumatismo o alguna enfermedad febril.

Los pacientes con SIDA y con inmunodepresión tienden a desarrollar esofagitis por herpes. Las lesiones tempranas consisten en vesículas redondas de 1-3 mm, que se localizan sobre todo en el tercio medio o distal del esófago. Al tiempo que las células escamosas infectadas por VHS se desprenden de estas lesiones, se forman y coalescen úlceras bien delimitadas con bordes elevados. Este proceso puede dar origen a la denudación de la mucosa esofágica. La superposición de la infección por *Candida* es frecuente en esta fase. En pacientes con inmunodepresión, el VHS también podría infectar la mucosa anal, donde genera vesículas y úlceras dolorosas.

El **herpes neonatal** se manifiesta en 5-7 días después del parto, con irritabilidad, letargo y la aparición de una erupción vesiculosa mucocutánea. La infección se disemina con rapidez para afectar a distintos órganos, entre los que se encuentra el cerebro. El neonato infectado desarrolla ictericia, trastornos hemorrágicos, dificultad respiratoria, convulsiones y coma. El tratamiento de las infecciones graves por VHS con aciclovir suele ser efectivo, pero el herpes neonatal todavía genera una mortalidad elevada.

## VIRUS DE EPSTEIN-BARR

La **mononucleosis infecciosa** es una enfermedad viral que se caracteriza por fiebre, faringitis, linfoadenopatía y linfocitosis. Al alcanzar la edad adulta la mayor parte de las personas ha cursado la infección por VEB. Casi todas las infecciones por VEB son asintomáticas, pero el virus puede inducir mononucleosis infecciosa. También se relaciona con varios tipos de cáncer, como el **linfoma de Burkitt africano,** el **linfoma de linfocitos B** en pacientes inmunodeprimidos y el **carcinoma nasofaríngeo.** Estas complicaciones se analizan en los capítulos 5, 26 y 29.

**EPIDEMIOLOGÍA:** en zonas del mundo en las que los niños viven con frecuencia en condiciones de hacinamiento, la infección por VEB suele presentarse antes de los 3 años de edad, y no se detecta mononucleosis infecciosa. En los países desarrollados muchas personas siguen sin infectarse hasta llegar a la adolescencia o a los primeros años de la edad adulta. Dos tercios de los que adquieren la primoinfección después de la niñez desarrollan un cuadro clínico de mononucleosis infecciosa.

El VEB se transmite de persona a persona por el contacto con secreciones orales infectadas (fig. 9-9). Una vez que se adquiere, el VEB permanece en el organismo el resto de la vida, de manera parecida a lo que se produce con las infecciones latentes por otros virus del herpes. Algunos individuos (10-20%) muestran una eliminación viral intermitente. Para la transmisión se requiere el contacto estrecho con las personas infectadas. De esta manera, el VEB se transmite con facilidad entre los niños jóvenes que viven en hacinamiento, situación en que se «comparten» de forma considerable las secreciones orales. El beso también es una forma efectiva de transmisión, situación de la que deriva el concepto de «enfermedad del beso».

**FISIOPATOLOGÍA:** el virus se adhiere primero a las células de la nasofaringe y las infecta, para luego pasar a los linfocitos B, que transportan por todo el cuerpo el microorganismo, el cual desencadena una infección generalizada en los tejidos linfoides.

El VEB es un activador policlonal de los linfocitos B. A su vez, estos linfocitos activados estimulan la proliferación de linfocitos T citolíticos específicos y linfocitos T inhibidores. Los primeros destruyen los linfocitos B infectados por el virus, mientras los inhibidores inhiben la síntesis de inmunoglobulinas en los linfocitos B.

**PATOLOGÍA:** la patología de la mononucleosis infecciosa involucra sobre todo a los nódulos linfáticos y al bazo. En la mayoría de los individuos la linfoadenopatía es simétrica y más grave en el cuello. Los nódulos linfáticos muestran movilidad normal, con un ligero aumento de su tamaño y dolor a la palpación. El análisis microscópico revela la conservación de su arquitectura general. Los centros germinales muestran aumento de tamaño y sus bordes se encuentran mal definidos como consecuencia de la proliferación de los inmunoblastos. Los nódulos linfáticos contienen células hipercromáticas grandes escasas con núcleos multilobulados que se parecen a las células de Reed-Sternberg de la enfermedad de Hodgkin. De hecho, podría resultar complicado diferenciar la histología de los nódulos linfáticos de la enfermedad de Hodgkin o de otros linfomas (v. cap. 26).

El bazo muestra crecimiento y reblandecimiento como resultado de la hiperplasia de su pulpa roja y es susceptible de rotura. Los inmunoblastos son abundantes e infiltran las paredes de los vasos sanguíneos, las trabéculas y la cápsula. El hígado casi siempre se ve afectado y dentro de los sinusoides y las estructuras portales se observan linfocitos atípicos.

La mononucleosis infecciosa se caracteriza por linfocitosis con **linfocitos atípicos,** que son linfocitos T activados con núcleos excéntricos y lobulados y citoplasma vacuolado que eliminan a los linfocitos B infectados por VEB. Los pacientes con mononucleosis infecciosa muestran un **anticuerpo heterófilo** específico, una inmunoglobulina producida en una especie que reacciona con los antígenos de otras especies. En la mononucleosis infecciosa estos anticuerpos son detectados por su afinidad hacia los eritrocitos de oveja, que se usa como una prueba diagnóstica estándar para esta enfermedad. También están disponibles pruebas serológicas específicas para detectar anticuerpos contra el VEB.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mononucleosis infecciosa se manifiesta por fiebre, malestar general, linfoadenopatía, faringitis y esplenomegalia. Los pacientes suelen presentar aumento del recuento leucocítico, con predominio de linfocitos y monocitos. El tratamiento es de apoyo; los síntomas suelen resolverse en 3-4 semanas.

## CITOMEGALOVIRUS

El CMV es un patógeno que produce una enfermedad congénita y oportunista que en la mayoría de los casos causa infección asintomática. Sin embargo, el feto y los pacientes inmunodeprimidos son en particular vulnerables a sus efectos destructivos. El CMV infecta el 0,5-2% a todos los fetos, y daña el 10-20% de los afectados, lo que lo convierte en el agente que provoca enfermedad congénita con más frecuencia.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el CMV se transmite de persona a persona por contacto directo con las secreciones y los fluidos corporales infectados y pasa al feto a través de la placenta. Los niños lo expulsan en la saliva o la orina, mientras que la transmisión entre adolescentes y adultos se produce sobre todo por medio del contacto sexual.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 382 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





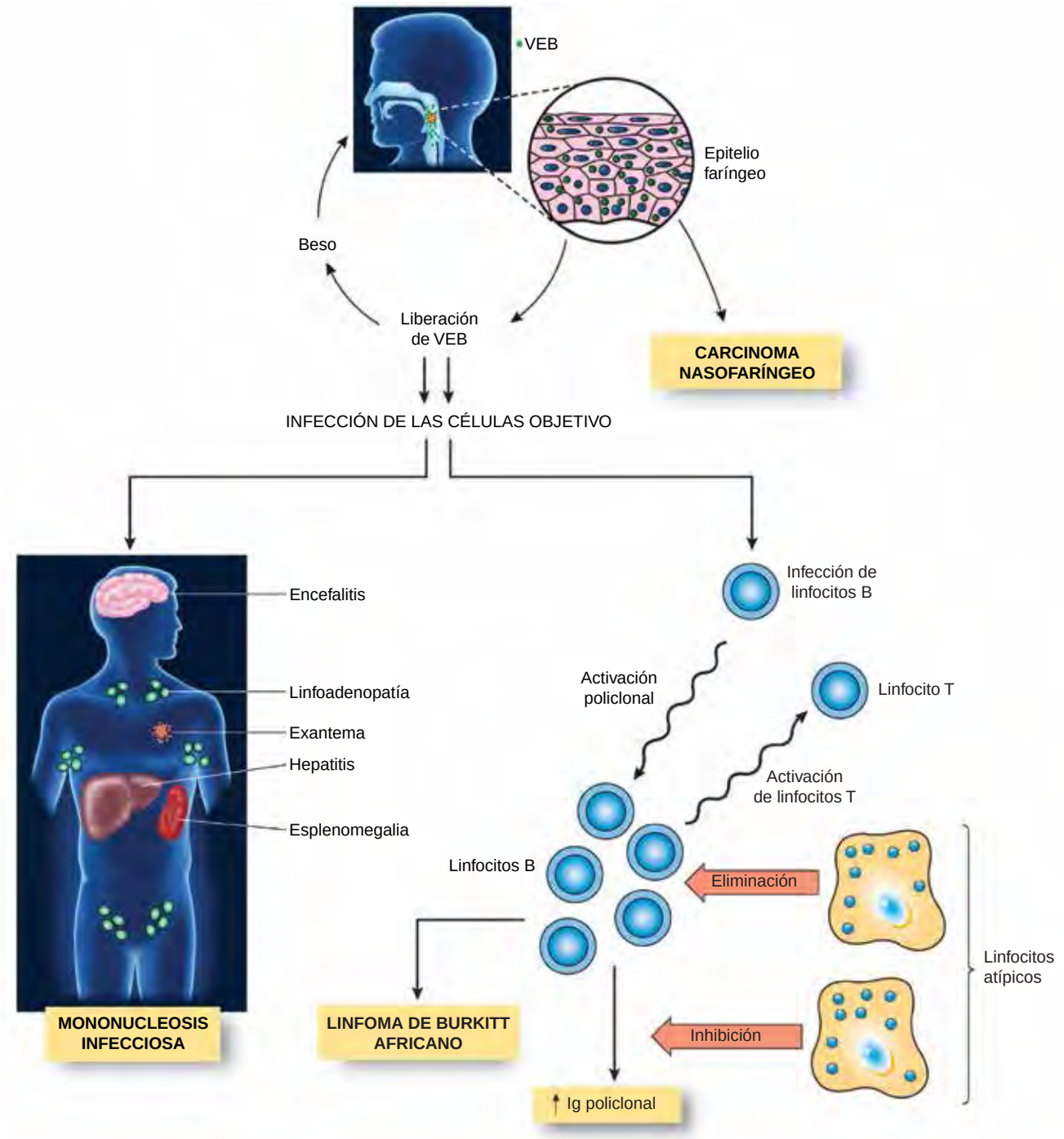



**FIGURA 9-9. Papel del virus de Epstein-Barr (VEB) en la mononucleosis infecciosa, el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Burkitt.** El VEB invade las glándulas salivales o el epitelio faríngeo y se multiplica en ellos, para luego liberarse en la saliva y las secreciones respiratorias. En algunos individuos, el virus transforma las células del epitelio faríngeo y da origen a un carcinoma nasofaríngeo. En los individuos que carecen de inmunidad secundaria a la exposición durante la niñez, el VEB produce mononucleosis infecciosa. El VEB infecta los linfocitos B, que sufren entonces activación policlonal. Estos linfocitos estimulan la producción de linfocitos atípicos, que eliminan a los linfocitos B infectados por el virus y suprimen la producción de inmunoglobulinas. Algunos linfocitos B infectados se transforman en linfocitos malignos inmaduros propios de linfoma de Burkitt.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el CMV infecta distintas células en el humano, como las epiteliales, los linfocitos y los monocitos, y se establece en estado de latencia en los leucocitos. Las respuestas inmunitarias normales controlan con rapidez la infección y los efectos negativos son infrecuentes. Sin embargo, el virus se libera periódicamente en las secreciones corporales. Al igual que otros herpesvirus, el CMV podría permanecer latente toda la vida.

Cuando una mujer embarazada infectada transmite el CMV a su feto, este no se encuentra protegido por anticuerpos de origen materno, de forma que el patógeno invade las células fetales con una escasa respuesta inmunitaria inicial, lo que genera necrosis e inflamación diseminadas. El virus produce lesiones similares en individuos con inhibición de la inmunidad celular.

La infección por CMV suele ser sintomática en personas inmunodeprimidas, como los receptores de trasplante de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 383 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



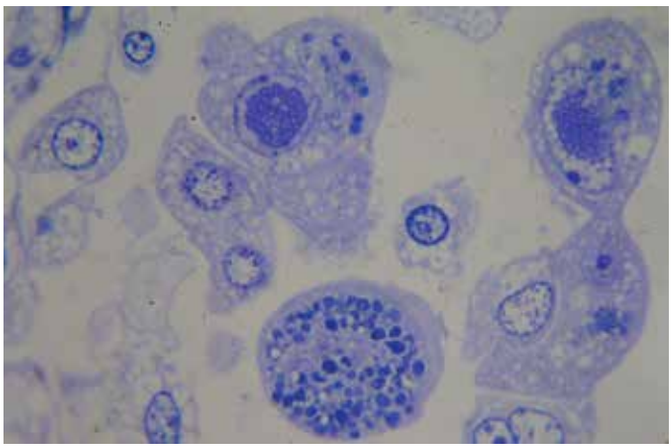


**FIGURA 9-10. Neumonitis por citomegalovirus (CMV).** Los neumocitos tipo II muestran núcleos grandes que contienen inclusiones solitarias de CMV rodeadas por una zona clara. La célula en la parte inferior muestra numerosas inclusiones intracitoplasmáticas por CMV.

órganos. En esta situación, la infección por CMV suele representar la reactivación de la infección endógena latente, bien sea la fuente el injerto o el receptor. Su diseminación subsiguiente puede conducir al desarrollo de una enfermedad sistémica grave.

**PATOLOGÍA:** la enfermedad por CMV en el feto afecta con más frecuencia al cerebro, el oído interno, los ojos, el hígado y la médula ósea. Los fetos con afectación grave pueden presentar microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, hepatoesplenomegalia e ictericia. En el análisis microscópico, las lesiones de la enfermedad fetal por CMV muestran necrosis celular y un efecto citopático característico, que consiste en el crecimiento celular y nuclear intenso, con inclusiones nucleares y citoplasmáticas. El núcleo gigante, que suele ser único, contiene una inclusión central grande rodeada por una zona clara. Las inclusiones citoplasmáticas más pequeñas y granulares de CMV aparecen después de la formación de la inclusión intranuclear (fig. 9-10), por lo que no todas las células infectadas por CMV las tienen.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la infección congénita por CMV determina manifestaciones clínicas diversas. La enfermedad grave causa la muerte fetal intrauterina, lesiones sobresalientes en el SNC, hepatopatía y problemas hemorrágicos. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones congénitas por CMV no desencadenan anomalías macroscópicas, sino que se manifiestan por defectos neurológicos o auditivos sutiles, que podrían no detectarse hasta un período posterior.

La enfermedad por CMV en los pacientes con inmunodepresión produce cuadros clínicos diversos. Puede manifestarse por disminución de la agudeza visual (coriorretinitis), diarrea o hemorragia gastrointestinal (ulceraciones colónicas), alteración de la función mental (encefalitis), disnea (neumonitis) o muchos otros síntomas.

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

***Los VPH causan lesiones proliferativas en el epitelio escamoso, entre otras las verrugas comunes, planas, plantares y anogenitales (condiloma acuminado), así como papilomatosis laríngea. Algunos serotipos de VPH desencadenan displasia de las células escamosas y carcinomas de células escamosas en el aparato genital*** (v. caps. 5 y 24).

Los VPH son virus de ADN de doble cadena que carecen de envoltura. Se conocen más de 100 tipos de VPH, que producen lesiones distintas. Así, los VPH tipos 1, 2 y 4 generan verrugas comunes y plantares. Los tipos 6, 10, 11 y 40 a 45 originan verrugas anogenitales. Los tipos 16, 18 y 31 se relacionan con carcinomas escamosos del aparato genital femenino.

La infección por VPH es generalizada. Se transmite por contacto directo entre personas. La mayoría de los niños desarrollan verrugas comunes. Los virus que producen lesiones genitales se transmiten por vía sexual.

**FISIOPATOLOGÍA:** la infección por VPH comienza tras la inoculación del virus en el epitelio plano estratificado, por el que entra en el núcleo de las células basales. La infección estimula la proliferación del epitelio plano, que da origen a las diferentes lesiones que se relacionan con el VPH. El epitelio escamoso de crecimiento rápido permite la multiplicación de una progenie abundante de virus, que se liberan de las células superficiales en degeneración. Muchas de las lesiones causadas por el VPH se resuelven espontáneamente, aunque la depresión de la inmunidad celular se asocia a la persistencia y la diseminación de las lesiones. El mecanismo por el cual las infecciones por VPH participan en la transformación neoplásica se analiza en el capítulo 5.

**PATOLOGÍA:** la infección por VPH incita la proliferación del epitelio plano, y las lesiones muestran aspecto y comportamiento biológico diverso. En la mayor parte de ellas se observa engrosamiento del epitelio afectado. Algunas células infectadas por VPH muestran un efecto citopático peculiar, la **coilocitosis,** que se caracteriza por la existencia de células planas grandes con un aumento del tamaño del núcleo y un halo perinuclear marcado (coilocito).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las **verrugas comunes (verrugas vulgares)** son lesiones induradas, circunscritas, elevadas y rugosas, que suelen aparecer sobre superficies sujetas a traumatismos, en especial las manos (v. cap. 28). Las **verrugas plantares** son lesiones proliferativas planas similares que aparecen en las plantas de los pies, pero que se invaginan por efecto de la bipedestación y la marcha.

Las **verrugas anogenitales (condiloma acuminado)** son lesiones blandas, elevadas y carnosas que aparecen en el pene, la vulva, la pared de la vagina, el cuello uterino o la región perianal. Cuando derivan de ciertos tipos de VPH, las verrugas planas pueden convertirse en proliferaciones malignas de células planas. La relación entre el VPH, la neoplasia intraepitelial del cuello uterino y el carcinoma escamoso invasor del cuello uterino se analiza en el capítulo 18. Recientemente se ha demostrado que muchos carcinomas escamosos del tracto respiratorio superior y el pulmón albergan el VPH.

## Priones: un nuevo paradigma de la enfermedad

En las últimas décadas ha quedado claro que la infección puede transmitirse y propagarse por proteínas aisladas y sin necesidad de ácidos nucleicos. Hasta la fecha, sólo se sabe que estas partículas, los priones, producen enfermedad en el SNC. Los priones esencialmente son proteínas mal plegadas que forman agregados en el SNC y causan neurodegeneración progresiva. La proteí-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 384 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





na priónica (PrP) tiene una isoforma normal y una forma patogénica, esta última es transmisible. Es particularmente importante la persistencia poco habitual de estos agentes infecciosos. Los métodos normales de esterilización no los inactivan y pueden ser transmitidos mediante instrumentos quirúrgicos o electrodos. Todas las enfermedades priónicas incluyen a la encefalopatía espongiforme. Los mecanismos de las enfermedades asociadas a los priones se analizan con más detalle en el capítulo 32.

- **Kuru:** una enfermedad neurodegenerativa progresiva que sólo se identificaba en la tribu fore del sur en las tierras altas remotas de Papúa Nueva Guinea. El *kuru*, palabra que en lengua fore significa 'temblar', se transmitía por canibalismo. Una vez que se eliminó el canibalismo funerario entre los fore, el kuru desapareció en una sola generación.
- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) esporádica, familiar y yatrógena:** la ECJ es un trastorno neurodegenerativo de evolución rápida que se caracteriza por mioclonías, cambios del comportamiento y demencia (v. cap. 32). Con una frecuencia de un caso por cada millón de habitantes, la ECJ esporádica quizá sea la enfermedad por priones más habitual en el humano. En casos nada frecuentes, la ECJ deriva de la transmisión por el trasplante de tejidos como la córnea y la duramadre. Antes del advenimiento de las terapias con proteínas recombinantes, la ECJ también se transmitía a partir de la hormona del crecimiento obtenida de hipófisis cadavérica humana.
- **Variante nueva de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob:** una de las enfermedades infecciosas más tristemente famosas surgidas durante las últimas décadas es la nueva variante de la ECJ, asociada a la encefalopatía espongiforme bovina, también conocida como «enfermedad de las vacas locas», que ha puesto de relieve la interrelación de los agentes infecciosos animales y humanos. El uso de ciertos productos animales para la alimentación de los ungulados domésticos condujo al desarrollo y a la intensificación de una enfermedad por priones epidémica en el ganado del Reino Unido. Se sabe que cerca de 150 personas se infectaron con esta enfermedad terminal intratable. Todos los pacientes hasta la fecha muestran una característica homocigótica genética infrecuente: metionina-metionina en el codón 129 del gen que codifica la proteína del prión (PRNP). Su presentación difiere en muchos sentidos de las manifestaciones antes reconocidas para la ECJ, y la edad de inicio es el cambio más notorio. Mientras la edad media al inicio para la ECJ era de 65 años, la variante nueva afecta sobre todo a adultos jóvenes, con una edad media de 26 años. Los signos y los síntomas psiquiátricos también predominan en la variante nueva de la ECJ. Los cambios patológicos en la variante nueva guardan una similitud impresionante con los que se observan en la encefalopatía espongiforme bovina, y difieren en cierto grado de los propios de la variante esporádica.
- **Insomnio familiar mortal:** se trata de un trastorno hereditario infrecuente causado por priones, que tiene como marco clínico característico un insomnio progresivo que se intensifica hasta un grado tal que el paciente casi no duerme o no puede hacerlo. Genera también inestabilidad autonómica, que suele manifestarse como un incremento del tono simpático. También puede presentarse la alteración del sensorio, a la que siguen signos de degeneración del sistema motor. En una fase avanzada de la enfermedad también se identifican cambios espongiformes similares a los que se observan en otras encefalopatías espongiformes transmisibles.
- **Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker:** se trata de otra encefalopatía espongiforme transmisible rara que suele tener distribución familiar, aunque se describen algunos raros casos esporádicos. Los pacientes pueden presentarse con cuadros diversos, pero tienden a predominar los signos y los síntomas de degeneración cerebelosa. En una fase posterior de la evolución, la demencia puede convertirse en una característica habitual.

# Infecciones bacterianas

Las bacterias, con un tamaño de 0,1-10 µm, son las células vivientes más pequeñas. Cuentan con tres componentes estructurales básicos: cuerpo nuclear, citosol y cubierta. El **cuerpo nuclear** consiste en una sola molécula circular enrollada de ADN de doble cadena, con ARN y proteínas asociados. No se encuentra separado del citoplasma por ninguna membrana especial, característica que identifica a las bacterias como procariotas y no como eucariotas. El **citosol** tiene gran cantidad de ribosomas, proteínas y carbohidratos, pero carece de los orgánulos estructurados de las células eucariotas, por ejemplo las mitocondrias y el aparato de Golgi. La **cubierta bacteriana** es una barrera de permeabilidad y también participa activamente en el transporte, la síntesis de proteínas, la generación de energía, la síntesis de ADN y la división celular.

Las bacterias se clasifican en función de las características estructurales de su cubierta. La cubierta más simple sólo corresponde a una bicapa de fosfolípidos y proteínas. Los micoplasmas tienen una cubierta de este tipo. Sin embargo, la mayor parte de las bacterias disponen de una pared celular rígida que rodea a la membrana celular. En función de sus propiedades de tinción con Gram se identifican dos tipos de bacterias y paredes celulares bacterianas:

- Las **bacterias grampositivas** retienen los complejos de yodo-cristal violeta al decolorarlas, y adquieren un color azul oscuro. Sus paredes celulares contienen ácidos teicoicos y una capa gruesa de peptidoglucanos.
- Las **bacterias gramnegativas** pierden la tinción de yodo-cristal violeta al decolorarse, y se ven rojas tras aplicarles una contratinción. Las membranas externas de las bacterias gramnegativas contienen un componente lipopolisacárido, que se conoce como endotoxina, y es un mediador potente del shock que complica las infecciones por estos microorganismos.

Tanto las paredes de las bacterias grampositivas como las de las gramnegativas pueden encontrarse rodeadas de una capa adicional de polisacáridos o un gel proteico, una **cápsula.** Las cápsulas facilitan la adhesión bacteriana y la colonización, y podrían proteger a las bacterias de la fagocitosis. Puesto que las cápsulas son relevantes en muchas infecciones, las bacterias pueden clasificarse como **encapsuladas** o **no encapsuladas.**

La pared celular confiere rigidez a las bacterias y les permite distinguirse por su forma y su patrón de crecimiento en los cultivos. Las bacterias redondas u ovaladas se designan **cocos.** Las que crecen en racimos se denominan **estafilococos,** mientras que las que crecen en cadenas se llaman **estreptococos.** Las bacterias elongadas se conocen como **bastoncillos** o **bacilos** y aquellas con forma curva son **vibriones.** Algunas bacterias con configuración en espiral se denominan **espiroquetas.**

Casi todas las bacterias pueden cultivarse en medios químicos, y también es posible describirlas a partir de sus requerimientos de desarrollo en esos medios. Las bacterias con un requerimiento elevado de oxígeno se denominan **aerobias,** mientras las que se desarrollan mejor sin oxígeno se consideran **anaerobias** y aquellas que pueden crecer con una cantidad limitada de oxígeno son **microaerófilas.** Las bacterias que evolucionan bien con o sin oxígeno se conocen como **anaerobias facultativas.**

***EXOTOXINAS BACTERIANAS:*** muchas bacterias secretan toxinas (exotoxinas) que dañan las células del humano, ya sea en el punto en que se produce el crecimiento bacteriano o en lugares distantes. Estas toxinas con frecuencia se denominan en función del lugar en que actúan o por su mecanismo de acción. Así,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 385 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



las que actúan sobre el sistema nervioso central se conocen como **neurotoxinas;** las que afectan a las células intestinales se llaman **enterotoxinas.** Algunas toxinas que aniquilan las células objetivo, como la toxina diftérica o algunas de *Clostridium perfringens*, se denominan **citotoxinas.** Otras podrían interferir las funciones normales de sus células objetivo y dañarlas o matarlas, como la toxina productora de diarrea de *Vibrio cholerae* o la neurotoxina de *Clostridium botulinum. C. perfringens* sintetiza más de 20 toxinas.

***ENDOTOXINAS BACTERIANAS:*** como se señaló anteriormente, las bacterias gramnegativas contienen un elemento estructural que se denomina **lipopolisacárido,** o **endotoxina,** en su membrana externa. El lipopolisacárido activa los sistemas de complemento, coagulación, fibrinólisis y bradicinina (v. cap. 2). También desencadena la liberación de mediadores inflamatorios primarios, entre otros el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1), así como distintos factores estimuladores de colonias. La endotoxina puede provocar shock, depleción de los factores del complemento y coagulación intravascular diseminada.

Muchas bacterias dañan los tejidos al inducir respuestas inflamatorias o inmunitarias. La cápsula de *S. pneumoniae* los protege de la fagocitosis a la vez que activa la respuesta inflamatoria del huésped. En el pulmón, el microorganismo encapsulado causa exudado de líquido y migración de células, que llenan el alvéolo. Esta inflamación afecta a la respiración pero, por lo menos al principio, no limita la proliferación del microorganismo. *Treponema pallidum,* la espiroqueta que causa la sífilis, permanece en el organismo durante años y da lugar a respuestas inflamatorias e inmunitarias que dañan persistentemente el tejido del huésped.

Muchas infecciones bacterianas frecuentes (p. ej., las infecciones cutáneas por *S. aureus*) se caracterizan por exudado purulento, aunque las respuestas hísticas a las bacterias son muy variables. En algunos casos, como el cólera, el botulismo y el tétanos, no existe respuesta inflamatoria en las áreas críticas de lesión celular. Otras infecciones bacterianas, como la sífilis y la enfemedad de Lyme, desencadenan una respuesta celular con predominio de linfocitos y células plasmáticas. Otras más (p. ej., brucelosis) se caracterizan por la formación de granulomas.

Muchas enfermedades bacterianas se deben a microorganismos que normalmente habitan en el cuerpo humano. El tubo digestivo, las vías respiratorias superiores, la piel y la vagina son el hogar de bacterias diversas. Estos microorganismos normalmente son huéspedes y no producen daño. Sin embargo, si entran en lugares que en condiciones normales son estériles o si las defensas del huésped se ven afectadas, son capaces de producir destrucción extensa. *S. aureus, S. pneumoniae* y *E. coli* son parte de la flora normal y también patógenos importantes en el humano.

## COCOS PIÓGENOS GRAMPOSITIVOS

### *Staphylococcus aureus* causa infecciones supurativas

*S. aureus* es un coco grampositivo que se desarrolla característicamente en racimos y se encuentra entre los patógenos bacterianos más frecuentes. En condiciones normales reside en la piel y se inocula con facilidad en los tejidos más profundos, donde causa infecciones supurativas. ***De hecho, es la causa más frecuente de infecciones supurativas en la piel, las articulaciones y los huesos, y es la etiología principal de endocarditis infecciosa***. *S. aureus* se distingue a menudo de otros estafilococos menos virulentos mediante la prueba de coagulasa. *S. aureus* es positivo a coagulasa; los otros estafilococos son negativos a esta.

*S. aureus* se disemina mediante el contacto directo con personas o superficies colonizadas. La mayoría de la gente es colonizada de manera intermitente con *S. aureus* y lo lleva en la piel, las narinas o la ropa. El microorganismo también sobrevive en superficies inertes durante períodos prolongados.

**FISIOPATOLOGÍA:** muchos de los cuadros de *S. aureus* se inician como infecciones localizadas en la piel y las faneras, produciendo celulitis y abscesos. El microorganismo, equipado con enzimas y toxinas destructivas, en ocasiones causa invasión más allá del lugar inicial y se distribuye por la sangre o el sistema linfático hacia casi cualquier lugar del organismo. Huesos, articulaciones y válvulas cardíacas son los puntos de infección metastásica más frecuente. *S. aureus* también produce distintas afecciones al sintetizar toxinas que se transportan hasta estructuras distantes.

**PATOLOGÍA:** cuando *S. aureus* entra en un lugar antes estéril, la infección suele producir supuración y abscesos, que pueden corresponder a focos microscópicos o lesiones de varios centímetros de diámetro ocupadas por pus y bacterias.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas de la enfermedad por *S. aureus* varían en función de su ubicación y el tipo de infección.

- **Forúnculos y orzuelo:** la infección profunda por *S. aureus* se produce dentro de los folículos pilosos y en torno a ellos, muchas veces en un individuo que lo lleva en la cavidad nasal. Estas lesiones se localizan en las superficies con pelo, como el cuello, los muslos y los glúteos de los hombres, y en las axilas, el área púbica y los párpados en ambos sexos. Un forúnculo se origina como un nódulo en la base de un folículo piloso, que se transforma en un comedón en el que persiste el dolor y el eritema durante algunos días. Se diferencia un ápice amarillo, y el tejido central se necrosa y desarrolla fluctuación. La rotura o el drenaje del forúnculo alivia el dolor. El **orzuelo** es un forúnculo de las glándulas sebáceas del borde del párpado. La **paroniquia** o panadizo es una infección estafilocócica del lecho ungueal o de los pulpejos, y los felones son las mismas infecciones en la cara palmar de los pulpejos.
- **Carbunclos:** estas lesiones, que se forman en su mayoría en el cuello, derivan de la coalescencia de infecciones por *S. aureus* en torno a los folículos pilosos, que producen senos de drenaje (fig. 9-11).
- **Síndrome de la piel escaldada:** esta enfermedad afecta a los neonatos y a niños menores de 3 años, que se presentan con un exantema similar al de una quemadura solar, que comienza en la cara y se disemina al resto del cuerpo. Co-

**FIGURA 9-11. Carbunco estafilocócico.** La región posterior del cuello muestra induración y abscesos foliculares múltiples que drenan material purulento.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 386 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





mienzan a formarse ampollas e incluso el frotamiento leve provoca esfacelación cutánea. La enfermedad comienza a resolverse en el transcurso de 1-2 semanas, al tiempo que la piel se regenera. La descamación se debe a los efectos sistémicos de una exotoxina específica, y el lugar en que prolifera *S. aureus* en muchas ocasiones no es evidente.

- **Osteomielitis:** la osteomielitis estafilocócica aguda, por lo general en los huesos de las piernas, afecta con más frecuencia a niños de 3-10 años de edad. Suele existir un antecedente de infección o traumatismo. La osteomielitis puede cronificarse si no se trata apropiadamente. Los adultos mayores de 50 años desarrollan con más frecuencia osteomielitis vertebral, que puede surgir tras infecciones estafilocócicas cutáneas o de las vías urinarias, alguna cirugía prostática o la fijación quirúrgica de una fractura.
- **Infección de quemaduras o heridas quirúrgicas:** estos lugares suelen infectarse con *S. aureus* en el caso de los portadores nasales o adquirirse del personal médico. En los neonatos y los ancianos, y en las personas con desnutrición, diabetes y obesidad, la susceptibilidad se intensifica.
- **Infecciones de las vías respiratorias:** las infecciones estafilocócicas afectan la mayoría de las veces a lactantes de menos de 2 años, y especialmente a los menores de 2 meses. La infección se caracteriza por úlceras en las vías respiratorias, focos diseminados de neumonía, derrame pleural, empiema y neumotórax. En el adulto, la neumonía estafilocócica puede desarrollarse tras un cuadro de gripe, que destruye la superficie ciliada del epitelio y deja al epitelio bronquial expuesto a una infección secundaria.
- **Artritis bacteriana:** *S. aureus* es el microorganismo causal de la mitad de los casos de artritis séptica, en particular en pacientes de 50-70 años de edad. La artritis reumatoide y la terapia con corticoesteroides son condiciones predisponentes habituales.
- **Septicemia:** la septicemia por *S. aureus* afecta a los individuos con debilitamiento del sistema de defensa que se encuentran hospitalizados por otras enfermedades. Algunos cursan con infecciones estafilocócicas subyacentes (p. ej., artritis séptica, osteomielitis), otros se sometieron a cirugía (p. ej., resección prostática transuretral) y algunos cuentan con algún catéter intravenoso permanente infectado. Los abscesos miliares y la endocarditis son complicaciones graves.
- **Endocarditis bacteriana:** la endocarditis bacteriana es una complicación frecuente de la septicemia por *S. aureus*. Puede desarrollarse espontáneamente en válvulas normales, o en aquellas dañadas por la fiebre reumática o de tipo protésico. El consumo de drogas intravenosas predispone a la endocarditis estafilocócica.
- **Síndrome de shock tóxico:** este trastorno afecta con más frecuencia a las mujeres durante la menstruación, momento en que presentan fiebre elevada, náusea, vómito, diarrea y mialgia. Luego desarrollan shock y un exantema similar a una quemadura solar varios días después. El síndrome de shock tóxico se vincula con el uso de tampones, en particular aquéllos con alta capacidad de absorción, que proporcionan un lugar para la multiplicación de *S. aureus* y su síntesis de toxinas. Este síndrome se produce rara vez en niños y hombres, y en esos casos suele relacionarse con alguna infección oculta por *S. aureus*.
- **Intoxicación alimentaria por *S. aureus*:** la intoxicación alimentaria estafilocócica comienza de forma característica menos de 6 h después de una comida. La náusea y el vómito son de inicio súbito y en general se resuelven en el transcurso de 12 h. Esta afección se debe a una toxina preformada que se encuentra en el alimento en el momento en que se consume.
- ***S. aureus* resistente a antibióticos:** uno de los problemas clínicos más importantes en relación con *S. aureus* es el incremento incontenible de su resistencia contra antibióticos a partir de que se introdujo la penicilina al inicio de la década de 1940. *S. aureus* fue uno de los primeros patógenos importantes que desarrolló resistencia completa a la penicilina y, al pasar el tiempo, a cada generación sucesiva de derivados de ese fármaco. En la actualidad, las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) suelen adquirirse en el hospital, lugar en el que se seleccionan las bacterias resistentes a antibióticos. El SARM es uno de los agentes más temidos en las infecciones nosocomiales. Entre 1995 y 2004, el porcentaje de las infecciones por *S. aureus* causadas por SARM en los pacientes en unidades de cuidados intensivos se duplicaron casi hasta dos terceras partes. En 2007, el 0,8% de la población estadounidense estaba colonizada por SARM. En EE.UU., las infecciones por SARM son responsables de 19 000 muertes cada año. La infección por SARM adquirida en la comunidad parece ser de una cepa diferente de las infecciones por SARM adquiridas en el hospital, que tienen mayor virulencia y diferente susceptibilidad a los antibióticos.

## Los estafilococos coagulasa negativos infectan los aparatos protésicos

***Los estafilococos coagulasa negativos son la causa principal de infección en los equipos protésicos de uso médico, entre los que se encuentran los catéteres intravenosos, las válvulas cardíacas protésicas, los marcapasos cardíacos, las prótesis ortopédicas, las bombas de derivación cerebroespinales y los catéteres peritoneales.***

Las afecciones por estafilococos coagulasa negativos suelen originarse a partir de la flora bacteriana normal. Entre las más de 20 especies de estafilococos coagulasa negativos que se conocen, 10 son residentes normales de la piel y las superficies mucosas del humano. **Staphylococcus epidermidis *es el agente etiológico más frecuente en las infecciones relacionadas con materiales de uso médico.*** Otra especie, *Staphylococcus saprophyticus*, produce el 10-20% de las infecciones urinarias agudas en mujeres jóvenes.

**FISIOPATOLOGÍA:** los estafilococos coagulasa negativos contaminan con facilidad los cuerpos extraños, en los que proliferan con lentitud, e inducen respuestas inflamatorias que dañan el tejido adyacente. Las bacterias presentes en una superficie intravascular, como las que se ubican en la punta de un catéter intravascular, pueden diseminarse mediante la circulación sanguínea y causar infecciones a distancia. Los estafilococos coagulasa negativos carecen de las enzimas y toxinas que permiten a *S. aureus* provocar una destrucción hística local amplia. Algunas cepas de estafilococos coagulasa negativos producen una biopelícula polisacárida en gel, que facilita su adherencia a los objetos extraños y las protege de las defensas antimicrobianas del huésped y de muchos antibióticos.

**PATOLOGÍA:** los utensilios médicos infectados por estafilococos coagulasa negativos suelen presentar una capa delgada formada por un material fibrinoide de coloración parda. Las infecciones que derivan de los estafilococos coagulasa negativos no suelen causar necrosis hística local amplia o inducir la producción de gran cantidad de material purulento. El análisis microscópico de los instrumentos infectados revela la existencia de bacterias grampositivas en racimos, incluidas en fibrina y residuos celulares, en relación con un infiltrado inflamatorio agudo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las infecciones por estafilococos coagulasa negativos suelen tener manifestaciones clínicas sutiles, y el único síntoma de infección podría ser la febrícula persistente. La infección de las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 387 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



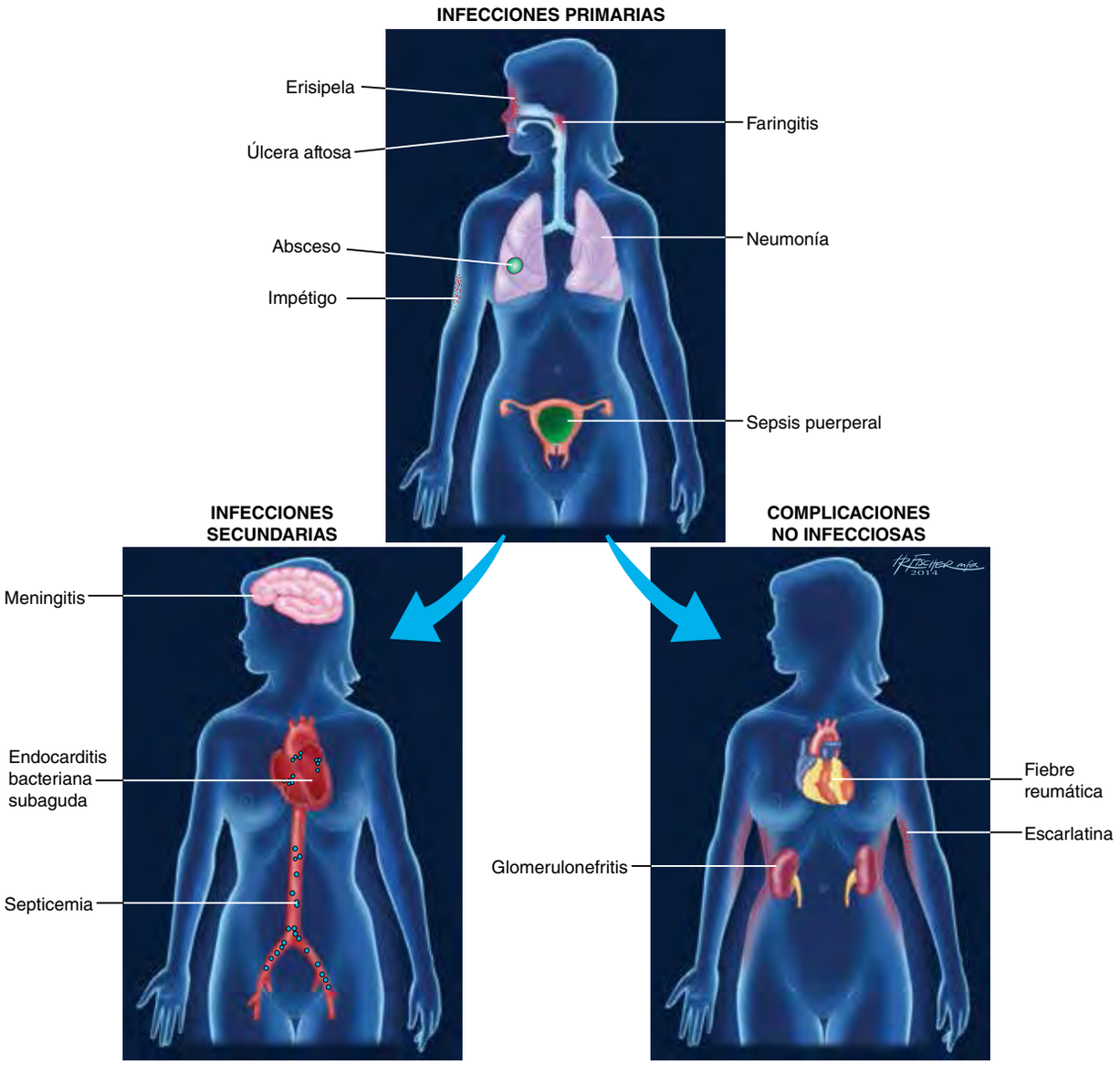



**FIGURA 9-12. Enfermedades estreptocócicas.**

prótesis ortopédicas causa con frecuencia su aflojamiento progresivo y disfunción. Estas infecciones suelen ser indoloras, aunque en huéspedes afectados podrían ser mortales. El tratamiento suele requerir el reemplazo de cualquier cuerpo extraño infectado y una terapia antibiótica apropiada. Las cepas nosocomiales de estafilococos coagulasa negativos son con frecuencia resistentes a fármacos múltiples. Casi el 80% de este tipo de cepas adquiridas en el hospital cuenta con el gen *mecA*, que determina la resistencia a todas las clases de antibióticos β-lactámicos.

## *Streptococcus pyogenes* causa reacciones supurativas, relacionadas con toxinas y de tipo inmunitario

**S. pyogenes,** ***que también se conoce como estreptococo del grupo A, es uno de los patógenos bacterianos más frecuentes en el humano y produce muchas enfermedades en distintos sistemas orgánicos, que varían desde la faringitis aguda autolimitada hasta afecciones graves como la fiebre reumática*** (fig. 9-12). *S. pyogenes* es un coco grampositivo que muchas veces forma parte de la flora endógena de la piel y la bucofaringe.

Las enfermedades que produce *S. pyogenes* pueden ser o no de tipo supurativo. Las primeras se presentan en los lugares de invasión bacteriana y necrosis hística secundaria, y por lo general implican una respuesta inflamatoria aguda. Las infecciones supurativas por *S. pyogenes* incluyen, entre otras, faringitis, impétigo, celulitis, miositis, neumonía y sepsis puerperal. En contraste, los cuadros no supurativos que provoca *S. pyogenes* se desarrollan en un lugar distante al de la invasión bacteriana. Dos complicaciones no supurativas importantes inducidas por *S. pyogenes* son la fiebre reumática y la glomerulonefritis postestreptocócica aguda. Implican *1)* la afectación de órganos distantes a los lugares de invasión estreptocócica; *2)* un desfase temporal respecto de la infección aguda, y *3)* reacciones inmunitarias. La fiebre reumática se analiza en el capítulo 17 y la glomerulonefritis postestreptocócica en el capítulo 22.

*S. pyogenes* elabora varias exotoxinas, entre las que se encuentran la eritrógena y la citolítica **(estreptolisinas S y O).** Las toxinas eritrógenas originan el exantema de la escarlatina. La estreptolisina S lisa los protoplastos bacterianos (formas L) y destruye a los neutrófilos una vez que endocitan a *S. pyogenes*. La estreptolisina O provoca un valor de anticuerpos alto persistente, fenómeno que constituye un marcador útil para el diagnóstico de las infecciones por *S. pyogenes* y sus complicaciones no supurativas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 388 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





### Faringitis estreptocócica

*S. pyogenes,* el agente bacteriano que causa con frecuencia la faringitis, se transmite de persona a persona mediante el contacto directo con secreciones orales o respiratorias. Este tipo de faringitis se produce en todo el mundo y predomina en niños y adolescentes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** *S. pyogenes* se adhiere a las células epiteliales al enlazarse con la fibronectina de su superficie. La bacteria sintetiza hemolisinas, ADNasa, hialuronidasa y estreptocinasa, que le permiten dañar e invadir los tejidos humanos. *S. pyogenes* también cuenta con componentes de pared celular que lo protegen contra la respuesta inflamatoria. Uno de ellos, la **proteína M,** protruye a partir de las paredes celulares de las cepas virulentas e impide que se deposite el complemento, lo que protege la bacteria de la fagocitosis. Otra proteína de superficie destruye la fracción C5a, con lo que bloquea su efecto opsonizante e inhibe la fagocitosis. El microorganismo invasor desencadena una inflamación aguda, de la que deriva con frecuencia un exudado de neutrófilos en las fosas amigdalinas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la **faringitis estreptocócica** es un cuadro de inflamación faríngea que se acompaña de fiebre, malestar general, cefalea y elevación del recuento leucocítico. Suele durar de 3-5 días. ***En algunos casos la faringitis estreptocócica causa fiebre reumática o glomerulonefritis postestreptocócica aguda.*** El tratamiento con penicilina reduce el tiempo de evolución de la faringitis y, más importante aún, previene sus complicaciones no supurativas.

### Escarlatina

La fiebre escarlata **(escarlatina)** hace referencia a una erupción eritematosa puntiforme que afecta a la piel y las membranas mucosas que coincide con algunas infecciones supurativas por *S. pyogenes,* las mayoría de las veces faringitis. Suele comenzar en el tórax y se extiende a las extremidades. La lengua puede desarrollar un exudado amarillo blanquecino adherente, que se desprende para revelar una superficie «roja como carne». La escarlatina se debe a una toxina eritrógena.

### Erisipela

La erisipela es una inflamación eritematosa de la piel que produce sobre todo *S. pyogenes* (fig. 9-13). Es habitual en climas cálidos, pero no se observa con frecuencia antes de los 20 años de edad. Suele iniciarse en la cara y generalizarse con rapidez.

**FIGURA 9-13. Erisipela.** La infección estreptocócica de la piel causa inflamación y eritema en un dedo.

**FIGURA 9-14. Impétigo estreptocócico.** Las extremidades inferiores exhiben pápulas eritematosas numerosas, con ulceración central y formación de costras.

Se caracteriza por una reacción inflamatoria aguda edematosa y difusa en la epidermis y la dermis, que se extiende hacia los tejidos subcutáneos. El infiltrado inflamatorio se compone especialmente de neutrófilos, y es intenso en torno a los vasos sanguíneos y los apéndices cutáneos. Los microabscesos cutáneos y los focos pequeños de necrosis son frecuentes.

### Impétigo

El impétigo **(piodermia)** es una infección intraepidérmica localizada causada por *S. pyogenes* o *S. aureus.* Las cepas de *S. pyogenes* que provocan impétigo muestran diferencias antigénicas y epidemiológicas frente a las que producen faringitis.

El impétigo se transmite entre personas mediante contacto directo, y casi siempre afecta a niños de 2-5 años. La infección comienza tras la colonización de la piel por el microorganismo causal. Los traumatismos menores o las picaduras de insectos introducen entonces las bacterias en la piel, donde dan origen a una pústula intraepidérmica, que se rompe y permite el escape de un exudado purulento.

Las lesiones aparecen en las superficies expuestas del organismo a modo de pápulas eritematosas localizadas (fig. 9-14). Estas se convierten en pústulas, que se erosionan después de algunos días y forman una costra gruesa de color miel. En ocasiones el impétigo desencadena glomerulonefritis postestreptocócica, pero no provoca fiebre reumática.

### Celulitis estreptocócica

*S. pyogenes* produce una infección con diseminación aguda en el tejido conjuntivo laxo de las capas profundas de la epidermis. Esta infección supurativa deriva de la inoculación traumática de los microorganismos en el tejido cutáneo, y con frecuencia se produce en las extremidades en el contexto de un drenaje linfático anómalo. La celulitis suele comenzar en lugares que sufren traumatismos imperceptibles, en los que aparecen áreas con eritema, calor y tumefacción, que se extienden.

### Sepsis puerperal

La sepsis puerperal es una infección de la cavidad uterina posterior al parto causada por *S. pyogenes.* La enfermedad fue frecuente en alguna época, pero en la actualidad es rara en los países desarrollados. Se transmite a través de las manos contaminadas de quienes atienden el parto.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 389 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



### La infección por *Streptococcus pneumoniae* es una causa importante de neumonía lobular

*S. pneumoniae* que con frecuencia se denomina tan sólo **neumococo,** causa infecciones piógenas que afectan principalmente a los pulmones **(neumonía),** el oído medio **(otitis media),** los senos paranasales **(sinusitis)** y las meninges **(meningitis).** ***Es uno de los patógenos bacterianos más frecuentes en el humano. La mayor parte de los niños del mundo ha cursado por lo menos con un cuadro de enfermedad neumocócica (en general, otitis media) al llegar a los 5 años de edad.***

*S. pneumoniae* es un diplococo aerobio grampositivo. La mayor parte de las cepas que producen enfermedad clínica cuentan con una cápsula, aunque también se conocen cepas no serotipificables que causan conjuntivitis epidémica. Existen más de 80 serotipos antigénicos identificables de neumococo; el anticuerpo contra uno no protege de la infección por otro. *S. pneumoniae* es un microorganismo huésped en la bucofaringe y coloniza a casi todas las personas en algún momento de su vida.

**FISIOPATOLOGÍA:** la enfermedad por neumococo comienza cuando el microorganismo entra en estructuras estériles, por lo general las que se ubican cerca de su lugar de residencia ordinario, en la bucofaringe. La sinusitis y la otitis media por neumococo suelen ir precedidas por una enfermedad viral, como el resfriado común, que daña el epitelio ciliado protector y llena los espacios respiratorios afectados con líquido. Los neumococos se desarrollan entonces con facilidad en el líquido hístico rico en nutrientes. La infección de los senos paranasales o del oído medio puede extenderse hacia las meninges adyacentes.

La neumonía neumocócica se origina de manera similar. Las vías respiratorias inferiores se encuentran protegidas por la cubierta mucociliar y el reflejo de tos, que suele expeler a los microorganismos que alcanzan esas estructuras. Los fenómenos que interfieren con las defensas respiratorias, entre los que se encuentra la gripe, otras enfermedades respiratorias virales, el tabaquismo y el alcoholismo, permiten que *S. pneumoniae* llegue a los alvéolos. De nuevo, los microorganismos proliferan e inducen una respuesta inflamatoria aguda. Al tiempo que las bacterias se multiplican y llenan los alvéolos, se distribuyen hacia otros alvéolos. Su cápsula polisacárida impide la activación de la vía alterna del complemento, lo que bloquea la producción de la opsonina C3b. En consecuencia, el microorganismo puede proliferar y diseminarse sin que interfieran los fagocitos, hasta que se sintetizan anticuerpos. En los pulmones, *S. pneumoniae* se disemina con rapidez hasta afectar a todo un lóbulo o varios de ellos (neumonía lobular).

**PATOLOGÍA:** los alvéolos quedan ocupados por líquido proteináceo, neutrófilos y bacterias. Las características clínicas de las infecciones neumocócicas se analizan en el capítulo 18. La neumonía que produce *S. pneumoniae* se resuelve en muchas ocasiones completamente, a diferencia de la que causa *S. aureus*, que es capaz de provocar daño pulmonar permanente. Si existe algún problema subyacente, como la aspiración crónica, la diabetes o el consumo excesivo de alcohol, o si se encuentra afectado el proceso de opsonización bacteriana, como en el mieloma múltiple, la hipogammaglobulinemia o la enfermedad drepanocítica, la infección neumocócica puede generalizarse. Los individuos esplenectomizados se encuentran en grave riesgo de desarrollar shock séptico rápido y fulminante, y morir. Está disponible la inmunización contra la neumonía neumocócica, especialmente entre los ancianos.

### Los estreptococos del grupo B son la etiología principal de la neumonía, la meningitis y la sepsis neonatales

Los estreptococos del grupo B son bacterias grampositivas que crecen en cadenas cortas. En EE.UU. se producen cada año varios miles de infecciones neonatales por estreptococos del grupo B; alrededor del 30% de los neonatos infectados fallece. Los estreptococos del grupo B son elementos normales de la flora vaginal en el 10-30% de las mujeres. La mayoría de los recién nacidos de las mujeres colonizadas adquieren los microorganismos al tiempo que pasan por el canal del parto. Los estreptococos del grupo B también pueden causar infecciones piógenas en los adultos, aunque es poco frecuente.

**FISIOPATOLOGÍA Y PATOLOGÍA:** entre los factores de riesgo específicos que se relacionan con el desarrollo de infecciones neonatales por estreptococos del grupo B se encuentran el nacimiento prematuro y las concentraciones bajas de anticuerpos IgG maternos contra el microorganismo. Los neonatos tienen una reserva funcional escasa para la producción de granulocitos, de manera que una vez que se establece la infección bacteriana, sobrepasa con rapidez las defensas de su organismo. La infección por estreptococos del grupo B podría limitarse a los pulmones o el SNC, o bien ser diseminada. En el análisis histopatológico, el tejido afectado muestra una respuesta piógena, muchas veces con un número muy alto de cocos grampositivos.

## INFECCIONES BACTERIANAS DURANTE LA NIÑEZ

### La difteria es una infección necrosante de las vías respiratorias superiores

La infección por *Corynebacterium diphtheriae* —un bacilo anaerobio pleomórfico grampositivo— puede desencadenar trastornos cardíacos y neurológicos por efecto de la producción de toxinas. La enfermedad puede prevenirse mediante vacunación con toxina inactivada de *C. diphtheriae* (toxoide).

**EPIDEMIOLOGÍA:** los humanos son el único reservorio conocido para *C. diphtheriae*, y casi todas las personas son portadoras asintomáticas. El microorganismo se disemina de una persona a otra en gotas minúsculas de fluidos respiratorios o en las secreciones orales. La difteria fue en alguna época la causa principal de muerte en niños de 2-15 años de edad. Los programas de inmunización han eliminado en gran medida la enfermedad en el mundo occidental, aunque persiste como problema importante de salud en países menos desarrollados. Un brote reciente en Nigeria afectó principalmente a los niños, con una tasa de mortalidad del 20%.

**PATOGENIA MOLECULAR:** *C. diphtheriae* entra en la faringe y prolifera, con frecuencia sobre las amígdalas. La toxina diftérica entra en la circulación sistémica y actúa sobre muchos tejidos, siendo el corazón, los nervios y los riñones los más susceptibles al daño. La toxina diftérica es una proteína compuesta de dos cadenas peptídicas, las subunidades A y B, unidas por un puente disulfuro. La subunidad B se une a los receptores de glucolípido en las células objetivo, mientras que la subunidad A actúa en el citoplasma sobre el factor 2 de elongación, para interrumpir la síntesis proteica. La toxina es una de las más potentes que se conocen: una molécula es suficiente para matar una célula. No todas las cepas de *C. diphtheriae* producen exotoxina. La exotoxina está codificada en un bacteriófago β lisógeno.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 390 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





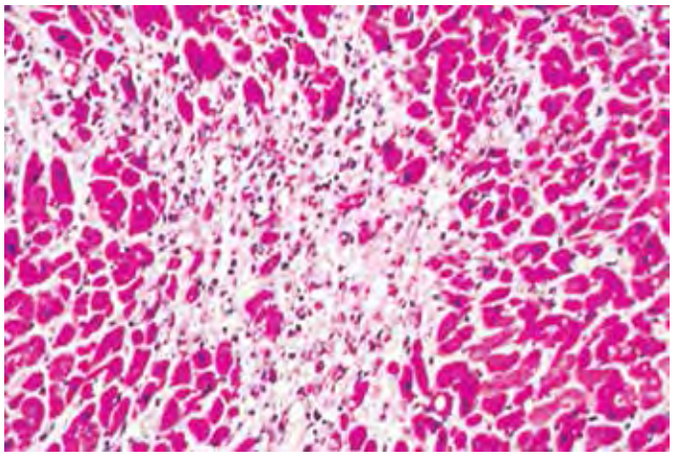


**FIGURA 9-15. Miocarditis diftérica.** Se aprecia la degeneración focal de los miocitos cardíacos.

**PATOLOGÍA:** las lesiones características de la difteria son membranas gruesas, de coloración gris y textura similar al cuero, que se componen de epitelio descamado, residuos necróticos, neutrófilos, fibrina y bacterias, que cubren las vías respiratorias afectadas (de ahí la palabra griega *diphtheria*, 'cuero'). La superficie epitelial bajo las membranas se encuentra desollada, y la submucosa muestra inflamación aguda y hemorragia. La inflamación causa con frecuencia tumefacción de los tejidos blandos circundantes, que puede tener intensidad suficiente para causar insuficiencia respiratoria. Cuando el corazón se ve afectado, en el miocardio se aprecian gotas de grasa dentro de los miocitos y necrosis focal (fig. 9-15). En caso de afectación nerviosa, los nervios periféricos lesionados muestran desmielinización.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la difteria comienza con fiebre, irritación faríngea y malestar general. La membrana gris de aspecto sucio suele desarrollarse primero sobre las amígdalas y extenderse luego por la pared posterior de la bucofaringe (fig. 9-16). La membrana es muy adherente, y si se intenta desprenderla de la mucosa subyacente causa sangrado. Los síntomas cardíacos y neurológicos se desarrollan en una minoría de pacientes, por lo general los individuos con afectación local más grave.

La **difteria cutánea** deriva de la inoculación del microorganismo en alguna herida cutánea y se manifiesta por una pústula o úlcera; rara vez genera complicaciones cardíacas o neurológicas. La difteria se trata mediante la administración rápida de antitoxina y antibióticos.

### La tos ferina se caracteriza por una tos paroxística debilitante

Al paroxismo le sigue una inspiración prolongada de tono alto, que en lengua inglesa se denomina «*whoop*» y confiere a la enfermedad su nombre, «*whooping cough*». El microorganismo causal es *Bordetella pertussis*, un cocobacilo gramnegativo pequeño.

**EPIDEMIOLOGÍA:** *B. pertussis* se contagia con facilidad y se transmite de persona a persona, sobre todo en los aerosoles respiratorios. Los humanos son el único reservorio de la infección. En poblaciones susceptibles la tos ferina es esencialmente una enfermedad en niños menores de 5 años, pese a que la incidencia de la infección va en aumento en los adultos. La vacunación es protectora, pero se presentan alrededor de 50 millones de casos de tos ferina cada año en todo el mundo y casi un millón de muertes, en particular en lactantes. En el 2012, EE.UU. experimentó el peor brote de tos ferina en 50 años con más de 40 000 casos nuevos, poniendo de manifiesto un importante problema de salud pública sobre una enfermedad prevenible por vacunación.

**PATOGENIA MOLECULAR:** *B. pertussis* inicia la infección al adherirse a los cilios de las células del epitelio respiratorio. El microorganismo sintetiza entonces una citotoxina que mata a las células ciliadas. La destrucción progresiva del epitelio respiratorio ciliado y la respuesta inflamatoria que deriva de ella causan síntomas respiratorios focales. Entre otras toxinas se encuentra la «toxina pertussis», un agente que provoca la linfocitosis pronunciada que con frecuencia se relaciona con la tos ferina. Otra toxina inhibe el adenilato ciclasa, fenómeno que impide la fagocitosis bacteriana.

**PATOLOGÍA:** *B. pertussis* produce traqueobronquitis diseminada, con necrosis del epitelio respiratorio ciliado y una respuesta inflamatoria aguda. Con la pérdida de la cubierta mucociliar protectora, existe incremento del riesgo de neumonía por la aspiración de bacterias a partir de la cavidad bucal. Los paroxismos de tos y el vómito hacen factible la aspiración. La neumonía bacteriana secundaria causa la muerte en muchas ocasiones.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la **tos ferina** es una enfermedad prolongada de las vías respiratorias superiores, que dura entre 4 y 5 semanas, y que transcurre en tres fases:

- La **fase catarral** se parece a una enfermedad viral común de las vías respiratorias superiores, con febrícula, rinorrea, conjuntivitis y tos.
- La **fase paroxística** comienza 1 semana después de iniciada la infección. La tos se intensifica y se vuelve paroxística, con 5 y 15 tosidas consecutivas, a las que con frecuencia sigue un silbido inspiratorio. El paciente desarrolla linfocitosis grave:

**FIGURA 9-16. Niño con una membrana diftérica característica en la bucofaringe.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 391 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



es frecuente que el recuento leucocítico total exceda las 40 000 células/µl. Los paroxismos persisten de 2-3 semanas.
- La **fase de convalecencia** suele durar varias semanas.

## *Haemophilus influenzae* causa infecciones piógenas en niños pequeños

Las infecciones por *Haemophilus influenzae* iafectan al oído medio, los senos paranasales, la piel de la cara, la epiglotis, las meninges, los pulmones y las articulaciones. El microorganismo es un patógeno bacteriano importante en pediatría y una de las causas principales de meningitis bacteriana en todo el mundo. Es un cocobacilo aerobio pleomórfico gramnegativo, que puede ser o no encapsulado. Las cepas no encapsuladas (tipo a) suelen causar infecciones localizadas; las cepas encapsuladas (tipo b) son más virulentas y generan más del 95% de las infecciones bacteriémicas masivas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** *H. influenzae* sólo infecta al humano y se transmite de una persona a otra, sobre todo en las gotas y las secreciones de origen respiratorio. En general reside en la nasofaringe humana en el 20-50% de los adultos sanos. La mayor parte de las cepas colonizadoras no son encapsuladas, pero en el 3-5% corresponde a *H. influenzae* tipo b.

Las infecciones más graves por *H. influenzae* tipo b se presentan en niños menores de 6 años. La incidencia de enfermedad grave alcanza su máximo entre los 6 y 18 meses de edad y corresponde al período entre la pérdida de la inmunidad adquirida por vía materna y el desarrollo de la inmunidad innata. A la vacuna contra *H. influenzae* tipo b se le reconoce el haber reducido en gran medida las complicaciones secundarias a la enfermedad invasora por este patógeno, en particular la meningitis, en los niños. Sin embargo, puesto que la vacunación también reduce el número de portadores de *H. influenza*e tipo b y con ello el efecto de reforzamiento inmunitario repetido que su presencia tiene, se hace necesaria la vigilancia persistente.

**FISIOPATOLOGÍA:** las cepas no encapsuladas de *H. influenzae* causan enfermedad por su diseminación local a partir de sus áreas de residencia ordinarias hacia estructuras anexas estériles, como los senos paranasales o el oído medio. Esto lo facilita la inhibición de los mecanismos de defensa normales, como el que se produce durante una enfermedad viral de las vías respiratorias superiores. En estas áreas antes estériles los microorganismos no encapsulados proliferan y desencadenan respuestas inflamatorias agudas, que dañan el tejido local pero finalmente contienen la infección. Las cepas no encapsuladas no suelen producir bacteriemia.

*En contraste, las cepas encapsuladas de H. influenzae* tipo b son capaces de causar invasión hística. El polisacárido de la cápsula de los microorganismos tipo b les permite evadir la fagocitosis, y son frecuentes las infecciones bacteriémicas. Epiglotitis, celulitis facial, artritis séptica y meningitis son consecuencia de las infecciones bacteriémicas. *H. influenzae* tipo b también sintetiza una proteasa contra IgA, que facilita la supervivencia local del microorganismo en las vías respiratorias.

**PATOLOGÍA:** *H. influenzae* desencadena una respuesta inflamatoria aguda grave. Las características patológicas específicas varían según el lugar afectado. La meningitis por *H. influenzae* se parece a otras meningitis bacterianas agudas, con predominio del infiltrado leptomeníngeo inflamatorio agudo, que en ocasiones afecta al espacio subaracnoideo.

La neumonía por *H. influenzae* suele complicar a la neumopatía crónica. En la mitad de los pacientes se desarrolla tras una infección viral de las vías respiratorias. Los alvéolos se encuentran ocupados por neutrófilos, macrófagos que contienen bacilos y fibrina. El epitelio bronquiolar muestra necrosis e infiltración de macrófagos.

La **epiglotitis** consiste en el edema y la inflamación aguda de la epiglotis, el pliegue aritenoepiglótico y los senos piriformes. En ocasiones puede obstruir por completo la vía respiratoria superior. En la celulitis facial, la ubicación de la infección y la inflamación corresponde a la dermis y suele localizarse en las mejillas o la región periorbitaria.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayor parte de las infecciones por *H. influenzae* con bacteriemia afecta a niños pequeños. **H. influenzae *es la causa más frecuente de meningitis en lactantes,* aunque la vacunación ha reducido su frecuencia.** Su inicio es gradual y puede producirse tras alguna otra infección simple de las respiratorias superiores o una otitis media.

- **La bronconeumonía o neumonía lobular** se caracteriza por fiebre, tos, esputo purulento y disnea.
- La **epiglotitis** afecta en especial a niños de 2-7 años, pero también se identifica en adultos. Puede sobrevenir la muerte por la obstrucción de la vía respiratoria superior.
- **La artritis séptica** es debida a la contaminación bacteriémica de las articulaciones grandes que soportan el peso. Sus síntomas son fiebre, aumento de la temperatura, eritema, tumefacción y dolor al moverse.
- **La celulitis facial o periorbitaria** es otra infección de origen bacteriémico grave que afecta especialmente a niños pequeños. Los pacientes manifiestan fiebre, malestar general intenso y una lesión facial que se caracteriza por ser elevada, tener aumento de la temperatura y coloración rojiza-azulada, y que suele ubicarse sobre las mejillas o la región periorbitaria. En muchas ocasiones coincide con meningitis o artritis séptica.

## *Neisseria meningitidis* causa meningitis piógena y shock incontrolable

*Neisseria meningitidis,* el **meningococo,** causa infecciones generalizadas de diseminación hemática, que con frecuencia se acompañan de shock y trastornos graves de la coagulación (fig. 9-17). El microorganismo es aerobio y se observa como un coco gramnegativo con forma de riñón, que se agrupa en pares.

**EPIDEMIOLOGÍA:** los meningococos se transmiten de persona a persona, en especial por gotas minúsculas de origen respiratorio. El 5-15% de la población lo tiene como huésped en la nasofaringe. Los portadores sintetizan anticuerpos contra su cepa colonizadora y adquieren resistencia contra la enfermedad que pudiera producir.

Las enfermedades meningocócicas se identifican como casos esporádicos, en brotes y en epidemias. Casi todas las infecciones en los países industrializados son esporádicas y afectan a niños menores de 5 años. La enfermedad epidémica se verifica en especial en situaciones de hacinamiento, como entre los reclutas militares que viven en barracas. Cada año se verifican más de 6000 casos de meningitis meningocócica en EE.UU. y más de 600 muertes. La enfermedad meningocócica mortal es más habitual en países menos desarrollados.

**FISIOPATOLOGÍA:** una vez que coloniza la vía respiratoria superior, *N. meningitidis* se adhiere al epitelio respiratorio no ciliado por medio de sus *pili*.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 392 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





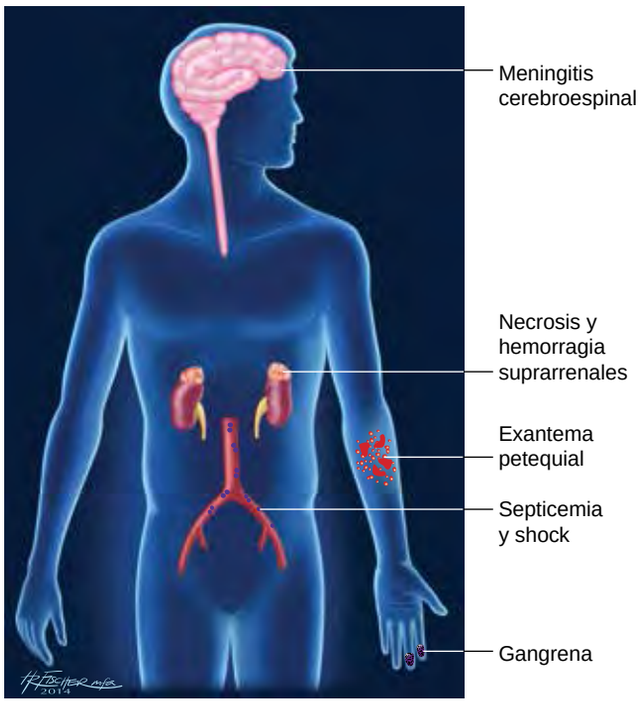



**FIGURA 9-17. Meningococemia.** Las infecciones meningocócicas tienen manifestaciones clínicas diversas, entre las que se encuentran meningitis, septicemia, shock y las complicaciones relacionadas.

Las personas con exposición más intensa desarrollan entonces anticuerpos bactericidas protectores en las semanas sucesivas, y algunas se convierten en portadores. Si el microorganismo se disemina hacia el torrente sanguíneo antes de que se desarrolle la inmunidad protectora, puede proliferar con rapidez y producir enfermedad meningocócica fulminante.

Muchos de los efectos sistémicos de la enfermedad meningocócica se deben al lipopolisacárido endotóxico de la membrana externa de la bacteria. La endotoxina promueve un incremento grave de la producción de TNF, así como la activación simultánea de las cascadas del complemento y la coagulación. Les siguen la coagulación intravascular diseminada, la fibrinólisis y el shock.

**PATOLOGÍA:** la enfermedad meningocócica puede limitarse al SNC o generalizarse como septicemia. En el primer caso, los neutrófilos infiltran las leptomeninges y el espacio subaracnoideo, al tiempo que el parénquima cerebral subyacente se edematiza y congestiona. La septicemia meningocócica se caracteriza por daño difuso al endotelio de los vasos sanguíneos pequeños, con formación generalizada de petequias y púrpura, tanto en la piel como en las vísceras.

En casos raros (4% de todos los casos), la vasculitis y la trombosis provocan la necrosis hemorrágica de las dos glándulas suprarrenales, lo que se denomina **síndrome de Waterhouse-Friderichsen.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la meningitis empieza con fiebre de inicio rápido, rigidez de nuca y cefalea. En la sepsis meningocócica aparecen de forma abrupta fiebre, shock y hemorragias mucocutáneas. Los pacientes pueden entrar en choque en pocos minutos, y el tratamiento hace necesario el respaldo a la presión sanguínea y la administración de antibióticos. En alguna época la enfermedad meningocócica era mortal casi invariablemente, pero el tratamiento antibiótico redujo la mortalidad hasta menos del 15%. Algunos individuos que sobreviven a la fase temprana de la meningococemia desarrollan complicaciones inmunitarias tardías, como poliartritis, vasculitis cutánea y pericarditis. La vasculitis grave puede relacionarse con ulceración cutánea extensa e incluso gangrena distal en las extremidades.

## ENFERMEDADES BACTERIANAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

### La gonorrea sigue siendo una infección frecuente que causa esterilidad

*N. gonorrhoeae,* también conocida como **gonococo,** causa gonorrea, una infección supurativa aguda del aparato genital que se manifiesta por uretritis en el hombre y endocervicitis en la mujer. Es una de las enfermedades de transmisión sexual más antiguas y sigue ubicándose entre las más comunes. *N. gonorrhoeae* es un diplococo aerobio gramnegativo con forma de riñón.

La faringitis y la proctitis gonocócica son frecuentes, y también son de transmisión sexual. En la mujer, es común que la infección ascienda por el aparato genital y genere endometritis, salpingitis y enfermedad inflamatoria pélvica. La diseminación ascendente en el hombre es menos frecuente, pero si se produce, trae consigo la epididimitis. La infección gonocócica puede producir bacteriemia en casos aislados, situación en la que se desarrollan artritis séptica y lesiones cutáneas. Las infecciones neonatales que derivan de la infección del canal del parto en la mujer con gonorrea suelen manifestarse por conjuntivitis, aunque en ocasiones se identifican infecciones diseminadas. La conjuntivitis gonocócica neonatal sigue siendo una causa importante de ceguera en gran parte de África y Asia, pero ha sido eliminada en gran medida en los países desarrollados gracias a la instilación rutinaria de antibióticos conjuntivales al nacer.

**EPIDEMIOLOGÍA:** esta infección frecuente se transmite directamente entre personas. Excepto por la transmisión perinatal, su diseminación casi siempre se produce por medio del coito. Las personas infectadas que se mantienen asintomáticas constituyen un reservorio importante para el agente.

**FISIOPATOLOGÍA:** la gonorrea comienza en las membranas mucosas del aparato urogenital (fig. 9-18). Las bacterias se adhieren a las células superficiales, tras lo cual invaden el epitelio y causan inflamación aguda. El gonococo carece de una cápsula polisacárida verdadera, pero tiene extensiones similares a cabellos, que se denominan *pili* y se proyectan a partir de su pared celular. Los *pili* contienen una proteasa que digiere la IgA de la membrana mucosa, lo que facilita la adherencia bacteriana al epitelio cilíndrico y transicional del aparato urogenital.

**PATOLOGÍA:** la gonorrea es una infección supurativa que incita una respuesta inflamatoria aguda grave, con producción abundante de material purulento y que con frecuencia da lugar a abscesos submucosos. Los frotis teñidos del material purulento revelan neutrófilos numerosos, que muchas veces contienen bacterias fagocitadas. Si no recibe tratamiento, la inflamación se cronifica, y en ella predominan los macrófagos y los linfocitos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 393 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



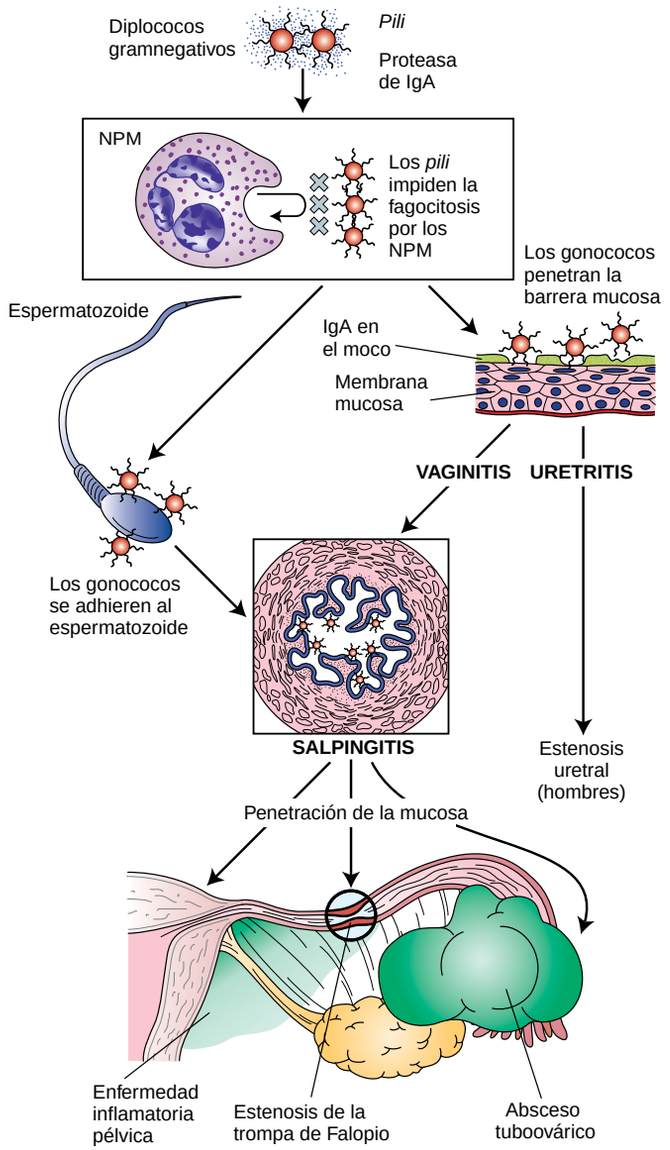



**FIGURA 9-18. Patogenia de las infecciones gonocócicas.** *Neisseria gonorrhoeae* es un diplococo gramnegativo cuyos *pili* superficiales forman una barrera que les impide ser fagocitados por los neutrófilos. Los *pili* contienen una proteasa para la inmunoglobulina A (IgA), que digiere esta última en la superficie luminal de las membranas mucosas de la uretra, el endocérvix y las trompas de Falopio, lo que facilita la adhesión de los gonococos. Los gonococos desencadenan endocervicitis, vaginitis y salpingitis. En el hombre, los gonococos que se adhieren a la membrana mucosa de la uretra causan uretritis y, en ocasiones, estenosis uretral. Los gonococos también pueden adherirse a la cabeza de los espermatozoides y ser llevados hasta la trompa de Falopio. La penetración de los gonococos a la membrana mucosa local desencadena estenosis de la trompa de Falopio, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) o la formación de un absceso tuboovárico. NPM, neutrófilos polimorfonucleares.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los hombres expuestos a *N. gonorrhoeae* muestran secreción uretral purulenta y disuria. Si el tratamiento no se administra con prontitud, una complicación frecuente es la estenosis uretral. Los microorganismos también pueden diseminarse hacia la próstata, el epidídimo y las glándulas accesorias, donde causan epididimitis y orquitis, y podrían generar esterilidad.

Alrededor de la mitad de las mujeres infectadas se mantiene asintomática. El resto de mujeres con infección manifiestan en primer lugar endocervicitis, con flujo vaginal o hemorragia. La uretritis se caracteriza por disuria, más que por secreción uretral. La infección suele extenderse hacia las trompas de Falopio, para producir salpingitis aguda y crónica, y finalmente enfermedad inflamatoria pélvica. Las trompas de Falopio se ingurgitan con el material purulento (fig. 9-19), lo que produce dolor abdominal agudo. La esterilidad se desarrolla cuando las adherencias inflamatorias bloquean las trompas.

**FIGURA 9-19. Salpingitis gonocócica.** Corte transversal de una trompa en una salpingitis purulenta, que muestra el engrosamiento de la pared y el material purulento que distiende la luz.

Desde las trompas de Falopio la gonorrea se disemina hacia el peritoneo, que al cicatrizar genera la formación de adherencias delgadas en «cuerdas de violín» entre el hígado y el peritoneo parietal (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis). La endometritis crónica es una complicación persistente de la infección por gonococo y suele ser consecuencia de la salpingitis gonocócica crónica.

## El chancroide produce úlceras genitales en general en los países menos desarrollados

El chancroide es una infección aguda de transmisión sexual que produce *Haemophilus ducreyi*. El microorganismo es un bacilo gramnegativo pequeño, que se observa en los tejidos en grupos bacilares ordenados en paralelo y en cadenas, que se parecen a los cardúmenes. La infección desencadena ulceración genital dolorosa y linfoadenopatía. ***El chancroide es la etiología primordial de las úlceras genitales en muchos de los países menos desarrollados, en especial en África y en regiones de Asia.*** Se ha sugerido que estas úlceras genitales facilitan la diseminación del VIH. En EE.UU., la incidencia de chancroide se elevó durante la última década: se detectan alrededor de 5000 casos cada año.

**PATOLOGÍA:** *H. ducreyi* entra a través de las heridas cutáneas, en las que se multiplica y genera una lesión elevada, que tiende luego a ulcerarse. El diámetro de las úlceras varía entre 0,1-2 cm. Los microorganismos son transportados dentro de los macrófagos hasta los nódulos linfáticos regionales, que pueden desarrollar supuración. Entre 7 y 10 días después de la aparición de la lesión primaria, la mitad de los pacientes desarrolla linfadenitis unilateral dolorosa supurativa en la región inguinal **(bubón).** La piel suprayacente se inflama, se rompe y permite el drenaje de material purulento a partir del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 394 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





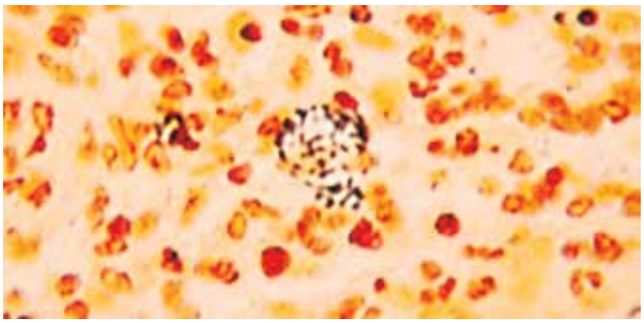


**FIGURA 9-20. Granuloma inguinal.** Microfotografía de una lesión cutánea que muestra la acumulación de *Calymmatobacterium granulomatis* (cuerpos de Donovan) dentro de un macrófago grande. La tinción intensa con plata que logra la técnica de Warthin-Starry aumenta el tamaño de los microorganismos, les confiere color negro y facilita su visualización.

ganglio subyacente. El diagnóstico se establece al identificar el bacilo en los cortes de tejido o en los frotis con tinción de Gram del material de las úlceras. La administración de neomicina suele ser curativa.

### El granuloma inguinal es una enfermedad ulcerativa tropical

El granuloma inguinal consiste en una ulceración superficial crónica de transmisión sexual en los genitales, y en las regiones inguinal y perianal. Se debe a *Calymmatobacterium granulomatis*, un bacilo gramnegativo pequeño encapsulado que carece de movilidad.

**EPIDEMIOLOGÍA:** los humanos son los únicos huéspedes de *C. granulomatis.* El granuloma inguinal es raro en los climas templados, pero frecuente en las áreas tropicales y subtropicales. Nueva Guinea, Australia central e India cuentan con la incidencia más alta. La mayoría de los pacientes tienen 15-40 años de edad.

**PATOLOGÍA:** la lesión característica es una úlcera elevada blanda, con color rojo carne, superficial. El tejido de granulación exuberante simula una masa muscular que se hernia a través de la piel. Los macrófagos y las células plasmáticas, con neutrófilos y linfocitos ocasionales, infiltran la dermis y el tejido subcutáneo. Los macrófagos diseminados contienen muchas bacterias, y se denominan **cuerpos de Donovan** (fig. 9-20).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el granuloma inguinal que no recibe tratamiento sigue un curso inactivo, con recaídas, que con frecuencia permite la cicatrización con atrofia local. La infección secundaria por fusoespiroquetas podría causar ulceración, mutilación o amputación de los genitales. La cicatrización masiva de la dermis y el tejido subcutáneo puede desencadenar obstrucción linfática y generar elefantiasis genital. La terapia antibiótica es efectiva en los casos tempranos.

## INFECCIONES POR BACTERIAS ENTEROPATÓGENAS

### *Escherichia coli* es una causa frecuente de diarrea e infección de las vías urinarias

**E. coli** ***se encuentra entre los patógenos bacterianos más frecuentes e importantes en el humano, y produce más del 90% de todas las infecciones de las vías urinarias y muchos casos de enfermedad diarreica en todo el mundo.*** También es un patógeno oportunista importante, que con frecuencia causa neumonía y sepsis en huéspedes inmunodeprimidos, así como meningitis y sepsis en neonatos.

Con la denominación *E. coli* se hace referencia a un grupo de bacterias gramnegativas aerobias (anaerobias facultativas) con diversidad antigénica y biológica. La mayor parte de las cepas son huéspedes intestinales, bien adaptados para el crecimiento en el colon humano sin causar daño al huésped. Sin embargo, *E. coli* puede ser agresiva cuando accede a lugares del organismo que suelen ser estériles, como las vías urinarias, las meninges o el peritoneo. Las cepas de *E. coli* que causan diarrea poseen factores de virulencia especializados, que por lo general derivan de plásmidos, y causan enteropatía.

### Diarrea por *E. coli*

Existen cuatro cepas distintas de *E. coli* que producen diarrea:

**E. COLI *ENTEROTOXÍGENA:* E. coli** ***enterotoxígena es una causa importante de diarrea en las regiones tropicales pobres, y quizá produzca la mayor parte de los casos de «diarrea del viajero» entre quienes visitan esas zonas.*** Se adquiere a partir del agua y los alimentos contaminados. Muchos individuos en Latinoamérica, África y Asia son portadores asintomáticos de la infección.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las personas sin inmunidad (niños que viven en la localidad o viajeros) desarrollan diarrea cuando se enfrentan al microorganismo. Las cepas enterotoxígenas, al adherirse a la mucosa intestinal y producir una o más de por lo menos tres enterotoxinas, desencadenan disfunción secretora en el intestino delgado. Una de las enterotoxinas guarda similitud estructural y funcional con la toxina del cólera, y otra actúa sobre la guanilato ciclasa. *E. coli* enterotoxígena no produce alteraciones intestinales discernibles en el análisis macroscópico o con microscopía óptica.

*E. coli* enterotoxígena causa enfermedad diarreica aguda autolimitada que se caracteriza por evacuaciones acuosas que carecen de neutrófilos y eritrocitos. En los casos graves, la pérdida hidroelectrolítica puede generar deshidratación extrema e incluso la muerte.

**E. COLI *ENTEROPATÓGENA:*** desde la perspectiva histórica, *E. coli* enteropatógena fue el primer grupo de este género que se identificó como agente causal de la diarrea. El microorganismo es una de las causas principales de enfermedad diarreica en las regiones tropicales pobres, en especial en lactantes y niños pequeños. Aunque casi desapareció en los países desarrollados, aún produce brotes esporádicos de diarrea, en particular en lactantes menores de 2 años hospitalizados. *E. coli* enteropatógena se adquiere mediante la ingestión de alimentos o agua contaminados. El microorganismo no causa invasión, y produce enfermedad al adherirse y deformar las microvellosidades de las células del epitelio intestinal (fig. 9-21 A). *E. coli* enteropatógena induce diarrea, vómito, fiebre y malestar general.

**E. COLI *ENTEROHEMORRÁGICA:*** *E. coli* enterohemorrágica (serotipo O157:H7) causa diarrea sanguinolenta, seguida en ocasiones por el **síndrome hemolítico urémico** (v. cap. 16). La fuente de infección suele ser la ingestión de carne o leche contaminadas. *E. coli* enterohemorrágica se adhiere a la mucosa colónica y sintetiza una enterotoxina, casi idéntica a la toxina de *Shigella* (v. a continuación), que destruye a las células epiteliales. Los pacientes que se infectan con *E. coli* O157:H7 presentan dolor abdominal tipo cólico, febrícula y, en ocasiones, diarrea sanguinolenta. El análisis microscópico de las heces revela la presencia de leucocitos y eritrocitos.

**E. COLI *ENTEROINVASORA*:** *E. coli* enteroinvasora produce disentería de origen alimentario, cuyas características clínicas y patológicas son indistinguibles de las que induce *Shigella*. El agente muestra homología intensa con el ADN de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 395 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



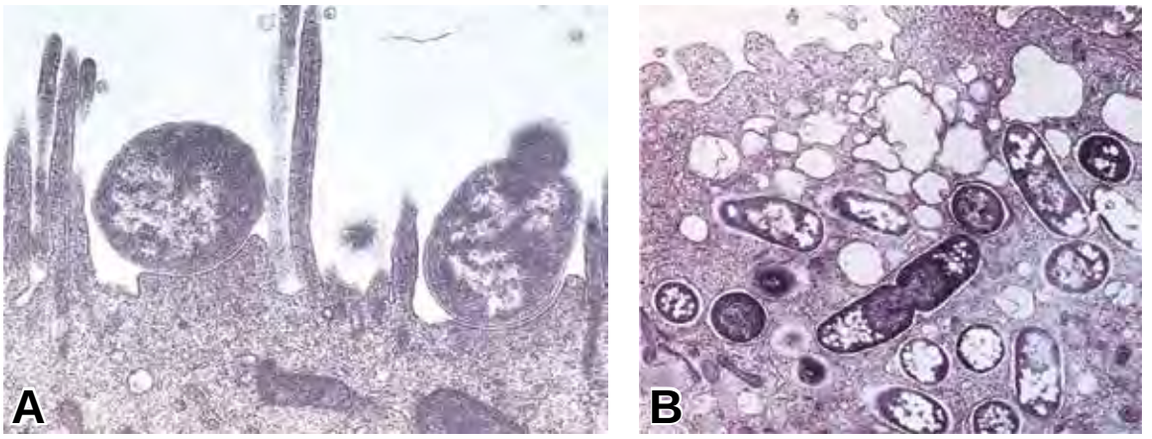



**FIGURA 9-21. Infecciones entéricas por *Escherichia coli*. A.** Infección por *E. coli* enteropatógena. Microfotografía electrónica que muestra la adherencia de la bacteria a las células de la mucosa intestinal y la destrucción localizada de las microvellosidades. **B.** Infección por *E. coli* enteroinvasora. Microfotografía electrónica que muestra los microorganismos dentro de una célula.

*Shigella* y comparte características antigénicas y bioquímicas con ella. Invade y destruye las células de la mucosa en el íleon distal y el colon (fig. 9-18 B). Al igual que en la shigelosis, las mucosas del íleon distal y el colon muestran inflamación aguda y erosión focal, y en ocasiones están cubiertas por una seudomembrana inflamatoria. Los pacientes refieren dolor abdominal, fiebre, tenesmo y diarrea sanguinolenta, por lo general con duración de una semana. El tratamiento antibiótico es similar al que se utiliza en la shigelosis.

### Infección de vías urinarias por *E. coli*

**EPIDEMIOLOGÍA:** las infecciones de las vías urinarias por *E. coli* alcanzan su frecuencia más alta en las mujeres con actividad sexual y en personas de ambos sexos con anomalías estructurales o funcionales de las vías urinarias. ***Estas infecciones son extremadamente comunes y afectan a más del 10% de la población humana, con frecuencia de manera repetida.*** La presencia de *E. coli* en las vías urinarias suele derivar de la flora que reside en el perineo o la región periureteral, lo que revela la contaminación fecal de esas regiones.

**FISIOPATOLOGÍA:** *E. coli* entra en las estructuras estériles proximales de las vías urinarias al ascender por la uretra distal. Puesto que la uretra femenina más corta constituye una barrera mecánica menos efectiva contra la infección, las mujeres tienen una tendencia mayor a desarrollar infecciones de las vías urinarias. El coito puede ser suficiente para impulsar a los microorganismos hacia el interior de la uretra femenina. *E. coli* uropatógena tiene factores de adherencia especializados (Gal-Gal) en sus *pili*, que le permiten unirse a los residuos de galactopiranosil-galactopiranósido del uroepitelio. Las anomalías estructurales de las vías urinarias (p. ej., malformaciones congénitas, hiperplasia prostática, estenosis) y la instrumentación (sondaje) derriban las defensas normales del huésped y facilitan el establecimiento de las infecciones de las vías urinarias. Estos elementos explican la mayor parte de las infecciones urinarias en los hombres.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las infecciones urinarias que causa *E. coli* provocan primero un infiltrado inflamatorio agudo local, por lo general en la mucosa vesical. Las infecciones de las vías urinarias que afectan a la vejiga o la uretra se acompañan de urgencia urinaria, ardor durante la micción **(disuria)** y leucocituria. Si la infección asciende y afecta al riñón **(pielonefritis)** el paciente desarrolla dolor lumbar agudo, fiebre y leucocitosis. El infiltrado de neutrófilos pasa a la orina a partir de la mucosa y los vasos sanguíneos de la submucosa se dilatan y congestionan. La infección crónica se acompaña de infiltrado inflamatorio constituido por neutrófilos y células mononucleares. La infección renal crónica tiene la capacidad de provocar pielonefritis crónica e insuficiencia renal (v. cap. 22).

### Neumonía por *E. coli*

La neumonía que causan las bacterias gramnegativas entéricas se considera oportunista, y se verifica en su mayoría en personas debilitadas. *E. coli* es la causa más frecuente, aunque otros géneros de la flora intestinal normal como *Klebsiella*, *Serratia* y *Enterobacter* provocan un cuadro similar. *El análisis que se presenta a continuación hace referencia a todas las neumonías oportunistas por gramnegativos.*

**FISIOPATOLOGÍA:** las bacterias entéricas gramnegativas se introducen transitoriamente en la cavidad oral de las personas saludables, pero no pueden competir con éxito con la flora grampositiva predominante, que se adhiere a la fibronectina que recubre las superficies de las células de la mucosa. Los individuos con enfermedad crónica o estrés intenso secretan una proteasa salival que degrada la fibronectina y permite que las bacterias entéricas gramnegativas se sobrepongan a la flora grampositiva normal y colonicen la bucofaringe.

Inevitablemente, gotas minúsculas de la flora residente de la cavidad bucal se aspiran hacia las vías respiratorias. Los pacientes debilitados muchas veces cuentan con defensas locales insuficientes y son incapaces de destruir estos microorganismos. La disminución de los reflejos nauseosos y de tos, la quimiotaxia neutrófila anómala, la lesión del epitelio respiratorio y los cuerpos extraños, como las sondas endotraqueales, favorecen la entrada y la supervivencia de los microorganismos aspirados.

**PATOLOGÍA:** la neumonía por *E. coli* deriva de la proliferación de los microorganismos que se aspiran y alcanzan las vías respiratorias terminales, por

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 396 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





lo general en puntos múltiples del pulmón. Esto origina áreas múltiples de consolidación, y las vías respiratorias terminales y los alvéolos quedan ocupados por fluido proteináceo, fibrina, neutrófilos y macrófagos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** puesto que la neumonía que producen *E. coli* y otros microorganismos gramnegativos entéricos afecta a los individuos que muchas veces ya padecen alguna enfermedad grave, los síntomas de neumonía podrían ser menos evidentes que en personas saludables. Es frecuente que los primeros signos de neumonía correspondan a la intensificación del malestar general, la fiebre y la dificultad respiratoria. Si la neumonía por *E. coli* no recibe tratamiento, los microorganismos invaden el torrente sanguíneo y causan septicemia mortal. Para su tratamiento se requieren antibióticos por vía parenteral.

### Sepsis por *E. coli* (sepsis por gramnegativos)

*E. coli* es la causa más frecuente de sepsis por gramnegativos entéricos, aunque otros bacilos gramnegativos, entre los que se encuentran especies de *Pseudomonas, Klebsiella* y *Enterobacter*, provocan una enfermedad idéntica. El análisis siguiente hace referencia a la sepsis por gramnegativos de manera general.

**FISIOPATOLOGÍA:** la sepsis por *E. coli* suele constituir una infección oportunista, que se desarrolla en personas con condiciones predisponentes, como neutropenia, pielonefritis o cirrosis, así como en individuos hospitalizados. Junto con otros bacilos gramnegativos entéricos que en general residen en el colon humano, *E. coli* se disemina en ocasiones a través del torrente sanguíneo. En los individuos saludables, los macrófagos y los neutrófilos circulantes fagocitan estas bacterias. Los pacientes con neutropenia o cirrosis desarrollan sepsis por *E. coli* debido a que su capacidad para eliminar incluso septicemias mínimas se encuentra afectada. Las personas con rotura de los órganos abdominales o pielonefritis aguda desarrollan sepsis por gramnegativos debido a que el número elevado de microorganismos que entran en la circulación rebasa la capacidad de defensa normal.

La presencia de *E. coli* en la circulación sanguínea desencadena shock séptico por efecto de las acciones del TNF (entre otros factores), cuya liberación a partir de los macrófagos estimula la endotoxina bacteriana. El shock séptico se analiza en los capítulos 7 y 26.

### Meningitis y sepsis neonatales por *E. coli*

*E. coli* y los estreptococos del grupo B constituyen la etiología principal de la meningitis y la sepsis durante el primer mes de vida. Ambos colonizan la vagina y los neonatos se contaminan al pasar a través del canal del parto. *E. coli* coloniza entonces el tubo digestivo del neonato. Se postula que los microorganismos pasan hacia la sangre a partir del tubo digestivo y luego se establecen en las meninges. La patología de la meningitis por *E. coli* es idéntica a la de otras meningitis bacterianas. Si bien el tratamiento antibiótico para la meningitis neonatal y la sepsis por *E. coli* suele ser efectivo, la tasa de mortalidad todavía es de hasta el 50%. Casi la mitad de los supervivientes sufre secuelas neurológicas.

## La enterocolitis por *Salmonella* y la fiebre tifoidea son infecciones intestinales

El género bacteriano *Salmonella* abarca más de 1500 bacilos gramnegativos con diferencias antigénicas pero con relación bioquímica y genética, que producen dos enfermedades importantes en el humano: enterocolitis por *Salmonella* y fiebre tifoidea.

### Enterocolitis por *Salmonella*

La enterocolitis por *Salmonella* es una enfermedad gastrointestinal aguda autolimitada (1-3 días), que se presenta con náusea, vómito, diarrea y fiebre. Habitualmente, la infección se adquiere mediante el consumo de alimentos que contienen cepas no tifoideas de *Salmonella*, y con frecuencia se denomina **intoxicación alimentaria por *Salmonella*.**

**EPIDEMIOLOGÍA:** *Salmonella* no tifoidea infecta distintas especies animales, entre las que se encuentran anfibios, reptiles, aves y mamíferos. También contamina con facilidad los alimentos que derivan de los animales infectados (p. ej., carne roja o de ave, huevos, productos lácteos). Si estos alimentos no se cocinan, se pasteurizan o se irradian, las bacterias persisten y proliferan, en particular en temperaturas cálidas. Una vez que una persona se infecta, el microorganismo puede transmitirse de persona a persona mediante la vía fecal-oral, infrecuente entre adultos pero común en niños pequeños que acuden a guarderías, o en sus familias. La enterocolitis por *Salmonella* sigue siendo una causa importante de mortalidad infantil en los países menos desarrollados.

**FISIOPATOLOGÍA:** *Salmonella* prolifera en el intestino delgado e invade los enterocitos de su porción distal y del colon. Las especies no tifoideas de *Salmonella* sintetizan varias toxinas que dañan las células intestinales. Las mucosas del íleon y el colon muestran inflamación aguda y en ocasiones ulceración superficial.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enterocolitis por *Salmonella* se manifiesta típicamente por diarrea, en el transcurso de 12-48 h después del consumo de los alimentos contaminados. Esto contrasta con la intoxicación alimentaria por estafilococo, que se debe a una toxina preformada y comienza entre 1-6 h tras su consumo. La diarrea por intoxicación alimentaria por S*almonella* es autolimitada. Dura entre 1 y 3 días y suele acompañarse de náusea, vómito, dolor abdominal tipo cólico y fiebre. El tratamiento es de apoyo: es raro que los antibióticos propicien una evolución clínica favorable.

### Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica aguda que deriva de la infección por *Salmonella typhi.* La **fiebre paratifoidea** guarda similitud clínica, pero se trata una enfermedad más leve que se debe a la infección por otras especies de *Salmonella,* entre las que se encuentra *Salmonella paratyphi*. El concepto de **fiebre entérica** incluye tanto la fiebre tifoidea como la paratifoidea.

**EPIDEMIOLOGÍA:** los humanos son el único reservorio natural de *S. typhi*, y la fiebre tifoidea se adquiere a partir de individuos infectados o portadores crónicos. Estos últimos tienden a ser mujeres mayores con litiasis o cicatrices biliares: *S. typhi* coloniza la vesícula biliar o el árbol biliar. La enfermedad se propaga en especial por medio de la ingestión de agua y alimento contaminado, sobre todo productos lácteos y mariscos. Es menos frecuente que los microorganismos se diseminen por el contacto directo entre los dedos, contaminados con heces, orina u otras secreciones, y la boca. Los individuos que manejan alimentos y tienen prácticas deficientes de higiene personal se encuentran infectados, de igual modo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 397 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



que la orina de los pacientes con pielonefritis tifoidea pueden constituir una fuente importante de infección. La fiebre tifoidea genera más de 25 000 muertes anuales en todo el mundo, pero es infrecuente en EE.UU.

**PATOGENIA MOLECULAR:** *S. typhi* se adhiere a la mucosa del intestino delgado y la invade, sin producir enterocolitis clínica. La invasión tiende a ser más prominente en las estructuras del íleon que se sobreponen a las placas de Peyer. Los macrófagos endocitan los microorganismos, que bloquean luego el estallido respiratorio de los fagocitos y se multiplican dentro de estas células. Las células infectadas se dirigen primero hacia los nódulos linfáticos regionales y luego al resto del organismo a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo, con lo que infectan a los macrófagos mononucleares de los ganglios, la médula ósea, el hígado y el bazo. La infección de los macrófagos estimula la síntesis de IL-1 y TNF, lo que genera las características de fiebre prolongada, malestar general y deterioro progresivo de la fiebre tifoidea.

**PATOLOGÍA:** el cambio patológico más temprano en la fiebre tifoidea es la degeneración del borde en cepillo del epitelio intestinal. Al tiempo que las bacterias invaden, las placas de Peyer se hipertrofian. En algunos casos la hiperplasia linfoide intestinal avanza para dar lugar a trombosis capilar, lo que causa necrosis de la mucosa suprayacente y origina las úlceras características, que se orientan a lo largo del eje del intestino (fig. 9-22). Estas úlceras sangran con frecuencia, y en ocasiones se perforan, lo que da lugar a una peritonitis infecciosa. La diseminación sistémica del microorganismo conduce a la formación de granulomas focales en el hígado, el bazo y otros órganos, que se denominan **nódulos tifoideos.** Estos están compuestos por cúmulos de macrófagos («células tifoideas») que contienen bacterias, eritrocitos y linfocitos degenerados.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la historia natural de la fiebre tifoidea se divide clásicamente en cinco fases (fig. 9-23):

- **Incubación:** 10 a 14 días.
- **Invasión activa y septicemia:** durante alrededor de una semana el paciente presenta distintos síntomas inespecíficos, como elevación diaria progresiva de la temperatura (hasta 41°C), malestar general, cefalea, artralgias y dolor abdominal.
- **Estado crítico:** la fiebre y el malestar general se intensifican en el transcurso de días, hasta que la persona infectada queda postrada. Los pacientes pueden desarrollar una toxemia por la liberación de endotoxinas a partir de las bacterias muertas. La hepatomegalia se acompaña de disfunción hepática. Se presenta esplenomegalia franca.
- **Lisis:** en los pacientes que sobrevivirán, la fiebre y los síntomas tóxicos ceden gradualmente. Pueden producirse hemorragia y perforación intestinales en los lugares de ulceración en cualquiera de las fases, pero son más frecuentes durante la de lisis, que suele durar 1 semana.
- **Convalecencia:** la fiebre disminuye y los pacientes se recuperan gradualmente en el transcurso de semanas o meses. Algunos presentan recaída o desarrollan focos de infección a distancia.

El tratamiento de la fiebre tifoidea implica el uso de antibióticos y medidas de apoyo. Entre el 10-20% de los pacientes que no reciben tratamiento mueren, por lo general por complicaciones secundarias como la neumonía. A pesar de esto, el tratamiento que se inicia en el transcurso de 3 días de la aparición de la fiebre suele tener efecto curativo.

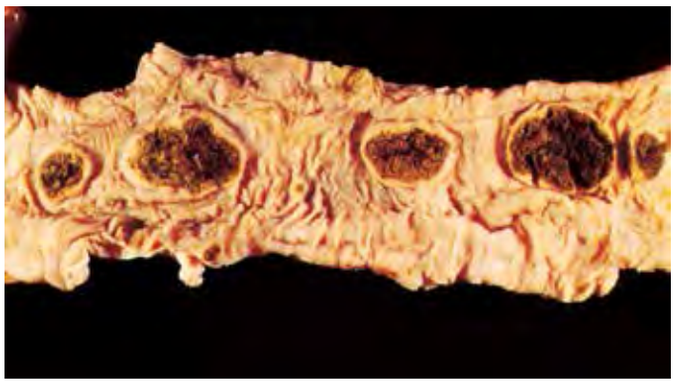


**FIGURA 9-22. Úlceras del íleon terminal en la fiebre tifoidea mortal.** Las úlceras tienen una orientación longitudinal, ya que están situadas sobre las placas de Peyer hiperplásicas y necróticas.

## La shigelosis es una infección necrosante de la porción distal del intestino delgado y el colon

La shigelosis se debe a cualquiera de las cuatro especies de *Shigella* (*Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*), que son bacilos aerobios gramnegativos. De estas especies, *S. dysenteriae* es la más virulenta. La shigelosis es una enfermedad autolimitada que característicamente se manifiesta por dolor abdominal y evacuaciones sanguinolentas y mucoides.

**EPIDEMIOLOGÍA:** *Shigella* se transmite de persona a persona por vía bucofecal. Carece de reservorios animales y no sobrevive adecuadamente fuera de las heces. La infección suele ocurrir por la ingestión de alimentos o agua contaminados por heces, pero puede adquirirse mediante el contacto oral con cualquier superficie contaminada (p. ej., ropa, toallas o superficies cutáneas). Como consecuencia, la shigelosis endémica es más frecuente en regiones con higiene y medidas de saneamiento deficientes. También se disemina en comunidades cerradas, como hospitales, barracas y casas de una sola habitación. En los países desarrollados, *S. flexneri* y *S. sonnei* son más frecuentes, y la infección tiende a ser esporádica.

En EE.UU. se producen cada año alrededor de 300 000 casos, aunque la incidencia de la enfermedad es mucho más alta en países que carecen de sistemas sanitarios para la evacuación de humanos. Al igual que otras enfermedades diarreicas, la shigelosis es una causa importante de mortalidad infantil en los países en desarrollo.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los microorganismos del género *Shigella* se encuentran entre los enteropatógenos más virulentos. La enfermedad se desarrolla a partir de la ingestión de incluso entre 10 y 100 microorganismos y existen pocos portadores asintomáticos. El agente prolifera con rapidez en el intestino delgado y se adhiere a los enterocitos, en cuyo citoplasma se multiplica. La endocitosis es esencial para la virulencia y el factor que la determina se encuadra codificado en un plásmido. *Shigella* en replicación mata las células infectadas y luego se disemina a las células adyacentes.

*Shigella* también sintetiza una exotoxina potente, que se conoce como **toxina de Shiga,** similar a la verotoxina de *E. coli* O157:H7. Esta toxina interfiere con el funcionamiento de las subunidades ribosómicas 60S e inhibe la síntesis proteica. También desencadena diarrea acuosa, quizá al interferir con la absorción del líquido a partir del colon. Si bien la *Shigella* produce daño extenso en el epitelio del íleon y el colon, rara vez la invasión rebasa la lámina propia, y la bacteriemia es rara.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 398 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





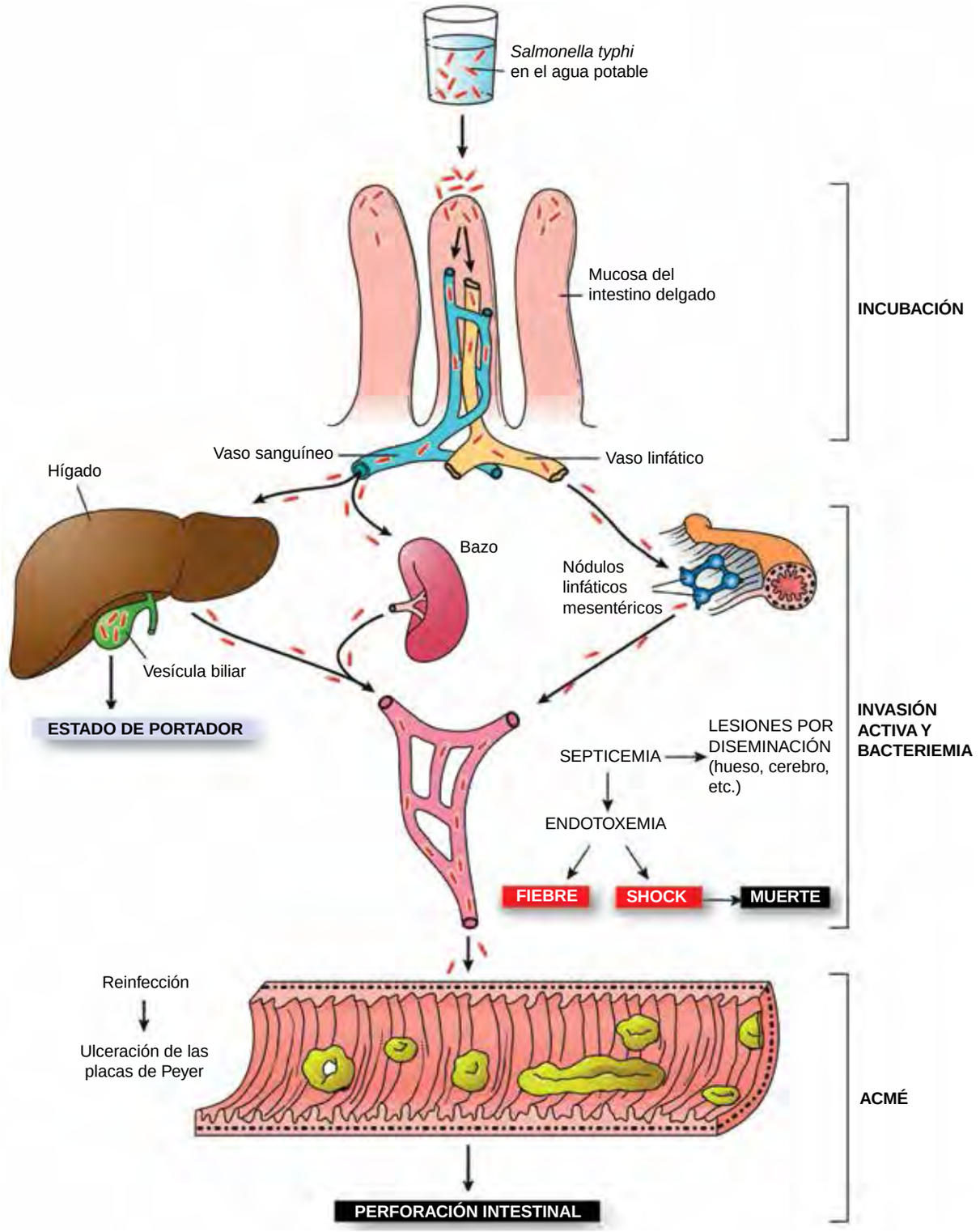



**FIGURA 9-23. Fases de la fiebre tifoidea. Incubación** (10 a 14 días). Se ingieren agua o alimentos contaminados con *Salmonella typhi*. Los bacilos se adhieren a las vellosidades en el intestino delgado, invaden la mucosa, y pasan hacia los folículos linfoides intestinales y los nódulos linfáticos mesentéricos de drenaje. Los microorganismos proliferan en el interior de las células fagocíticas mononucleares de los folículos linfoides, los nódulos linfáticos, el hígado y el bazo. Los bacilos quedan secuestrados dentro de las células en el sistema linfático intestinal y mesentérico. **Invasión activa y bacteriemia** (1 semana). Los microorganismos se liberan y generan bacteriemia transitoria. La mucosa intestinal aumenta su volumen y desarrollan necrosis, para dar origen a las lesiones mucosas características. Los tejidos linfoides intestinales desarrollan hiperplasia y contienen «nódulos tifoideos» —cúmulos de macrófagos («células tifoides») que fagocitan bacterias, eritrocitos y linfocitos degenerados. Los bacilos proliferan en varios órganos, reaparecen en el intestino, se excretan en las heces y pueden causar invasión al atravesar la pared intestinal. **Estado crítico** (1 semana). Los bacilos que mueren liberan endotoxinas que desencadenan toxicidad sistémica. **Lisis** (1 semana). La mucosa intestinal necrótica se desprende y produce úlceras, que sangran o se perforan hacia la cavidad peritoneal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 399 11/10/16 13:52

booksmedicos.org

**PATOLOGÍA:** el colon distal casi siempre se ve afectado, aunque podría existir daño en todo el colon y el íleon distal. La mucosa enferma está edematosa, con inflamación aguda y erosión focal. Las úlceras aparecen primero en los bordes de los pliegues de la mucosa, en disposición perpendicular al eje longitudinal del colon. Es frecuente encontrar una **seudomembrana** inflamatoria en parches, compuesta de neutrófilos, fibrina y epitelio necrótico, en las regiones con afectación más grave. La regeneración del epitelio colónico infectado se produce con rapidez, y las lesiones suelen resolverse en el transcurso de 10-14 días.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la shigelosis comienza con frecuencia con diarrea acuosa, que modifica sus características en 1-2 días, para dar paso a las evacuaciones disenteriformes clásicas. Se trata de evacuaciones escasas con sangre macroscópica, seudomembranas desprendidas y moco. Típicamente, el dolor abdominal tipo cólico, el tenesmo y la urgencia para la defecación acompañan a la diarrea. Los síntomas persisten en 3-8 días si la infección no recibe tratamiento. El tratamiento antibiótico limita el tiempo de evolución de la enfermedad.

### El cólera es una enteritis epidémica que suele adquirirse por el consumo de agua contaminada

***El cólera es una enfermedad diarreica grave que produce la enterotoxina del* Vibrio cholerae, *un bacilo gramnegativo aerobio de aspecto curvo.*** El microorganismo prolifera en la luz del intestino delgado y desencadena diarrea acuosa profusa y deshidratación rápida, así como (si no se restituyen los líquidos) shock y muerte en el transcurso de 24 h del inicio de los síntomas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la cólera es habitual en la mayor parte del mundo, pero «desaparece» espontáneamente de manera periódica. Una pandemia importante se verificó entre 1961 y 1974, y se extendió por Asia, Oriente Medio, el sur de Rusia, la cuenca del Mediterráneo y regiones de África. El cólera sigue siendo endémico en los deltas de los ríos de India y Bangladesh. Esta infección es un problema de salud pública, que afecta a unos 3-5 millones de personas cada año. Es responsable de 100 000-130 000 muertes anuales, una disminución importante en comparación con las 3 millones de muertes anuales estimadas en la década de 1980. Después del terremoto de 2010 en Haití, se presentó un brote de cólera, el mayor en la historia reciente, que mató a 8 000 haitianos y causó la hospitalización de cientos de miles más, además de propagarse a las naciones vecinas de Cuba y República Dominicana.

La enfermedad se adquiere por la ingestión de *V. cholerae,* sobre todo en alimentos o agua contaminados. Las epidemias se extienden con rapidez en las regiones en las que las heces del humano contaminan las fuentes de agua. Los mariscos y el plancton pueden funcionar como un reservorio natural para el microorganismo. Del consumo de mariscos derivan la mayoría de los casos esporádicos que se detectan en EE.UU.

**PATOGENIA MOLECULAR Y PATOLOGÍA:** las bacterias que sobreviven al paso a través del estómago se desarrollan y multiplican en la capa mucosa del intestino delgado. No invaden la mucosa, pero causan diarrea al secretar una exotoxina potente, la **toxina del cólera,** que consta de subunidades A y B. Esta última se une al gangliósido $GM_1$ de la membrana del enterocito. La subunidad A entra entonces en la célula, donde activa a la ciclasa del adenilato. El incremento secundario de la concentración intracelular de 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) induce al enterocito a secretar volúmenes masivos de sodio y agua hacia la luz intestinal (fig. 9-24). Casi toda la secreción de líquidos se produce en el intestino delgado, donde existe una pérdida neta de agua y electrólitos. *Vibrio cholerae* produce alteraciones visibles escasas en el intestino afectado, que muestra aspecto normal o sólo hiperemia discreta. El estudio microscópico confirma la integridad del epitelio intestinal, aunque existe depleción de moco.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el cólera comienza con algunas evacuaciones diarreicas que suelen transformarse en el transcurso de horas en una diarrea acuosa grave. Las heces suelen contener moco disperso, lo que le confiere a la diarrea su aspecto de «agua de arroz». El volumen de las evacuaciones es muy variable, aunque la rapidez y la magnitud de la pérdida hídrica en los casos graves pueden ser impresionantes. Con una restitución adecuada de volumen, los adultos infectados pueden perder hasta 20 l del líquido por día. La pérdida hidroelectrolítica puede desencadenar el shock y la muerte en pocas horas si no se restituye el volumen hídrico. El cólera que no recibe tratamiento tiene una mortalidad del 50 %. La restitución de las sales perdidas y el agua constituyen un tratamiento simple y efectivo, que con frecuencia puede lograrse mediante rehidratación oral con preparaciones que contienen sal, glucosa y agua. La enfermedad cede de manera espontánea de 3-6 días después, evolución que permite acortar la terapia antibiótica. La infección por *V. cholerae* confiere protección a largo plazo contra la enfermedad recurrente, pero las vacunas disponibles tienen efectividad limitada.

### *Vibrio parahaemolyticus*

Existen varios vibriones que no producen cólera, entre los cuales el más frecuente es el *Vibrio parahaemolyticus.* Este microorganismo es un bacilo gramnegativo que causa gastroenteritis aguda. Se encuentra en las formas de vida marina y en las aguas costeras de todo el mundo en los climas templados, y origina brotes durante el verano. Podría encontrarse en expansión, ya sea por el calentamiento global o por otros factores, puesto que se han confirmado casos en Alaska, más de 1 000 km al norte de la ubicación geográfica de cualquier brote previo. La gastroenteritis se relaciona con el consumo de alimentos marinos mal cocinados o con refrigeración deficiente. El síndrome clínico se parece al de la enteritis por *Salmonella.* No se han comunicado muertes a causa de esta bacteria.

### *Campylobacter jejuni* es el agente causal más frecuente de diarrea bacteriana en el mundo desarrollado

*Campylobacter jejuni* un patógeno humano importante del género *Campylobacter*. Produce una enfermedad diarreica inflamatoria aguda autolimitada. El microorganismo se encuentra distribuido en todo el mundo y causa más de 2 millones de casos de enfermedad cada año en EE.UU. *C. jejuni* es un bacilo gramnegativo microaerófilo, con una apariencia curva que determina su semejanza con los vibriones.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la infección por *C. jejuni* se adquiere por medio de alimentos o agua contaminados. La bacteria se establece en el tubo digestivo de muchas especies animales, entre las que se encuentran las vacas, las ovejas, los pollos y los perros, que constituyen un reservorio animal importante para el agente. La leche cruda y la carne de ave y res que se cocina inadecuadamente constituyen fuentes comunes de la enfermedad. *C. jejuni* también puede transmitirse por contacto fecal-oral. El microorganismo es una causa importante de mortalidad infantil en los países en desarrollo y produce muchos casos de «diarrea del viajero».

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 400 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





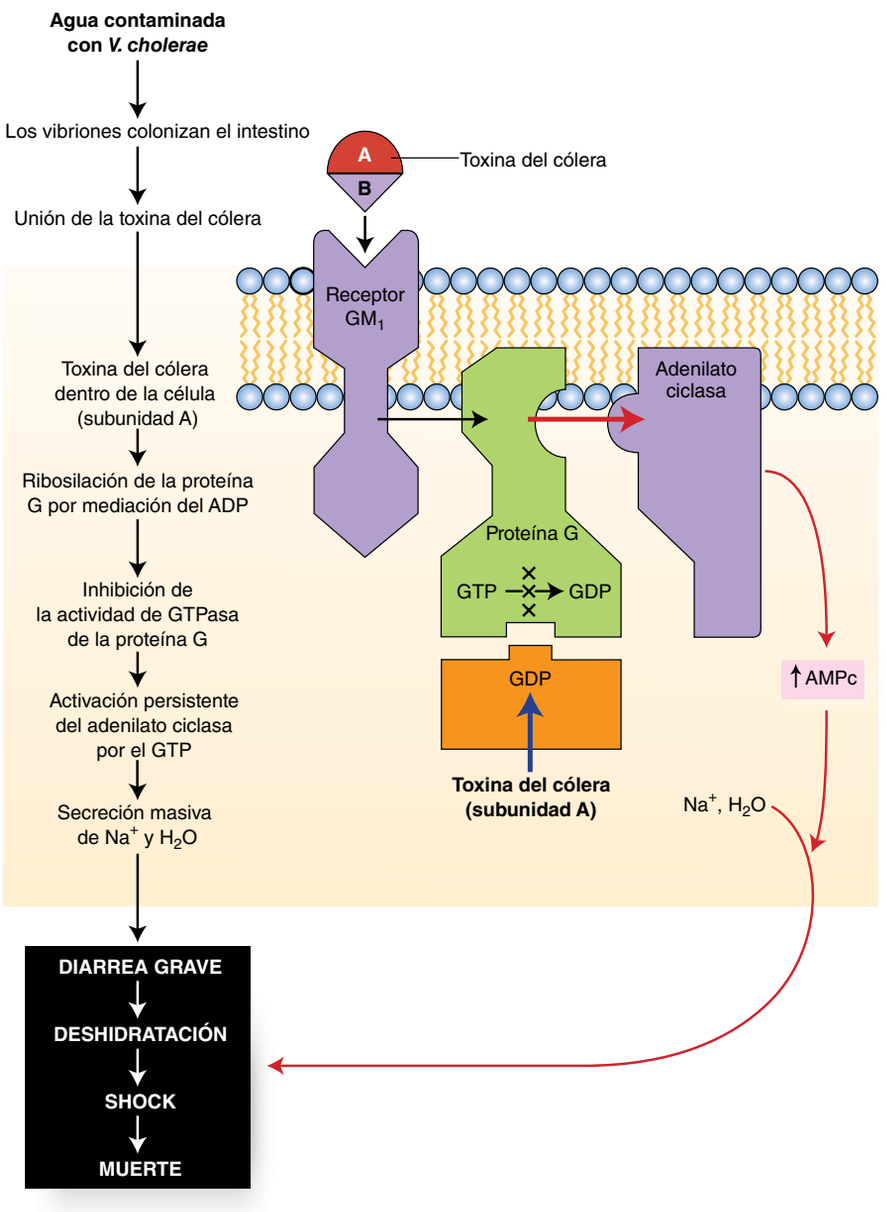



**FIGURA 9-24. Cólera.** La infección deriva del consumo de agua contaminada con *Vibrio cholerae* o de alimentos preparados con la misma. Los vibriones pasan por el estómago, entran en el intestino delgado y se propagan. Si bien no invaden la mucosa intestinal, los vibriones sintetizan una toxina potente que provoca la expulsión masiva de agua y electrólitos. La diarrea grave (evacuaciones en «agua de arroz») conduce a la deshidratación y al shock hipovolémico.

**FISIOPATOLOGÍA:** *C. jejuni* que sobreviven a la acidez gástrica tras la ingestión se multiplican en el ambiente alcalino del intestino delgado proximal. El agente elabora varias proteínas tóxicas que guardan correlación con la gravedad de los síntomas.

**PATOLOGÍA:** *C. jejuni* causa enterocolitis superficial, que afecta en especial al íleon terminal y el colon, con necrosis focal del epitelio intestinal e inflamación aguda. En los casos graves, evoluciona hacia la formación de úlceras pequeñas y exudados inflamatorios en parches (seudomembranas), que se componen de células necróticas, neutrófilos, fibrina y residuos. Las criptas del epitelio colónico se llenan con frecuencia con neutrófilos, para constituir los llamados abscesos crípticos. Estos cambios patológicos se resuelven tras 7-14 días.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes infectados por *C. jejuni* suelen tener más de 10 evacuaciones por día, que varían desde la diarrea acuosa grave hasta las heces de bajo volumen que contienen sangre macroscópica y moco. Los síntomas se resuelven en 5-7 días. El tratamiento con antibióticos quizá aporte un beneficio marginal. Algunos individuos desarrollan cuadros más graves y prolongados que se parecen a la colitis ulcerosa aguda. Las infecciones gastrointestinales por *C. jejuni* se relacionan con el síndrome de Guillain-Barré.

### Las infecciones por *Yersinia* causan diarrea dolorosa

*Yesinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis* son bacterias cocoides o baciliformes gramnegativas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** estos microorganismos son anaerobios facultativos que se encuentran en las heces de animales salvajes y domésticos, entre los que se encuentran roedores, ovejas, vacas, perros, gatos y caballos. *Y. pseudotuberculosis* también se identifica con frecuencia en las aves domésticas, como pavos, patos, gansos y canarios. Los dos microorganismos se han aislado del agua potable y de la leche. *Y. enterocolitica* tiene más probabilidad de adquirirse a partir de la carne contaminada, mientras que *Y. pseudotuberculosis* se transmite por el contacto con animales infectados.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 401 11/10/16 13:52

booksmedicos.org

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** *Y. enterocolitica* prolifera en el íleon e invade la mucosa, con lo que causa ulceración y necrosis de las placas de Peyer. Migra a través del sistema linfático hasta los nódulos linfáticos mesentéricos. La fiebre, la diarrea (en ocasiones sanguinolenta) y el dolor abdominal comienzan 4-10 días después de su penetración en la mucosa. El dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho podría conducir a un diagnóstico erróneo de apendicitis. Entre sus complicaciones se encuentran las artralgias, la artritis y el eritema nudoso. La septicemia es infrecuente, pero mortal en casi la mitad de los individuos en los que se presenta.

*Y. pseudotuberculosis* penetra en la mucosa del íleon, se localiza en los nódulos linfáticos ileocecales y da origen a abscesos y granulomas en los nódulos linfáticos, el bazo y el hígado. La fiebre, la diarrea y el dolor abdominal también podrían sugerir apendicitis.

## INFECCIONES PULMONARES POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

### *Klebsiella* y *Enterobacter* causan infecciones nosocomiales que originan neumonía lobular necrosante

Los géneros *Klebsiella* y *Enterobacter* son bacilos gramnegativos encapsulados cortos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** estos microorganismos producen el 10% de las infecciones intrahospitalarias (nosocomiales), entre las que se encuentran la neumonía y las propias de las vías urinarias, las vías biliares y las heridas quirúrgicas. La transmisión por contacto directo con el personal hospitalario supone un especial riesgo. Entre los factores predisponentes se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva con uso de sondas endotraqueales, los catéteres permanentes, las enfermedades debilitantes y la inmunodepresión. La neumonía secundaria que causan estas bacterias podría complicar la gripe u otras infecciones respiratorias virales.

**PATOLOGÍA:** *Klebsiella* y *Enterobacter* son inhaladas y se multiplican en los espacios alveolares. El parénquima pulmonar se consolida y los alvéolos quedan ocupados por un exudado mucoide con macrófagos, fibrina y líquido de edema. Al tiempo que se acumula el exudado, las paredes alveolares se comprimen y necrosan sucesivamente. Es posible que se produzca coalescencia de numerosos abscesos pequeños, lo que da lugar a la cavitación.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el inicio de la neumonía es súbito, con fiebre, dolor pleurítico, tos y expulsión de **esputo mucoide espeso** característico. Cuando la infección es grave, estos síntomas evolucionan para dar origen a disnea, cianosis y muerte en el transcurso de 2-3 días. Las infecciones por *Klebsiella* y *Enterobacter* pueden complicarse con una septicemia fulminante, muchas veces mortal, para la cual se requiere una terapia antibiótica agresiva. Recientemente ha surgido un grupo de miembros de las enterobacterias altamente resistente a los medicamentos, incluyendo a *Klebsiella* y *Enterobacter*, que se están extendiendo en todo el mundo. Estos organismos conocidos como Enterobacterias resistentes a carbapenem son resistentes a los antibióticos de la familia del carbapenem, que son considerados como «fármacos de último recurso» para estas infecciones. La *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem produce una enzima, o una β-metalolactamasa, de manera que estas cepas son resistentes a casi todos los antibióticos disponibles.

### *Legionella* produce cuadros de neumonía, que pueden ser leves o poner en riesgo la vida

*Legionella pneumophila* es un bacilo aerobio diminuto que tiene la estructura de la pared celular de los gramnegativos, pero que tiene poca afinidad en la tinción de Gram. Se identificó por vez primera 6 meses después de un brote de enfermedad respiratoria grave de causa desconocida en la convención de la Legión Americana en Filadelfia, en 1976. Posteriormente, los estudios retrospectivos demostraron la existencia de anticuerpos en el suero de los pacientes afectados en epidemias previas de origen desconocido, que databan de 1957.

**EPIDEMIOLOGÍA:** en los cuerpos naturales de agua dulce se identifica *Legionella* en concentraciones bajas. Resiste la cloración y prolifera en instalaciones o equipos como torres de enfriamiento, calentadores de agua, humidificadores y condensadores de evaporación. La infección se presenta cuando el individuo inhala aerosoles que derivan de las fuentes contaminadas. La enfermedad no es contagiosa y el microorganismo no constituye un elemento normal de la flora bucofaríngea en el humano. Se calcula que en EE.UU. se presentan cada año 80 000-18 000 casos de infección por *Legionella*.

**FISIOPATOLOGÍA:** *Legionella* causa dos enfermedades diferentes, concretamente **neumonía** y **fiebre de Pontiac.** La patogenia de la neumonía por *Legionella* (enfermedad de los legionarios) se conoce con cierto detalle, mientras que la de la fiebre de Pontiac sigue siendo en gran medida un misterio. La neumonía por *Legionella* comienza cuando el microorganismo alcanza los bronquíolos terminales o los alvéolos, donde los macrófagos alveolares la fagocitan. La bacteria se multiplica dentro de los fagosomas y se protege al impedir la fusión de los lisosomas con los fagosomas. *Legionella* en multiplicación se libera e infecta los macrófagos recién llegados. Cuando se desarrolla la inmunidad, los macrófagos se activan y detienen el crecimiento intracelular de los microorganismos.

Las defensas nativas de las vías respiratorias, como la cubierta mucociliar, constituyen una primera línea de defensa contra la infección por *Legionella* en las estructuras respiratorias inferiores. El tabaquismo, el alcoholismo y las neumopatías crónicas, que interfieren con las defensas locales, también aumentan el riesgo de padecer neumonía por *Legionella*.

**PATOLOGÍA:** la enfermedad de los legionarios es una bronconeumonía aguda. Suele causar afectación en parches, pero podría seguir un patrón de infiltración lobular. Los alvéolos y los bronquíolos afectados quedan ocupados por un exudado que se compone de líquido proteináceo, fibrina, macrófagos y neutrófilos (fig. 9-25) y se forman microabscesos. Las paredes alveolares se necrosan y destruyen. Muchos macrófagos muestran núcleos excéntricos, a los que desplazan vacuolas citoplasmáticas que contienen *L. pneumophila.* Al tiempo que se resuelve la neumonía, los pulmones cicatrizan con poco daño permanente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** tras la incubación, de 2-10 días, el cuadro clínico se caracteriza por neumonía de evolución rápida, fiebre, tos seca y mialgias. Las radiografías de tórax revelan consolidación unilateral difusa en parches, que avanza para convertirse en una consolidación nodular generalizada. Pueden ser prominentes los síntomas tóxicos, la hipoxia y el embotamiento, tras los cuales podría producirse la muerte en pocos días. En los que sobreviven, la convalecencia es prolongada. La tasa de mortalidad

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 402 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





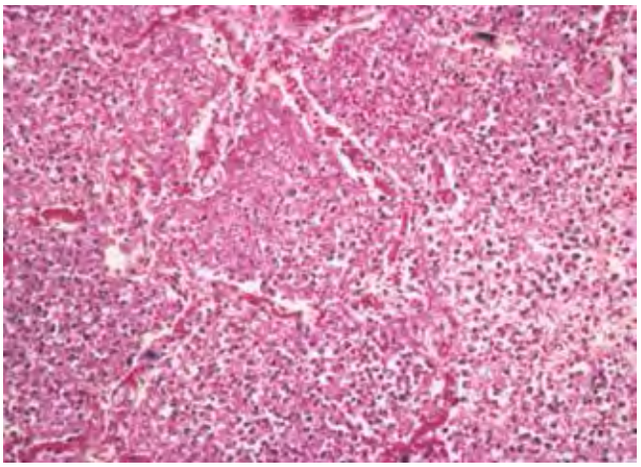


**FIGURA 9-25. Neumonía de los legionarios.** Los alvéolos se aprecian ocupados por un exudado compuesto por fibrina, macrófagos y neutrófilos.

entre pacientes hospitalizados es de una media del 15%, aunque existe un riesgo mucho más alto de defunción si se padece alguna enfermedad subyacente grave. La infección es sensible al tratamiento con antibióticos macrólidos.

La **fiebre de Pontiac** es una enfermedad autolimitada similar a la gripe, que se desarrolla con fiebre, malestar general, mialgia y cefalea. Difiere de la enfermedad de los legionarios en cuanto a que carece de pruebas de consolidación pulmonar. La enfermedad se resuelve espontáneamente de 3-5 días después de su inicio.

### *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista con gran resistencia a antibióticos

El microorganismo sólo infecta al humano en raras ocasiones. Sin embargo, causa cuadros, en particular en el medio hospitalario, en los que se relaciona con neumonía, infecciones de heridas, infección de las vías urinarias y sepsis en personas debilitadas o inmunodeprimidas. Las quemaduras, el sondaje urinario, la fibrosis quística, la diabetes y la neutropenia predisponen a la infección por *P. aeruginosa.*

Se trata de un bacilo gramnegativo aerobio de distribución amplia que necesita humedad y sólo cantidades mínimas de nutrientes. Se desarrolla en la tierra y el agua, en animales y en superficies húmedas. La administración de antibióticos selecciona *P. aeruginosa*, puesto que el microorganismo muestra resistencia a muchos de ellos.

**FISIOPATOLOGÍA:** *P. aeruginosa* sintetiza varias proteínas que le permiten adherirse, invadir y destruir los tejidos del huésped al tiempo que evita las defensas inflamatorias e inmunitarias del mismo. La lesión de las células epiteliales descubre las moléculas de superficie que funcionan como lugares de unión para los *pili* de *P. aeruginosa.* Muchas cepas de *P. aeruginosa* sintetizan un proteoglucano que rodea y protege las bacterias de la acción mucociliar del complemento y los fagocitos. El microorganismo libera enzimas extracelulares —entre las que se encuentran la elastasa, una proteasa alcalina y una citotoxina— que facilitan la invasión hística y son en parte responsables de las lesiones necrosantes propias de las infecciones por *Pseudomonas.* La elastasa quizá determine la capacidad distintiva de *P. aeruginosa* para invadir las paredes de los vasos sanguíneos. El microorganismo también genera efectos patológicos sistémicos por la acción de su endotoxina y de varias exotoxinas con actividad sistémica.

**PATOLOGÍA:** la infección por *Pseudomonas* trae consigo una respuesta inflamatoria aguda. El microorganismo muchas veces invade las arterias y las venas pequeñas, y causa trombosis vascular y necrosis hemorrágica, en particular en los pulmones y la piel. La invasión de los vasos sanguíneos predispone a la diseminación y la sepsis y conduce al desarrollo de lesiones nodulares múltiples en los pulmones. La tinción de Gram del tejido necrótico infectado por *Pseudomonas* revela con frecuencia infiltración microbiana densa en las paredes de los vasos sanguíneos. En ocasiones las infecciones diseminadas se caracterizan por lesiones cutáneas que se denominan **ectima gangrenoso.** Estas lesiones nodulares necróticas representan puntos de diseminación cutánea del microorganismo, con invasión de los vasos sanguíneos y producción de infartos hemorrágicos localizados.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las infecciones por *Pseudomonas* se encuentran entre las enfermedades bacterianas más agresivas en el humano y con frecuencia generan sepsis con rapidez. Hacen necesaria la intervención médica inmediata y se relacionan con mortalidad elevada.

### La melioidosis se caracteriza por la formación de abscesos en muchos órganos

La *melioidosis* (enfermedad de los limosneros de Rangún) es una enfermedad infrecuente que causa *Burkholderia* (antes *Pseudomonas*) *pseudomallei*, un bacilo gramnegativo pequeño de la tierra y la superficie del agua del Sureste asiático y otras regiones tropicales. Durante la guerra de Vietnam, varios miles de soldados estadounidenses destacados allí desarrollaron melioidosis. El microorganismo se propaga en ambientes húmedos, como los arrozales y los pantanos. La piel suele ser el portal de entrada: los microorganismos entran a través de lesiones preexistentes, entre las que se encuentran las heridas penetrantes y las quemaduras. El humano también puede infectarse a partir de la inhalación de polvo contaminado o gotas aerosolizadas. El período de incubación puede ser de meses o años, y el curso clínico es variable.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la **melioidosis aguda** es una infección pulmonar que provoca desde traqueobronquitis leve hasta neumonía cavitada grave (fig. 9-26). Los pacientes con cuadros graves tienen fiebre elevada de inicio súbito, síntomas inespecíficos y tos, que puede acompañarse de esputo con trazas sanguinolentas. En ocasiones se detectan esplenomegalia, hepatomegalia e ictericia. La diarrea puede ser tan grave como en el cólera. Es posible el desarrollo de septicemia fulminante, shock, coma y muerte pese a la terapia antibiótica. La melioidosis septicémica aguda genera la formación de pequeños abscesos en todo el organismo, en especial en pulmones, hígado, bazo y nódulos linfáticos.

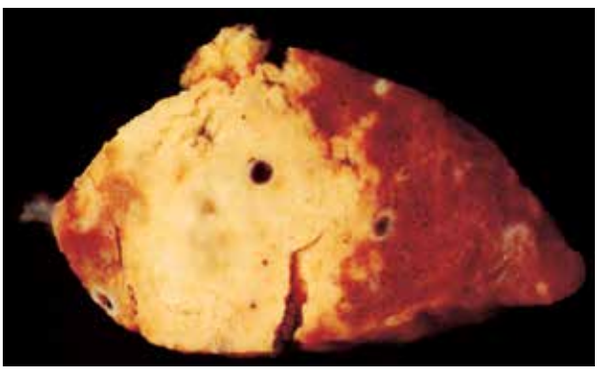


**FIGURA 9-26. Melioidosis aguda.** El pulmón presenta consolidación y necrosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 403 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



La **melioidosis crónica** es una infección localizada persistente que se ubica en pulmones, piel, huesos u otros órganos. Las lesiones corresponden a abscesos supurativos o granulomatosos, y en el pulmón pueden confundirse con tuberculosis. La melioidosis crónica puede permanecer en estado latente durante meses o años, para manifestarse de manera súbita.

## ENFERMEDADES POR CLOSTRIDIOS

Los clostridios son bacilos anaerobios estrictos grampositivos, formadores de esporas. Los bacilos en estado vegetativo se encuentran en el tubo digestivo de animales herbívoros y humanos. Las condiciones anaerobias favorecen la división de la forma vegetativa, en tanto las aerobias conducen a su esporulación. Las esporas se eliminan en las heces del animal y contaminan el suelo y las plantas, donde pueden sobrevivir sin problema en ambientes poco favorables. En condiciones anaerobias, las esporas retornan al estado vegetativo, con lo que se completa el ciclo de vida. Durante la esporulación, las células en estado vegetativo se degeneran y sus plásmidos dan origen a distintas toxinas específicas que causan enfermedades muy diversas, las cuales difieren según las especies (fig. 9-27).

- La **intoxicación alimentaria** y la **enteritis necrosante** se deben a las enterotoxinas que sintetiza *C. perfringens.*
- La **gangrena gaseosa** se debe a las miotoxinas que producen *C. perfringens, Clostridium novyi, Clostridium septicum* y otras especies.
- El **tétanos** lo produce la neurotoxina de *Clostridium tetani.*
- El **botulismo** es el resultado de la acción de las neurotoxinas de *C. botulinum.*
- La **enterocolitis seudomembranosa** se debe a las exotoxinas que sintetiza *Clostridium difficile.*

### La intoxicación alimentaria por clostridios es frecuente y autolimitada

*C. perfringens* es uno de los agentes etiológicos más frecuentes de intoxicación alimentaria de origen bacteriano en todo el mundo y produce una enfermedad diarreica aguda, por lo general benigna, que suele durar menos de 24 h. Se encuentra en todos los ambientes, en los que contamina la tierra, el agua, las muestras de aire, la vestimenta, el polvo y la carne.

Sus esporas sobreviven a las temperaturas de cocción y germinan para dar lugar a las formas vegetativas, que proliferan cuando el alimento permanece sin refrigerar. La cocción elimina oxígeno suficiente como para convertir al alimento en un medio anaerobio, situación que conduce al crecimiento pero no a la esporulación. La consecuencia es que el alimento contaminado contiene formas vegetativas de clostridios, pero escasas enterotoxinas preformadas. Las bacterias vegetativas esporulan en el intestino delgado, donde sintetizan varias exotoxinas, que son citotóxicas para los enterocitos y desencadenan la pérdida de iones y líquido intracelulares. Ciertos tipos de alimentos, entre los que se encuentran las carnes rojas y las salsas con jugo de carne y de otros tipos, son sustratos idóneos para *C. perfringens.* La intoxicación alimentaria por clostridios se manifiesta por dolor cólico abdominal y diarrea acuosa. Los síntomas comienzan entre 8-24 h después de la ingestión del alimento contaminado y suelen resolverse en el transcurso de 24 h.

### La enteritis necrosante es una infección extremadamente grave de la niñez en Nueva Guinea

*C. perfringens* tipo C también sintetiza una enterotoxina que causa enterocolitis necrosante. La enfermedad es rara en el mundo industrializado y sigue siendo endémica en algunas regiones de Nueva Guinea, en especial en niños que participaron en banquetes de carne de cerdo (de donde surge el término anglosajón *pigbel* con que se denomina al cuadro). En los adultos, puesto que tienen anticuerpos circulantes, no tiende a desarrollarse la enfermedad, que es segmentaria y puede afectar sólo algunos centímetros o abarcar todo el intestino delgado. Se observan seudomembranas verdes necróticas en las áreas de necrosis y peritonitis. Las lesiones más avanzadas perforan la pared intestinal. Los cortes histológicos revelan infarto de la mucosa intestinal, con edema, hemorragia e infiltrado transparietal supurativo. La mortalidad en los niños es elevada.

### La gangrena gaseosa puede complicar las heridas penetrantes

La gangrena gaseosa (mionecrosis por clostridios) es una infección necrosante con formación de gas que comienza en las heridas contaminadas y se extiende con rapidez hacia los tejidos adyacentes. La enfermedad puede producir la muerte en pocas horas. *C. perfringens* es el agente etiológico más frecuente de la gangrena gaseosa, aunque en ocasiones otras especies de clostridios provocan la enfermedad.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la gangrena gaseosa se desarrolla tras la siembra anaerobia de *C. perfringens* en el tejido. El crecimiento de los clostridios requiere gran cantidad de tejido desvitalizado, como el que se genera por un traumatismo penetrante grave, las heridas de guerra y los abortos sépticos. La mionecrosis por clostridios es rara si las heridas se desbridan con prontitud.

La necrosis del músculo antes saludable se debe a las miotoxinas que sintetizan unas cuantas especies de clostridios. *C. perfringens* tipo A es la fuente de miotoxinas en el 80-90% de los casos, aunque *C. novyi* y *C. septicum* también pueden sintetizar miotoxina. La miotoxina de los clostridios es una fosfolipasa que destruye las membranas de los miocitos, los leucocitos y los eritrocitos.

**PATOLOGÍA:** los tejidos afectados desarrollan un aspecto moteado con rapidez, y luego necrosis patente. Ciertas estructuras, como el músculo, pueden incluso sufrir licuefacción. La piel se tensa, al tiempo que el edema y el gas expanden los tejidos blandos subyacentes. El análisis microscópico revela necrosis hística amplia, con disolución celular. Una característica impactante es la escasez de neutrófilos, que al parecer son destruidos por la miotoxina. Los tejidos afectados albergan en muchas ocasiones los bacilos grampositivos típicos, con forma ovalada.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el período de incubación de la gangrena gaseosa con frecuencia es de 2-4 días tras la lesión. Se desarrolla súbitamente dolor intenso en el lugar de la herida, que muestra dolor a la palpación y edema. La piel adquiere un tono oscuro, por efecto de la hemorragia y la necrosis cutánea. En la lesión se observa secreción espesa serosanguinolenta, con olor intenso y que puede contener burbujas. Pueden desarrollarse anemia hemolítica, hipotensión e insuficiencia renal; en las fases terminales sobrevienen el coma, la ictericia y el shock.

### El tétanos consiste en contracciones espásticas del músculo esquelético provocadas por la neurotoxina de *C. tetani*

En inglés también se conoce como *lockjaw* ('mandíbula trabada'), debido a la afectación temprana de los músculos de la masticación.

**EPIDEMIOLOGÍA:** *C. tetani* se encuentra en el suelo y en el segmento distal del intestino de muchos animales. El tétanos se desarrolla cuando el mi-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 404 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





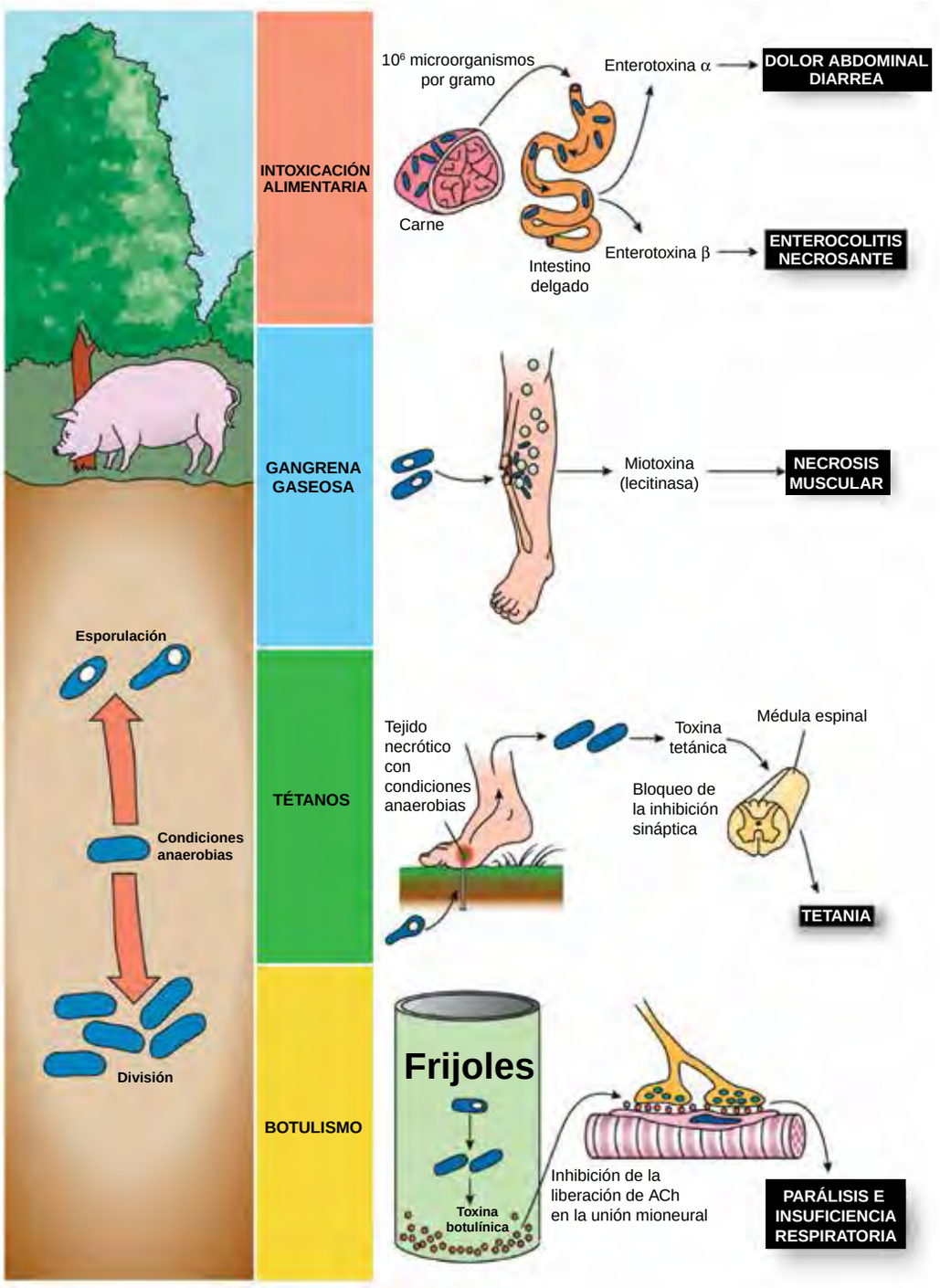



**FIGURA 9-27. Enfermedades por clostridios.** Los clostridios en su forma vegetativa (bacilos) habitan en el tubo digestivo de los humanos y los animales. Las esporas se eliminan en las heces, contaminan el suelo y los materiales vegetales, y se ingieren o se introducen a través de heridas penetrantes. En condiciones anaerobias, recuperan sus formas vegetativas. Los plásmidos que contienen las formas vegetativas elaboran toxinas, que causan distintas enfermedades por clostridios. **Intoxicación alimentaria y enteritis necrosante.** Los platos de carne que se dejan enfriar a temperatura ambiente permiten el desarrollo de un gran número de clostridios ($>10^6$ microorganismos por gramo). Cuando se ingiere carne contaminada, los tipos A y C de *Clostridium perfringens* sintetizan una enterotoxina α en el intestino delgado durante la esporulación, que produce dolor abdominal y diarrea. El tipo C también sintetiza una enterotoxina β. **Gangrena gaseosa.** Los clostridios tienen distribución amplia y pueden contaminar una herida traumática o quirúrgica. *Clostridium perfringens* tipo A produce una miotoxina (toxina α), y una lecitinasa α que destruye las membranas celulares, altera la permeabilidad de los capilares y causa hemólisis grave tras su inyección intravenosa. La toxina desencadena necrosis del músculo esquelético antes saludable. **Tétanos.** Las esporas de *Clostridium tetani* se encuentran en el suelo y entran a través de una herida accidental. El tejido necrótico en la herida permite que las esporas recuperen su forma vegetativa (bacilos). La autólisis de las formas vegetativas libera la toxina tetánica. La toxina se transporta a través de los nervios periféricos y los axones (en dirección retrógrada) hacia las células de las astas anteriores de la médula espinal. La toxina bloquea la inhibición sináptica, y la acumulación de acetilcolina en las sinapsis dañadas desencadena rigidez y espasmos de la musculatura esquelética (tetania). **Botulismo.** Los alimentos que envasados inadecuadamente en latas se contaminan con la forma vegetativa de *Clostridium botulinum,* que prolifera bajo condiciones aerobias y produce una neurotoxina. Una vez que se ingiere el alimento, la neurotoxina se absorbe a partir del intestino delgado y finalmente alcanza la unión mioneural, donde inhibe la liberación de acetilcolina (ACh). El resultado es una parálisis descendente simétrica de los nervios craneales, el tronco y las extremidades, con parálisis respiratoria y muerte finales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 405 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



croorganismo contamina las heridas y prolifera en el tejido, para liberar su exotoxina. Mediante el uso de una vacuna preparada con toxina tetánica inactivada, los programas de inmunización han eliminado en gran medida la enfermedad en los países desarrollados. Sin embargo, el tétanos sigue siendo una enfermedad frecuente y mortal en los países en desarrollo. Muchas muertes se presentan en neonatos que viven en sociedades primitivas, como consecuencia de la costumbre de cubrir el muñón umbilical con tierra o estiércol, para evitar el sangrado.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el tejido necrótico y la supuración crean un ambiente anaerobio fértil que permite que las esporas recuperen su forma vegetativa. La toxina tetánica se libera a partir de las células vegetativas que sufren autólisis. Aunque la infección se mantiene localizada, la potente neurotoxina **(tetanoespasmina)** se transporta en sentido retrógrado por las raíces anteriores de los nervios periféricos hasta alcanzar las células del asta anterior de la médula espinal. Atraviesa las sinapsis y se une a los receptores gangliósidos en las terminales presinápticas de las neuronas motoras en las astas anteriores. Una vez que se internaliza, su actividad de endopeptidasa escinde selectivamente una proteína que media la exocitosis de las vesículas sinápticas. De esta manera, bloquea la liberación de neurotransmisores inhibitorios, lo que permite una estimulación nerviosa descontrolada y la contracción sostenida de los músculos esqueléticos **(tetania).** La ausencia de neurotransmisores inhibitorios también acelera la frecuencia cardíaca y desencadena hipertensión e inestabilidad cardiovascular.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el tétanos se incuba durante 1-3 semanas y luego tiene un cuadro inicial sutil con fatiga, debilidad muscular y calambres, que evoluciona hacia la rigidez. La rigidez espástica comienza con frecuencia en los músculos de la cara y se extiende hacia varios músculos faciales para producir una mueca fija **(risa sardónica).** La rigidez de los músculos de la espalda provoca un arqueo en dirección posterior (**opistótonos;** fig. 9-28). Los estímulos súbitos, entre los que se encuentran el ruido, la luz o el tacto, pueden precipitar espasmos musculares generalizados dolorosos. El espasmo prolongado de la musculatura respiratoria y la laringe puede conducir a la muerte. En neonatos, lactantes y personas mayores de 50 años de edad genera la mortalidad más alta.

### El botulismo es una enfermedad paralizante debida a la neurotoxina de *C. botulinum*

La enfermedad implica la parálisis descendente simétrica en la distribución de los nervios craneales, las extremidades y el tronco.

**EPIDEMIOLOGÍA:** las esporas de *C. botulinum* tienen distribución amplia y muestran especial resistencia a la desecación y a la exposición al agua hirviente. En EE.UU. lo más frecuente es que la toxina se encuentre en los alimentos que se enlatan de manera inapropiada por medios caseros y que se almacenan sin refrigeración. Estas circunstancias permiten el desarrollo de condiciones anaerobias apropiadas para el crecimiento de las células vegetativas que elaboran la neurotoxina. El botulismo también puede adquirirse a partir del jamón curado en casa y de carnes que se dejan sin refrigerar varios días, así como de pescados crudos, ahumados y fermentados. También deriva de la absorción de la toxina que secretan los microorganismos que proliferan en el intestino de neonatos y lactantes (**botulismo neonatal** o **infantil**) o, en raras ocasiones, de la absorción de la toxina de los microorganismos que se multiplican en las heridas contaminadas **(botulismo postraumático).**

**FIGURA 9-28. Tétanos.** Opistótonos (arqueo dorsal) en un neonato, secundario a la contracción intensa de los músculos paravertebrales.

**FISIOPATOLOGÍA:** la neurotoxina botulínica ingerida resiste la digestión gástrica y pasa con facilidad hacia la sangre en la porción proximal del intestino delgado. La toxina circulante alcanza las terminales nerviosas colinérgicas de la unión mioneural. Existen siete serotipos de neurotoxina (A a G), con mecanismos de acción distintos. El serotipo más frecuente, el A, se une a los gangliósidos en las terminales nerviosas presinápticas y bloquea la liberación de acetilcolina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el botulismo se caracteriza por una parálisis descendente, que afecta primero a los nervios craneales y causa visión borrosa, fotofobia, xerostomía y disartria. La debilidad avanza hasta afectar los músculos del cuello, las extremidades, el diafragma y los músculos accesorios de la respiración. La insuficiencia respiratoria puede evolucionar con rapidez hasta provocar un paro respiratorio y la muerte. El botulismo que no recibe tratamiento suele ser mortal, aunque su tratamiento con antitoxina reduce la mortalidad hasta el 25%. La toxina botulínica suele utilizarse como tratamiento de muchas variantes de distonía y en fechas recientes se volvió popular como vehículo cosmético para la eliminación transitoria de las líneas de expresión (Botox).

### La colitis por *Clostridium difficile* se produce tras el tratamiento antibiótico

***La colitis por* C. difficile *es una infección necrosante aguda de la porción terminal del intestino delgado y el colon. Causa un porcentaje importante (25-50%) de las diarreas relacionadas con antibióticos y es potencialmente mortal.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** *C. difficile* reside en el colon en algunas personas saludables. Una modificación de la flora intestinal, con frecuencia secundaria a la administración de antibióticos (p. ej., clindamicina) le permite multiplicarse, producir toxina y dañar la mucosa colónica. Este tipo de colitis también puede precipitarse por efecto de otros fenómenos que dañan a la flora colónica, como la cirugía intestinal, los cambios dietéticos y los fármacos quimioterápicos. En los hospitales en los que muchos pacientes reciben antibióticos, la eliminación fecal de *C. difficile* permite su transmisión de persona a persona.

**PATOGENIA MOLECULAR:** como se menciona antes, las bacterias colónicas suelen limitar el crecimiento de *C. difficile,* pero las alteraciones que sufre la flora intestinal normal permiten que el microorganismo prolifere, sintetice toxinas y destruya las células de la mucosa. La bacteria no invade la mucosa del colon, sino que actúa al producir dos exotoxinas. La toxina A provoca secreción de líquido; la toxina B tiene efecto citopático directo.

**PATOLOGÍA:** *C. difficile* destruye las células de la mucosa del colon y produce un infiltrado inflamatorio agudo. Las lesiones varían desde la colitis focal que se

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 406 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





limita a algunas criptas y sólo puede detectarse mediante biopsia, hasta la ulceración masiva y confluente de la mucosa. Al inicio, la inflamación sólo afecta a la mucosa, pero al tiempo que avanza la enfermedad puede extenderse hasta la submucosa y la capa muscular propia. Un exudado inflamatorio, que se denomina seudomembrana, formado por residuos celulares, neutrófilos y fibrina, se forma con frecuencia sobre las regiones afectadas del colon. La colitis por *C. difficile* se denomina en muchas ocasiones **colitis seudomembranosa,** pero esta afección puede tener causas diversas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la colitis por *C. difficile* puede comenzar con síntomas muy discretos, o con diarrea, fiebre y dolor abdominal. Las heces pueden ser abundantes y con frecuencia contienen neutrófilos. Los síntomas y los signos son inespecíficos y no permiten distinguir la colitis de *C. difficile* de la que causan otras afecciones diarreicas inflamatorias agudas. Los casos leves pueden controlarse muchas veces al suspender tan sólo la administración del antibiótico precipitante. Los casos más graves requieren la administración de un antibiótico efectivo contra *C. difficile*.

## INFECCIONES POR BACTERIAS CON RESERVORIOS ANIMALES O INSECTOS VECTORES

### La brucelosis es una enfermedad febril crónica que se adquiere a partir de animales domésticos

La brucelosis humana puede manifestarse como una enfermedad sistémica aguda o como una infección crónica con episodios febriles intermitentes, pérdida de peso y fatiga. El género *Brucella* está constituido por bacilos gramnegativos aerobios pequeños. En el humano infecta principalmente los monocitos y los macrófagos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la brucelosis es una zoonosis producida por alguna de las cuatro especies del género *Brucella*. Cada especie de *Brucella* tiene su propio reservorio animal:

- *Brucella melitensis:* ovejas y cabras.
- *Brucella abortus:* ganado bovino.
- *Brucella suis:* cerdos.
- *Brucella canis:* perros.

La brucelosis existe en todo el mundo. Casi cualquier tipo de animal doméstico o salvaje puede verse afectado. Los microorganismos residen en el sistema genitourinario del animal, y es frecuente que la infección sea endémica en las manadas. Los humanos adquieren la bacteria por varios mecanismos, entre los que se encuentran: *1)* el contacto con la sangre o el tejido infectado; *2)* la ingestión de carne o leche contaminadas, o *3)* la inhalación de aerosoles contaminados. La brucelosis es una enfermedad profesional entre los rancheros, los pastores, los veterinarios y los trabajadores de mataderos.

El sacrificio de los animales infectados y la vacunación de rebaños redujeron la incidencia de brucelosis en muchos países, como EE.UU., donde sólo se comunican alrededor de 200 casos cada año. Aun así, la enfermedad sigue mostrando prevalencia elevada en Centroamérica y Sudamérica, África, Asia y el Sur de Europa. La leche y el queso no pasteurizados siguen siendo una fuente importante de infección en estas regiones. En el Ártico y las regiones subárticas, los humanos se infectan de brucelosis al consumir médula ósea cruda obtenida de renos infectados.

**PATOLOGÍA:** la bacteria entra en la circulación a través de las abrasiones cutáneas, los pulmones, la conjuntiva o la bucofaringe. Se disemina entonces por el torrente sanguíneo hacia el hígado, el bazo, los nódulos linfáticos y la médula ósea, donde se multiplica dentro de los macrófagos. Puede presentarse entonces hiperplasia generalizada de estas células, que causa linfoadenopatía y hepatoesplenomegalia en el 15% de los pacientes con infección por *B. melitensis* y en el 40% de los que padecen enfermedad por *B. abortus.* Los individuos infectados por *B. abortus* desarrollan granulomas no caseosos evidentes en hígado, bazo, nódulos linfáticos y médula ósea. En contraste, los granulomas clásicos no se observan en las personas infectadas por *B. melitensis*, que podrían desarrollar tan sólo cúmulos pequeños de células inflamatorias mononucleares, diseminados en el hígado. La infección por *B. suis* puede producir abscesos hepáticos supurativos, en vez de granulomas. Los microorganismos no suelen poder demostrarse mediante técnicas histológicas. La liberación periódica de los microorganismos a partir de las células fagocíticas infectadas podría ser la responsable de los cuadros febriles propios de la enfermedad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la brucelosis es una infección sistémica que puede afectar a cualquier órgano o sistema orgánico, con inicio gradual en la mitad de los casos. Se caracteriza por una multitud de molestias somáticas, como fiebre, sudación, anorexia, fatiga, pérdida de peso y depresión. La fiebre se produce en todos los pacientes en algún momento de la evolución, pero puede ser intermitente (de ahí deriva el concepto de **fiebre ondulante**) durante varias semanas o meses si no recibe tratamiento. La tasa de mortalidad por brucelosis es menor del 1%; las defunciones suelen deberse a endocarditis.

Las complicaciones más frecuentes de la brucelosis implican a los huesos y las articulaciones, e incluyen espondilitis lumbar y supuración en las grandes articulaciones. Se describen neuritis periférica, meningitis, orquitis, endocarditis, miocarditis y lesiones pulmonares. El tratamiento prolongado con tetraciclina suele ser efectivo; la tasa de recaída se reduce drásticamente si se utiliza rifampicina o algún antibiótico aminoglucósido.

### *Yersinia pestis* causa la peste bubónica

La peste es una infección bacteriémica con frecuencia mortal, que suele acompañarse de adenomegalias regionales dolorosas **(bubones).** Desde la perspectiva histórica, la peste causó epidemias masivas que mataron a gran parte de la población del mundo civilizado y se ha reconocido un gran impacto a lo largo de la historia.

Las principales epidemias de la peste se han producido cuando *Yersinia pestis* fue introducida en grandes poblaciones de ratas urbanas en ciudades muy pobladas e insalubres. La infección se disemina primero entre las ratas; luego, conforme van muriendo, las pulgas infectadas se alimentan de la población humana, causando la diseminación de la enfermedad. La peste ha acompañado frecuentemente a la guerra. En el s. v a.C. se desarrolló una plaga en Atenas durante las guerras de Peloponeso. Dos grandes epidemias se produjeron en el imperio romano, una en el s. II d.C. y otra en el s. VI d.C., ambas relacionadas con las guerras o con las rutas comerciales. Es probable que esta última haya matado a más de 100 millones de personas. La pandemia de la muerte negra a mediados del s. XIV (1347-1350) en Europa mató del 30-60% de la población europea. En EE.UU. se presentan de 30-40 casos anuales de peste, la mayoría en el desierto suroeste. Cada año se reportan entre 2000-3000 casos de peste en todo el mundo, pero es probable que el número de infecciones sea considerablemente más alto.

*Y. pestis* es un bacilo gramnegativo corto que capta la tinción con más intensidad en sus extremos (es decir, muestra tinción bipolar), en particular la de Giemsa.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la infección por *Y. pestis* es una zoonosis endémica en muchas regiones del mundo, entre las que se encuentran América, África y Asia. Los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 407 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



microorganismos se encuentran en roedores salvajes, como ratas, ardillas y marmotas. Las pulgas los transmiten de un animal a otro y la mayoría de las infecciones en el humano derivan de las picaduras de las pulgas infectadas. Algunos humanos infectados desarrollan neumonía y eliminan grandes cantidades de microorganismos en las secreciones respiratorias aerosolizadas, lo que permite la transmisión de la enfermedad de una persona a otra.

**FISIOPATOLOGÍA:** una vez que se inocula en la piel, los neutrófilos y los macrófagos fagocitan *Y. pestis*. Los microorganismos ingeridos por los neutrófilos son eliminados, pero los endocitados por los macrófagos sobreviven y se multiplican en el medio intracelular. La bacteria es llevada hacia los nódulos linfáticos regionales, donde continúa su multiplicación y causa necrosis hemorrágica extensa. A partir de los nódulos linfáticos regionales se distribuye por el torrente sanguíneo y el sistema linfático. En los pulmones, *Y. pestis* genera neumonitis necrosante, que permite la liberación de los microorganismos hacia los alvéolos y las vías respiratorias. Estos se expelen por medio de la tos, lo que permite la diseminación pulmonar de la enfermedad. Los nódulos linfáticos afectados, que se denominan bubones, aumentan su tamaño y desarrollan fluctuación con frecuencia, por efecto de la necrosis hemorrágica grave. Los pacientes infectados suelen desarrollar lesiones cutáneas necróticas y hemorrágicas, de donde deriva el apelativo «peste negra» que recibe esta enfermedad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** existen tres presentaciones clínicas de la infección por *Y. pestis*, que no obstante se superponen con frecuencia.

- La **peste bubónica** comienza después de 2-8 días de la picadura de la pulga con cefalea, fiebre y mialgia, así como con el desarrollo de adenomegalias regionales dolorosas, en su mayoría en la región inguinal, puesto que las picaduras de las pulgas suelen concentrarse en las extremidades inferiores. La enfermedad evoluciona hacia el shock séptico en el transcurso de horas o días tras la aparición de los bubones.
- La **peste septicémica** (10 % de los casos) tiene lugar cuando las bacterias se inoculan directamente en la sangre y no generan bubones. Los pacientes mueren por la multiplicación bacteriana intensa en la sangre circulante. Fiebre, postración y meningitis se desarrollan súbitamente, y la muerte sobreviene en el transcurso de 48 h. Todos los vasos sanguíneos alojan bacilos, y los microorganismos se encuentran contenidos en cilindros de fibrina dentro de los glomérulos y los vasos sanguíneos de la dermis.
- La **peste neumónica** se transmite por inhalación de partículas de diseminación aérea, a partir de los cadáveres de animales o por la tos de las personas infectadas. En el transcurso de 2-5 días de la infección aparecen fiebre elevada, tos y disnea de inicio súbito. El esputo está repleto de bacilos. La insuficiencia respiratoria y el shock endotóxico matan al paciente en 1-2 días.

Todos los tipos de peste implican una tasa de mortalidad elevada (50-75 %) si no reciben tratamiento. La terapia recomendada consiste en tetraciclina, combinada con estreptomicina.

### La tularemia es una enfermedad febril aguda que suelen transmitir los conejos

La tularemia se debe a *Francisella tularensis*, un cocobacilo gramnegativo pequeño.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la tularemia es una zoonosis cuyos reservorios más importantes son los conejos y los roedores, aunque otros animales salvajes y domésticos pueden albergar al microorganismo. La infección humana por *F. tularensis* deriva del contacto con animales infectados o de las picaduras de insectos infectados, entre los que se encuentran garrapatas, tábanos y mosquitos. Las garrapatas y los conejos son responsables de la mayoría de las infecciones en el humano. Las bacterias pueden entrar en el cuerpo humano cuando los insectos chupadores de sangre las inoculan a través de la piel, o a través de lesiones que generan pérdida de la integridad cutánea y se pasan por alto cuando existe contacto directo con un animal infectado, de la inhalación de aerosoles infectados, la ingestión de alimentos o agua contaminados, o la inoculación oftálmica. Se identifica en zonas templadas del hemisferio norte. La incidencia de tularemia ha disminuido drásticamente en EE.UU. hasta llegar a una tasa cercana a los 250 casos anuales, lo que se presume tiene relación con la disminución de la cacería y el uso de trampas.

**FISIOPATOLOGÍA:** *F. tularensis* se multiplica en el lugar de la inoculación y produce una ulceración local. Las bacterias se distribuyen entonces hacia los nódulos linfáticos regionales. Su distribución en la sangre permite el desarrollo de infección diseminada, que afecta al sistema de monocitos y macrófagos, y en ocasiones a los pulmones, el corazón y los riñones. *F. tularensis* sobrevive dentro de los macrófagos hasta que estos se activan, como consecuencia de la respuesta inmunitaria mediada por células contra la infección.

**PATOLOGÍA:** las lesiones en la tularemia se presentan en el lugar de la inoculación y en los nódulos linfáticos, el bazo, el hígado, la médula ósea, los pulmones (fig. 9-29), el corazón y los riñones. Las lesiones cutáneas iniciales son úlceras piógenas de tipo exudativo. Más tarde, las lesiones diseminadas sufren necrosis central y las rodea una reacción granulomatosa perimetral, de manera similar a lo que sucede en las lesiones de la tuberculosis. La hiperemia y los macrófagos abundantes sinusales hacen que los nódulos linfáticos aumenten su volumen y se induren; posteriormente se reblandecen, al tiempo que se desarrollan necrosis y supuración. Las lesiones pulmonares se parecen a las de la tuberculosis primaria.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el período de incubación de la tularemia es de 1-14 días, lo que depende de la cantidad inoculada y de la vía de transmisión, con un promedio de 3-4 días. Tiene cuatro presentaciones clínicas diferentes:

- La **tularemia ulceroglandular** es la variante más frecuente de la enfermedad (80-90 % de los casos), que se inicia con la formación de una pápula eritematosa sensible a la palpación en

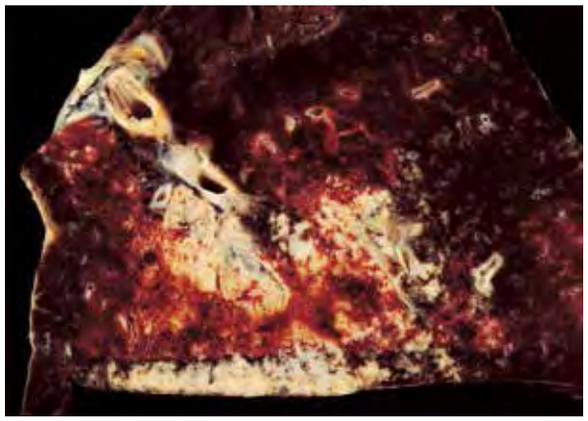


**FIGURA 9-29. Tularemia.** El pulmón muestra áreas induradas, consolidadas y necróticas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 408 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





el lugar de la inoculación, por lo general en una extremidad. Esta se convierte en una pústula, que luego se ulcera. Se desarrolla adenomegalia regional dolorosa a la palpación y los ganglios pueden supurar y drenar a través de tractos sinusales. En algunos casos, la primera manifestación de la infección es la linfoadenopatía generalizada **(tularemia glandular).**

La bacteriemia inicial se acompaña de fiebre, cefalea, mialgia y, en ocasiones, postración. En el transcurso de 1 semana se desarrollan linfoadenopatía generalizada y esplenomegalia. Las infecciones más graves se complican con neumonía secundaria y shock endotóxico, caso en el cual el pronóstico es malo. En algunos individuos se desarrollan meningitis, endocarditis, pericarditis u osteomielitis.

- La **tularemia ulceroglandular** es poco frecuente (<2% de los casos) y se caracteriza por el desarrollo de una pápula primaria en la conjuntiva, que se transforma en pústula y se ulcera. La linfoadenopatía en cabeza y cuello se vuelve prominente. La ulceración grave podría inducir amaurosis, si la infección penetra en la esclerótica y alcanza el nervio óptico.
- El diagnóstico de **tularemia tifoidea** se establece cuando los signos y los síntomas son fiebre, hepatoesplenomegalia y toxemia.
- La **tularemia pulmonar** en la que la neumonía es una característica relevante, podría complicar cualquiera de las otras variantes.

La enfermedad dura entre 1 semana y 3 meses, pero su evolución puede acortarse mediante la administración rápida de estreptomicina.

### El ántrax provoca la muerte con rapidez cuando se disemina

El ántrax es una enfermedad necrosante producida por microorganismos de *Bacillus anthracis,* que es un bacilo grampositivo grande, formador de esporas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el ántrax se conoce desde hace siglos, y existen descripciones congruentes con la enfermedad en los registros hebreos, romanos y griegos de épocas tempranas. Los reservorios principales son las cabras, las ovejas, los bóvidos, los caballos, los cerdos y los perros. Las esporas se forman en el suelo y los cadáveres de animales, y resisten el calor, la desecación y la desinfección química durante años. Los humanos se infectan cuando las esporas entran en su organismo a través de heridas cutáneas, mediante inhalación o por ingestión. La enfermedad en el humano también puede derivar de la exposición a productos animales contaminados, como pieles, lana, cepillos o harina de hueso.

El ántrax es un problema persistente en Irán, Turquía, Pakistán y Sudán. Uno de los brotes naturales más grandes registrados de ántrax se verificó en Zimbabue, donde alrededor de 10000 personas se infectaron entre 1978 y 1980. En Norteamérica, la infección en el humano es extremadamente rara (un caso por año durante los últimos años) y suele deberse a la exposición a productos animales importados. Sin embargo, la vigilancia del ántrax se intensificó tras un episodio de bioterrorismo reciente que implicó el envío de microorganismos por medio del correo postal (v. a continuación).

**FISIOPATOLOGÍA:** las esporas de *B. anthracis* germinan en el cuerpo humano para dar origen a formas vegetativas que se multiplican y liberan una toxina necrosante potente. En el 80% de los casos de ántrax cutáneo, la infección se mantiene localizada y las respuestas inmunitarias del huésped eliminan finalmente el microorganismo. Si la infección se disemina, como ocurre cuando los microorganismos se inhalan o ingieren, la destrucción histica generalizada que resulta suele ser mortal.

**PATOLOGÍA:** *B. anthracis* causa necrosis histica extensa en los lugares de infección, que sólo desarrollan un infiltrado pequeño de neutrófilos. Las lesiones cutáneas se ulceran, contienen microorganismos numerosos y se encuentran cubiertas con una costra negra. La infección pulmonar causa neumonía necrosante hemorrágica, que se relaciona con la necrosis hemorrágica de los nódulos linfáticos del mediastino y la diseminación amplia del microorganismo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las formas de presentación del ántrax dependen del lugar de la inoculación.

- El **carbunco** o **pústula maligna** es la variante cutánea y corresponde al 95% de todos los casos de ántrax. El paciente se presenta con una pápula cutánea, que crece y se erosiona para formar una úlcera. El exudado hemopurulento se acumula y muestra oscurecimiento gradual, hasta adquirir una coloración violácea o negra. La úlcera suele encontrarse rodeada por una zona de edema indurado, que tiende a ser desproporcionado al tamaño de la úlcera. La linfadenitis regional anuncia un pronóstico malo, puesto que la invasión linfática precede a la septicemia. Si la infección no se disemina, las lesiones cutáneas cicatrizan sin dejar secuelas.
- El **ántrax pulmonar o por inhalación,** que en ocasiones se denomina «enfermedad de las cardadoras de lana», constituye un riesgo del manejo de la lana virgen, y se desarrolla tras la inhalación de las esporas de *B. anthracis.* Comienza como una afección similar a la gripe, que evoluciona con rapidez a la insuficiencia respiratoria y el shock. La muerte se produce con frecuencia en el transcurso de 24-48 h. El ántrax inhalado es muy raro en EE.UU. Como consecuencia del ataque bioterrorista con ántrax en EE.UU. en 2001, se presentaron 11 casos de ántrax por inhalación. La única esperanza es la terapia antibiótica temprana.
- El **ántrax septicémico** ese presenta la mayoría de las veces a continuación del ántrax pulmonar, y no tras el desarrollo del carbunco. La coagulación intravascular diseminada es una complicación frecuente. Por otra parte, una toxina bacteriana deprime el centro respiratorio, lo que explica la razón por la cual la muerte puede presentarse incluso cuando la antibioticoterapia resuelve la infección.
- El **ántrax gastrointestinal** es raro, y se transmite mediante el consumo de carne contaminada. Son normales la ulceración del estómago o el intestino, y la invasión del sistema linfático regional. La muerte se debe a una diarrea fulminante con ascitis masiva.

### La listeriosis es una infección sistémica con mortalidad elevada, que afecta a muchos órganos

La listeriosis se debe a *Listeria monocytogenes*, un cocobacilo grampositivo pequeño y móvil. Es particularmente importante como causa de enfermedad perinatal en recién nacidos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la listeriosis suele ser esporádica, aunque podría resultar epidémica. El microorganismo se ha aislado en todo el mundo en la superficie del agua, el suelo, la vegetación, las heces de personas saludables, muchas especies de mamíferos silvestres y domésticos y varias especies de aves. Sin embargo, es rara la transmisión de la infección de los animales al humano. La mayor parte de las infecciones humanas se producen en ambientes urbanos y no en los rurales, por lo general durante el verano. *L. monocytogenes* se desarrolla a temperaturas de refrigeración y se han seguido brotes hasta leches pasteurizadas, quesos y productos lácteos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** *L. monocytogenes* tiene un ciclo de vida inusual, lo que explica su capacidad para evadir las defensas antibacterianas intra-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 409 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



celulares y extracelulares del huésped. Una vez que lo endocitan las células del huésped, el microorganismo entra en los fagolisosomas, donde el pH ácido activa la *listeriolisina O*, una exotoxina que rompe la membrana de las vesículas y permite que las bacterias escapen hacia el citoplasma. Una vez que se multiplica, la bacteria usurpa los elementos contráctiles del citoesqueleto del huésped para formar protrusiones elongadas que las células adyacentes recubren. De esta manera, la *Listeria* puede pasar de una célula a otra sin exponerse al ambiente extracelular.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la **listeriosis del embarazo** incluye las infecciones prenatales y posnatales. La listeriosis en la población adulta se caracteriza con más frecuencia por meningoencefalitis y septicemia, pero podría localizarse en la piel, los ojos, los nódulos linfáticos, el endocardio o el hueso.

La infección materna en una fase temprana del embarazo podría provocar un aborto o un parto prematuro. Los neonatos infectados desarrollan con rapidez dificultad respiratoria, hepatoesplenomegalia, pápulas cutáneas y mucosas, leucopenia y trombocitopenia. Las infecciones intrauterinas afectan a muchos órganos y tejidos, entre otros el líquido amniótico, la placenta y el cordón umbilical. Se identifican abscesos en muchos órganos. En el análisis microscópico, se encuentran bacterias abundantes en los focos necróticos y supurativos. Las lesiones más antiguas tienden a ser granulomatosas. Las secuelas neurológicas son frecuentes y la mortalidad por listeriosis neonatal es alta incluso cuando se administra antibioticoterapia con rapidez. La listeriosis neonatal también puede adquirirse durante el parto, en cuyo caso el inicio de la enfermedad clínica se verifica entre 3 días y 2 semanas después del nacimiento.

Los alcohólicos crónicos, los pacientes con cáncer, los que reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos con SIDA son mucho más susceptibles a la infección que la población general. La meningitis es la forma más habitual de enfermedad en los adultos y se parece a otras meningitis bacterianas.

La **listeriosis septicémica** es una enfermedad febril grave, más frecuente en pacientes con inmunodeficiencia. Podría desencadenar el shock y la coagulación intravascular diseminada, e inducir al diagnóstico erróneo de sepsis por gramnegativos. El tratamiento prolongado con antimicrobianos suele ser necesario, puesto que los pacientes tienden a experimentar recaídas si la terapia se administra durante menos de 3 semanas. La mortalidad por listeriosis sistémica sigue siendo del 25%.

### *Bartonella henselae* causa la enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato es una infección autolimitada que suele deberse a *B. henselae,* y en casos más raros a *Bartonella quintana.* Estas bacterias son bacilos gramnegativos pequeños (0,2-0,6 µm). Son difíciles de cultivar, pero se observan con facilidad en los cortes de tejido cutáneo, nódulos linfáticos y conjuntiva, cuando se someten a alguna técnica de impregnación argéntica (fig. 9-30).

**EPIDEMIOLOGÍA:** se sospecha que su reservorio animal es el gato; los censos muestran que hasta el 30% de los gatos desarrollan septicemia. La infección inicial cuando el bacilo se inocula en la piel por medio de las garras de los gatos (o, en raras ocasiones, de otros animales), o por medio de espinas o astillas. En ocasiones, la conjuntiva se contamina por el contacto cercano con un gato, quizá cuando este lame la zona periférica al ojo. Las infecciones son más frecuentes en niños (80%) que en adultos.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las bacterias se multiplican en las paredes de los vasos sanguíneos pequeños y en torno a las fibras de colágeno en el lugar de la inoculación. Los microorganismos se transportan entonces hacia los nódulos linfáticos regionales, donde producen una **linfadenitis supurativa y granulomatosa.** En las lesiones tempranas, cúmulos de bacterias ocupan y expanden la luz de los vasos sanguíneos pequeños. Sin embargo, las bacterias son raras en las lesiones tardías. En el lugar de la inoculación se desarrolla una pápula, a la que sigue la adenomegalia regional dolorosa. Las adenomegalias persisten durante 3-4 meses y pueden drenar a través de la piel. Alrededor de la mitad de los pacientes desarrolla otros síntomas, entre los que se encuentran fiebre y malestar general, exantema, un cuadro breve de encefalitis, y eritema nudoso. El **síndrome oculoglandular de Parinaud** (adenopatía preauricular secundaria a infección conjuntival) es frecuente. La **angiomatosis bacilar** es una enfermedad vascular de la piel que puede extenderse a otros órganos y es más habitual en personas inmunocomprometidas. La **peliosis bacilar** afecta al hígado y al bazo, caracterizado por espacios quísticos llenos de sangre. Afecta a pacientes con compromiso inmunitario severo. Se desconoce si los antibióticos resultan de utilidad.

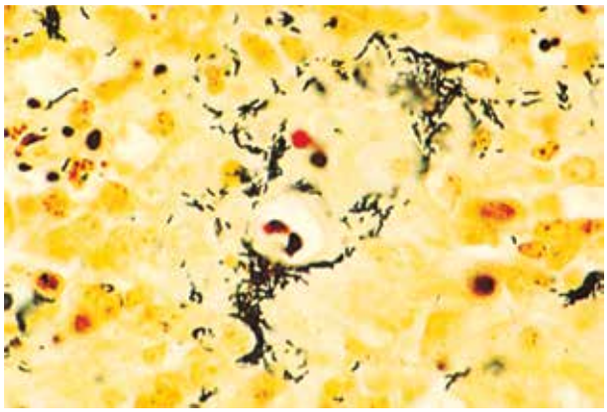


**FIGURA 9-30. Enfermedad por arañazo de gato.** Corte de nódulo linfático que muestra los bacilos, que son gramnegativos pero difíciles de visualizar utilizando tinciones de Gram para tejidos. Se oscurecen utilizando la técnica de impregnación argéntica de Warthin-Starry.

### El muermo es una infección granulomatosa que transmiten los caballos

El muermo es una infección de las especies equinas (caballos, acémilas o mulas, asnos) que sólo en ocasiones aisladas se transmite al humano, en el que produce una enfermedad granulomatosa aguda o crónica. Se debe a *Pseudomonas mallei*, un bacilo gramnegativo pequeño sin movilidad. Aunque rara, la infección sigue siendo endémica en Sudamérica, Asia y África. El humano adquiere la enfermedad por contacto con los equinos infectados, a través de heridas cutáneas o inhalación de aerosoles contaminados.

- El **muermo agudo** se caracteriza por septicemia, postración intensa y fiebre. Pueden formarse abscesos granulomatosos en los tejidos subcutáneos y en muchos otros órganos, como pulmón, hígado, bazo, músculos y articulaciones. El muermo agudo casi siempre es mortal.
- El **muermo crónico** se caracteriza por febrícula, abscesos cutáneos con drenaje, linfoadenopatía y hepatoesplenomegalia. La existencia de granulomas en muchos órganos simula a la tuberculosis. La mortalidad en el muermo crónico excede el 50%.

### La bartonelosis produce anemia aguda y dermatopatía

La bartonelosis es una infección que produce *Bartonella bacilliformis*, un cocobacilo gramnegativo pequeño con varios flagelos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 410 11/10/16 13:52

booksmedicos.org

**EPIDEMIOLOGÍA:** la bartonelosis sólo se presenta en Perú, Ecuador y Colombia, en los valles de los ríos de los Andes, y la transmiten los flebótomos. Los humanos son el único reservorio, y adquieren la infección al amanecer y al atardecer, hora en la que esos insectos entran en actividad. En regiones endémicas, del 10-15% de la población tiene infección latente. Los recién llegados son susceptibles, mientras la población local tiende a mostrar resistencia.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la bartonelosis se manifiesta con un patrón bifásico, con anemia hemolítica aguda **(fiebre de Oroya)** en primer lugar, a la que sigue algunos meses después una fase dérmica crónica **(verruga peruana).** Cualquiera de estas fases puede presentarse aisladamente.

La complicación más grave de la bartonelosis es la anemia hemolítica. Una vez que el flebótomo inocula en la piel *B. bacilliformis,* las bacterias proliferan en el endotelio vascular e invaden los eritrocitos, lo que desencadena hemólisis grave.

La **fase anémica aguda** se presenta después de una incubación de 3 semanas, y se caracteriza por el inicio abrupto de fiebre, dolor esquelético y anemia hemolítica grave. Si no recibe tratamiento, el 40% de los pacientes muere en la fase anémica. La sepsis secundaria debida a *Salmonella* es frecuente, y contribuye a la mortalidad elevada.

La **fase dérmica eruptiva** de la bartonelosis podría coexistir con la fase anémica, pero suele transcurrir un intervalo de 3-6 meses entre ambas. En la dermis proliferan lesiones pequeñas similares a los hemangiomas, y es posible identificar las bacterias en las células endoteliales. Las lesiones nodulares podrían ser prominentes en las superficies extensoras de los brazos y las piernas. Las lesiones grandes profundas, que tienden a ulcerarse, se desarrollan cerca de las articulaciones y limitan el movimiento. La fase eruptiva dérmica suele ser prolongada, pero finalmente muestra resolución espontánea. La mortalidad en esta fase es menor del 5%.

## INFECCIONES PRODUCIDAS POR MICROORGANISMOS FILAMENTOSOS RAMIFICADOS

### La actinomicosis se caracteriza por la formación de abscesos y trayectos fistulosos

La actinomicosis es una infección de evolución lenta, supurativa y fibrosante, que afecta a la mandíbula, el tórax o el abdomen. La enfermedad se debe a distintas bacterias anaerobias o microaerófilas del género *Actinomyces.* Se trata de bacilos grampositivos filamentosos ramificados, que en general residen en la bucofaringe, el tubo digestivo y la vagina. Varias especies de *Actinomyces* producen enfermedad en el humano, entre las cuales la más común es *Actinomyces israelii.*

**FISIOPATOLOGÍA:** *Actinomyces* normalmente no es virulento; el microorganismo reside como saprofito en el organismo, sin causar enfermedad. Deben cumplirse dos condiciones infrecuentes para que *Actinomyces* produzca enfermedad. En primer lugar, debe inocularse en tejidos más profundos, puesto que carece de capacidad invasora. En segundo lugar, se requiere una atmósfera anaerobia para la proliferación bacteriana. El traumatismo puede generar necrosis hística y proporcionar un ambiente anaerobio excelente para el crecimiento de *Actinomyces*, al tiempo que puede inocular el microorganismo en tejidos en general estériles. La actinomicosis se desarrolla en cuatro ubicaciones anatómicas distintas:

- La **actinomicosis cervicofacial** deriva de una lesión en la mandíbula, la extracción dental o la manipulación odontológica.
- La **actinomicosis torácica** se debe a la aspiración de los microorganismos que contaminan los residuos dentales.
- La **actinomicosis abdominal** se produce tras la lesión traumática o quirúrgica del intestino, en especial del apéndice.
- La **actinomicosis pélvica** se relaciona con el uso prolongado de dispositivos intrauterinos.

La actinomicosis comienza con la formación de un cúmulo de microorganismos en proliferación, que provoca un infiltrado inflamatorio agudo. El absceso pequeño crece con lentitud y se transforma en varios abscesos, interconectados por medio de trayectos fistulosos. Los trayectos forman madrigueras en los planos de unión de tejidos normales y hacia el interior de los órganos adyacentes. Finalmente es posible que un trayecto fistuloso alcance una superficie externa o una membrana mucosa y dé lugar a un seno de drenaje. Las paredes de los abscesos y los trayectos se encuentran compuestas de tejido de granulación, que con frecuencia es grueso y muestra fibrosis densa e inflamación crónica. Dentro de los abscesos y los trayectos fistulosos se encuentra material purulento y colonias de microorganismos.

Las colonias de *Actinomyces* dentro de estas lesiones pueden crecer hasta alcanzar varios milímetros de diámetro y ser identificables mediante observación directa. Se ven como granos amarillos sólidos, denominados **gránulos de azufre,** puesto que se parecen al azufre elemental. Son masas entremezcladas de filamentos delgados con ramificaciones, que están contenidos en una matriz de polisacáridos y proteínas. En el análisis histológico, las colonias se observan como granos redondos basófilos con bordes eosinófilos festoneados (fig. 9-31 A). Es imposible identificar cada filamento de *Actinomyces* con la tinción de hematoxilina y eosina, pero se pueden distinguir con facilidad con la tinción de Gram o mediante impregnación argéntica (fig. 9-31 B).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la presencia de la actinomicosis varía según el lugar de la infección. Si esta se origina en un alvéolo dental o en las amígdalas, se caracteriza por tumefacción de la mandíbula («mandíbula nodular»), la cara y el cuello, al comienzo indolora y fluctuante, pero más adelante dolorosa. En las infecciones pulmonares, los trayectos fistulosos podrían extenderse de un lóbulo a otro, por la pleura y hacia las costillas y las vértebras. La enfermedad abdominal o pélvica puede manifestarse como una masa en expansión, lo que sugiere la existencia de un tumor con extensión local. La actinomicosis responde a la terapia antibiótica prolongada, y la penicilina es muy efectiva.

### La nocardiosis es una infección respiratoria supurativa que se produce en huéspedes inmunodeprimidos

Las especies de *Nocardia* son bacterias aerobias grampositivas filamentosas y ramificadas. Muestran reactividad débil a la tinción ácido-alcohol resistente, característica que se aprovecha para distinguirlas de los actinomicetos con morfología similar. A partir de los pulmones, la infección se disemina con frecuencia hacia el cerebro y la piel.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el género *Nocardia* presenta distribución amplia en el suelo. La enfermedad en el humano se debe a la inhalación o la inoculación de organismos que provienen del suelo. No se transmite de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 411 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



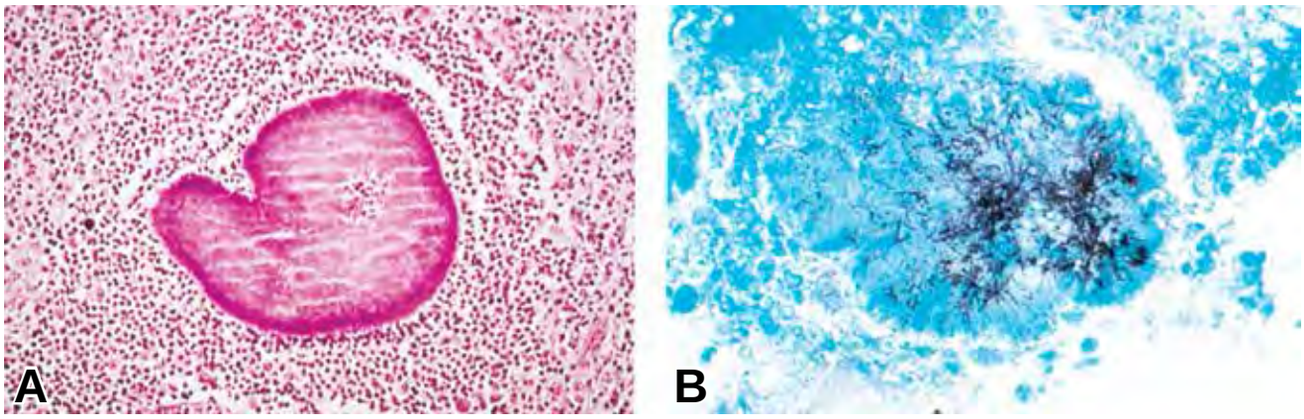



**FIGURA 9-31. Actinomicosis. A.** Gránulo de azufre típico que se ubica dentro de un absceso. **B.** Es posible observar con facilidad todos los filamentos de *Actinomyces israelii* al utilizar la técnica de impregnación argéntica.

persona a persona. *Nocardia asteroides* es la especie implicada con más frecuencia en la enfermedad humana. La nocardiosis es más habitual en individuos con anomalías de la inmunidad, en particular la mediada por células. El trasplante de órganos, la terapia con corticoesteroides prolongada, los linfomas, las leucemias y otras enfermedades debilitantes son factores predisponentes.

Existen otras dos especies patógenas de *Nocardia, Nocardia brasiliensis y Nocardia caviae,* que pueden producir una nocardiosis pulmonar semejante a la que causa *N. asteroides*. Suelen identificarse en los países desarrollados como etiología del micetoma.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la vía respiratoria es la puerta habitual de entrada para *Nocardia.* El microorganismo provoca un infiltrado enérgico de neutrófilos y la enfermedad se manifiesta como una neumonía piógena de evolución lenta. Si una persona infectada desarrolla una respuesta inmunitaria vigorosa mediada por células, la infección podría eliminarse. Sin embargo, en los individuos inmunodeprimidos la *Nocardia* origina abscesos pulmonares, que con frecuencia son múltiples y confluentes. La extensión directa hacia la pleura, la tráquea y el corazón, así como la diseminación hemática hacia el cerebro o la piel, implican un pronóstico grave. Los abscesos por *Nocardia* contienen gran cantidad de neutrófilos, residuos necróticos y microorganismos dispersos. Es posible identificar las bacterias mediante impregnación argéntica (fig. 9-32). Con la tinción de Gram se aprecian como bacilos grampositivos filamentosos con aspecto de cuentas de rosario. La nocardiosis que no recibe tratamiento suele ser mortal. La administración durante varios meses de sulfonamidas o antibióticos relacionados suele constituir una terapia efectiva.

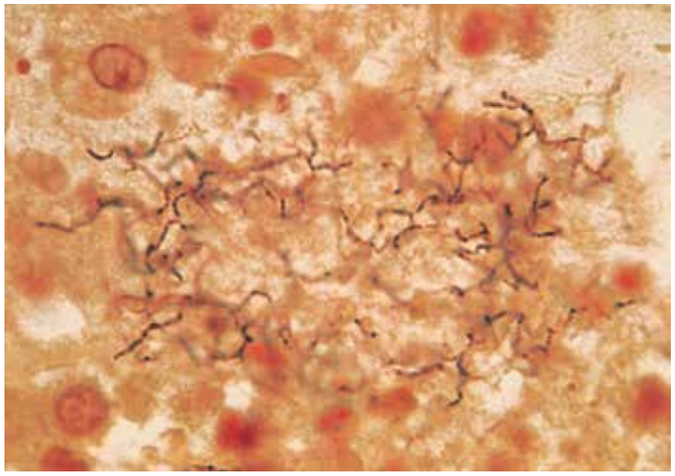


**FIGURA 9-32. Nocardiosis.** Tinción argéntica de un exudado necrótico que revela bastoncillos filamentosos ramificados de *Nocardia asteroides.*

# Infecciones por espiroquetas

Las espiroquetas son bacterias helicoidales largas y delgadas con cubiertas celulares especializadas, que les permiten desplazarse mediante flexión y rotación. Los microorganismos más delgados no son discernibles en la microscopía óptica habitual. Para visualizarlos se requieren técnicas especiales, como la microscopía de campo oscuro o la impregnación argéntica. Las espiroquetas tienen la estructura básica de pared celular propia de los microorganismos gramnegativos, captan deficientemente la tinción de Gram.

Existen tres géneros de espiroquetas, *Treponema, Borrelia y Leptospira*, que producen enfermedad en el humano (tabla 9-5). Muestran capacidad para evitar las defensas inflamatorias e inmunitarias del huésped y las afecciones que producen son crónicas o recurrentes.

## SÍFILIS

La sífilis (lúes) es una infección sistémica crónica de transmisión sexual que causa *T. pallidum* es una espiroqueta delgada y larga (fig. 9-33), que no puede cultivarse en medios artificiales. La enfermedad se reconoció por vez primera en Europa en 1490, y se la relacionó con el regreso de Colón del Nuevo Mundo. La urbanización y los movimientos masivos de la población derivados de la guerra contribuyeron a su diseminación rápida. En origen, la sífilis era una enfermedad aguda que producía lesiones cutáneas destructivas y la muerte en fase temprana, pero ha perdido agresividad, para mostrar un curso clínico más prolongado y lento.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la sífilis es una enfermedad de distribución mundial que se transmite casi de manera exclusiva por contacto sexual. La infección también puede transmitirse de una madre infectada a su feto **(sífilis congénita).** La incidencia de la sífilis primaria y la secundaria disminuyó a partir de la introducción de la terapia con penicilina al final de la Segunda Guerra Mundial.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 412 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





**TABLA 9-5**
**INFECCIONES POR ESPIROQUETAS**

| Enfermedad | Microorganismo | Manifestaciones clínicas | Distribución | Mecanismo de transmisión |
|---|---|---|---|---|
| **Treponemas** | | | | |
| Sífilis | *Treponema pallidum* | Véase el texto | Frecuente en todo el mundo | Contacto sexual, congénito |
| Bejel | *Treponema endemicum (Treponema pallidum,* subespecie *endemicum*) | Lesiones mucosas, cutáneas y óseas | Oriente Medio | Contacto boca-boca |
| Frambesía | *Treponema pertenue (Treponema pallidum,* subespecie *pertenue*) | Cutáneas y óseas | Trópicos | Contacto piel-piel |
| Pinta | *Treponema carateum* | Lesiones cutáneas | Latinoamérica | Contacto piel-piel |
| **Borrelia** | | | | |
| Enfermedad de Lyme | *Borrelia burgdorferi* | Véase el texto | Norteamérica, Europa, Rusia, Asia, África, Australia | Mordedura de garrapata |
| Fiebre recurrente | *Borrelia recurrentis* | Enfermedad recurrente similar a la influenza | Mundial | Mordedura de garrapata, mordedura de piojo y especies relacionadas |
| **Leptospira** | | | | |
| Leptospirosis | *Leptospira interrogans* | Enfermedad similar a la influenza, meningitis | Mundial | Contacto con orina animal |

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y FISIOPATOLOGÍA:** *T. pallidum* es muy frágil, y lo eliminan el jabón, los antisépticos, la desecación y el frío. Para la transmisión directa entre personas se necesita el contacto con una fuente rica en espiroquetas (p. ej., una lesión abierta) y las membranas mucosas o la piel con abrasiones de los órganos genitales, el recto, la boca, los dedos o los pezones. Los microorganismos se reproducen en el lugar de la inoculación, pasan a los nódulos linfáticos regionales, acceden a la circulación sistémica y se diseminan por todo el organismo. Si bien *T. pallidum* causa una respuesta inflamatoria y las células fagocíticas lo capturan, sobrevive y prolifera. La infección crónica y la inflamación producen destrucción hística, en ocasiones durante décadas. La evolución de la sífilis se divide de manera clásica en tres fases (fig. 9-34).

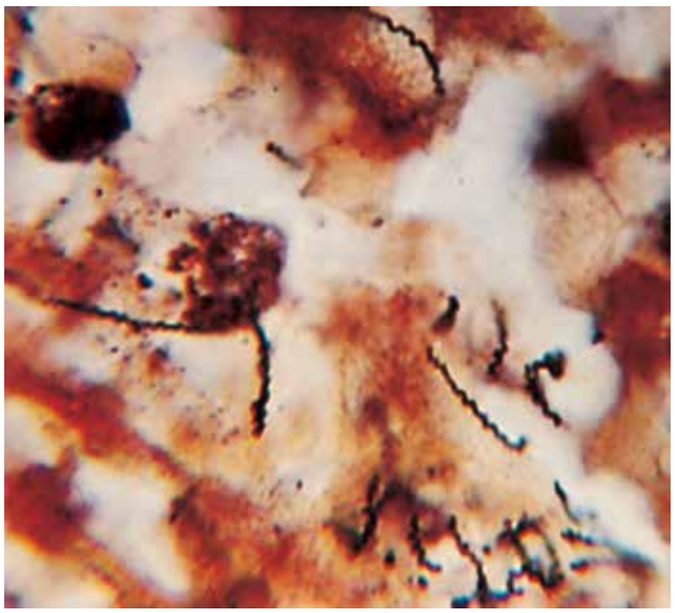


**FIGURA 9-33. Sífilis.** Espiroquetas de *Treponema pallidum,* que se visualizan mediante impregnación argéntica, en el ojo de un niño con sífilis congénita.

### La lesión clásica de la sífilis primaria es el chancro

Los chancros (fig. 9-35) son úlceras características en los puntos de entrada de *T. pallidum,* por lo general en el pene, la vulva, el ano o la boca. Aparecen entre 1 semana y 3 meses después de la exposición, con un promedio de 3 semanas, y suelen ser únicos, con bordes indurados y elevados. Las espiroquetas tienden a concentrarse en las paredes de los vasos sanguíneos y en la epidermis que rodea la úlcera. Los chancros, así como las lesiones de las otras fases de la sífilis, muestran una «**vasculitis sifilítica**» característica, con proliferación de las células endoteliales y edema, en la que las paredes vasculares se engrosan por la infiltración de linfocitos y la fibrosis.

Los chancros se erosionan con rapidez para formar una úlcera característica. Son indoloros y pueden pasar desapercibidos en algunas localizaciones, como el cuello uterino, el canal anal y la boca. Persisten 3-12 semanas, y con frecuencia se acompañan de linfoadenopatía inguinal, para luego resolverse sin dejar cicatriz.

### La sífilis secundaria corresponde a la diseminación de las espiroquetas

En la sífilis secundaria, *T. pallidum* presenta diseminación sistémica y prolifera para producir lesiones cutáneas, en membranas mucosas, nódulos linfáticos, meninges, estómago e hígado. Las lesiones muestran infiltración linfocítica perivascular y endoarteritis obliterante.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 413 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



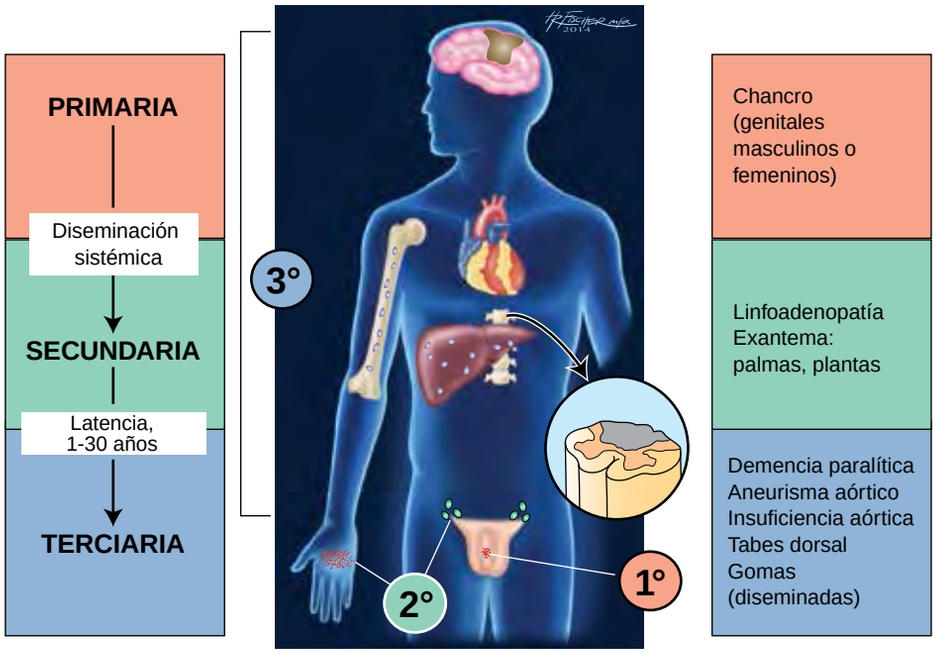



**FIGURA 9-34. Características clínicas de las distintas fases de la sífilis.**

- **Piel:** la sífilis secundaria se advierte con más frecuencia por un exantema maculopapular eritematoso en el tronco y las extremidades, que en muchos casos afecta a las palmas (fig. 9-36) y las plantas. El exantema aparece entre 2 semanas y 3 meses tras la resolución del chancro. Otras lesiones cutáneas en la sífilis secundaria incluyen los **condilomas planos** (placas exudativas en el periné, la vulva o el escroto, que están repletas de espiroquetas; fig. 9-37), las **sifílides foliculares** (lesiones papulares pequeñas en torno a los folículos pilosos, que producen la pérdida del pelo) y las **sifílides numulares** (lesiones similares a monedas que aparecen en la cara y el periné).
- **Membranas mucosas:** las lesiones que aparecen en las superficies mucosas de la boca y los órganos genitales, que se denominan **parches mucosos,** contienen gran cantidad de microorganismos y son muy infecciosas.
- **Nódulos linfáticos:** los cambios característicos en los nódulos linfáticos, en particular los epitrocleares, incluyen el engrosamiento de su cápsula, la hiperplasia folicular, el aumento del número de células plasmáticas y macrófagos y la vasculitis luética. En la sífilis secundaria, las espiroquetas abundan en los nódulos linfáticos.
- **Meninges:** si bien las meninges normalmente son sembradas con *T. pallidum*, la afectación meníngea es muchas veces asintomática.

**FIGURA 9-35. Chancro sifilítico.** Paciente con sífilis primaria que presenta una lesión peniana eritematosa elevada.

**FIGURA 9-36. Sífilis secundaria.** Exantema maculopapular en la palma.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 414 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





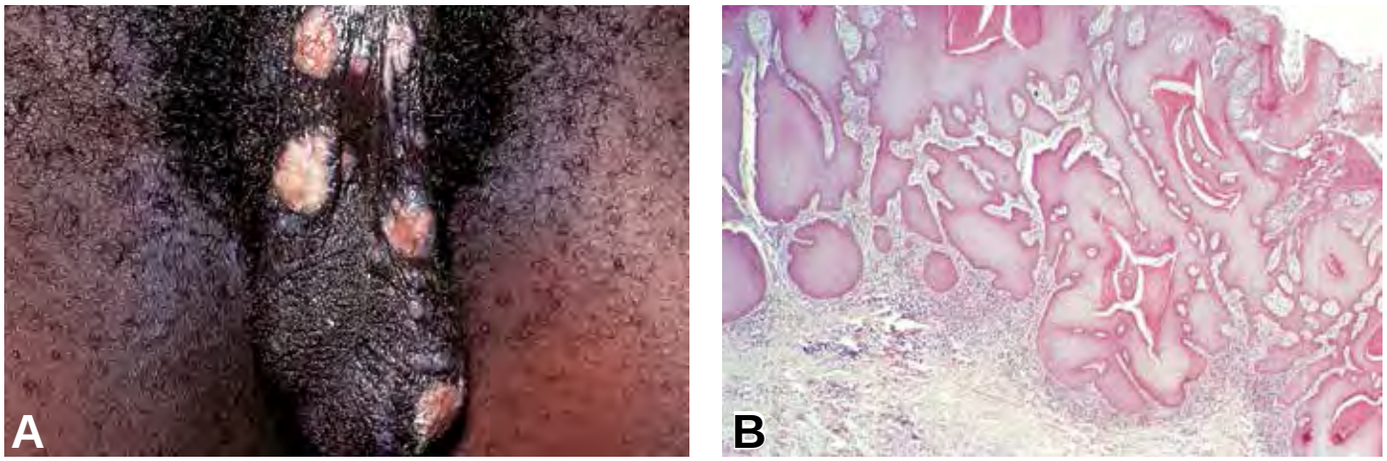



**FIGURA 9-37. Condilomas planos de la sífilis secundaria. A.** Placas blanquecinas en la vulva y el periné. **B.** Microfotografía que muestra la hiperplasia papilomatosa de la epidermis, con inflamación crónica subyacente.

## La sífilis terciaria desencadena afecciones neurológicas y vasculares

Una vez que desaparecen las lesiones de la sífilis secundaria, sigue un período asintomático, que dura algunos años o décadas. A lo largo de este período, las espiroquetas siguen multiplicándose y en un tercio de los pacientes que no reciben tratamiento se desarrollan gradualmente las lesiones profundas de la sífilis terciaria. ***El mecanismo de muchos de los procesos que se asocian con la sífilis terciaria es la necrosis isquémica focal secundaria a la endoarteritis obliterante***. *T. pallidum* provoca una inflamación mononuclear, en especial con linfocitos y células plasmáticas. Estas células infiltran las arterias pequeñas y las arteriolas y causan una lesión vascular obstructiva característica **(endoarteritis obliterante).** Las arterias pequeñas se inflaman y sus células endoteliales se edematizan. Se observan rodeadas por capas concéntricas de fibroblastos en proliferación, que confieren a las lesiones vasculares un aspecto de «piel de cebolla».

- **Aortitis sifilítica:** esta lesión se desencadena por la endoarteritis obliterante progresiva lenta de los vasos sanguineos, que finalmente determina la necrosis de la capa media de la aorta, con debilitamiento gradual y distensión de la pared del vaso, así como formación de un aneurisma aórtico. Los aneurismas sifilíticos son saculares y afectan a la aorta ascendente, que constituye una ubicación inusual para los aneurismas ateroescleróticos, mucho más frecuentes. En la inspección macroscópica, la íntima de la aorta tiene aspecto rugoso y con fositas (aspecto en **corteza de árbo**l, fig. 9-38; v. cap. 16). Gradualmente, la media de la aorta queda sustituida por tejido cicatricial, después de lo cual el vaso pierde su resistencia y capacidad de soporte. La aorta se distiende y sufre adelgazamiento progresivo, hasta el punto de la rotura, la hemorragia masiva y la muerte súbita. ***El daño a la aorta ascendente y su cicatrización también desencadenan con frecuencia la dilatación del anillo aórtico, la separación de las cúspides valvulares y la regurgitación sanguínea a través de la válvula (insuficiencia aórtica).*** La vasculitis luética podría reducir u ocluir la luz de las arterias coronarias y desencadenar un infarto del miocardio.
- **Neurosífilis:** la infección de evolución lenta daña las meninges, la corteza cerebral, la médula espinal, los nervios craneales o los ojos. La sífilis terciaria del SNC se subclasifica en función del tejido en que predomina la afectación. De esta manera, existe **sífilis meningovascular** (meninges), **tabes dorsal** (médula espinal) y **parálisis general** (corteza cerebral; v. cap. 32).
- **Sífilis terciaria benigna:** la aparición de una goma (fig. 9-39) en cualquier órgano o tejido constituye el marco clínico de

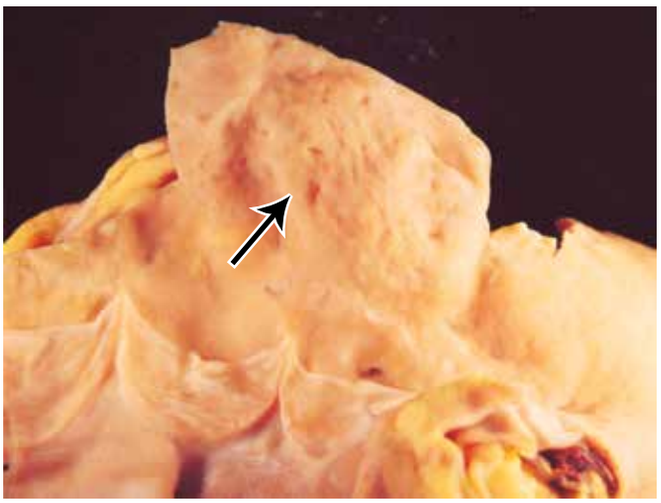


**FIGURA 9-38. Aortitis sifilítica.** La aorta ascendente muestra rugosidad de la íntima (flecha, aspecto de «corteza de árbol»), secundaria a la destrucción de la media.

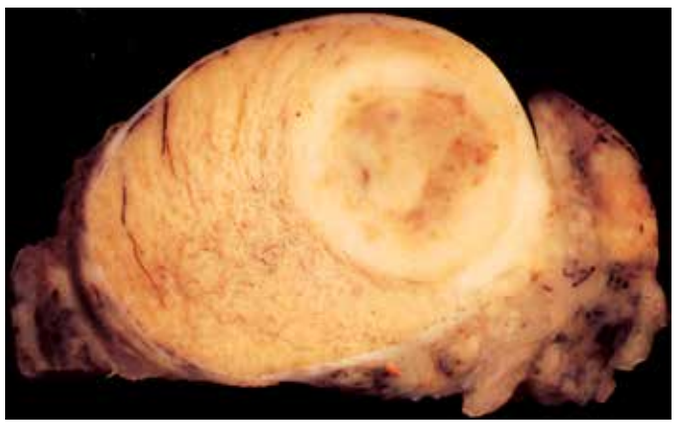


**FIGURA 9-39. Goma sifilítica.** Goma testicular bien delimitada en un paciente con sífilis terciaria, que se caracteriza por una pared fibrogranulomatosa y un centro necrótico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 415 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



la sífilis terciaria benigna. Las gomas son más frecuentes en la piel, los huesos y las articulaciones, aunque pueden desarrollarse en cualquier lugar. Estas lesiones granulomatosas cuentan con un área central de necrosis coagulativa, macrófagos epitelioides, células gigantes ocasionales y tejido fibroso periférico. Las gomas suelen ser lesiones localizadas que no generan daño relevante al paciente.

### La sífilis congénita se transmite de la madre infectada al feto

En este caso, el microorganismo se disemina en los tejidos del feto, que se lesionan por la proliferación de la espiroqueta y la respuesta inflamatoria concomitante. La infección del feto provoca muerte fetal, enfermedad o muerte neonatales y enfermedad posnatal progresiva.

**PATOLOGÍA:** en el análisis histopatológico, las lesiones de la sífilis congénita son idénticas a las de la enfermedad en el adulto. Los tejidos infectados muestran un infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y células plasmáticas, así como endoarteritis obliterante. Puede afectarse casi cualquier tejido, pero la piel, los huesos, los dientes, las articulaciones, el hígado y el SNC se ven involucrados de manera característica (v. cap. 6).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la presentación de la sífilis congénita es variable, y los neonatos infectados suelen permanecer asintomáticos. Los signos tempranos de la infección incluyen rinitis **(rinorrea sifilítica)** y un exantema descamativo. La infección del periostio, el hueso, el cartílago y la pulpa dental provocan deformidades de los huesos y los dientes, entre las que se encuentran la nariz en **silla de montar**, el arqueamiento anterior de las piernas **(tibias en sable)** y la deformidad en forma de clavija de los incisivos superiores **(dientes de Hutchinson).** Esta fase de la sífilis congénita puede detenerse con penicilina.

## TREPONEMATOSIS DISTINTAS A LAS VENÉREAS

En climas tropicales y subtropicales existen enfermedades crónicas de origen distinto al venéreo, que producen treponemas indistinguibles de *T. pallidum.* Al igual que la sífilis, se adquieren a partir de la inoculación en las superficies mucocutáneas. También transcurren por fases clínicas y patológicas bien definidas, que son la lesión primaria en el lugar de la inoculación, las erupciones cutáneas secundarias, el período de latencia y una fase terciaria tardía.

### La frambesía es una enfermedad tropical que causa *Treponema pertenue*

La frambesía o pian se desarrolla en las poblaciones rurales pobres que se ubican en las zonas cálidas y húmedas del trópico en África, Sudamérica, el Sureste asiático y Oceanía. Los niños y los adolescentes de regiones tropicales pobres se encuentran en riesgo. La transmisión se produce mediante contacto de piel a piel, y se facilita por la existencia de heridas. En 2-5 semanas después de la exposición aparece una «frambesía madre» única en el lugar de la inoculación, por lo general en una zona expuesta. La lesión deja de ser una pápula para convertirse en un papiloma de 2-5 cm, con «aspecto de frambuesa». La fase secundaria o diseminada comienza con la erupción de lesiones de frambesía similares, aunque más pequeñas, en otras zonas de la piel. En el análisis microscópico, la frambesía madre y las lesiones secundarias muestran hiperqueratosis, acantosis papilar y un infiltrado neutrófilo grave en la epidermis. La epidermis que cubre el ápice del papiloma se lisa y da paso a una úlcera poco profunda, al tiempo que las células plasmáticas invaden la dermis superficial. Las espiroquetas son numerosas en las papilas dérmicas.

El desarrollo de papilomas dolorosos en las plantas de los pies hace que los pacientes caminen sobre el canto de sus pies como un cangrejo, enfermedad que se denomina **frambesía en cangrejo.** Los treponemas se diseminan en la sangre para alcanzar los huesos, los nódulos linfáticos y la piel, donde se desarrollan durante un período latente de 5 años o más. Las lesiones en la fase tardía incluyen gomas cutáneas, que causan destrucción facial y de las vías respiratorias superiores. La periostitis en la tibia tiene como consecuencia su deformación, conocida como «tibias en sable» o «piernas en búmeran». La frambesía se cura con una dosis de penicilina de acción prolongada.

### El bejel se caracteriza por la existencia de gomas en la piel, las vías respiratorias y el hueso

El bejel (que también se conoce como sífilis endémica) tiene distribución regional en África, el Oeste de Asia y Australia. El bejel se transmite por vías distintas a la venérea, por ejemplo por medio de un lactante a la glándula mamaria de la madre, de boca a boca, o de los utensilios a la boca, y se debe a *T. pallidum* subespecie *endemicum.* Excepto por la glándula mamaria durante la lactancia, las lesiones primarias son raras. Las lesiones secundarias en la boca son idénticas a las que se encuentran en la mucosa en el caso de la sífilis y pueden diseminarse de la vía respiratoria superior hacia la laringe. Es posible encontrar lesiones en el periné y el hueso y pueden desarrollarse gomas en las mamas.

### La pinta es una dermatopatía tropical

La pinta (palabra que deriva de 'pintado' o 'pinto') es una treponematosis *(Treponema carateum)* que se caracteriza por la presencia de máculas de coloración variable en la piel. Se describió por primera vez en el s. XVI en amerindios aztecas y del Caribe. Prevalece en regiones remotas y áridas tierra adentro y en los valles de los ríos de los trópicos americanos. Las lesiones en las tres fases de la pinta se limitan a la piel y tienden a converger. La transmisión se produce por la inoculación de una piel a otra, por lo general después de un contacto íntimo prolongado con el individuo infectado. Actualmente, sólo hay unos pocos cientos de casos cada año en las zonas endémicas, aunque probablemente se han subestimado.

## ENFERMEDAD DE LYME

***La enfermedad de Lyme es una infección sistémica crónica que comienza con una lesión cutánea característica, tras la cual se manifiestan trastornos cardíacos, neurológicos o articulares.*** El agente causal es *Borrelia burgdorferi,* una espiroqueta microaerófila grande.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la enfermedad de Lyme se describió por vez primera en pacientes de la ciudad de Lyme, en Connecticut, pero desde entonces se ha reconocido en muchas otras regiones. *B. burgdorferi* es la principal causa de la enfermedad de Lyme en EE.UU., mientras que *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii* causan la mayoría de los casos en Europa. Se transmite a partir de su reservorio animal al humano por medio de la picadura de la garrapata diminuta *Ixodes*. Este insecto del tamaño de la cabeza de un alfiler se encuentra en regiones boscosas, donde suele alimentarse de ratones y venados. La transmisión al humano tiene más probabilidad de ocurrir entre mayo y julio, cuando comienza la alimentación de las ninfas de la garrapata.

La enfermedad de Lyme es un problema creciente en EE.UU., donde es la enfermedad más común transmitida por

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 416 11/10/16 13:52

booksmedicos.org





garrapatas, y produce alrededor de 15 000-20 000 casos cada año. Se concentra a lo largo de la costa Este, desde Maryland hasta Massachusetts; en el Medio Oeste, en Minnesota y Wisconsin, y en el Oeste, en California y Oregón. La enfermedad también se observa en Europa, Australia y Asia.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** *B. burgdorferi* se reproduce en el lugar de la inoculación, se disemina hacia los nódulos linfáticos regionales y se distribuye por todo el organismo a través del torrente sanguíneo. Al igual que otras enfermedades por espiroquetas, la enfermedad de Lyme es crónica y su evolución se caracteriza por etapas, con remisiones y exacerbaciones. En pacientes que mueren por la enfermedad, la autopsia permite identificar los microorganismos en casi todos los órganos afectados, como la piel, el miocardio, el hígado, el SNC y el sistema musculoesquelético.

Se describen tres fases clínicas:

- **Fase 1:** en el lugar de la picadura de la garrapata aparece la lesión cutánea característica, un **eritema crónico migratorio**. Se forma entre 3 y 35 días después de la picadura, como una mácula o una pápula eritematosa, que crece para convertirse en un parche eritematoso de 3-7 cm de diámetro. Es frecuente que muestre eritema grave en la periferia, con cierta palidez central, lo que le confiere un aspecto en anillo. Estudios de la piel y la membrana sinovial han mostrado que *B. burgdorferi* produce un infiltrado inflamatorio crónico, compuesto por linfocitos y células plasmáticas. Se acompaña de fiebre, fatiga, cefalea, artralgias y linfoadenopatía regional. Las lesiones cutáneas anulares secundarias se desarrollan en alrededor de la mitad de los pacientes, y pueden persistir durante períodos prolongados. Durante esta fase los individuos experimentan malestar general y fatiga constantes, así como cefalea y fiebre. Entre las manifestaciones intermitentes también podrían encontrarse irritación meníngea, mialgias migratorias, tos, linfoadenopatía generalizada y orquitis.
- **Fase 2:** la segunda fase comienza varias semanas o meses después de la aparición de la lesión cutánea y se caracteriza por la exacerbación de dolores musculoesqueléticos migratorios, y por anomalías cardíacas y neurológicas. En el 10 % de los casos se identifican trastornos de la conducción, en particular bloqueo auriculoventricular, secundarios a miocarditis. Las anomalías neurológicas, con más frecuencia meningitis y parálisis del nervio facial, afectan al 15 % de los enfermos.
- **Fase 3:** la tercera fase de la enfermedad de Lyme se inicia meses o años más tarde, con alteraciones articulares, cutáneas y neurológicas. Más de la mitad de estas personas presentan artralgias, con artritis grave en las articulaciones grandes, en especial la rodilla. La histopatología de las articulaciones afectadas es casi indistinguible de la propia de la artritis reumatoide, con hipertrofia vellosa e infiltrado mononuclear conspicuo en la región del recubrimiento sinovial.

Las manifestaciones neurológicas pueden instaurarse meses o años después del contagio. Van desde las parestesias intermitentes sin déficit neurológico demostrable hasta la encefalomielitis de evolución lenta, la mielitis transversa, los síndromes cerebrales orgánicos y la demencia.

Entre las manifestaciones cutáneas tardías distintivas de la enfermedad de Lyme se encuentra la acrodermatitis crónica atrófica. Se presenta varios años después de producido el eritema crónico migratorio, y se caracteriza por atrofia y esclerosis en parches de la piel.

Por ende, la estrategia más práctica para establecer el diagnóstico corresponde a la cuantificación de títulos de anticuerpos (primero IgM y luego IgG) contra el microorganismo. El tratamiento con tetraciclina o eritromicina es efectivo para eliminar la enfermedad de Lyme en fase temprana. En las fases tardías y una vez que existen manifestaciones diseminadas distintas a las cutáneas, se requieren dosis altas de penicilina G intravenosa u otras combinaciones antibióticas durante períodos prolongados.

# Leptospirosis

La leptospirosis es una infección producida por espiroquetas del género *Leptospira*. En la mayor parte de los casos (90%), la leptospirosis es una enfermedad febril autolimitada leve. Las infecciones más graves pueden desencadenar insuficiencia hepática y renal, capaces de inducir la muerte.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la leptospirosis es una zoonosis con distribución mundial. Las leptospiras penetran en la piel o las membranas mucosas con abrasiones tras el contacto con ratas infectadas, agua contaminada o lodo. Puesto que los ambientes cálidos y húmedos facilitan la supervivencia de las espiroquetas, su incidencia es más alta en los trópicos. Cada año se comunican en EE.UU. entre 30 y 100 casos, algunos de ellos en trabajadores de mataderos y cazadores que utilizan trampas, aunque se informó de algunos casos recientes en vagabundos de zonas urbanas.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de la leptospirosis comienzan entre 4 días y 3 semanas después de la exposición a *Leptospira interrogans.* En la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve en el transcurso de 1 semana sin dejar secuelas. En las infecciones más graves, la leptospirosis es una enfermedad bifásica.

- En la **fase de leptospiremia**, las leptospiras se detectan en la sangre y el líquido cefalorraquídeo. Se presentan fiebre, temblor, escalofrío, cefalea y mialgias de inicio abrupto. Los síntomas ceden tras 1-2 semanas, al tiempo que las leptospiras desaparecen de la sangre y los fluidos corporales.
- La **fase inmunitaria** se establece en el transcurso de 3 días a partir del final de la fase de leptospiremia, y se acompaña de la producción de anticuerpos IgM. Existe recidiva de los síntomas iniciales, y se hacen patentes signos de irritación meníngea. En ese momento, el líquido cefalorraquídeo desarrolla pleocitosis prominente. En los casos graves aparece ictericia, que puede ir seguida por insuficiencia hepática y renal, y la aparición de hemorragias diseminadas y shock. En las referencias históricas, esta variante grave de leptospirosis se conoce como **enfermedad de Weil.**

La enfermedad de Weil que no recibe tratamiento alcanza una tasa de mortalidad del 5-30 %. En el momento de la autopsia, los tejidos muestran pigmentación biliar y se observan hemorragias en muchos órganos. La lesión principal es una vasculitis difusa con lesión capilar. En el hígado se identifican disociación de las placas de hepatocitos, eritrofagocitosis en las células de Kupffer, necrosis mínima de los hepatocitos, neutrófilos en los sinusoides e infiltrado inflamatorio mixto en los espacios portales. Los túbulos renales presentan edema y necrosis. Existen espiroquetas abundantes en la luz de los túbulos, y en particular dentro de los cilindros biliares (fig. 9-40).

## FIEBRE RECURRENTE

La fiebre recurrente es una enfermedad septicémica febril aguda causada por espiroquetas del género *Borrelia.* Existen dos variantes principales de fiebre recurrente:

- La **fiebre recurrente epidémica** se debe a *Borrelia recurrentis* y se transmite a partir de la picadura de un piojo infectado. El humano es su único reservorio.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 417 11/10/16 13:52

booksmedicos.org



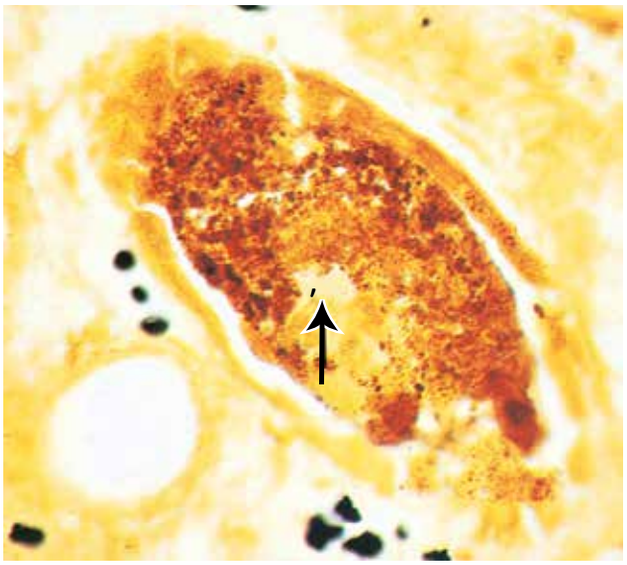


**FIGURA 9-40. Leptospirosis.** Túbulo renal distal obstruido por una masa de tinción biliar formada por hemoglobina y residuos celulares. En el centro de esta masa se encuentra una leptospira *(flecha).*

- La **fiebre recurrente endémica** la producen distintas especies de *Borrelia* y se transmite desde los roedores y otros animales por medio la picadura de una garrapata infectada.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el piojo del cuerpo humano, *Pediculus humanus humanus* se infecta con *B. recurrentis* cuando se alimenta de una persona infectada. Las espiroquetas sólo entran en ella, si el piojo es aplastado mientras se alimenta. La guerra, los campos de trabajadores emigrantes hacinados y el uso de ropa de abrigo durante la época de frío facilitan el desplazamiento de los piojos, así como el contagio de la fiebre recurrente. Por otra parte, a los piojos no les gustan las altas temperaturas de las víctimas febriles y buscan huéspedes nuevos, otro factor que promueve la diseminación rápida de la fiebre recurrente durante las epidemias. La fiebre recurrente transmitida por piojos se encuentra en la actualidad en varios países africanos, en especial Etiopía y Sudán, y también en la región de los Andes, en Sudamérica.

En el caso de la fiebre recurrente endémica, transmitida por garrapatas, estas se infectan al tiempo que muerden a las ratas y a otros huéspedes. El humano se infecta por medio de la saliva o el líquido coxal de la garrapata. Las garrapatas tienen un período de vida bastante mayor que los piojos, y pueden albergar a las espiroquetas de 12-15 años sin alimentarse de sangre. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas tiene una incidencia esporádica en todo el mundo.

**PATOLOGÍA:** en las infecciones mortales, el bazo presenta aumento de volumen y contiene microabscesos de distribución miliar. Las espiroquetas se entremezclan y acumulan en torno a los centros necróticos. Los linfocitos y los neutrófilos infiltran la zona central y media del hígado, donde las espiroquetas se observan libres en los sinusoides. Numerosos órganos muestran hemorragias focales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en el transcurso de 1-2 semanas desde la picadura del artrópodo infectado se desarrollan artralgias y letargo, con fiebre, cefalea y mialgias. Asimismo se desarrollan hepatomegalia y esplenomegalia, y aparecen petequias, hemorragias conjuntivales e hipersensibilidad abdominal. La fiebre se retira abruptamente en el transcurso de 3-9 días, para volver a presentarse entre 7-10 días después. Durante el período afebril las espiroquetas desaparecen de la sangre y cambian su recubrimiento antigénico. Con cada recaída los síntomas pierden intensidad y los episodios son más cortos. En los casos graves el cuadro inicial puede caracterizarse por exantema, meningitis, miocarditis, insuficiencia hepática y coma. La tetraciclina constituye un tratamiento efectivo para los dos tipos de fiebre recurrente.

## INFECCIONES POR FUSOESPIROQUETAS

### El impétigo gangrenoso es una lesión dolorosa que afecta a la pierna

El impétigo gangrenoso o úlcera fagedénica (es decir, de extensión rápida y con esfacelación) tropical, que también se conoce como **pie del trópico,** es una lesión necrosante dolorosa de la piel y los tejidos subcutáneos de la pierna, que afecta a personas que viven en climas tropicales. Los agentes que lo causan son *Bacillus fusiformis* y *Treponema vincentii*. La desnutrición puede predisponer a la infección.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la lesión suele iniciarse en la piel, en un área de traumatismo, y se desarrolla con rapidez. La superficie se desprende para constituir una úlcera con bordes elevados y un cráter en forma de copa, que contiene un exudado gris pútrido (fig. 9-41). La úlcera puede ser tan profunda que el hueso subyacente y los tendones queden expuestos. El borde desarrolla fibrosis, pero la cicatrización completa podría requerir varios años. Además de la infección secundaria, entre las complicaciones tardías se encuentran la osteomielitis de la tibia y el carcinoma de células escamosas. Es posible que los antibióticos sean efectivos, pero es frecuente que se requiera cirugía reconstructiva para cerrar el defecto.

### La estomatitis gangrenosa es una lesión destructiva que afecta la cara

La estomatitis gangrenosa (noma o chancro labial) consiste en la necrosis con progresión rápida de los tejidos blandos y los huesos de la boca y la cara, así como de otros lugares como el tórax, las extremidades y los genitales con menos frecuencia. Afecta a niños desnutridos en las regiones de los trópicos, muchos de los cuales están debilitados por otras infecciones recientes (p. ej., sarampión, paludismo, leishmaniosis). Es posible recuperar distintas bacterias a partir de las lesiones, pero tienden a predominar *T. vincentii, B. fusiformis* y especies de *Bacteroides y Corynebacterium.*

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la úlcera es destructiva, desfigura y suele ser unilateral (fig. 9-42). Al inicio es una pápula pequeña, muchas veces en la

**FIGURA 9-41. Impétigo gangrenoso secundario** a la infección por fusoespiroquetas, posterior a un traumatismo penetrante.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 418 11/10/16 13:52

booksmedicos.org

**FIGURA 9-42. Estomatitis gangrenosa.** Existe destrucción masiva de los tejidos blandos y los huesos de la boca y la mejilla.

zona de la mejilla, a la altura de los molares o los premolares. Enseguida se desarrollan defectos malolientes y grandes con rapidez. Las lesiones son dolorosas, y en fase avanzada muestran necrosis cutánea, muscular y del tejido adiposo, con exposición del hueso subyacente. Si no reciben tratamiento, los pacientes suelen morir. Los antibióticos son útiles, pero en muchas ocasiones se requiere cirugía reconstructiva.

# Infecciones por clamidias

Las clamidias son parásitos intracelulares estrictos más pequeños que la mayor parte de las bacterias. No pueden sintetizar adenosina trifosfato (ATP), de manera que deben parasitar la maquinaria metabólica de la célula huésped para reproducirse. El ciclo de vida de la clamidia implica dos formas distintas. El **cuerpo elemental** es la forma sin actividad metabólica más pequeña con capacidad de sobrevivir en el ambiente extracelular. Se adhiere a la célula apropiada del huésped e induce su endocitosis mediante la formación de una vacuola. Se transforma entonces en una forma de mayor tamaño y con actividad metabólica, el **cuerpo reticulado,** que toma el control del metabolismo de la célula del huésped para permitir la multiplicación de la clamidia. El cuerpo reticulado se divide en repetidas ocasiones, para dar origen a cuerpos elementales hijos y destruir a la célula huésped. Los residuos necróticos inducen respuestas inflamatorias e inmunitarias que dañan aún más el tejido infectado.

Las infecciones por clamidia tienen distribución amplia entre las aves y los mamíferos, y hasta el 20% de los humanos muestra infección. Existen tres especies de clamidia que inducen infección en el humano (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* y *Chlamydia pneumoniae*).

## INFECCIÓN POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

La especie *C. trachomatis* tiene varias cepas (serotipos) que producen tres tipos diferentes de enfermedad: *1)* enfermedad genital y neonatal; *2)* linfogranuloma venéreo, y *3)* tracoma.

### Las infecciones por *C. trachomatis* se encuentran entre las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes

Los serotipos D a K de *C. trachomatis* causan infecciones en el epitelio genital y constituyen la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en Norteamérica. En los hombres, la infección causa uretritis y en ocasiones epididimitis o proctitis. En la mujer, la infección suele iniciar con cervicitis, y podrían desarrollarse endometritis, salpingitis e infección generalizada de los anexos pélvicos (enfermedad inflamatoria pélvica). Los episodios repetidos de salpingitis se relacionan con cicatrización capaz de inducir esterilidad o embarazo ectópico. La transmisión perinatal de *C. trachomatis* provoca conjuntivitis y neumonía neonatales.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el microorganismo se disemina en las secreciones genitales. La infección es crónica y muchas veces asintomática, lo que permite que exista un reservorio enorme para la transmisión. Al igual que todas las enfermedades de transmisión sexual, las personas con el número más alto de parejas sexuales tienen un riesgo mayor de infección. Los neonatos adquieren el microorganismo por el contacto con las secreciones infectadas del endocérvix durante el paso por el canal del parto. Dos tercios de los neonatos expuestos desarrollan conjuntivitis por *C. trachomatis*.

**PATOLOGÍA:** la infección por clamidia genera un infiltrado de neutrófilos y linfocitos. Es posible que aparezcan agregados linfoides, con o sin centros germinales, en el lugar de la infección. En el neonato, el epitelio de la conjuntiva contiene muchas veces inclusiones citoplasmáticas vacuolares características, y la enfermedad se denomina con frecuencia **conjuntivitis de inclusión.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayor parte de las infecciones genitales es asintomática. En el hombre, la infección con manifestaciones clínicas se caracteriza por secreción uretral purulenta, con disuria y urgencia urinaria. La cervicitis por clamidia genera flujo mucopurulento a partir del cuello uterino. La enfermedad por clamidia en el neonato se manifiesta por eritema conjuntival con secreción acuosa o purulenta. La conjuntivitis neonatal que no recibe tratamiento podría ser grave, aunque es posible que se resuelva sin dejar secuelas. La neumonía por clamidia se manifiesta durante el segundo o el tercer mes de vida, con taquipnea y tos paroxística, por lo general sin fiebre. La conjuntivitis por inclusión se trata con antibióticos sistémicos o tópicos.

### El linfogranuloma venéreo es una enfermedad de transmisión sexual que causa linfadenitis necrosante

El linfogranuloma venéreo comienza como una úlcera genital, se disemina hacia los nódulos linfáticos (fig. 9-43 A) y puede producir cicatrización local. Se debe a los serotipos L1 a L3 de *C. trachomatis.*

**EPIDEMIOLOGÍA:** el linfogranuloma venéreo es raro en países desarrollados, pero endémico en las regiones tropicales y subtropicales. Corresponde al 5% de los casos de enfermedad de transmisión sexual en África, India, regiones del Sureste asiático, Sudamérica y el Caribe. Desde 2003, se ha aumentado en los países desarrollados. Se han reportado grandes brotes, sobre todo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, sobre todo en Nueva York y en Inglaterra. En estos brotes, la enfermedad se ha manifestado principalmente como proctitis, y la mayoría de los hombres estaban coinfectados con VIH (hasta el 75%).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 419 11/10/16 13:53

booksmedicos.org

**FIGURA 9-43. Linfogranuloma venéreo. A.** Linfoadenopatía inguinal dolorosa en un hombre infectado por *Chlamydia trachomatis*. **B.** Corte microscópico de un nódulo linfático que revela un área central necrótica rodeada por una zona granulomatosa.

**PATOLOGÍA:** el microorganismo se introduce a través de un lugar de rotura de la piel. Tras una incubación de 4-21 días aparece una úlcera, por lo general en el pene, la vagina o el cuello uterino, aunque entre los lugares primarios también pueden citarse los labios, la lengua y los dedos de las manos. Los microorganismos se transportan por los vasos linfáticos hacia los nódulos linfáticos regionales, en los que producen **linfadenitis necrosante** en el transcurso de 1-3 semanas tras la lesión primaria. Los nódulos se vuelven blandos y fluctuantes y a menudo se ulceran y secretan pus. El proceso inflamatorio intenso puede generar cicatrización grave, que da origen a obstrucción linfática crónica, necrosis isquémica de las estructuras suprayacentes o estenosis y adherencias. Los nódulos linfáticos agrandados y enmarañados causan múltiples abscesos coalescentes contenidos, que a menudo desarrollan una forma estelar (fig. 9-43 B). Los abscesos tienen neutrófilos y residuos necróticos en el centro, rodeados por una pared de células epiteloides, macrófagos y, ocasionalmente, células gigantes. Hay un borde de linfocitos, células plasmáticas y tejido fibroso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con linfogranuloma venéreo se presentan con linfoadenopatía. La mayor parte de las infecciones se resuelven en su totalidad, incluso sin terapia antimicrobiana. Sin embargo, en el 5% de los hombres se desarrolla una ulceración progresiva del pene, la uretra o el escroto, con fistulización y estenosis uretral. Las mujeres y los hombres homosexuales acuden con frecuencia con proctitis hemorrágica y en las primeras se verifican la mayoría de las complicaciones tardías, como estenosis rectal, fístulas rectovaginales y elefantiasis genital.

### El tracoma es la causa principal de amaurosis en muchos países desarrollados

El tracoma es una infección crónica que produce cicatrización progresiva de la conjuntiva y la córnea. Los serotipos A, B, Ba y C de *C. trachomatis* causan la enfermedad.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el tracoma tiene distribución mundial, se asocia con la pobreza, y alcanza su prevalencia máxima en las regiones secas o arenosas. Sólo los humanos desarrollan la infección natural y la higiene personal deficiente junto con unos servicios de saneamiento inadecuados son factores de riesgo comunes. El tracoma sigue siendo un problema importante en algunas regiones de África, India y el Medio oriente. La infección se disemina ante todo por contacto directo, pero también puede transmitirse mediante fómites, agua contaminada y, quizá, moscas. Las infecciones subclínicas constituyen un reservorio importante. En las regiones endémicas la infección se adquiere durante la fase temprana de la niñez, se cronifica y finalmente causa amaurosis.

**PATOLOGÍA:** cuando *C. trachomatis* se inocula en el ojo, se reproduce en el epitelio conjuntival y da pie a la formación de un infiltrado inflamatorio mixto agudo y crónico. El análisis histológico de las lesiones en fase temprana revela inflamación crónica, conglomerados linfoides, degeneración focal e inclusiones clamidiásicas en la conjuntiva. Al tiempo que el tracoma avanza, los cúmulos linfoides crecen, y la conjuntiva desarrolla cicatrización e hipertrofia focales. La córnea sufre invasión por vasos sanguíneos y fibroblastos, que conforman una cicatriz que recuerda a una tela *(pannus)*, y finalmente se opacifica (v. cap. 33).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el tracoma temprano se caracteriza por inflamación palpebral y conjuntival de inicio abrupto, que causa epífora, conjuntivitis purulenta y fotofobia. Los cúmulos linfoides se observan como granos amarillos pequeños bajo la conjuntiva palpebral que aparecen en el transcurso de 3-4 semanas. Después de meses o años la deformidad palpebral impide finalmente la función normal del ojo, y son frecuentes las infecciones bacterianas secundarias y las úlceras corneales. La amaurosis es una complicación final habitual.

## PSITACOSIS (ORNITOSIS)

La psitacosis es una neumonía autolimitada que transmiten las aves a los humanos. El agente causal, *C. psittaci*, se disemina a partir de las aves infectadas. La enfermedad que causa se conoce como psitacosis (en relación con loros) y como ornitosis (por contacto con aves en general).

**EPIDEMIOLOGÍA:** *C. psittaci* se encuentra en la sangre, los tejidos, las excreciones y las plumas de las aves infectadas. Los humanos inhalan las excreciones o el polvo infeccioso a partir de las plumas. Si bien la infección es endémica en aves tropicales, *C. psittaci* puede infectar a casi cualquier especie y diseminarse al humano a partir de muchas especies de aves. El uso de alimentos de ave que contienen tetraciclina y la cuarentena de las aves tropicales importadas limitan

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 420 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





la diseminación de la enfermedad y de hecho cada año se comunican menos de 50 casos en EE.UU.

**PATOLOGÍA:** *C. psittaci* infecta primero a los macrófagos pulmonares, que conducen al organismo hacia los fagocitos del hígado y el bazo, donde se reproduce. El microorganismo se distribuye entonces por medio de la circulación sanguínea, y produce infección sistémica, con afectación en especial generalizada de los pulmones. *C. psittaci* se reproduce dentro de las células del epitelio alveolar, cuya destrucción induce una respuesta inflamatoria. La neumonía tiene predominio intersticial, con un infiltrado inflamatorio linfocítico local. La diseminación de la infección se caracteriza por focos de necrosis en el hígado y el bazo, así como infiltrados difusos de células mononucleares en el corazón, los riñones y el cerebro.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad muestra gran variabilidad clínica. Por lo general existe tos seca persistente, con síntomas inespecíficos como fiebre elevada, cefalea, malestar general, mialgias y artralgias. Si no recibe tratamiento, la fiebre persiste 2-3 semanas y luego cede al tiempo que involuciona la enfermedad pulmonar. Con la terapia con tetraciclinas la enfermedad rara vez causa la muerte.

## *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

*C. pneumoniae* produce infecciones agudas autolimitadas y por lo general leves de las vías respiratorias, entre las que se encuentra la neumonía. Se transmite de persona a persona, y la infección parece ser muy frecuente. En el mundo desarrollado, la mitad de los adultos presenta pruebas de exposición previa, aunque sólo el 10% de las infecciones causan neumonía clínica. Los síntomas incluyen fiebre, irritación faríngea y tos. La neumonía grave sólo se desarrolla si existe alguna afección pulmonar subyacente. La enfermedad se resuelve casi siempre de 2-4 semanas si no se administra tratamiento.

# Infecciones por rickettsias

Las rickettsias son cocobacilos gramnegativos pequeños que constituyen patógenos intracelulares estrictos que no pueden multiplicarse fuera de un huésped, aunque a diferencia de las clamidias se multiplican mediante fisión binaria. Pueden sintetizar su propio ATP a partir del huésped. Los microorganismos provocan su endocitosis en las células objetivo del huésped y se multiplican en el citoplasma. Las rickettsias tienen estructuras de pared celular similares a las de las bacterias gramnegativas. Sin embargo, no retienen adecuadamente la tinción de Gram y pueden observarse con más facilidad si se utiliza la tinción de Giménez o con naranja de acridina.

Los humanos son huéspedes incidentales para la mayor parte de las especies de *Rickettsia.* Estos microorganismos residen en animales e insectos, y no necesitan al humano para su perpetuación. La infección por rickettsias en el humano deriva de la picadura de insectos. Varias especies de *Rickettsia* causan distintas enfermedades en el humano (tabla 9-6), pero estas infecciones comparten muchas características comunes. ***En el humano, la célula objetivo de todas las rickettsias es la célula endotelial de los capilares y de otros vasos sanguíneos pequeños.*** El microorganismo se reproduce dentro de estas células, y las aniquila en el proceso, con lo que produce vasculitis necrosante. Las infecciones por rickettsias en el humano tradicionalmente se clasifican en el «**grupo de la fiebre exantemática**» y el «**grupo del tifus**».

## FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas es una vasculitis sistémica aguda con potencial mortal, que suele acompañarse de cefalea, fiebre y exantema. El microorganismo causal, *Rickettsia rickettsii*, se transmite al humano por medio de picaduras de garrapatas.

**TABLA 9-6**
**INFECCIONES POR RICKETTSIAS**

| Enfermedad | Microorganismo | Distribución | Transmisión |
|---|---|---|---|
| **Grupo de las fiebres manchadas** (género *Rickettsia*) | | | |
| Fiebre manchada de las Montañas Rocosas | *R. rickettsii* | América | Garrapatas |
| Fiebre por garrapatas de Queensland | *R. australis* | Australia | Garrapatas |
| Fiebre botonosa, fiebre por garrapatas de Kenia | *R. conorii* | Mediterráneo, África, India | Garrapatas |
| Fiebre por garrapatas de Siberia | *R. sibirica* | Siberia, Mongolia | Garrapatas |
| Rickettsiosis exantemática | *R. akari* | Estados Unidos, Rusia, Asia central, Corea, África | Ácaros |
| Fiebre manchada transmitida por las pulgas | *R. felis* | Norte y sur de América, Europa, Australia | Garrapatas |
| **Grupo del tifo** | | | |
| Tifo transmitido por piojos (tifo epidémico) | *R. prowazekii* | Latinoamérica, África, Asia | Piojos |
| Tifo murino (tifo endémico) | *R. typhi* | Mundial | Pulgas |
| Fiebre tsutsugamushi | *Orientia tsutsugamushi* | Pacífico del Sur, Asia | Ácaros |
| Fiebre Q | *Coxiella brunetti* | Mundial | Inhalación |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 421 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



**EPIDEMIOLOGÍA:** la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se transmite a través picaduras de garrapatas infectadas, que son los vectores de *R. rickettsii.* El microorganismo pasa de la garrapata madre a su progenie sin matarla, por lo que se conserva el reservorio natural para la infección en el humano. La fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se presenta en distintas áreas del norte, centro y sur del continente americano. Cerca de 500 casos se producen anualmente en el este de EE.UU. Su nombre deriva de su descubrimiento en Idaho, pero la enfermedad es rara en la región de las Montañas Rocosas.

**FISIOPATOLOGÍA:** *R. rickettsii* se aloja en las glándulas salivales de las garrapatas y se introduce en la piel mientras el insecto se alimenta. Los microorganismos se distribuyen por medio del sistema linfático y los vasos sanguíneos pequeños, hacia las circulaciones sistémica y pulmonar. Se adhieren a las células del endotelio vascular, que los endocitan, y se reproducen en su citoplasma para luego liberarse en los sistemas vascular y linfático. La infección posterior y la destrucción del endotelio vascular trae consigo una vasculitis sistémica. El exantema, que deriva del daño inflamatorio a los vasos cutáneos, constituye la manifestación más visible de la lesión vascular generalizada. Otras rickettsias infectan tan sólo a las células endoteliales de los capilares, *R. rickettsii* se distribuye hacia el músculo liso vascular y el endotelio de los grandes vasos. El daño extenso a las paredes vasculares produce pérdida de la integridad de los vasos sanguíneos, exudado y coagulación intravascular diseminada. La pérdida hídrica podría tener intensidad suficiente para inducir el shock. El daño a los capilares pulmonares es capaz de generar edema pulmonar y lesión alveolar aguda.

**PATOLOGÍA:** las lesiones vasculares de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se observan en todo el organismo y afectan a capilares, vénulas, arteriolas y, en ocasiones, vasos de mayor diámetro. La necrosis y la hiperplasia reactiva del endotelio vascular se relacionan con frecuencia con trombosis en los vasos de calibre pequeño. Las paredes vasculares muestran infiltración, al inicio con neutrófilos y macrófagos, y más adelante por linfocitos y células plasmáticas. Los infartos microscópicos y la extravasación de la sangre hacia los tejidos circundantes son frecuentes. La orientación de los bacilos intracelulares en filas paralelas y el patrón de unión terminoterminal les confiere la apariencia de una «flotilla anclada de cara al viento».

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas se manifiesta por fiebre, cefalea y mialgia, a las que sigue un exantema. Las lesiones cutáneas comienzan como una erupción maculopapular pero se transforman en petequiales con rapidez, siguiendo un patrón de distribución centrípeto, de la región distal de las extremidades hacia el tronco (fig. 9-44). Las lesiones cutáneas suelen aparecer en las palmas y las plantas, una característica específica de la enfermedad. Si no recibe tratamiento, más del 20-50% de los pacientes fallecen en el transcurso de 8-15 días. El diagnóstico oportuno y la terapia antibiótica (cloranfenicol y tetraciclina) permiten salvar la vida: su mortalidad en EE.UU. es menor del 5%.

**FIGURA 9-44. Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas.** Exantema petequial y purpúrico grave en la extremidad superior, en este caso fatal.

## TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

El tifus epidémico es una vasculitis sistémica grave que produce un microbio transmitido por medio de las picaduras de los piojos infectados. Se debe a *Rickettsia prowazekii,* un microorganismo que tiene un ciclo de vida humano-piojo-humano (fig. 9-45).

**EPIDEMIOLOGÍA:** la enfermedad tiene distribución amplia en algunas regiones de África, Asia, Europa y el hemisferio occidental. Las epidemias devastadoras de tifus se relacionaban con los climas fríos, las medidas higiénicas deficientes y el hacinamiento durante los desastres naturales, las hambrunas o la guerra. El baño infrecuente y la falta de cambio de ropa permiten la infestación de las poblaciones humanas por piojos, y en consecuencia las epidemias de tifus. El desplazamiento masivo de poblaciones en el este de Europa durante la Primera Guerra Mundial permitió el desarrollo de una epidemia de tifus que afectó a más de 30 millones de personas y mató a más de 3 millones. El tifus epidémico transmitido por piojos se observó por última vez en EE.UU. en 1921.

**FISIOPATOLOGÍA:** después de que un piojo ha ingerido la sangre de alguien infectado por *R. prowazekii,* un gran número de rickettsias contaminan las heces del piojo. Las heces contaminadas del insecto en la piel o la ropa de un segundo huésped pueden retener su capacidad infecciosa durante más de 3 meses. La infección en el humano comienza cuando las heces contaminadas del piojo penetran a través de una abrasión o un rasguño, o cuando la persona inhala rickettsias por vía respiratoria a partir de la ropa que contiene heces de piojos. El tifus epidémico comienza como una infección localizada en el endotelio capilar y evoluciona para convertirse en una vasculitis sistémica. El tifus transmitido por piojos difiere de otras rickettsiosis en el sentido de que *R. prowazekii* puede establecer una infección latente y causar un cuadro de recrudescencia (enfermedad de Brill-Zinsser) muchos años después de la infección primaria.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 422 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





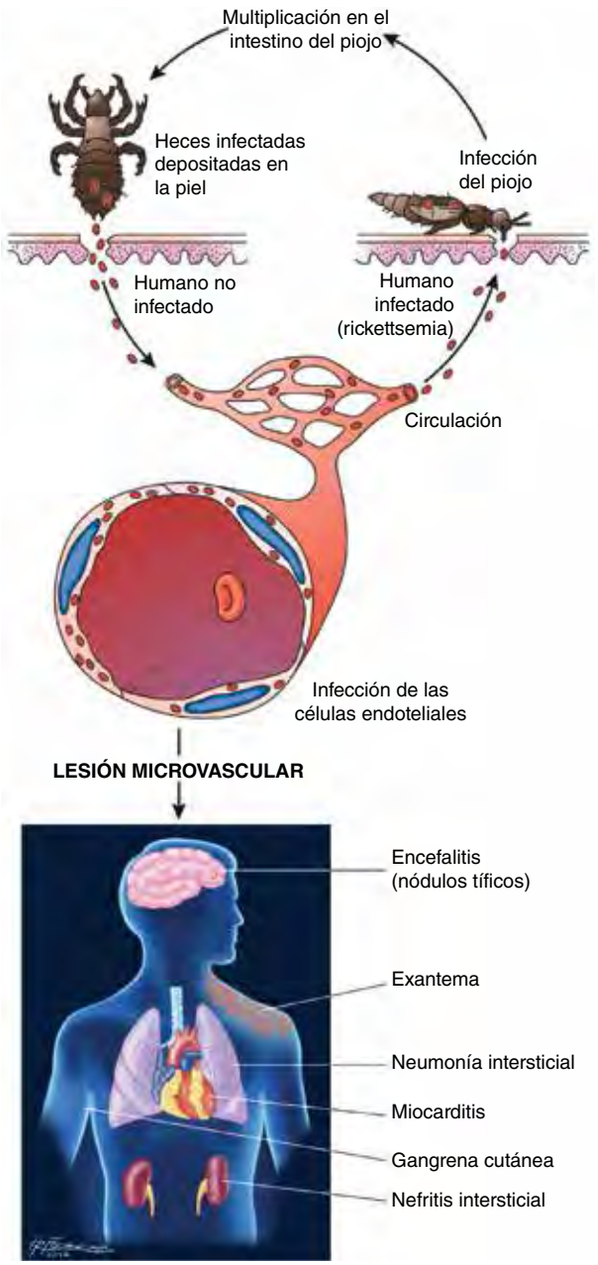



**FIGURA 9-45. Tifus epidémico (tifus transmitido por piojos).** *Rickettsia prowazekii* cuenta con un ciclo de vida humano-piojo-humano. El microorganismo se multiplica dentro de las células endoteliales, que se desprenden, rompen y liberan a los microorganismos hacia la circulación sanguínea (rickettsiemia). Un piojo que ingiere la sangre se infecta con las rickettsias, que entran en las células epiteliales de su intestino medio, se multiplican en ellas y las rompen, de manera que liberan los microorganismos hacia la luz del intestino del insecto. Las heces contaminadas se depositan en la piel o la ropa de un segundo huésped, penetran a través de una abrasión o se inhalan. Las rickettsias entran entonces en las células endoteliales, se multiplican en ellas y las rompen, para completar así el ciclo.

**PATOLOGÍA:** los cambios patológicos que causa *R. prowazekii* son similares a los de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y otras rickettsiosis. En el momento de la autopsia existen pocos signos macroscópicos, excepto por la esplenomegalia y áreas de necrosis ocasionales. En la revisión microscópica se detectan acumulaciones de células mononucleares en distintos órganos (p. ej., piel, cerebro y corazón). El infiltrado incluye mastocitos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que con frecuencia se disponen a manera de **nódulos tíficos** en torno a las arteriolas y los capilares. En todo el organismo el endotelio de los vasos sanguíneos pequeños muestra necrosis focal e hiperplasia y las paredes contienen células inflamatorias. Las rickettsias pueden identificarse dentro de las células endoteliales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas del tifus transmitido por piojos son fiebre, cefalea y mialgia, a las que sigue un exantema. Las lesiones maculares, que se vuelven petequiales, aparecen en la parte superior del tronco y los pliegues axilares y se distribuyen en sentido centrífugo hacia las extremidades. En los casos mortales es habitual que el exantema se vuelva confluente y purpúrico. La neumonía leve por rickettsias podría preceder a una neumonía bacteriana. Los individuos que fallecen pueden mostrar manifestaciones de encefalitis, miocarditis, neumonía intersticial, nefritis intersticial y shock. Los casos mortales suelen presentarse durante la segunda o la tercera semana de la enfermedad. Los que se recuperan, los síntomas remiten tras casi 3 semanas.

El tifus epidémico puede controlarse mediante procesos masivos de eliminación de piojos en la población, la esterilización de la ropa con vapor y la aplicación de insecticidas. El tratamiento oportuno con azitromicina u otros antibióticos de amplio espectro es curativo.

## TIFUS ENDÉMICO (MURINO)

El tifus endémico es similar al tifus epidémico, aunque tiende a ser más leve. *Rickettsia typhi* infecta al humano, e interrumpe el ciclo de transmisión rata-pulga-rata. Las heces contaminadas de las pulgas en la piel pueden entrar en el organismo a través de la herida pequeña que genera la picadura del insecto. *Rickettsia typhi* también podría contaminar la ropa y distribuirse a través del aire. Si se inhala, causa infección pulmonar. Los brotes de tifus murino se relacionan con una explosión poblacional de ratas, aunque se verifican infecciones esporádicas en el suroeste de EE.UU. Estas últimas se asocian con la existencia de viviendas infestadas por ratas y actividades laborales que llevan al humano a entrar en contacto con ratas, como la manipulación y el almacenamiento de granos.

## FIEBRE TSUTSUGAMUSHI

La **fiebre tsutsugamushi** (tifus de los matorrales) es una enfermedad febril aguda del humano, que deriva de la infección por *Rickettsia tsutsugamushi*. Los roedores son el reservorio mamífero natural, a partir del cual el microorganismo pasa a los ácaros trombicúlidos que se conocen como insecto arador, tlalzahuate o pinolillo. Estos insectos transmiten la infección a sus larvas, que trepan hasta la punta de la vegetación y se adhieren a quienes por ahí pasan. Al tiempo que se alimentan, los ácaros inoculan los microorganismos en la piel. Poco después se presentan la rickettsiemia y la linfoadenopatía. La fiebre tsutsugamushi tiene distribución amplia en el este y el sur de Asia, así como en las islas del sur y el oeste del Pacífico, entre las que se encuentra Japón. La infección endémica se desconoce en el mundo occidental.

Se forma una vesícula multiloculada en el lugar de la inoculación, que se ulcera, para luego constituir una escara. Al tiempo que la lesión cicatriza, la cefalea y la fiebre aparecen súbitamente, y les siguen la neumonía, un exantema macular, linfoadenopatía y hepatoesplenomegalia. Las infecciones graves se complican con miocarditis, meningoencefalitis y shock. Las tasas de mortalidad en los pacientes que no reciben tratamiento alcanzan hasta el 30%.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 423 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



## FIEBRE Q

La fiebre Q es una infección sistémica autolimitada, que suele manifestarse por cefalea, fiebre y mialgias. La enfermedad la produce *Coxiella burnetii,* un cocobacilo pequeño pleomórfico con pared celular gramnegativa. A diferencia de las rickettsias verdaderas, *C. burnetii* entra a la célula pasivamente una vez que los macrófagos la fagocitan. La infección por *C. burnetii* no causa vasculitis, por lo que no se relaciona con algún exantema.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el humano adquiere la fiebre Q mediante la exposición a animales o productos animales infectados. La infección es endémica en muchos animales salvajes y domésticos, aunque los ganados bovino, ovino y caprino suelen ser la fuente de la infección en el humano. Estos animales eliminan grandes cantidades de microorganismos en la orina, las heces, la leche, los fluidos corporales y los productos del parto. La fiebre Q se observa con más frecuencia en pastores, trabajadores de mataderos, veterinarios, productores de lácteos y otros individuos con exposición laboral a animales domésticos infectados. Las gotas de aerosol pueden diseminar la enfermedad de una persona a otra. La fiebre Q es rara en EE.UU.

**PATOLOGÍA:** la fiebre Q se adquiere tras la inhalación de microorganismos, fagocitados por los macrófagos alveolares y que se multiplican en sus fagolisosomas. El reclutamiento de neutrófilos y macrófagos genera bronconeumonía focal. Los fagocitos que no muestran activación son incapaces de eliminar *C. burnetii* y el cocobacilo se disemina por todo el organismo e infecta principalmente los monocitos y los macrófagos. La mayor parte de las infecciones se resuelven con la activación de la inmunidad específica mediada por células, pero existen casos aislados que se transforman en infecciones crónicas.

Los pulmones y el hígado se ven afectados en grado más intenso en la fiebre Q. Los pulmones muestran áreas irregulares de consolidación, únicas o múltiples, en las que el parénquima pulmonar presenta infiltración de neutrófilos y macrófagos. Los microorganismos pueden visualizarse dentro de los macrófagos mediante la tinción de Giemsa. En el hígado, la fiebre Q suele caracterizarse por la formación de granulomas microscópicos múltiples con un «anillo de fibrina» distintivo. En estos granulomas los macrófagos epitelioides rodean el anillo de fibrina y en ocasiones contienen una vacuola lipídica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la fiebre Q suele ser una enfermedad febril sintomática leve y autolimitada. Los casos más graves pueden presentarse con cefalea, fiebre, fatiga y mialgia, sin exantema. Casi siempre hay infección pulmonar, aunque puede manifestarse como una neumonía atípica con tos seca, neumonía progresiva rápida o anomalías radiológicas sin síntomas respiratorios relevantes. Muchos pacientes desarrollan cierto grado de hepatoesplenomegalia. La fiebre Q suele resolverse espontáneamente de 2-14 días después de su inicio.

# Infecciones por micoplasmas

Con menos de 0,3 µm de dimensión máxima, los micoplasmas son los **procariotas** de vida libre más pequeños. Carecen de las paredes celulares rígidas de las bacterias más complejas. Los micoplasmas tienen distribución amplia, tanto geográfica como ecológica, como saprofitos y parásitos de muchos animales y plantas. Distintas especies de *Mycoplasma* habitan en el cuerpo humano, aunque sólo tres son patógenas: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*. Las enfermedades que se relacionan con estos microorganismos se muestran en la tabla 9-7.

**TABLA 9-7**
**INFECCIONES POR MICOPLASMAS**

| Microorganismo | Enfermedad |
|---|---|
| *Mycoplasma pneumoniae* | Traqueobronquitis<br>Neumonía<br>Faringitis<br>Otitis media |
| *Ureaplasma urealyticum* | Uretritis<br>Corioamnioitis<br>Fiebre puerperal |
| *Mycoplasma hominis* | Fiebre puerperal |

**Mycoplasma pneumoniae** *produce infecciones autolimitadas agudas en las vías respiratorias inferiores, que afectan en su mayoría a niños y adultos jóvenes.* También puede causar faringitis y otitis media.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la mayoría de las infecciones se presentan en grupos pequeños de personas que tienen contacto estrecho frecuente (p. ej., familias, fraternidades escolares, unidades militares y presidentes de instituciones cerradas). El microorganismo se transmite mediante aerosoles de persona a persona, en un período de meses, con una tasa de ataque que excede el 50% dentro de un grupo. La infección por *M. pneumoniae* se detecta en todo el mundo, y en los países desarrollados el microorganismo es responsable del 15-20% de todos los cuadros de neumonía.

**FISIOPATOLOGÍA:** *Mycoplasma pneumoniae* inicia la infección al adherirse a un glucolípido en la superficie del epitelio respiratorio. El microorganismo permanece fuera de las células, donde se reproduce y causa disfunción progresiva, así como muerte final, de las células huésped. Puesto que la infección por *M. pneumoniae* rara vez genera enfermedad sintomática en niños menores de 5 años, se piensa que la respuesta inmunitaria del huésped desempeña algún papel en la lesión hística.

**PATOLOGÍA:** la neumonía que causa *M. pneumoniae* suele caracterizarse por consolidación en parches en un solo segmento del lóbulo inferior del pulmón, aunque el proceso podría ser más generalizado. La mucosa de las vías respiratorias afectadas muestra edema e infiltración inflamatoria con predominio mononuclear. Los alvéolos muestran un proceso casi por completo intersticial, con células del recubrimiento alveolar reactivas e infiltración mononuclear. Los cambios pulmonares suelen complicarse por la sobreinfección bacteriana. El propio microorganismo es demasiado pequeño para poder observarlo en la microscopía óptica de rutina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la neumonía por micoplasma tiende a ser más leve que otras neumonías bacterianas, y en ocasiones se denomina «neumonía ambulatoria». Es raro que la fiebre perdure más de 2 semanas, aunque la tos podría persistir 6 semanas o más. Es rara la muerte secundaria a la infección por *M. pneumoniae.* Sin

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 424 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





embargo, algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson que pusieron en riesgo la vida se vincularon con la infección por micoplasma.

# Infecciones micobacterianas

Las micobacterias son microorganismos con características distintivas, de 2-10 µm de longitud, con una arquitectura de pared celular similar a la de las bacterias grampositivas, pero que también contiene gran cantidad de lípidos. El contenido lipídico alto impide que capten los pigmentos anilínicos, entre los que se encuentran el cristal violeta que se utiliza para la tinción de Gram. De esta manera, si bien las micobacterias cuentan con una estructura grampositiva, es difícil demostrar esta propiedad con una tinción de rutina. ***Los líquidos ceruminosos de la pared celular hacen a las micobacterias «ácido-alcohol resistentes» (es decir, retiene la carbolfucsina una vez que se enjuagan con ácido-alcohol).***

Las micobacterias se multiplican con más lentitud que otras bacterias patógenas, y los cuadros que producen son crónicos y de evolución lenta. Los microorganismos no sintetizan toxinas conocidas. Dañan los tejidos humanos al inducir respuestas inflamatorias e inmunitarias. La mayor parte de los patógenos micobacterianos se multiplican dentro de las células del linaje de los monocitos y los macrófagos y desencadenan inflamación granulomatosa. La evolución de la infección micobacteriana depende en gran medida de la capacidad del huésped para contener al microorganismo por medio de mecanismos de hipersensibilidad tardía y respuestas de inmunidad celular.

Los dos patógenos micobacterianos principales, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*, únicamente infectan a los humanos y carecen de un reservorio ambiental. Otras micobacterias patógenas son microorganismos ambientales, que sólo en ocasiones producen enfermedad en el humano.

## TUBERCULOSIS

***La tuberculosis es una enfermedad transmisible crónica, en la cual los pulmones son el blanco principal, aunque cualquier órgano puede infectarse. La enfermedad se debe en especial a* M. tuberculosis hominis *(bacilo de Koch), aunque algunos casos derivan de* M. tuberculosis bovis. *La lesión característica es un granuloma esférico con necrosis caseosa central.***

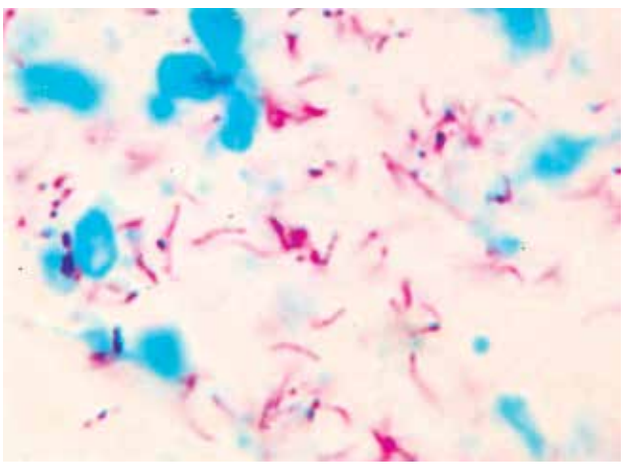


**FIGURA 9-46.** ***Mycobacterium tuberculosis.*** Frotis de una lesión pulmonar que muestra bacilos delgados en forma de cuentas de rosario, ácido-alcohol resistentes.

*Mycobacterium tuberculosis* es un aerobio estricto, un bacilo ácido-alcohol resistente delegado, con aspecto de cuentas de rosario y sin movilidad (fig. 9-46). Se multiplica con lentitud en el cultivo, con un tiempo de duplicación de 24 h, y por lo general se requieren 3-6 semanas para permitir un desarrollo visible en el cultivo.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la tuberculosis tiene distribución mundial y es una de las enfermedades bacterianas más importantes en el humano. Si bien las tasas de infección son ahora bajas en los países desarrollados, los individuos con infección por VIH, que viven en la calle y los que sufren desnutrición tienen gran susceptibilidad a ella, al igual que los inmigrantes que provienen de regiones donde la enfermedad es endémica. En EE.UU., la incidencia anual de tuberculosis es de 12 por 100 000, y su mortalidad es de entre 1 y 2 por 100 000. En algunos países en desarrollo, la incidencia alcanza 450 por 100 000, con una tasa de mortalidad elevada. También existen diferencias raciales y étnicas —africanos, americanos nativos y esquimales son más susceptibles que los caucásicos. En EE.UU., la tuberculosis es más habitual en ancianos, lo que quizá refleje la reactivación de infecciones adquiridas en una fase temprana de la vida, previa a la disminución de la prevalencia de la enfermedad.

*M. tuberculosis* se transmite de persona a persona mediante gotas aerosolizadas. Toser, estornudar y hablar causa la formación de gotas respiratorias en aerosol; por lo general, las gotas diminutas se evaporan y prevalece el microorganismo (núcleo de la gota), que se transporta con facilidad en el aire. La tuberculosis también puede ser producida por *M. tuberculosis bovis*, de relación estrecha con el anterior, que se adquiere a partir del consumo de leche no pasteurizada obtenida de vacas infectadas.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la evolución de la tuberculosis depende de la edad y de la competencia inmunitaria, así como de la carga total de microorganismos. Algunos pacientes sólo cursan con infección inactiva y asintomática, mientras que otros muestran un cuadro de enfermedad generalizada destructiva. Son muchas más las personas infectadas por *M. tuberculosis* que las que desarrollan la enfermedad clínica. Así pues, es necesario distinguir la infección de la tuberculosis activa. Hacer referencia a la **infección tuberculosa** implica que el microorganismo está multiplicándose en una persona, sea o no una enfermedad sintomática. La **tuberculosis activa** denota al subgrupo de infecciones tuberculosas que se manifiestan como una enfermedad sintomática destructiva.

La **tuberculosis primaria** se adquiere en el momento de la primera exposición al microorganismo y puede seguir un curso inactivo o bien uno agresivo (fig. 9-47). La **tuberculosis secundaria** se desarrolla mucho tiempo después de la primoinfección, casi siempre por reactivación de la infección primaria. También puede producirse por la exposición a microorganismos de origen exógeno, y casi siempre genera enfermedad activa.

### La tuberculosis primaria se produce en el momento de la primera exposición al bacilo de la tuberculosis

**FISIOPATOLOGÍA:** *M. tuberculosis* se deposita en los alvéolos tras ser inhalado, por lo general en los segmentos inferiores de los lóbulos inferior y medio, así como en los segmentos anteriores de los lóbulos superiores. Los macrófagos alveolares fagocitan el microorganismo, pero no son eliminados; los lípidos de la pared celular de *M. tuberculosis* al parecer bloquean la fusión de los fagosomas y los lisosomas y permiten al bacilo proliferar dentro de los macrófagos. Al tiempo que los bacilos se multiplican, los macrófagos degradan algunos antígenos y

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 425 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



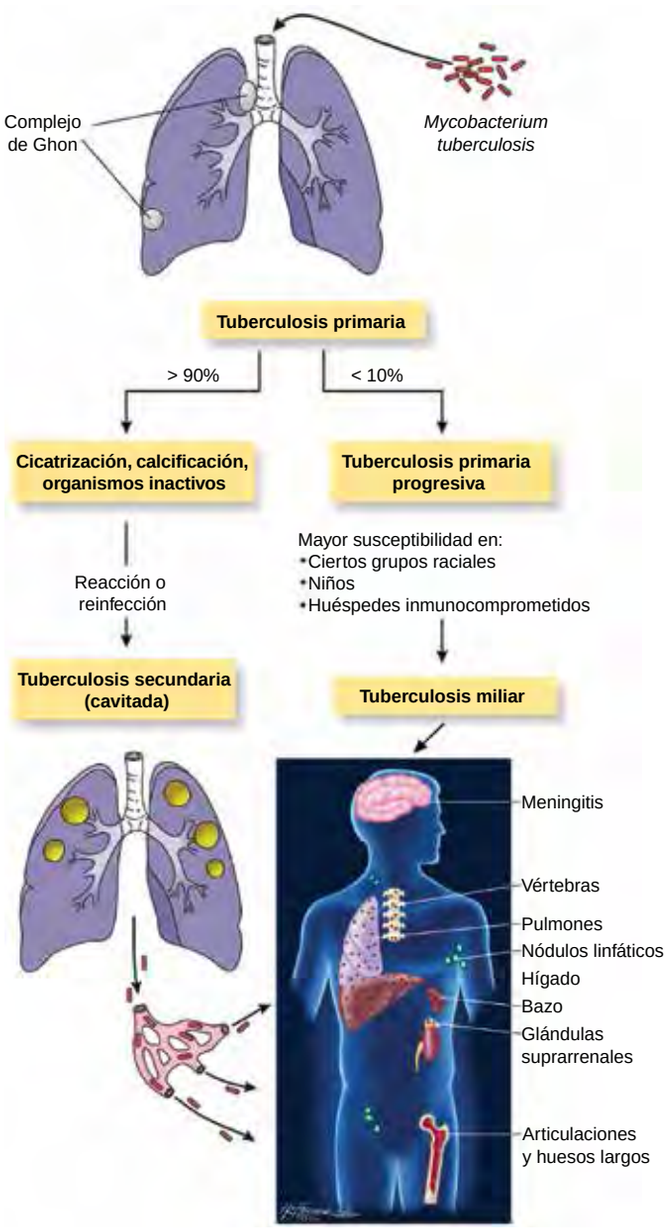



**FIGURA 9-47. Fases de la tuberculosis.** La tuberculosis **primaria** se presenta en una persona que carece de antecedente de contacto o de capacidad de respuesta inmunitaria. La tuberculosis **primaria progresiva** se desarrolla en al menos el 10 % de los adultos normales infectados, pero es más frecuente en niños y en pacientes inmunodeprimidos. La tuberculosis **secundaria** (cavitada) deriva de la reactivación de bacilos endógenos en estado de latencia o de una reinfección por bacilos exógenos. La tuberculosis **miliar** deriva de la diseminación de los bacilos tuberculosos, de manera que producen lesiones blanco-amarillentas diminutas numerosas (que se asemejan a las semillas del mijo) en órganos distantes.

los presentan a los linfocitos T. Algunos macrófagos transportan los microorganismos desde el pulmón hasta los nódulos linfáticos regionales (hiliares y mediastínicos), a partir de los cuales pueden diseminarse por el sistema circulatorio. Los bacilos siguen proliferando en el lugar primario en los pulmones y en otras estructuras, entre las que se encuentran los nódulos linfáticos, los riñones, las meninges, las placas epifisarias de los huesos largos y las vértebras y las regiones apicales de los pulmones.

Si bien los macrófagos que ingieren primero *M. tuberculosis* son incapaces de eliminarlo, desencadenan respuestas de hipersensibilidad e inmunidad celular, que finalmente contienen la infección. Los macrófagos infectados presentan los antígenos micobacterianos a los linfocitos T. Los clones de células T sensibilizadas proliferan, sintetizan interferón γ y activan los macrófagos, con lo que permiten el aumento de enzimas líticas dentro de ellos y potencian su capacidad para eliminar las micobacterias. Las enzimas líticas de estos macrófagos activados pueden dañar los tejidos del hospedador si se liberan.

El desarrollo de linfocitos activados habilitados para responder al antígeno de *M. tuberculosis* constituye la respuesta de hipersensibilidad al microorganismo. La emergencia de macrófagos activados capaces de ingerir y destruir los bacilos corresponde a la respuesta inmunitaria mediada por células. Estas respuestas combaten en conjunto los microorganismos, proceso que requiere 3-6 semanas para ponerse en marcha.

Si una persona infectada tiene competencia inmunitaria y la carga de microorganismos es baja, se establece una fuerte reacción granulomatosa. Los bacilos tuberculosos son ingeridos y eliminados por los macrófagos activados, rodeados por tejido fibroso y retenidos exitosamente. Cuando el número de microorganismos es elevado, la reacción de hipersensibilidad produce necrosis hística importante, que muestra una consistencia característica similar al queso (caseosa). Si bien puede ser producida por otros microorganismos, la necrosis caseosa guarda una relación tan estrecha con *M. tuberculosis* que su descubrimiento en el tejido debe motivar la sospecha de esta enfermedad.

En sujetos con inmadurez o inhibición del sistema inmunitario (niños pequeños o pacientes inmunodeprimidos), los granulomas se forman deficientemente o no aparecen y la infección puede avanzar en el lugar pulmonar primario, en los nódulos linfáticos regionales o en distintos puntos de diseminación. Este proceso da origen a la **tuberculosis primaria progresiva.**

**PATOLOGÍA:** la lesión pulmonar en la tuberculosis primaria se conoce como un **nódulo de Ghon.** Se ubica en la región subpleural de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores o en los segmentos inferiores de los lóbulos superiores. Al principio es un área de consolidación inflamatoria pequeña y mal definida, que drena luego hacia los nódulos linfáticos del hilio. A la combinación de un nódulo de Ghon periférico y los nódulos linfáticos mediastínicos o hiliares afectados se le denomina **complejo de Ghon.**

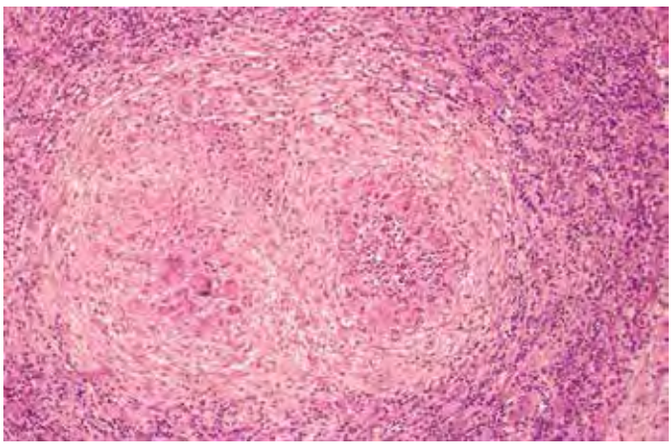


**FIGURA 9-48. Tuberculosis primaria.** Microfotografía de un nódulo linfático hiliar que muestra un granuloma tuberculoso con necrosis caseosa central.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 426 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





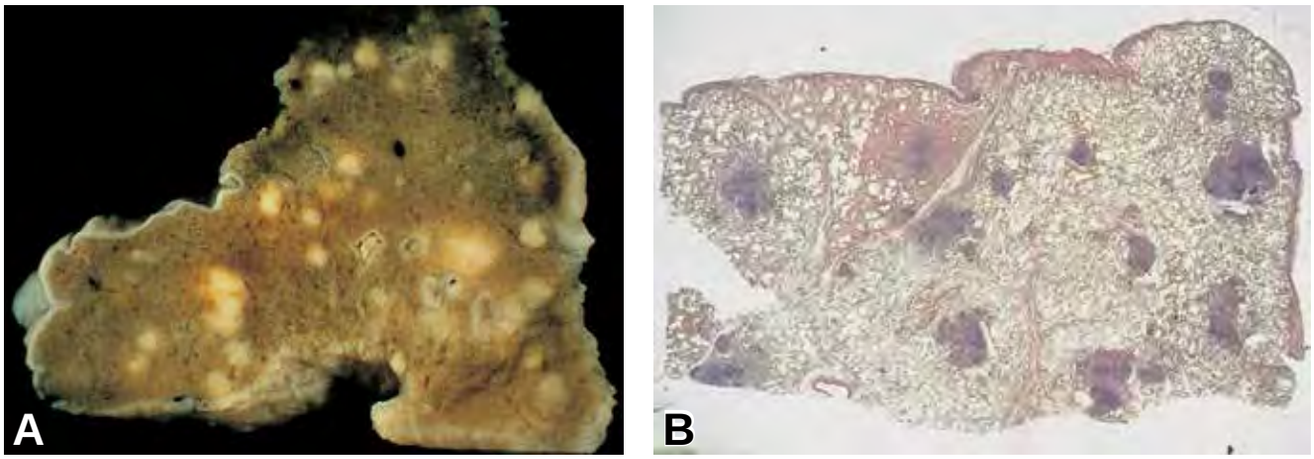



**FIGURA 9-49. Tuberculosis miliar. A.** La superficie de corte del pulmón revela nódulos blancos uniformes numerosos. **B.** Una microfotografía de baja resolución revela focos numerosos de inflamación granulomatosa.

En el análisis microscópico, la lesión clásica de la tuberculosis es un granuloma caseoso (fig. 9-48), que tiene un núcleo semisólido suave, rodeado por macrófagos epitelioides, células gigantes de Langhans, linfocitos y tejido fibroso periférico. Si el huésped presenta inmunodepresión, los granulomas que genera *M. tuberculosis* pueden mostrar una organización menor y consistir tan sólo en cúmulos de macrófagos que carecen de la arquitectura del granuloma clásico o de las células gigantes de Langhans.

***En más del 90% de los adultos normales la infección por tuberculosis es autolimitada.*** En los dos pulmones y los nódulos linfáticos el complejo de Ghon se resuelve y sufre disminución de tamaño, cicatrización fibrosa y calcificación, siendo esta última visible por medios radiológicos. Es posible que un número bajo de microorganismos conserve la viabilidad durante varios años. Más tarde, si los mecanismos inmunitarios se debilitan o fallan, los bacilos en estado de latencia pueden proliferar y diseminarse, para causar un cuadro grave de tuberculosis secundaria.

En la **tuberculosis primaria progresiva** la respuesta inmunitaria del huésped es incapaz de controlar los bacilos tuberculosos. Esto se produce en menos del 10% de los adultos normales, pero es frecuente en niños menores de 5 años y en pacientes con inhibición o defectos de la inmunidad. El nódulo de Ghon se agranda, e incluso puede erosionarse hacia el árbol bronquial. Los nódulos linfáticos hiliares y mediastínicos afectados también aumentan de tamaño, para comprimir en ocasiones los bronquios y causar atelectasia en la región pulmonar distal; el hundimiento del lóbulo medio **(síndrome del lóbulo medio)** es una consecuencia frecuente de esta compresión. En algunos casos, los nódulos linfáticos infectados se erosionan hacia el interior de las vías respiratorias y permiten la diseminación de los microorganismos hacia ambos pulmones.

La **tuberculosis miliar** tiene lugar cuando la infección se disemina y origina lesiones nodulares amarillas, pequeñas y numerosas en distintos órganos (fig. 9-49). El término «miliar» hace referencia a la similitud en estas lesiones con las semillas de mijo. Pulmones, nódulos linfáticos, riñones, glándulas suprarrenales, médula ósea, bazo e hígado son ubicaciones frecuentes de las lesiones miliares. La enfermedad progresiva puede afectar a las meninges y generar meningitis tuberculosa.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayor parte de las personas contienen de manera exitosa la infección primaria y la tuberculosis primaria suele ser asintomática. En quienes desarrollan enfermedad primaria progresiva los síntomas suelen ser graduales e inespecíficos, con fiebre, pérdida de peso, fatiga y sudación nocturna. En ocasiones, el inicio de los síntomas es abrupto, con fiebre, dolor y derrame pleurales y linfadenitis. La tos y la hemoptisis sólo se desarrollan cuando la enfermedad pulmonar activa está bien establecida. En la tuberculosis miliar los síntomas varían según los órganos afectados y tienden a producirse en una fase tardía de la evolución de la enfermedad.

### La tuberculosis secundaria (cavitaria) sigue a una infección previamente contenida

Las micobacterias en la tuberculosis secundaria pueden ser microorganismos que habían permanecido en estado latente y derivan de granulomas antiguos (que suele ser el caso) o bacilos de adquisición reciente. Distintas situaciones, como cáncer, quimioterapia antineoplásica, terapia inmunodepresora, SIDA y edad avanzada, predisponen a la reactivación del *M. tuberculosis* de origen endógeno, que permanecía en estado de latencia. La tuberculosis secundaria puede desarrollarse incluso décadas después de la primoinfección.

**PATOLOGÍA:** cualquier estructura puede verse afectada, aunque los pulmones son con mucho la ubicación más frecuente de la tuberculosis secundaria. En los pulmones, la tuberculosis secundaria suele comenzar en los segmentos apicales posteriores de los lóbulos superiores, donde los microorganismos se siembran con frecuencia durante la

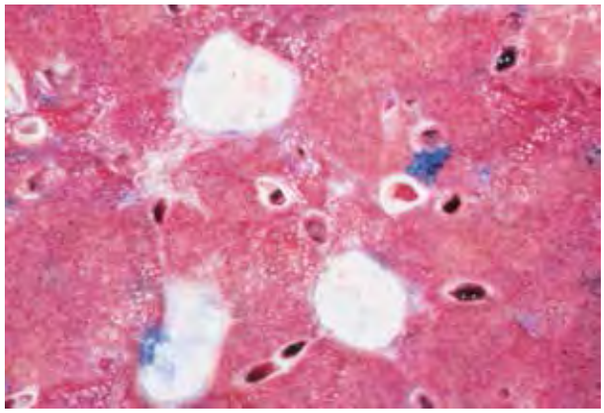


**FIGURA 9-50. Tuberculosis pulmonar secundaria.** Corte transversal del pulmón que revela varias cavidades tuberculosas llenas de material necrótico caseoso.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 427 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



primoinfección. En ese punto, los linfocitos proliferan e inducen una respuesta inflamatoria, que genera una consolidación localizada. ***Las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T que se desencadenan a continuación contra los antígenos micobacterianos ya conocidos, originan necrosis hística y formación de cavidades tuberculosas*** (fig. 9-50). Las cavidades apicales son lugares óptimos para la multiplicación de *M. tuberculosis*, y en este ambiente se producen grandes cantidades de microorganismos. Las cavidades suelen tener 2-4 cm de diámetro en el momento de su detección clínica, pero pueden exceder los 10 cm. Contienen material necrótico con gran cantidad de micobacterias y están rodeadas por una respuesta granulomatosa.

Las lesiones pulmonares en la tuberculosis secundaria pueden complicarse por ciertos fenómenos:

- Cicatrización y calcificación.
- Diseminación a otras regiones.
- Fibrosis pleural y adherencias.
- Rotura de la lesión caseosa, con diseminación de los bacilos hacia la cavidad pleural.
- Erosión bronquial, con diseminación hacia bronquíolos, bronquios y tráquea.
- Implantación de los bacilos en la laringe, lo que desencadena disfonía y dolor durante la deglución.

Los bacilos tuberculosos también pueden distribuirse por todo el organismo por medio del sistema linfático y el torrente sanguíneo y causar tuberculosis miliar.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** tos (que podría atribuirse erróneamente al tabaquismo o a algún resfriado), febrícula, malestar general, fatiga, anorexia, pérdida de peso y con frecuencia sudación nocturna son las manifestaciones habituales. El proceso de cavitación podría ir acompañado de hemoptisis, en ocasiones con gravedad suficiente para causar exanguinación. Las radiografías torácicas que revelan cavidades unilaterales o bilaterales en los ápices sugieren el diagnóstico de tuberculosis secundaria. Si la enfermedad es diseminada, los signos y los síntomas corresponden a los órganos involucrados específicos.

La tuberculosis secundaria que no recibe tratamiento es una enfermedad que causa deterioro progresivo y por último la muerte, y en alguna época la tuberculosis cavitada crónica fue la causa más frecuente de amiloidosis secundaria. La tuberculosis se trata en la actualidad con ciclos prolongados de antibióticos antituberculosis, como isoniazida, pirazinamida, rifampicina y etambutol. En fecha reciente surgieron cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a estos antibióticos, por lo general como consecuencia del seguimiento deficiente al régimen terapéutico completo.

## LEPRA

La lepra (enfermedad de Hansen) es un proceso destructivo crónico de evolución lenta, que afecta a los nervios periféricos, la piel y las membranas mucosas, causado por *Mycobacterium leprae*. Este agente es un bacilo delgado, con ligera positividad a la tinción ácido-alcohol resistente, que no puede desarrollarse en medios artificiales o en cultivos celulares.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la lepra es una de las enfermedades más antiguas que se reconocen en el humano. Los leprosos eran aislados de la comunidad según el Antiguo Testamento. Durante siglos, la lepra tuvo una distribución amplia en Europa, incluida Inglaterra. En 1873, Hansen identificó por vez primera el agente causal (por ello, la lepra también se conoce como enfermedad de Hansen).

Los bacilos de la lepra se multiplican en animales de laboratorio, en regiones que se mantienen a temperaturas inferiores a las de los órganos internos, como los cojinetes plantares en los ratones y los lóbulos auriculares en los hámsters, las ratas y otros roedores. La lepra de origen natural se identifica en armadillos en Luisiana y en Texas. Los bacilos de la lepra se han transmitido con fines experimentales a los armadillos, cuya susceptibilidad se relaciona, por lo menos en parte, con su temperatura corporal baja (32-35 °C).

La lepra se transmite de una persona a otra, después de años de contacto íntimo. *M. leprae* se identifica en las secreciones nasales o en las lesiones ulceradas de los individuos infectados. El mecanismo de infección se desconoce, pero implica la inoculación de los bacilos en las vías respiratorias o en las heridas abiertas. En la actualidad la lepra es infrecuente en los países desarrollados, pero existen 15 millones de personas infectadas en todo el mundo, en especial en regiones tropicales como India, Papúa Nueva Guinea, el Sureste asiático y la zona tropical de África. Cada año se diagnostican menos de 400 casos en EE.UU., casi todos en inmigrantes provenientes de regiones endémicas. En total, hay unas 6 500 personas con lepra en EE.UU., de estas, 3 300 requieren tratamiento activo.

**FISIOPATOLOGÍA:** *M. leprae* se multiplica de manera óptima en temperaturas inferiores a la corporal normal del humano y las lesiones tienden a desarrollarse en las zonas más frías del organismo (p. ej., manos y cara). La lepra muestra una diversidad impactante de características clínicas y patológicas. Las lesiones varían desde las máculas pequeñas insignificantes y autolimitadas de la lepra tuberculoide, hasta las lesiones difusas, que causan desfiguración y en ocasiones la muerte de la lepra lepromatosa (fig. 9-51). Esta variación extrema de la presentación de la enfermedad quizá derive de diferencias en la reactividad inmunitaria.

Casi todos los individuos (95 %) cuentan con inmunidad natural contra *M. leprae* y no se infectan pese a la exposición íntima y prolongada. Las personas susceptibles (5 %) muestran una variación amplia de función inmunitaria, desde la anergia hasta la hiperergia, y podrían desarrollar infección sintomática. En un extremo del espectro, los pacientes con anergia presentan resistencia mínima o nula y desarrollan **lepra lepromatosa,** en tanto los pacientes hiperérgicos con resistencia intensa contraen **lepra tuberculoide.** La mayor parte de los pacientes, que se ubican entre estos dos extremos, desarrollan **lepra limítrofe.**

***LEPRA TUBERCULOIDE:*** se caracteriza por una sola lesión o lesiones muy escasas en la piel, por lo general en cara, extremidades o tronco. En el análisis microscópico las lesiones revelan la existencia de granulomas dérmicos circunscritos y bien formados, con macrófagos epitelioides, células gigantes de Langhans y linfocitos. Las fibras nerviosas muestran casi de forma invariable edema e infiltración linfocítica. La destrucción de las ramas nerviosas dérmicas pequeñas explica el déficit sensitivo que se relaciona con la lepra tuberculoide. Los bacilos son escasos y muchas veces no pueden identificarse con la tinción ácido-alcohol resistente. El término «lepra tuberculoide» se impuso porque los granulomas recuerdan vagamente a los de la tuberculosis. Sin embargo, los granulomas de la lepra carecen de material caseoso. Las lesiones de la lepra tuberculoide producen desfiguración mínima y no son infecciosas.

***LEPRA LEPROMATOSA*:** esta variante presenta lesiones múltiples similares a tumores en la piel, los ojos, los testículos, los nervios, los nódulos linfáticos y el bazo. Infiltrados nodulares o difusos de macrófagos espumosos contienen miríadas de bacilos (fig. 9-52). La epidermis se estira y adelgaza sobre los nódulos y bajo ella existe una «zona clara» delgada de dermis íntegra. Más que destruir al bacilo, los macrófagos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 428 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





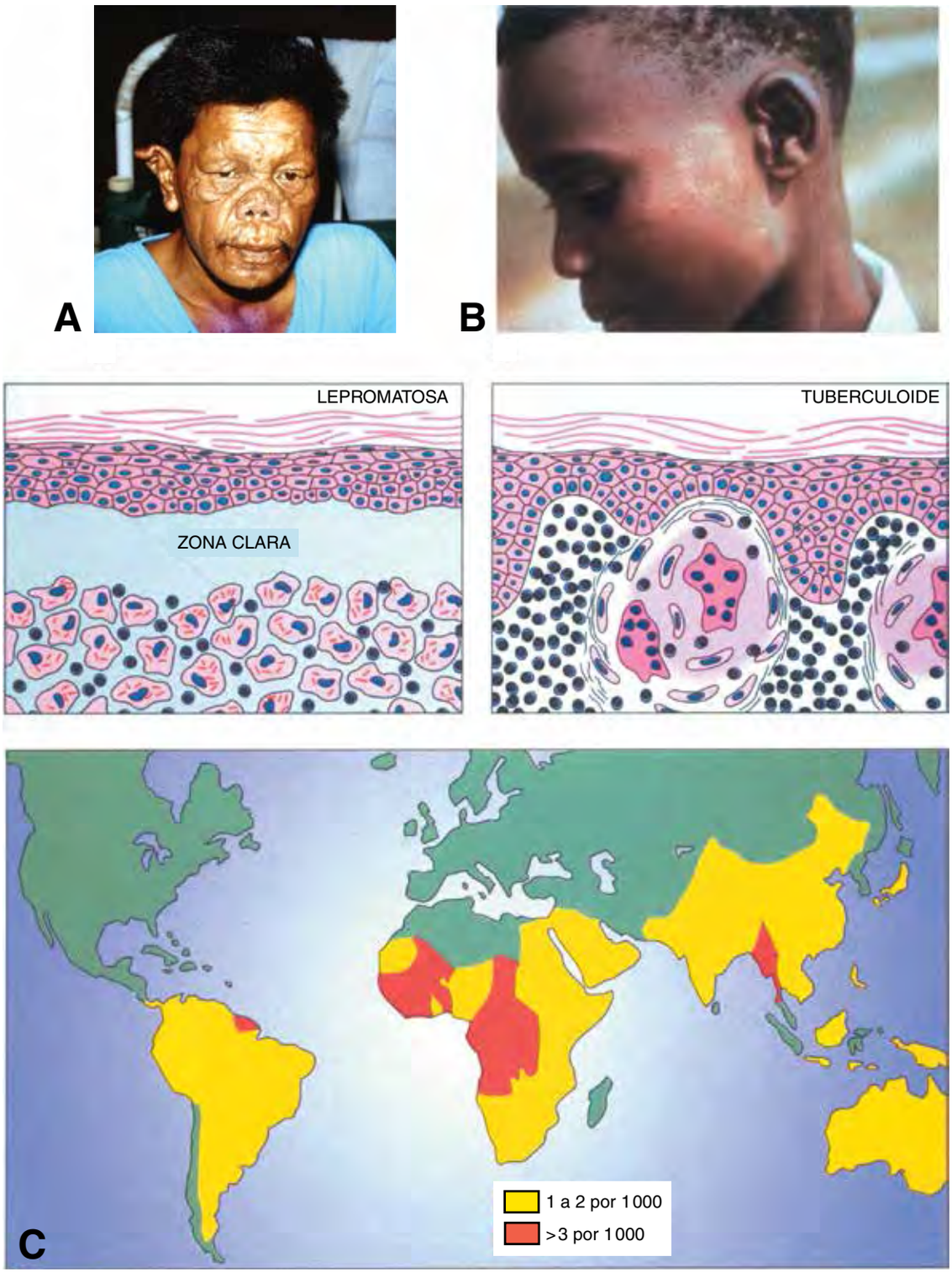



**FIGURA 9-51. A. Lepra lepromatosa.** *(Arriba)* Se aprecia afectación difusa, con facies leonina, pérdida de las cejas y las pestañas y distorsión nodular, en particular de la cara, los lóbulos auriculares, los antebrazos y las manos —las regiones expuestas *(frías)* del cuerpo . *(Abajo)* Lesiones nodulares cutáneas de la lepra lepromatosa avanzada. El aumento de volumen aplana la epidermis (pérdida de las crestas epidérmicas). Una «zona clara» característica de dermis conservada separa la epidermis de cúmulos de macrófagos similares a tumores, cada uno de los cuales contiene bacilos numerosos *(Mycobacterium leprae).* **B.** *(Arriba)* **Lepra tuberculoide** en la mejilla, que se aprecia como una mácula hipopigmentada con un borde infiltrado elevado. La región central puede mostrar hipoestesia o anestesia. *(Abajo)* Lesión cutánea macular de la lepra tuberculoide. La piel del borde «infiltrado» elevado de la placa contiene pequeños granulomas que se extienden hasta la capa basal de la epidermis (sin que exista una zona clara). Los granulomas se componen de células epitelioides y células gigantes del Langhans y se asocian con linfocitos y células plasmáticas. Los bacilos lepromatosos son escasos. **C. Distribución geográfica de la lepra.** La enfermedad alcanza su prevalencia más alta en las regiones tropicales de África, Asia y Latinoamérica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 429 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



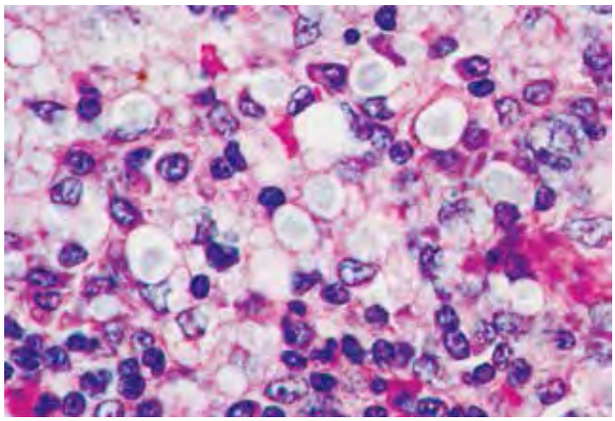


**FIGURA 9-52. Lepra lepromatosa.** Corte de piel que muestra una masa similar a un tumor formada por macrófagos espumosos. Las masas apenas discernibles en el interior de los macrófagos vacuolados corresponden a bacilos de lepra numerosos.

parecen actuar como incubadoras microscópicas. Cuando se someten a tinciones de ácido-alcohol, los microorganismos numerosos dentro de los macrófagos espumosos se aprecian como cúmulos de material ácido-alcohol resistente, denominados globos. Los infiltrados dérmicos se expanden con lentitud hasta distorsionar y desfigurar la cara, los oídos y las vías respiratorias superiores y destruir los ojos, las cejas y pestañas, los nervios y los testículos. Las lesiones cutáneas nodulares de la lepra lepromatosa pueden ulcerarse. Son frecuentes las manos en garra, los dedos en martillo, la nariz en silla de montar y los pabellones auriculares colgantes. Las lesiones nodulares de la cara pueden coalescer y dar origen a un aspecto leonino («facies leonina»). La afectación de las vías respiratorias superiores desencadena una rinorrea crónica y provoca la modificación de la voz. La infección de los ojos puede causar amaurosis.

## COMPLEJO *MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE*

*Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare* son especies similares que producen enfermedades idénticas, y se agrupan en el complejo *M. avium-intracellulare* (CMAI) o tan sólo MAI. El MAI causa dos tipos de enfermedad: *1)* una neumopatía granulomatosa de evolución lenta e infrecuente, en personas inmunocompetentes, y *2)* una enfermedad sistémica progresiva en individuos con SIDA. ***La infección por MAI es la más frecuente entre las afecciones oportunistas en los pacientes con SIDA en EE.UU.***

El MAI se encuentra en el suelo, el agua y los productos alimentarios en todo el mundo. Es posible que el humano lo adquiera del ambiente mediante la inhalación de aerosoles que derivan de fuentes de agua infectadas. La colonización por estos microorganismos es frecuente. Hasta el 70% de la población muestra capacidad de respuesta inmunitaria contra el MAI, lo que revela una exposición previa.

### La enfermedad granulomatosa por MAI afecta a algunas personas inmunocompetentes

Casi todas las personas inmunocompetentes con neumopatía granulomatosa por MAI son de edad avanzada (50-70 años) y muchas cuentan con neumopatía previa. ***Desde la perspectiva clínica y patológica, la enfermedad por MAI se parece a la tuberculosis, aunque evoluciona con mucha mayor lentitud. Provoca la formación de nódulos pulmonares y cavidades, así como de granulomas caseosos.***

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las afecciones subyacentes que predisponen con más frecuencia a la infección pulmonar por MAI son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la tuberculosis tratada, las neumoconiosis y las bronquiectasias. La tos es un síntoma frecuente, aunque no se contemplan otros síntomas que caracterizan la tuberculosis. La neumopatía por MAI es indolora y sólo muestra evolución lenta, lo que hace que la función pulmonar disminuya gradualmente en el transcurso de años o décadas. El microorganismo es bastante resistente a los antituberculosos de primera línea, y es frecuente que las terapias combinadas generen respuestas inadecuadas.

### *Mycobacterium avium-intracellulare* causa una infección diseminada en el SIDA

Un tercio de los individuos con SIDA en EE.UU. desarrollan infección franca por MAI y hasta la mitad presentan pruebas de infección en el momento de la autopsia.

**FISIOPATOLOGÍA:** en pacientes con SIDA la depresión progresiva de linfocitos T colaboradores inhabilita las respuestas inmunitarias que normalmente impiden la enfermedad por MAI. Si bien los macrófagos fagocitan los microorganismos, no pueden eliminarlos. Los bacilos se multiplican, llenan las células y se diseminan primero hacia otros macrófagos y luego por todo el organismo, por medio del sistema linfático y la circulación sanguínea.

**PATOLOGÍA:** los macrófagos infectados se identifican en muchos órganos. La proliferación de los microorganismos conduce al reclutamiento de macrófagos adicionales, lo que origina lesiones nodulares que se expanden y varían desde los granulomas epitelioides estructurados que contienen microorganismos escasos hasta los cúmulos laxos de macrófagos espumosos repletos de bacilos ácido-alcohol resistentes (fig. 9-53). Finalmente, los tejidos normales de los nódulos linfáticos, el bazo y la médula ósea podrían ser reemplazados casi por completo por cúmulos de macrófagos y las lesiones en el intestino podrían erosionarse hacia la luz.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas generales tempranos de la enfermedad por MAI en el SIDA se parecen a los de la tuberculosis: fiebre, su-

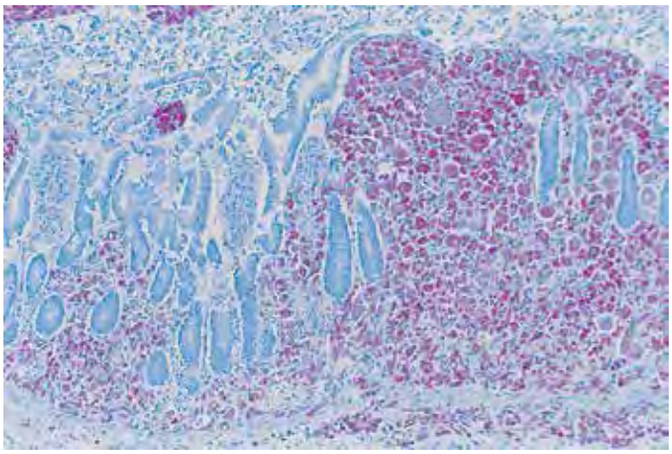


**FIGURA 9-53. *Mycobacterium avium-intracellulare.*** Corte de intestino delgado de un paciente con SIDA, que revela la presencia de macrófagos numerosos saturados con bacilos ácido-alcohol resistentes que se ubican en la lámina propia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 430 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





dación nocturna, fatiga y pérdida de peso. La afectación progresiva del intestino delgado desencadena malabsorción y diarrea, muchas veces con dolor abdominal. La afectación pulmonar es frecuente, pero no suele causar síntomas. Las combinaciones de cinco o más antibióticos distintos, entre otros claritromicina, podrían controlar, aunque más difícilmente curar, la infección diseminada por MAI en los pacientes con SIDA.

## MICOBACTERIAS ATÍPICAS

Existen varias especies más de micobacterias de origen ambiental que causan enfermedad en el humano en ocasiones. Estos microorganismos también están en las superficies de agua, en el polvo y en la suciedad, y las personas se contagian mediante inhalación, inoculación o ingestión de material ambiental.

Estas bacterias, entre las que se encuentra el MAI, se agrupan con frecuencia bajo el rubro «micobacterias atípicas» (en contraste con *M. tuberculosis,* que se considera la micobacteria «típica»). Las micobacterias atípicas tienen diversidad biológica y las enfermedades infrecuentes que causan en el humano difieren en cuanto a las circunstancias de contagio, la patología, las presentaciones clínicas y los tratamientos. Las características de estas afecciones se comparan en la tabla 9-8.

- ***Mycobacterium kansasii*** produce una neumopatía granulomatosa crónica de evolución lenta en individuos mayores de 50 años, semejante a la que causa el MAI en personas inmunocompetentes.
- ***Mycobacterium scrofulaceum,*** un habitante común de la tierra, genera una linfadenitis cervical granulomatosa supurativa en niños pequeños (1-5 años). La infección afecta a los nódulos linfáticos submandibulares y quizá derive de la inoculación o la ingestión de los microorganismos por los niños que juegan en la tierra. La enfermedad es localizada y la escisión quirúrgica de los nódulos linfáticos afectados tiene efecto curativo.
- ***Mycobacterium marinum,*** que se identifica con frecuencia en superficies subacuáticas, causa una lesión cutánea nodular localizada («granuloma de las albercas [o de las piscinas]»), que en ocasiones coincide con afectación linfática. La infección se transmite mediante la inoculación traumática, como a través de una abrasión del codo por golpear la escalera de una alberca o al pincharse el dedo con una espina de pescado. Las reacciones hísticas pueden ser piógenas o granulomatosas.
- ***Mycobacterium ulcerans*** causa una dermatopatía ulcerosa grave, que se observa en Australia, África y Papúa Nueva Guinea. La infección se manifiesta por una úlcera solitaria socavada y profunda que abarca la piel y el tejido subcutáneo de las extremidades.
- ***Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium fortuitum*** son microorganismos con relación estrecha, que tienen distribución amplia en el ambiente. La infección se relaciona con la inoculación traumática o yatrógena de material contaminado con microorganismos. Aparecen abscesos fluctuantes indoloros en el lugar de la inoculación, que se ulceran y gradualmente muestran cicatrización espontánea. La reacción histica puede ser piógena o granulomatosa.

# Infecciones micóticas

Entre los más de 100 000 hongos conocidos, sólo algunos causan enfermedad en el humano. Entre estos, la mayor parte son «oportunistas»: sólo infectan a individuos con alteración de los mecanismos inmunitarios. ***Así, la administración de corticoesteroides, la terapia antineoplásica y las deficiencias congénitas o adquiridas de linfocitos T predisponen a las infecciones micóticas.***

Los hongos son las bacterias más grandes y complejas. Su tamaño varía de 2-100 µm y son eucariotas. Así pues, poseen membranas nucleares y orgánulos citoplasmáticos, como mitocondrias y retículo endoplasmático.En función de su morfología, existen dos tipos básicos de hongos: levaduras y mohos.

- Las **levaduras** son hongos unicelulares. Se trata de células redondas u ovaladas que se reproducen mediante gemación, proceso por el cual los microorganismos hijos se desprenden

**TABLA 9-8**
**INFECCIONES POR MICOBACTERIAS ATÍPICAS**

| Microorganismo | Enfermedad | Grupos etáreos afectados | Patología | Fuente | Distribución |
|---|---|---|---|---|---|
| *Mycobacterium kansasii* | Neumopatía granulomatosa crónica (similar a la que produce *Mycobacterium avium-intracellulare)* | 50-70 | Inflamación granulomatosa | Microorganismos inhalados a partir del suelo, el polvo o el agua | Mundial |
| *Mycobacterium scrofulaceum* | Linfadenitis cervical | 1-5 | Inflamación granulomatosa | Quizá por ingestión de  o el polvo de microorganismos del suelo | Mundial |
| *Mycobacterium marinum* | Lesiones cutáneas localizadas | Todos | Inflamación granulomatosa | Inoculación directa de microorganismos a partir de peces o superficies subacuáticas (natación en piscinas, tanques de peces) | Mundial |
| *Mycobacterium ulcerans* | Ulceración grande, única y grave que afecta la piel y el tejido subcutáneo | Por lo general, 5-25 | Necrosis coagulativa | Probable inoculación de microorganismos ambientales | Australia, África |
| *Mycobacterium fortuitum* y *chelonae* | Infecciones relacionadas con inoculaciones traumáticas o yatrógenas | Todos | Inflamación piógena | Inoculación de microorganismos ambientales | Mundial |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 431 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



de la madre. Algunas levaduras producen gemaciones que no se desprenden, y que en vez de esto forman **seudohifas** (es decir, cadenas elongadas de levaduras con un aspecto similar a las hifas).

- Los **mohos** son colonias micóticas filamentosas multicelulares que tienen ramificaciones tubulares, o **hifas**, de 2-10 µm de diámetro. La masa enredada de hifas del moho constituye lo que se denomina **micelio**. Algunas hifas se separan por medio de tabiques que se ubican a intervalos regulares; otras carecen de tabicación.
- Los **hongos dimorfos** pueden crecer como levaduras o mohos, lo que depende de las condiciones ambientales.

La mayor parte de los hongos pueden identificarse en los cortes hísticos que se tiñen con hematoxilina y eosina. La tinción de ácido peryódico de Schiff y la de metenamina argéntica de Gomori resaltan las paredes celulares micóticas y se utilizan con frecuencia para detectar la infección de este tipo en los tejidos.

## NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

**Pneumocystis jiroveci (*antes* P. carinii)** ***causa una neumonía progresiva y muchas veces mortal en individuos con trastornos de la inmunidad celular, y se observa con frecuencia como patógeno oportunista en el SIDA.*** El microorganismo se reclasificó en fecha reciente en el grupo de los hongos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** *P. jiroveci* tiene distribución mundial. Puesto que el 75% de la población tiene anticuerpos contra el microorganismo al alcanzar la edad de 5 años, es probable que su inhalación sea común. Si la inmunidad celular se encuentra íntegra, la infección se contiene con rapidez sin causar síntomas.

En las décadas de 1960 y 1970, se comunicaban cada año entre 100 y 200 casos de enfermedad activa por *Pneumocystis* en EE.UU., en particular en personas con neoplasias hematológicas, receptores de trasplante o individuos sometidos a terapia con corticoesteroides o de tipo citotóxico. *Pneumocystis* se convirtió en un patógeno frecuente en el contexto de la pandemia de SIDA: antes del surgimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (v. cap. 4), el 80% de los individuos con SIDA desarrollaban neumonía por *Pneumocystis*.

**FISIOPATOLOGÍA:** *P. jiroveci* se reproduce al asociarse con las células del recubrimiento alveolar tipo 1 y la enfermedad activa se limita a los pulmones. La infección comienza con la adhesión de los trofozoítos de *Pneumocystis* a las células del recubrimiento alveolar. Los trofozoítos se alimentan de las células huésped, crecen y se transforman en su variante quística, que contiene los microorganismos hijos. Los quistes se rompen para liberar trofozoítos nuevos, que se adhieren a otras células del recubrimiento alveolar. Si el sistema inmunitario del huésped o los antibióticos no limitan el proceso, los alvéolos infectados quedan finalmente ocupados por microorganismos y líquido proteináceo. La ocupación progresiva de los alvéolos impide el intercambio gaseoso adecuado y el paciente desarrolla asfixia paulatina.

Se asume, mas no está comprobado, que la mayor parte de los casos de enfermedad por *Pneumocystis* deriva de una infección endógena latente. Los brotes de neumonía por *Pneumocystis* también se producen en lactantes con desnutrición grave (y, por ende, inmunodeprimidos) en guarderías; se piensa que estos casos representan infecciones primarias.

**PATOLOGÍA:** *P. jiroveci* produce consolidación progresiva de los pulmones. El análisis microscópico revela que los alvéolos contienen material eosinófilo espumoso, compuesto de macrófagos alveolares y quistes, así como trofozoítos de *P. jiroveci* (fig. 9-54). Existen membranas hialinas y los neumocitos tipo 2 son prominentes. En los neonatos los tabiques alveolares se engrosan por la infiltración de células linfoides y macrófagos. Las células plasmáticas prominentes en la enfermedad infantil condujeron al uso del concepto «neumonía de células plasmáticas», ahora obsoleto.

Las distintas formas de *P. jiroveci* pueden identificarse con más precisión con las tinciones de metenamina argéntica. La forma quística mide alrededor de 60 µm de diámetro (fig. 9-54 B); los trofozoítos extracelulares y las formas intraquísticas se observan como células de configuración irregular, con 1-3 µm de diámetro, con núcleo puntiforme de tono violeta cuando se utiliza la tinción de Giemsa.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la neumonía por *P. jiroveci* se manifiesta por fiebre y disnea progresiva, que con frecuencia se exacerba con el ejercicio y se acompaña de tos seca. La disnea puede ser pequeña al principio y se intensifica con lentitud en el transcurso de varias semanas. Las radiografías de tórax revelan un proceso pulmonar difuso. Para el diagnóstico es necesario obtener material alveolar (mediante broncoscopia, lavado endobronquial o inducción de la expectoración) para someterlo a tinción. La enfermedad es mortal si no recibe tratamiento. La terapia consiste en la administración de trimetoprima-sulfametoxazol o pentamidina.

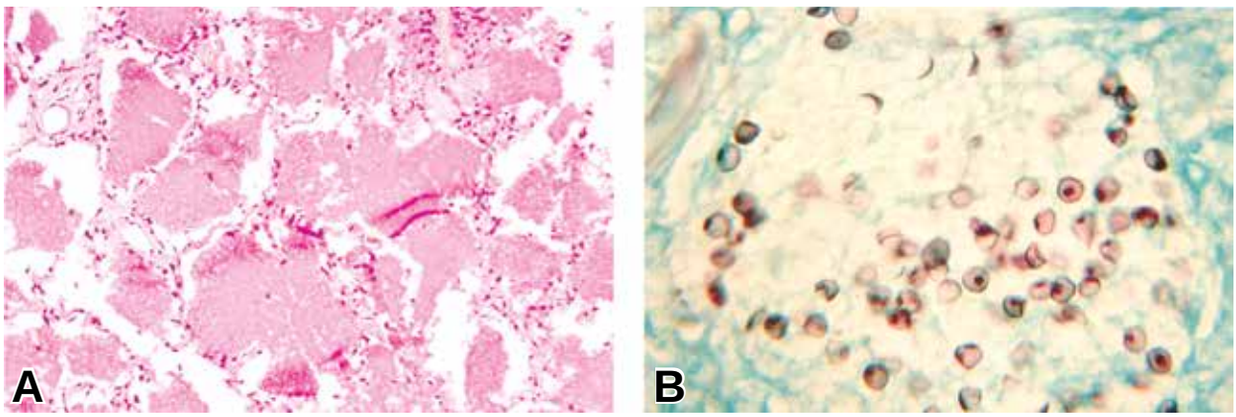



**FIGURA 9-54. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. A.** Los alvéolos contienen material eosinófilo espumoso que se compone de macrófagos alveolares, así como de quistes y trofozoítos de *P. jiroveci*. **B.** Tinción argéntica que revela los microorganismos en forma de luna creciente, que se encuentran colapsados y degenerados. Algunos cuentan con una mancha puntiforme oscura característica en sus paredes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 432 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





## *CANDIDA*

El género *Candida,* compuesto por 20 especies de levaduras, incluye los patógenos oportunistas más frecuentes. Muchas especies de *Candida* son parte de la flora endógena del humano. Sin embargo, son capaces de producir enfermedad cuando se ven afectadas las defensas del huésped. Si bien las distintas variantes de candidiasis difieren en cuanto a gravedad clínica, en su mayoría son afecciones localizadas superficiales, que se restringen a un área mucocutánea específica, e incluyen:

- **Intertrigo:** infección de superficies cutáneas en oposición.
- **Paroniquia:** infección del lecho ungueal.
- **Dermatitis del pañal.**
- **Vulvovaginitis.**
- **Muguet o candidiasis oral:** infección oral.
- **Esofagitis.**

***Las infecciones por* Candida *en los tejidos profundos son mucho menos habituales que las superficiales, aunque pueden poner en riesgo la vida.*** Las estructuras profundas afectadas con más frecuencia son el cerebro, el ojo, el riñón y el corazón. Las infecciones más profundas, con sepsis por *Candida* y candidiasis diseminada, se producen sólo en personas inmunodeprimidas y a menudo son mortales.

La mayoría de las infecciones por *Candida* derivan de la flora endógena. *C. albicans* reside en pequeñas cantidades en la bucofaringe, el tubo digestivo y la vagina y es el patógeno más frecuente del género, responsable de más del 95% de estas infecciones.

**TABLA 9-9**
**INFECCIONES POR *CANDIDA***

| Enfermedad | Condiciones predisponentes |
|---|---|
| **Infecciones superficiales** | |
| Intertrigo (superficies cutáneas en aposición) | Maceración |
| Paroniquia (lechos ungueales) | Maceración |
| Dermatitis del pañal | Maceración |
| Vulvovaginitis | Modificación de la flora normal |
| Algodoncillo (moniliasis oral) | Compromiso de la inmunidad mediada por células |
| Esofagitis | Compromiso de la inmunidad mediada por células |
| **Infecciones profundas** | |
| Infecciones de vías urinarias | Sondas urinarias a permanencia |
| Sepsis e infección diseminada | Neutropenia, catéteres intravasculares a permanencia y modificación de la flora |

**FISIOPATOLOGÍA:** las barreras mecánicas, las células inflamatorias, la inmunidad humoral y la mediada por células obligan a *Candida* a ocupar lugares superficiales no estériles. A su vez, la flora bacteriana suele limitar la cantidad de microorganismos micóticos. Las bacterias *1)* bloquean la unión de la *Candida* a las células epiteliales; *2)* compiten con ella por los nutrientes, y *3)* impiden la conversión del hongo en sus variantes con capacidad para invadir los tejidos. Cuando cualquiera de las defensas mencionadas se ve afectada, se posibilitan las infecciones por *Candida* (tabla 9-9). ***La administración de antibióticos elimina la flora bacteriana competente y es el factor precipitante más común de la candidiasis.*** Bajo condiciones de desarrollo sin oposición, la levadura se transforma en su variante invasora (hifas o seudohifas), invade los tejidos superficiales e induce una respuesta inflamatoria o inmunitaria.

Si bien *Candida* habita en las superficies cutáneas, no produce dermatopatía sin que exista alguna lesión cutánea predisponente. El factor más común de este tipo es la maceración o el reblandecimiento y la destrucción de la piel. Las áreas que se mantienen calientes y húmedas, como las regiones ubicadas entre los dedos de las manos y los pies, las de los pliegues cutáneos y las cubiertas por pañales, tienden a la maceración y al desarrollo de enfermedad superficial por *Candida.*

La incidencia de candidiasis invasora va en aumento. La administración frecuente de antibióticos potentes de amplio espectro elimina las bacterias que de otra manera limitarían la colonización por *Candida.* El uso amplio de instrumentos médicos, como catéteres intravasculares, equipos para monitorización y sondas endotraqueales y urinarias, permite el acceso a lugares estériles. El SIDA y las neutropenias yatrógenas dejan al individuo incapaz de defenderse de manera óptima incluso de patógenos débiles, como *Candida.* Por último, los consumidores de drogas intravenosas desarrollan infecciones profundas por *Candida* como consecuencia de la introducción del hongo en el torrente sanguíneo.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las infecciones superficiales de piel, bucofaringe (fig. 9-55 A) y esófago revelan la existencia de microorganismos invasores en casi todas las capas superficiales del epitelio, y se relacionan con infiltrados inflamatorios agudos. Se identifican levaduras, seudohifas e hifas (fig. 9-55 B). Las levaduras son redondas y tienen 3-4 µm de diámetro, mientras que las hifas son tabicadas. La vaginitis por *Candida* se caracteriza por la invasión superficial del epitelio escamoso, aunque la inflamación suele ser escasa. Las infecciones profundas consisten en abscesos microscópicos múltiples que contienen levaduras, hifas, residuos necróticos y neutrófilos. En raras ocasiones, *Candida* provoca respuestas granulomatosas.

Las distintas infecciones cutáneas superficiales se observan como pápulas eritematosas sensibles a la palpación, que se extienden para constituir áreas eritematosas confluentes.

- **Algodoncillo o moniliasis oral:** esta lesión afecta a la lengua y las membranas mucosas de la boca. En una fase temprana de la vida es la variante más común de candidiasis mucocutánea. La candidiasis vaginal durante el embarazo predispone a los neonatos a la infección. Consiste en membranas friables, blancas y similares al requesón, que se adhieren a las superficies afectadas. Estos parches contienen hongos, residuos necróticos, neutrófilos y bacterias, y pueden desprenderse mediante raspado. La eliminación de las membranas revela una superficie hemorrágica dolorosa.
- **Vulvovaginitis candidiásica:** esta afección genera la producción de un flujo vaginal blanquecino espeso, así como prurito vaginal y vulvar. Las áreas afectadas de la vulva muestran eritema y sensibilidad a la palpación. La vaginitis por *Candida* es más intensa cuando el pH vaginal es bajo. Los antibióticos, el embarazo, la diabetes y los corticoesteroides predisponen a desarrollar esta variante de vaginitis.
- **Sepsis por *Candida* y candidiasis diseminada:** la candidiasis sistémica es rara, y normalmente constituye una circunstancia permanente en un individuo con trastornos inmunitarios o neutropenia. Varias especies de *Candida* son capaces de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 433 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



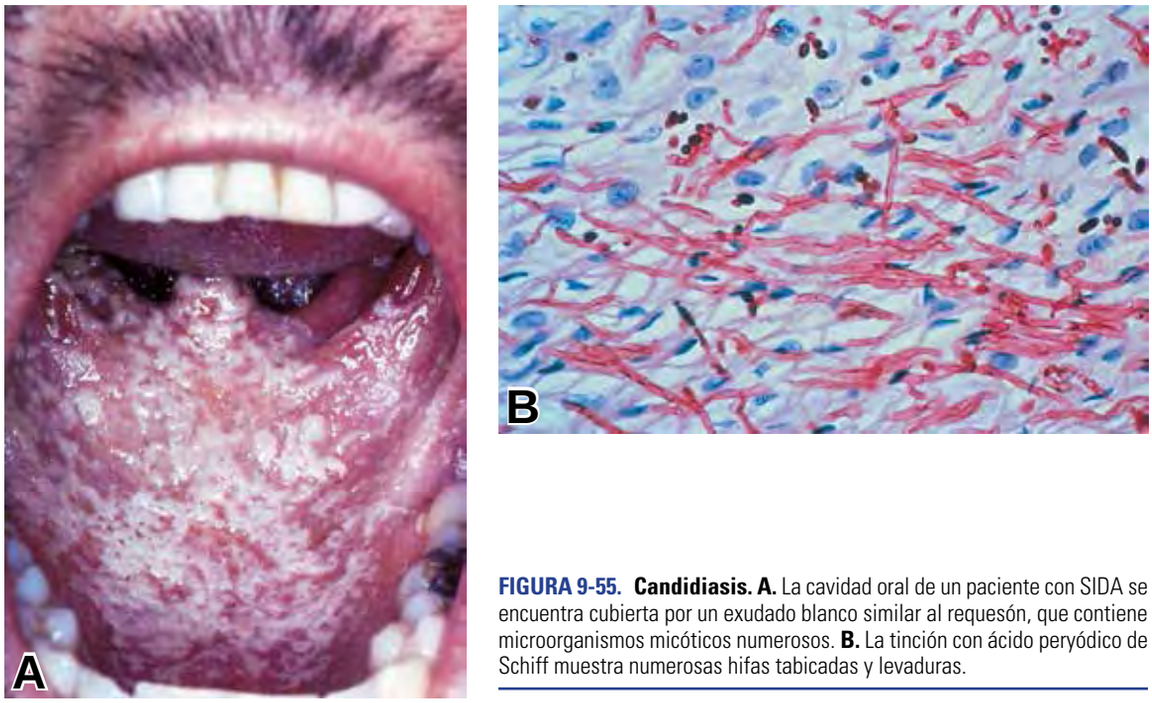



**FIGURA 9-55. Candidiasis. A.** La cavidad oral de un paciente con SIDA se encuentra cubierta por un exudado blanco similar al requesón, que contiene microorganismos micóticos numerosos. **B.** La tinción con ácido peryódico de Schiff muestra numerosas hifas tabicadas y levaduras.

causar enfermedad invasora en este contexto. Los microorganismos podrían entrar a través de la piel ulcerada o lesiones mucosas, o por medios yatrógenos (p. ej., diálisis peritoneal, accesos intravenosos o sondas urinarias). Las vías urinarias se ven afectadas con más frecuencia y la incidencia en mujeres es cuatro veces mayor que en hombres. Las lesiones renales pueden derivar de la diseminación sanguínea o de una pielonefritis ascendente.

- **Endocarditis por *Candida:*** esta afección se caracteriza por vegetaciones grandes en las válvulas cardíacas e incidencia alta de embolización hacia las arterias grandes. En la mayoría de los individuos con endocarditis candidiásica, la causa no es la inmunodepresión sino una vulnerabilidad inusual. Los adictos a drogas que utilizan agujas contaminadas y los individuos con valvulopatía que reciben terapia antibacteriana prolongada o cuentan con catéteres vasculares permanentes están en riesgo de desarrollar endocarditis. Una de las complicaciones más graves de la candidiasis invasora es la embolia séptica cerebral.

## ASPERGILOSIS

Las especies de *Aspergillus* son hongos ambientales comunes que causan infecciones oportunistas, que por lo general afectan los pulmones. Existen tres tipos de aspergilosis pulmonar: *1)* **aspergilosis broncopulmonar alérgica:** *2)* **colonización de una cavidad pulmonar preexistente (aspergiloma o bola micótica, *fungus ball*),** y *3)* **aspergilosis invasora** (v. cap. 18). Entre las más de 200 especies de *Aspergillus* identificadas, alrededor de 20 causan enfermedad en el humano. *Aspergillus fumigatus* es con mucho el patógeno más frecuente en el humano.

**EPIDEMIOLOGÍA:** *Aspergillus* es un saprofito que se encuentra en la tierra por todo el mundo, en la materia vegetal en descomposición y en el estiércol. La aspergilosis pulmonar se desarrolla por la inhalación de esporas pequeñas (2-3 µm), llamadas **conidios**, que están en el aire de casi todos los ambientes humanos. Las esporas tienen tamaño suficiente para entrar hasta los alvéolos al inhalarse. La exposición es mayor cuando se ve afectado el hábitat del hongo, por ejemplo cuando se hacen excavaciones en la tierra o se manipula materia orgánica en descomposición.

En los tejidos, *Aspergillus* muestra hifas tabicadas de 2-7 µm de diámetro, que se ramifican progresivamente formando ángulos agudos. La ramificación dicotómica múltiple condujo a la adopción del nombre *Aspergillus.* Deriva de un símil fantástico con el *aspergillum*, un instrumento utilizado para rociar agua bendita durante las ceremonias religiosas católicas.

### La aspergilosis broncopulmonar alérgica complica el asma

La inhalación de esporas de *Aspergillus* conduce a los antígenos micóticos hacia las vías respiratorias y los alvéolos; el contacto sucesivo incita una respuesta alérgica en personas susceptibles. La situación se agrava si las esporas logran germinar y crecer dentro de las vías respiratorias, lo que determina la exposición a largo plazo al antígeno. La aspergilosis broncopulmonar alérgica se limita casi en su totalidad a asmáticos, el 20 % de los cuales desarrollan finalmente este trastorno (v. cap. 18).

Los bronquios y los bronquíolos muestran infiltración linfocítica, de células plasmáticas y de eosinófilos en una cantidad variable. En ocasiones las vías respiratorias se encuentran impactadas con moco e hifas. Los pacientes experimentan exacerbaciones de asma, que en muchas ocasiones coinciden con infiltrados pulmonares y eosinofilia.

### El aspergiloma reside en cavidades pulmonares o bronquiectasias

Las esporas inhaladas germinan en la atmósfera cálida y húmeda que albergan estas cavidades y las llenan con masas de hifas (v. cap. 18).

**PATOLOGÍA:** un aspergiloma es una masa densa redondeada formada por hifas enredadas, de 1-7 cm de diámetro, que se ubica en el interior de una cavidad fibrosa. La pared de la cavidad está constituida por tejido conjuntivo colágeno, con linfocitos y células plasmáticas. Las hifas no invaden los tejidos adyacentes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 434 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





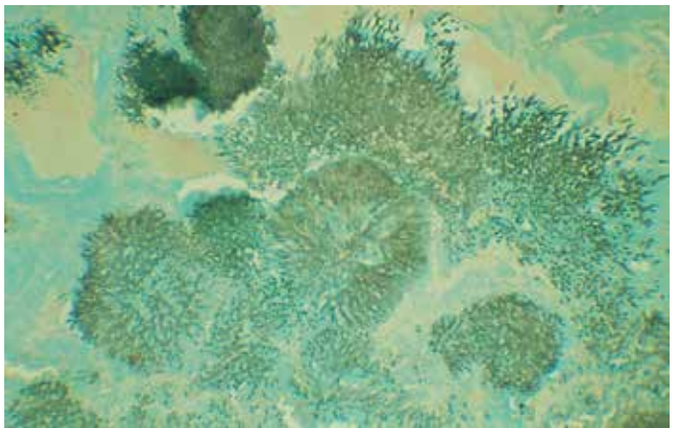


**FIGURA 9-56. Aspergilosis invasora.** Corte de pulmón impregnado con plata que revela hifas micóticas ramificadas que rodean los vasos sanguíneos e invaden el parénquima adyacente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los aspergilomas se desarrollan casi siempre en cavidades tuberculosas antiguas. Los síntomas corresponden a la enfermedad subyacente. Resulta característica la imagen radiológica de una lesión redonda densa dentro de una cavidad *(fungus ball).* Es más práctico evitar el tratamiento de los aspergilomas, no obstante la escisión quirúrgica podría estar indicada en algunos casos.

### La aspergilosis invasora suele afectar a pacientes con neutropenia

Siempre que el número o la actividad de los neutrófilos se encuentren afectados, resulta factible el desarrollo de aspergilosis invasora. Las condiciones más frecuentes derivan de la terapia con dosis altas de esteroides o fármacos citotóxicos, así como de la leucemia aguda. En pacientes con neutropenia grave, las esporas inhaladas germinan y producen hifas, que invaden los bronquios y pasan al parénquima pulmonar, lugar a partir del cual es posible la diseminación amplia del hongo.

**PATOLOGÍA:** *Aspergillus* invade con facilidad los vasos sanguíneos y genera trombosis (fig. 9-56). Como consecuencia, se observan infartos nodulares múltiples diseminados en ambos pulmones. La afectación de las arterias pulmonares principales desencadena infartos grandes en forma de cuña, cuya base se orienta hacia la pleura. La invasión vascular también permite la diseminación del hongo hacia otros órganos. En el análisis microscópico, las hifas de *Aspergillus* muestran disposición radial en torno a los vasos sanguíneos, y se extienden a través de sus paredes. La aspergilosis aguda también podría comenzar en los senos paranasales y extenderse hacia la cara, la órbita y el cerebro.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la aspergilosis invasora se manifiesta por fiebre y focos múltiples de infiltración pulmonar en un paciente con inmunodepresión. Debido a la trombosis frecuente y a la diseminación hematógena, la enfermedad suele ser mortal. La terapia antimicótica con anfotericina B puede tener éxito, pero debe iniciarse temprano y administrarse en dosis altas.

## ZIGOMICOSIS (MUCORMICOSIS)

Existen varios hongos ambientales relacionados, miembros de la clase de los Zygomycetes (*Rhizopus, Mucor, Rhizomucor* y *Absidia*), que causan infecciones oportunistas graves, necrosantes e invasoras, que comienzan en los senos paranasales o los pulmones. Las infecciones que producen suelen denominarse **mucormicosis** o **zigomicosis.**

En los tejidos, los Zygomycetes desarrollan hifas grandes (8-15 µm de diámetro), que se ramifican en ángulo recto, tienen paredes delgadas y carecen de tabiques. En los cortes de tejido se observan como tubos huecos. Al carecer de paredes transversales, sus contenidos líquidos fluyen y dejan segmentos vacíos extensos. También pueden observarse como «listones retorcidos», que corresponden a hifas colapsadas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** los Zygomycetes son ubiquitinosos, habitan en el suelo, los alimentos y la materia vegetal en descomposición. Sus esporas se inhalan y, en personas susceptibles, comienza el desarrollo de la enfermedad en los pulmones. La mucormicosis se presenta casi exclusivamente cuando las defensas están afectadas. Causas comunes son la neutropenia grave (p. ej., tras el tratamiento de la leucemia), la terapia con glucocorticoides en dosis altas y, en particular, la diabetes grave.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los tres tipos principales de mucormicosis son la rinocerebral, la pulmonar y la subcutánea.

- **Mucormicosis rinocerebral:** el hongo prolifera dentro de los senos paranasales, invade los tejidos circundantes y se extiende hacia los tejidos blandos de la cara, los nervios, los vasos sanguíneos y el cerebro. El paladar o los cornetes están cubiertos con una costra negra, y el tejido subyacente es friable y hemorrágico. Las hifas micóticas crecen hacia el interior de las arterias y provocan un infarto séptico devastador y de evolución rápida en los tejidos afectados. La extensión hacia el cerebro desencadena una encefalitis hemorrágica necrosante con consecuencias mortales. El tratamiento implica la escisión quirúrgica de los tejidos afectados, la administración de anfotericina B y la corrección de la anomalía predisponente.
- **Mucormicosis pulmonar:** esta infección se parece a la aspergilosis pulmonar invasora, con invasión vascular y áreas múltiples de infarto séptico (fig. 9-54). Tanto la mucormicosis rinocerebral como la pulmonar suelen causar la muerte.
- **Zigomicosis subcutánea:** esta infección se adquiere sólo en los trópicos, y se debe a *Basidiobolus haptosporus.* El hongo crece con lentitud en el panículo adiposo y constituye una masa inflamatoria indurada con crecimiento gradual, que suele ubicarse en el hombro, el tronco, los glúteos o los muslos.

## CRIPTOCOCOSIS

La criptococosis es una micosis sistémica que desencadena *Cryptococcus neoformans* y que afecta predominantemente a las meninges y los pulmones (fig. 9-58). *C. neoformans* tiene distribución mundial. Su reservorio principal lo constituyen las heces de las palomas, que son alcalinas e hiperosmolares. Estas condiciones permiten al criptococo permanecer pequeño, lo que hace posible que los microorganismos inhalados lleguen hasta los bronquíolos terminales. *C. neoformans* es único entre los hongos patógenos en cuanto a que tiene una cápsula de proteoglucanos, que resulta esencial para su patogenicidad. El microorganismo se ve como una levadura con tinción basófila ligera, con una cápsula mucinosa clara de 3-5 µm de grosor.

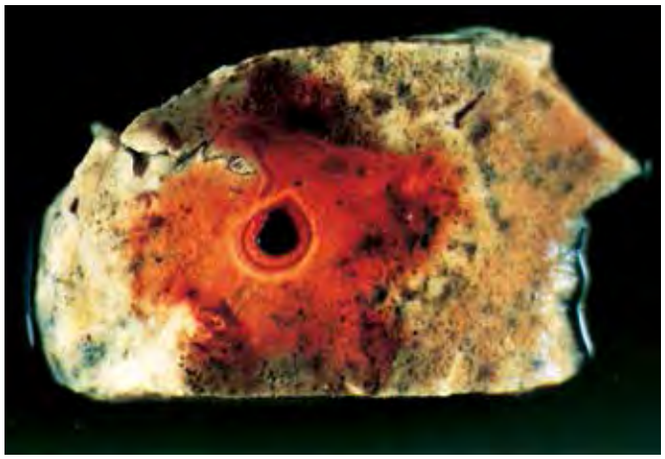
**FISIOPATOLOGÍA: Cryptococcus *afecta casi de manera exclusiva a individuos con alteración de la inmunidad celular.*** Si bien el microorganismo tiene

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 435 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





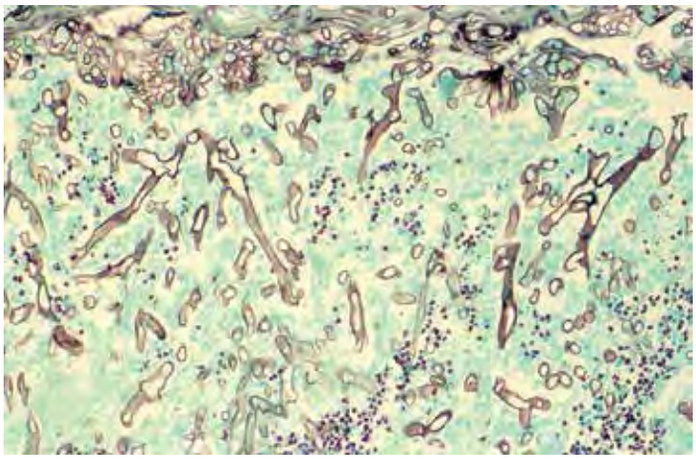


**FIGURA 9-57. Mucormicosis pulmonar.** Corte transversal del pulmón que muestra los vasos sanguíneos en el centro del campo invadidos por zigomicetos y ocluidos por un trombo séptico. Los tejidos circundantes están infartados.

distribución amplia y es común exponerse a él, la criptococosis es rara si no existe alguna enfermedad predisponente. El padecimiento es infrecuente incluso entre colombófilos, que se exponen a concentraciones altas del microorganismo. La criptococosis se produce en individuos con SIDA, linfomas (en particular, enfermedad de Hodgkin), leucemias y sarcoidosis, y en aquellos que reciben terapia con corticoesteroides en dosis altas.

En personas con capacidad inmunitaria normal, los neutrófilos y los macrófagos alveolares eliminan *C. neoformans* y no se desarrolla enfermedad clínica. En contraste, en un paciente con deficiencia de la inmunidad celular los criptococos sobreviven, se reproducen en el lugar y luego se diseminan. Si bien el pulmón es el portal de entrada, el SNC es el lugar que está afectado con más frecuencia, por efecto del ambiente excelente que determina el líquido cefalorraquídeo.

**PATOLOGÍA:** más del 95% de las infecciones por criptococo afecta a las meninges y el cerebro. Pueden identificarse lesiones pulmonares en la mitad de los pacientes. En una minoría se presenta afectación de la piel, el hígado y otros órganos. En la meningoencefalitis criptocócica todo el cerebro muestra edema y reblandecimiento y las leptomeninges presentan engrosamiento y un aspecto gelatinoso que deriva de la infiltración de los microorganismos con cápsula gruesa. Las respuestas inflamatorias son variables, aunque muchas veces mínimas, con infiltración hística por criptococos abundantes y ausencia de respuesta inflamatoria. De existir, la inflamación puede ser neutrófila, linfocítica o granulomatosa.

La criptococosis pulmonar puede manifestarse como una neumopatía difusa o como áreas aisladas de consolidación. Los alvéolos afectados se aprecian distendidos por cúmulos de microorganismos, por lo general con inflamación mínima.

Como consecuencia de su cápsula gruesa, *C. neoformans* capta deficientemente la tinción de rutina de hematoxilina y eosina, y en los cortes hísticos adquiere un aspecto de burbuja u orificio (fig. 9-59 A). Las tinciones para hongos (ácido peryódico de Schiff y metenamina argéntica de Gomori) revelan las levaduras, pero no tiñen adecuadamente la cápsula polisacárida. El microorganismo se ve así circundado por un halo. La cápsula puede realzarse con una tinción de mucicarmina o tinta china (fig. 9-59 B).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad nerviosa central por criptococo suele tener un comienzo gradual y se acompaña de síntomas sin focalización, como cefalea, mareo, somnolencia y pérdida de la coordinación. La meningitis criptocócica que no recibe tratamiento causa la muerte invariablemente. La terapia hace necesaria la administración sistémica prolongada de fármacos antimicóticos. La neumonía criptocócica se presenta como una neumopatía progresiva difusa.

## HISTOPLASMOSIS

La histoplasmosis se debe a *Histoplasma capsulatum.* ***La infección suele ser autolimitada, pero puede provocar una enfermedad granulomatosa sistémica.*** La mayoría de los casos de histoplasmosis no muestran síntomas, aunque en personas con trastornos de la inmunidad celular se desarrollan infecciones diseminadas progresivas. *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimorfo, con distribución mundial, que crece como moho a temperaturas ambientales y como levadura dentro del organismo (37 °C). La levadura es redonda y tiene un cuerpo basófilo central rodeado por una zona o halo de tono claro, que está rodeado a su vez por una pared celular rígida. En las lesiones caseosas la impregnación argéntica permite identificar los restos de las levaduras en degeneración.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la histoplasmosis se adquiere tras la inhalación de esporas de *H. capsulatum* con capacidad infecciosa (fig. 9-55). El reservorio del hongo lo constituyen las heces de las aves y el suelo. En América, las regiones hiperendémicas se ubican en el este y el centro de EE.UU., el oeste de México, Centroamérica, los países del norte de Sudamérica y Argentina. En los trópicos, la fuente de exposición está constituida por los nidos de murciélagos, las cuevas y el suelo bajo los árboles.

**FISIOPATOLOGÍA:** la enfermedad se parece a la tuberculosis en muchos sentidos. La infección primaria comienza tras la fagocitosis de los microconidios a cargo de los macrófagos alveolares. Al igual que *M. tuberculosis, H. capsulatum* se reproduce dentro de los macrófagos que carecen de sensibilización inmunitaria. Al tiempo que los microorganismos crecen, se reclutan macrófagos adicionales en el lugar de la infección, lo que origina un área de consolidación pulmonar. Algunos macrófagos transportan primero los microorganismos hacia los nódulos linfáticos hiliares y mediastínicos y luego hacia el resto del organismo, donde los hongos infectan otros monocitos y macrófagos. Los microorganismos proliferan dentro de esas células hasta que

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 436 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





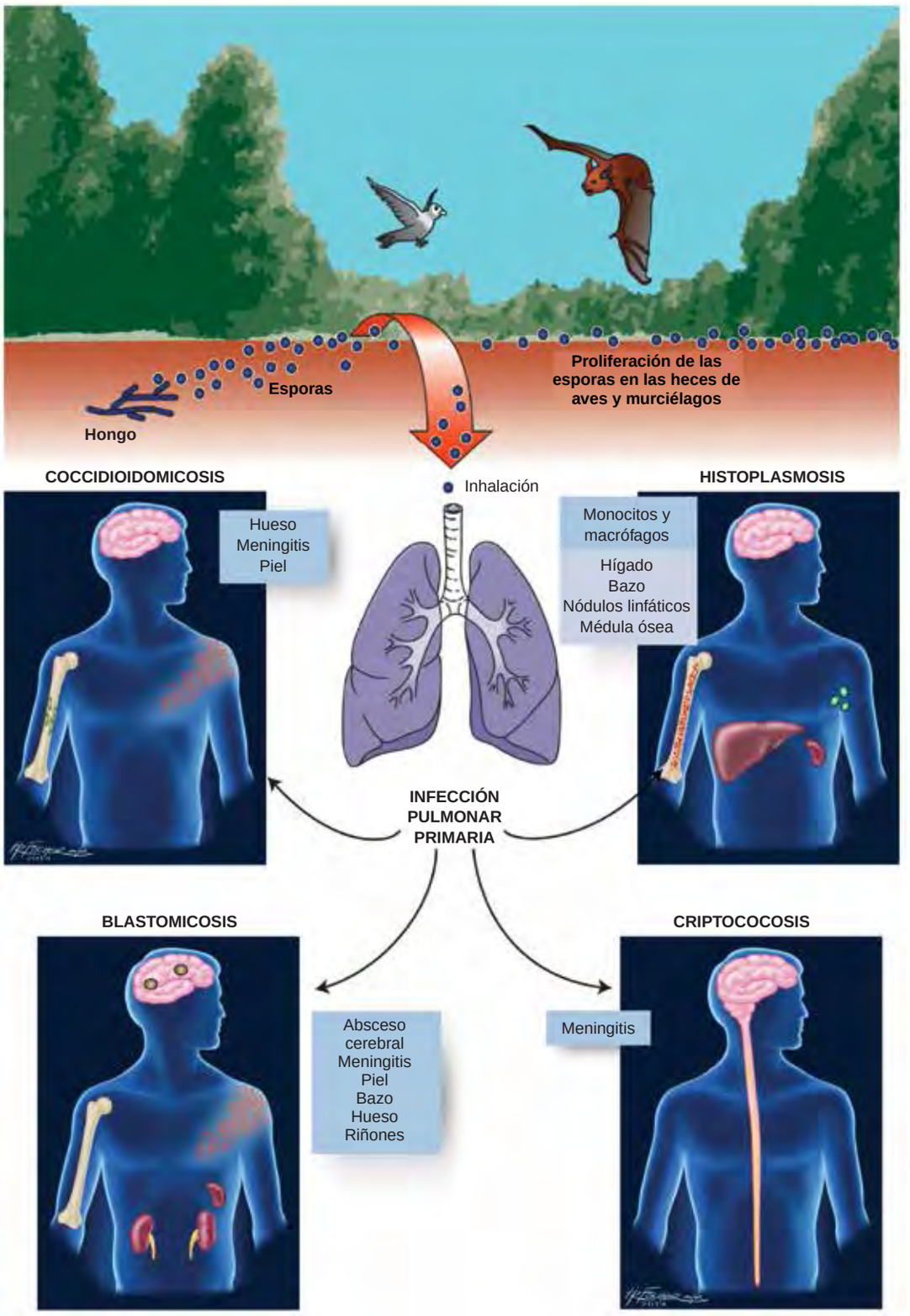



**FIGURA 9-58. Infección micótica pulmonar y diseminada.** Los hongos crecen en el suelo y el aire, así como en las heces de aves y murciélagos; forman esporas, algunas de las cuales son infecciosas. Al inhalarlas, las esporas causan infección pulmonar primaria. En unos cuantos pacientes la infección se disemina. **Histoplasmosis.** La infección primaria se produce en el pulmón. En pacientes susceptibles el hongo se disemina hacia los órganos blancos, concretamente al sistema de monocitos y macrófagos (hígado, bazo, nódulos linfáticos y médula ósea), así como a la lengua, las membranas mucosas de la boca y las glándulas suprarrenales. **Criptococosis.** La infección primaria del pulmón se disemina hacia las meninges. **Blastomicosis.** La infección primaria del pulmón presenta diseminación amplia. Los blancos principales son el cerebro, las meninges, la piel, el bazo, el hueso y el riñón. **Coccidioidomicosis.** La infección pulmonar primaria puede diseminarse ampliamente. Piel, meninges y huesos son blancos frecuentes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 437 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



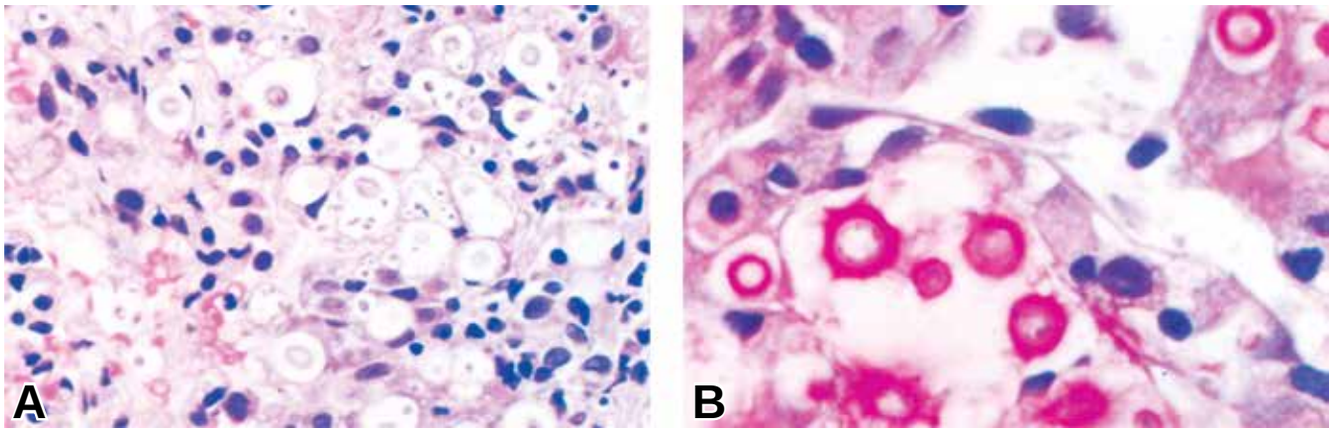



**FIGURA 9-59. Criptococosis. A.** En un corte de pulmón teñido con hematoxilina y eosina, *Cryptococcus neoformans* adquiere el aspecto de orificios o burbujas. **B.** Mismo corte teñido con mucicarmina, que permite observar la cápsula del microorganismo.

se desencadenan las respuestas inmunitarias de hipersensibilidad y mediada por células, por lo general en el transcurso de 1-3 semanas. Las respuestas inmunitarias normales suelen limitar la infección. Los macrófagos activados destruyen las levaduras fagocitadas y constituyen granulomas necrosantes en los lugares en que existe infección.

La evolución de la infección varía junto con el tamaño del inóculo y la competencia inmunitaria del huésped. La mayor parte de las infecciones (95%) implican inóculos pequeños en personas con competencia inmunitaria. Afectan a regiones pequeñas del pulmón y los nódulos linfáticos regionales, e invariablemente se mantienen silentes. Por otra parte, la exposición a un inóculo abundante, como la que se produce en un lugar de refugio de aves excavado, puede desencadenar una neumopatía de evolución rápida, con áreas grandes de consolidación, afectación prominente de los ganglios mediastínicos e hiliares y extensión de la infección al hígado, el bazo y la médula ósea.

La histoplasmosis diseminada se detecta en individuos que no establecen una respuesta inmunitaria efectiva contra *H. capsulatum*. Lactantes, personas con SIDA y pacientes con terapia de corticoesteroides tienen un especial riesgo. Además, algunos individuos sin afecciones subyacentes conocidas también desarrollan histoplasmosis diseminada.

**PATOLOGÍA:** la **histoplasmosis autolimitada aguda** se caracteriza por la presencia de granulomas necrosantes en el pulmón, los nódulos linfáticos mediastínicos e hiliares, el bazo y el hígado. En una fase temprana de la infección, el material caseoso está rodeado por macrófagos, células gigantes de Langhans, linfocitos y células plasmáticas. Es posible identificar las levaduras de *H. capsulatum* dentro de los macrófagos y en el material caseoso. Finalmente, los componentes celulares del granuloma desaparecen en su mayoría, y el material caseoso se calcifica, para constituir un «nódulo fibrocaseoso» (fig. 9-60 A).

La **histoplasmosis diseminada** se caracteriza por la infiltración progresiva de los órganos por macrófagos que transportan a *H. capsulatum* (fig. 9-60 B). En casos leves, las respuestas inmunitarias pueden controlar el microorganismo, pero no eliminarlo. En períodos prolongados la enfermedad se limita en gran medida a los macrófagos ubicados en los órganos infectados. Si el paciente tiene inmunodepresión, cúmulos de macrófagos repletos de *H. capsulatum* infiltran hígado, bazo, pulmones, intestino, glándulas suprarrenales y meninges.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi todas las infecciones son asintomáticas, pero en caso de afectación amplia los pacientes desarrollan fiebre, cefalea y tos. Los síntomas persisten algunos días o semanas, aunque la enfermedad no requiere tratamiento.

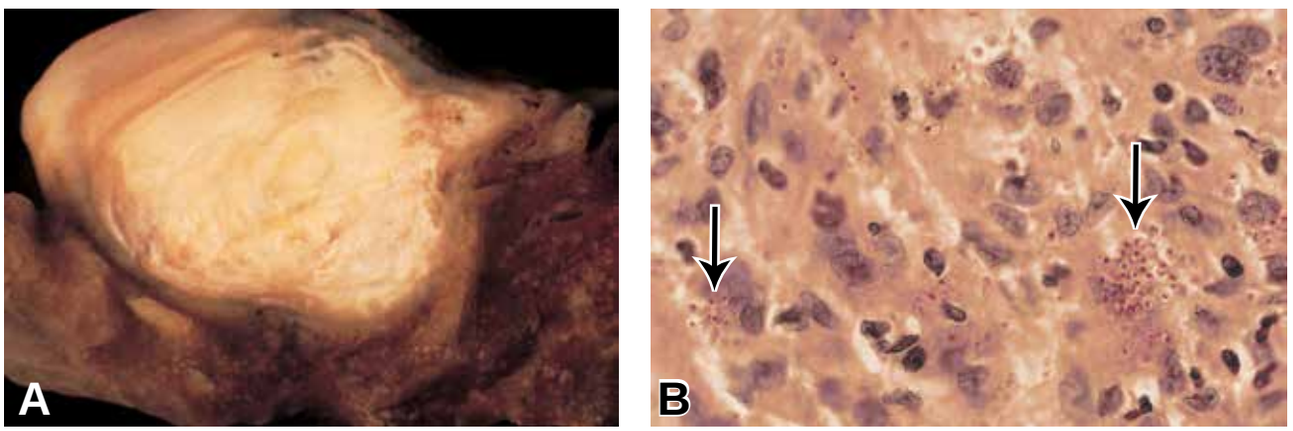



**FIGURA 9-60. Histoplasmosis. A.** Corte de pulmón que muestra un nódulo fibrocaseoso subpleural encapsulado. **B.** Corte hepático en un individuo con histoplasmosis diseminada, que revela las células de Kupffer que contienen levaduras numerosas de *Histoplasma capsulatum* (*flechas;* tinción de ácido peryódico de Schiff).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 438 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





La histoplasmosis diseminada se caracteriza por pérdida de peso, fiebre intermitente y debilidad. En caso de inmunodeficiencia leve, la enfermedad podría persistir y evolucionar durante años, incluso décadas. En la inmunodeficiencia más grave, la diseminación evoluciona con más rapidez, muchas veces con fiebre elevada, tos, pancitopenia y cambios del estado mental. La histoplasmosis diseminada se trata con fármacos antimicóticos sistémicos.

## COCCIDIOIDOMICOSIS

***La coccidioidomicosis es una infección micótica necrosante crónica que guarda similitud clínica y patológica con la tuberculosis***. La enfermedad, generada por *Coccidioides immitis*, se caracteriza por cuadros diversos que comienzan tras una neumonitis local. La mayor parte de los cuadros son leves y asintomáticos y se limitan a los pulmones y a los nódulos linfáticos regionales. En ocasiones, la infección por *C. immitis* se disemina fuera de los pulmones y desencadena cuadros que ponen en riesgo la vida.

**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** *C. immitis* es un hongo dimorfo que crece como moho en el suelo, donde forma esporas. Las esporas inhaladas llegan a los alvéolos y los bronquíolos terminales, crecen para constituir esférulas y luego maduran y se transforman en esporangios, de 30-60 µm de diámetro. De manera gradual, estas estructuras se llenan con endosporas de 1-5 µm, que se acumulan por endoesporulación, proceso único entre los hongos patógenos. Los esporangios por último se rompen y liberan las endosporas, que repiten entonces el ciclo.

*C. immitis* se encuentra en el suelo en regiones climáticas restringidas, en particular en las zonas donde hay vida de Baja Sonora, en Norteamérica. Se trata de regiones con lluvias escasas, veranos cálidos e inviernos suaves. En EE.UU., regiones extensas de California, Arizona, Nuevo México y Texas constituyen hábitats naturales para *C. immitis*. La enfermedad es especialmente frecuente en el valle de San Joaquín en California, donde se denomina «**fiebre de los valles**». También se detecta en México y en algunas zonas de Sudamérica.

Quienes residen a largo plazo en regiones endémicas casi siempre adquieren la infección por *C. immitis*. Incluso las visitas breves a esas zonas pueden permitir la infección (por lo general asintomática). El clima seco y ventoso, que levanta las esporas del suelo, favorece la infección. La enfermedad no es contagiosa.

**FISIOPATOLOGÍA:** la coccidioidomicosis comienza con una bronconeumonía focal en el lugar en que se depositan las esporas. Estas causan infiltrados inflamatorios mixtos de neutrófilos y macrófagos, aunque sobreviven al ataque de esas células inflamatorias sin sensibilización inmunitaria. Al igual que en la tuberculosis y la histoplasmosis, el huésped controla la infección por *C. immitis* sólo una vez que las células inflamatorias presentan activación inmunitaria. Los granulomas necrosantes comienzan a formarse una vez que se desencadenan las respuestas específicas de hipersensibilidad y mediadas por células, que matan o contienen al hongo.

La evolución de la coccidioidomicosis varía desde el cuadro agudo autolimitado hasta la infección diseminada, lo que depende de la dosis infecciosa y de la condición inmunitaria del huésped. La coccidioidomicosis se inicia con una bronconeumonía focal. La mayor parte de las infecciones se deben a inóculos pequeños en huéspedes con competencia inmunitaria, y son agudas y autolimitadas. La afectación pulmonar extensa y la enfermedad fulminante son posibles en individuos que habitan en alguna región que no es endémica y se exponen a concentraciones altas de microorganismos.

La **coccidioidomicosis diseminada** se presenta en pacientes con inmunodepresión y deriva de una primoinfección o una reactivación de la enfermedad. Los individuos con inmunodepresión tienen el mayor riesgo. Algunos grupos étnicos, como los filipinos, otros de origen asiático y de raza negra, son en particular susceptibles a la diseminación de la coccidioidomicosis, quizá debido a algún defecto inmunitario específico. El riesgo de diseminación entre filipinos es 175 veces mayor que en caucásicos. Las mujeres embarazadas también muestran susceptibilidad inusual a la diseminación de la enfermedad si desarrollan la primoinfección durante la segunda mitad del embarazo.

**PATOLOGÍA:** la coccidioidomicosis autolimitada aguda produce lesiones solitarias o consolidación pulmonar en parches, en la que los alvéolos afectados están infiltrados por neutrófilos y macrófagos. Las esférulas de *C. immitis* provocan un infiltrado de macrófagos, mientras que las endosporas atraen predominantemente a los neutrófilos. Una vez que comienza la reacción inmunitaria, se desarrollan granulomas caseosos necrosantes. Las respuestas inmunitarias exitosas permiten la resolución del granuloma, que en ocasiones deja tras de sí un nódulo fibrocaseoso que se compone de material caseoso limitado por macrófagos residuales y una cápsula delgada. En contraste con la histoplasmosis, es raro que los granulomas antiguos de la coccidioidomicosis se calcifiquen.

Las esférulas y las endosporas de *C. immitis* se tiñen con hematoxilina y eosina (fig. 9-61). Las esférulas en distintas fases de desarrollo se aprecian como anillos basófilos. Las esférulas maduras (esporangios) contienen endosporas que se observan como anillos basófilos más pequeños. Al igual que en otras infecciones micóticas, las tinciones de ácido peryódico de Schiff y metenamina argéntica de Gomori pueden utilizarse para reforzar la tinción de *C. immitis*.

La **coccidioidomicosis diseminada** puede afectar a casi cualquier órgano del cuerpo y manifestarse en una sola ubicación extratorácica o como una enfermedad diseminada, que afecte a la piel (fig. 9-62), los huesos, las meninges, el hígado, el bazo y el sistema genitourinario. Las respuestas inflamatorias en la zona de diseminación son muy diversas, y varían desde los infiltrados de neutrófilos hasta los granulomas.

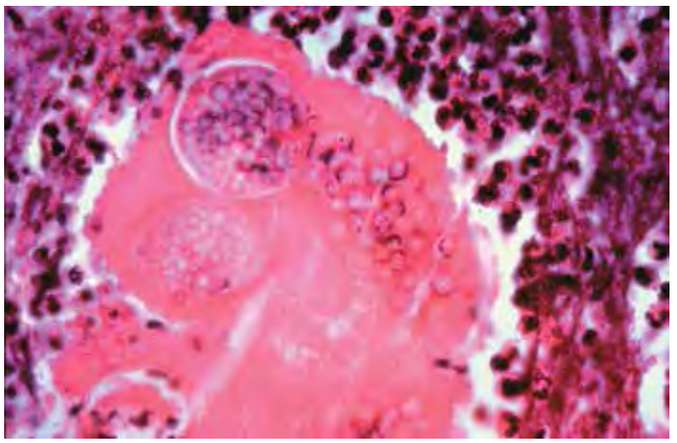


**FIGURA 9-61. Coccidioidomicosis.** Microfotografía del pulmón de un paciente con neumonía coccidioidósica aguda, que muestra un infiltrado inflamatorio agudo en torno a las esférulas y las endosporas de *Coccidioides immitis*.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 439 11/10/16 13:53

booksmedicos.org

**FIGURA 9-62. Coccidioidomicosis diseminada.** Lesión única con ulceración central en la cara.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la coccidioidomicosis es una enfermedad con manifestaciones extremadamente variables, que van desde la infección respiratoria subclínica hasta una infección que se disemina y causa la muerte con rapidez. Al igual que la sífilis y la fiebre tifoidea, esta afección es una gran imitadora: su presentación inicial puede corresponder a casi cualquier malestar o síndrome.

Casi todos los individuos con coccidioidomicosis (> 60%) permanecen asintomáticos. El resto desarrollan un síndrome similar a la gripe, con fiebre, tos, dolor torácico y malestar general. La infección suele tener resolución espontánea. La cavitación es la complicación más frecuente de la coccidioidomicosis pulmonar, aunque por fortuna se produce en pocos pacientes (< 5%). La cavidad, que puede tomarse por una de origen tuberculoso, suele ser única y persistir durante años. El avance o la reactivación pueden dar origen a lesiones pulmonares destructivas o lesiones diseminadas, lo que resulta más grave.

Los signos y los síntomas de la coccidioidomicosis diseminada varían según el lugar afectado. La meningitis por *Coccidioides* tiene entre sus síntomas cefalea, fiebre, alteración del estado mental o convulsiones y causa la muerte si no recibe tratamiento. Las lesiones cutáneas en la enfermedad diseminada muchas veces tienen aspecto verrugoso (fig. 9-62). Incluso con la terapia prolongada con anfotericina B el pronóstico es malo para la enfermedad diseminada, aunque la tasa de respuesta puede ser bastante buena con algunos antimicóticos azólicos nuevos.

## BLASTOMICOSIS

La blastomicosis es una neumopatía granulomatosa y supurativa crónica a la que con frecuencia sigue la diseminación hacia otros órganos, en particular la piel y el hueso. El microorganismo causal, *Blastomyces dermatitidis*, es un hongo dimorfo que crece como moho en el suelo cálido y húmedo rico en materia vegetal en descomposición.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la blastomicosis se adquiere por medio de la inhalación de esporas infecciosas a partir del suelo. La infección tiene lugar en regiones geográficas restringidas en América, África y quizá Oriente Medio. En Norteamérica el hongo es endémico en ciertas regiones del río Misisipi y de Ohio, los Grandes Lagos y el río San Lorenzo. Los movimientos de la tierra, ya sea por la construcción o por actividades de recreación como cacerías o campamentos, conduce a la formación de aerosoles que contienen esporas micóticas.

**FISIOPATOLOGÍA:** las esporas de *B. dermatitidis* inhaladas germinan para dar origen a levaduras, que se reproducen mediante gemación. El huésped responde a la proliferación de los microorganismos por medio de neutrófilos y macrófagos, lo que desencadena una bronconeumonía focal. A pesar de esto, los microorganismos sobreviven hasta el momento en que se establece la inmunidad específica por mecanismos de hipersensibilidad y celulares, momento en que los neutrófilos y los macrófagos activados los eliminan.

**PATOLOGÍA:** la blastomicosis suele limitarse a los pulmones, lugar en que la infección casi siempre genera regiones pequeñas de consolidación. *Blastomyces dermatitidis* desencadena una respuesta inflamatoria mixta supurativa y granulomatosa, e incluso en un mismo paciente las lesiones pueden variar desde los abscesos neutrófilos hasta los granulomas epitelioides. La neumopatía suele resolverse mediante cicatrización, pero algunos pacientes desarrollan lesiones miliares progresivas o cavidades. La piel (>50%) y los huesos (>10%) son los lugares en los que existe afectación extrapulmonar con más frecuencia. La infección cutánea suele desencadenar una hiperplasia seudoepiteliomatosa grave, que confiere aspecto verrugoso a las lesiones.

Las áreas infectadas contienen levaduras numerosas de *B. dermatitidis*, que son esféricas y tienen 8-14 µm de diámetro, con gemaciones de base amplia y núcleos múltiples contenidos en un cuerpo central (fig. 9-63). Con la tinción de hematoxilina y eosina las levaduras se aprecian como anillos con paredes celulares de definición precisa. Pueden ubicarse dentro de células epitelioides, macrófagos o células gigantes, o podrían encontrarse libres dentro de los microabscesos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la blastomicosis pulmonar es autolimitada en un tercio de los casos. La infección aguda sintomática se manifiesta como una enfermedad similar a la gripe, con fiebre, artralgias y mialgias. La neumopatía progresiva se caracteriza por febrícula, pérdida de peso, tos e infiltrados con predominio en el lóbulo superior en la radiografía de tórax. Las lesiones cutáneas se parecen con frecuencia a los carcinomas de células escamosas de la piel (fig. 9-64) y constituyen el signo más frecuente de diseminación extrapulmonar. Si bien la infección pulmonar podría parecer resolverse en su totalidad, en algunos individuos pueden surgir lesiones blastomicóticas en lugares distantes meses o años después.

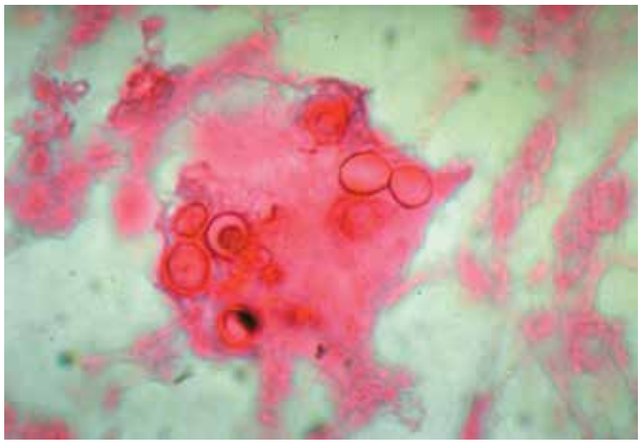


**FIGURA 9-63. Blastomicosis.** Las levaduras de *Blastomyces dermatitidis* tienen una pared con doble contorno y núcleos en el cuerpo central. Sus gemaciones tienen base amplia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 440 11/10/16 13:53

booksmedicos.org

**FIGURA 9-64. Blastomicosis cutánea con ulceración.**

## PARACOCCIDIOIDOMICOSIS (BLASTOMICOSIS SUDAMERICANA)

La paracoccidioidomicosis es una infección granulomatosa crónica que afecta primero a los pulmones y luego se disemina hacia la piel, la bucofaringe y las glándulas suprarrenales, y que implica a los macrófagos del hígado, el bazo y los nódulos linfáticos. El microorganismo causal es *Paracoccidioides brasiliensis*, un hongo dimorfo cuyo moho se piensa que reside en el suelo.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la paracoccidioidomicosis se adquiere mediante la inhalación de esporas a partir del ambiente, en regiones restringidas de Centroamérica y Sudamérica. La mayor parte de las infecciones es asintomática. Una infección latente puede reactivarse y desarrollarse enfermedad aguda muchos años después de que un individuo deja la zona endémica. Es interesante que los hombres desarrollen infecciones sintomáticas con una frecuencia 15 veces mayor que las mujeres, quizá por algún fenómeno hormonal que favorece la conversión del microorganismo a su fase de levadura.

**PATOLOGÍA:** la paracoccidioidomicosis puede afectar sólo a los pulmones (fig. 9-65) o distribuirse en varias zonas diferentes, que con más frecuencia son la piel, las superficies mucosas y los nódulos linfáticos. *Paracoccidioides brasiliensis* provoca una respuesta supurativa y granulomatosa mixta, y origina lesiones similares a las que se observan en la blastomicosis y la coccidioidomicosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la paracoccidioidomicosis suele ser una enfermedad aguda autolimitada leve. Los síntomas de afectación pulmonar progresiva se parecen a los de la tuberculosis. Las úlceras mucocutáneas crónicas constituyen una manifestación frecuente de la enfermedad extrapulmonar.

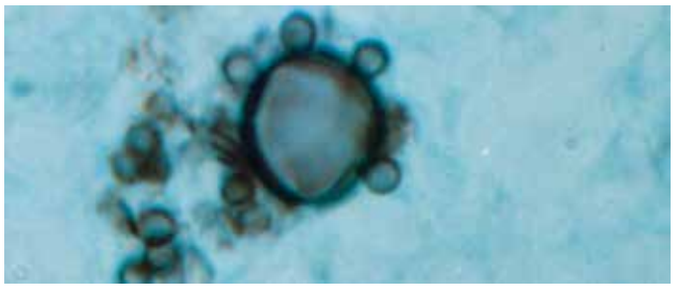


**FIGURA 9-65. Paracoccidioidomicosis.** Pulmón infectado por *Paracoccidioides brasiliensis*, que presenta gemaciones externas numerosas que brotan en la periferia del microorganismo madre.

## ESPOROTRICOSIS

La esporotricosis es una infección crónica de la piel, los tejidos subcutáneos y los nódulos linfáticos regionales, que produce *Sporothrix schenckii*. Este hongo dimorfo crece como moho en la tierra y en la materia vegetal en descomposición y como levadura dentro del organismo.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la esporotricosis es endémica en ciertas regiones de América y el sur de África. Casi todos los casos corresponden a una dermatopatía, que deriva de la inoculación accidental del hongo a partir de espinas (en especial, espinas de rosa) o astillas, o bien por la manipulación de carrizos o pastos. La esporotricosis es especialmente frecuente en jardineros, trabajadores de viveros y otros individuos que sufren abrasiones mientras trabajan con la tierra, el musgo, la paja o la madera. Los animales infectados, en particular los gatos, también pueden transmitir la enfermedad.

**PATOLOGÍA:** al entrar en la piel, *S. schenckii* presenta proliferación local e induce una respuesta inflamatoria que genera una lesión ulceronodular. La infección se disemina con frecuencia siguiendo los conductos linfáticos subcutáneos, lo que da origen a una cadena de lesiones cutáneas nodulares semejantes (fig. 9-66 A). La enfermedad extracutánea es mucho menos frecuente que la cutánea. La afectación articular y ósea es la variante más común de enfermedad extracutánea, y las infecciones en muñeca, codo, tobillo o rodilla constituyen la mayor parte (80%) de los casos.

Las lesiones de la esporotricosis cutánea suelen ubicarse en la dermis o el tejido subcutáneo. La periferia de los nódulos es granulomatosa y el centro es supurativo. La piel circundante muestra una hiperplasia seudoepiteliomatosa exuberante. Algunas levaduras están rodeadas por una zona eosinófila espiculada, y se las denomina entonces «cuerpos asteroides» (fig. 9-66 B). El material que rodea a las levaduras («material de Splendore-Hoeppli») quizá esté conformado por complejos antígeno-anticuerpo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la esporotricosis cutánea comienza con una lesión nodular solitaria en el lugar de la inoculación, característicamente en la mano, el brazo o la pierna. Semanas después es posible la aparición de nódulos adicionales a lo largo de los conductos de drenaje linfático de la lesión primaria. Los nódulos suelen ulcerarse y permitir el drenaje del líquido serosanguinolento. La afectación articular se manifiesta por dolor y aumento de volumen de la articulación afectada, sin que se vea afectada la piel suprayacente. En la esporotricosis cutánea que no recibe tratamiento persiste la diseminación en la piel. La infección cutánea responde a la terapia sistémica con yodo, aunque la esporotricosis extracutánea hace necesaria la terapia antimicótica sistémica.

## CROMOMICOSIS

La cromomicosis es una infección cutánea crónica que producen varias especies de hongos que habitan como saprofitos en la tierra y en la materia vegetal en descomposición. Los hongos son de color café, redondos y con pared gruesa, con 8 µm de diámetro, y en ocasiones son comparados con «monedas de cobre» (fig. 9-67). La infección es más frecuente en los trabajadores agrícolas de los trópicos que no utilizan calzado, en los que el hongo se implanta a través de un traumatismo, por lo general

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 441 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



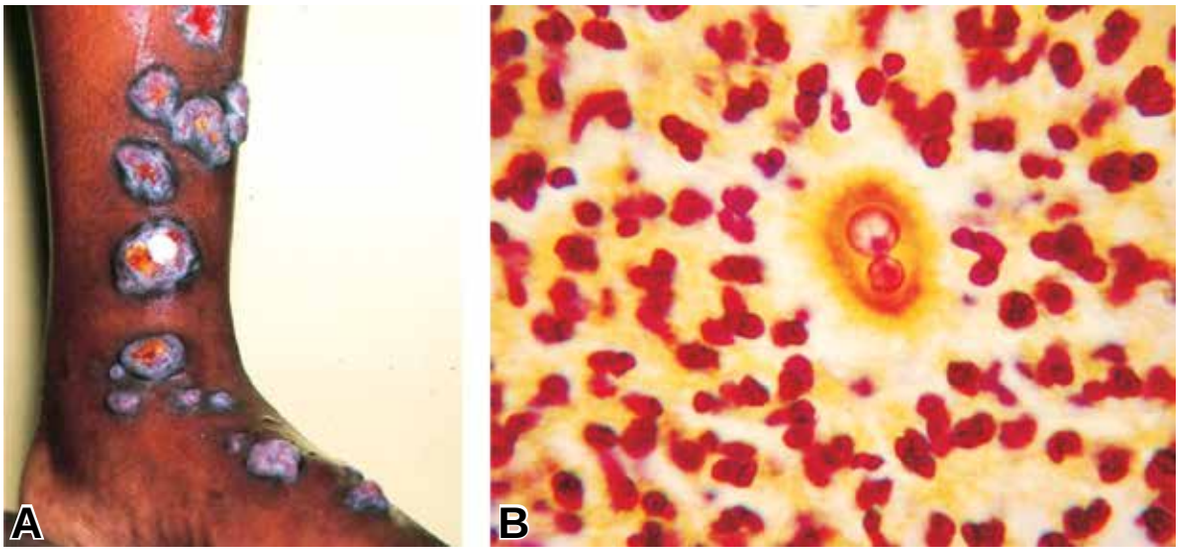



**FIGURA 9-66. Esporotricosis. A.** Diseminación linfocutánea típica en la pierna. **B.** Corte de una lesión de la figura A, que muestra un cuerpo asteroide compuesto por dos levaduras gemantes de *Sporothrix schenckii*, rodeadas por una capa de material de Splendore-Hoeppli, con proyecciones radiales.

por debajo de la rodilla. Las lesiones comienzan como pápulas y al transcurrir los años se vuelven verrugosas, forman costras y en ocasiones se ulceran. La infección se disemina mediante crecimiento por contigüidad y por medio del sistema linfático, y finalmente podría afectar a toda la extremidad.

## DERMATOFITOSIS

Los dermatofitos son hongos que causan infecciones superficiales localizadas de los tejidos queratinizados, como la piel, el pelo y las uñas. Existen alrededor de 40 especies de dermatofitos, que pertenecen a tres géneros: *Trichophyton, Microsporum y Epidermophyton.* ***Las infecciones por dermatofitos son enfermedades leves, pero se encuentran entre las dermatopatías por las que se solicita atención médica con más frecuencia.*** Residen en el suelo, los animales y los humanos. La mayor parte de las infecciones por dermatofitos que se producen en países con clima templado se adquieren mediante el contacto directo con individuos que cuentan con pelo o escamas cutáneas infectados.

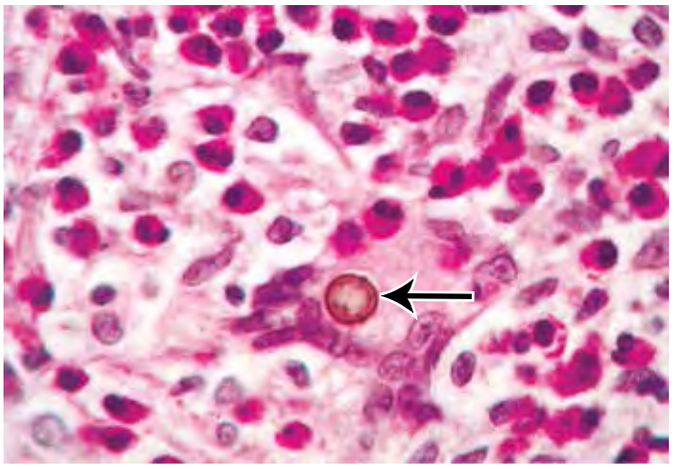


**FIGURA 9-67. Cromomicosis.** Corte de piel que muestra una célula gigante en el centro, que contiene un cuerpo esclerótico color café de pared gruesa («moneda de cobre»; *flecha*), que corresponde al hongo.

**PATOLOGÍA:** los dermatofitos proliferan en el interior de los tejidos queratinizados superficiales. Se diseminan en sentido centrífugo a partir del lugar de inoculación y producen lesiones circulares expansivas con bordes bien definidos. Su aspecto hizo sospechar en alguna época que el responsable de la enfermedad era un gusano, de donde derivaron sus denominaciones inglesa, ***ringworm*** ('gusano en anillo'), y española, ***tiña*** (del latín *tinea*, 'gusano').

Las infecciones por dermatofitos provocan el engrosamiento del epitelio plano, en el que aumenta el número de células queratinizadas. Las lesiones con gravedad suficiente como para justificar la toma de una muestra de tejido presentan un infiltrado inflamatorio linfocítico leve en la dermis. Las hifas y las esporas de los dermatofitos infecciosos se encuentran confinadas a las estructuras desvitalizadas de la piel, el pelo y las uñas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las infecciones por dermatofitos se denominan en función del lugar que afectan (esto es, en el cuero cabelludo, tiña de la cabeza; en los pies, tiña del pie o "pie de atleta"; en las uñas, tiña de las uñas; en las regiones de intertrigo de la ingle, tiña inguinal). Estas infecciones tienen manifestaciones variables, desde las que permanecen asintomáticas hasta las erupciones crónicas que inducen prurito muy intenso y se tratan con la aplicación de fármacos antimicóticos tópicos.

## MICETOMA

Un micetoma es una infección localizada de evolución lenta y que con frecuencia desfigura la piel, los tejidos blandos y el hueso, que se debe a la inoculación de varios hongos que viven en la tierra, así como de bacterias filamentosas. Entre los microorganismos responsables se encuentran *Madurella mycetomatis, Petriellidium boydii, Actinomadura madurae* y *Nocardia brasiliensis.*

**EPIDEMIOLOGÍA:** el micetoma suele identificarse en los trópicos, entre campesinos e individuos que trabajan en exteriores, cuya piel se expone a los traumatismos. El pie es un lugar frecuente para la infección en regiones en las que las personas no utilizan calzado y el suelo es muy húmedo, por lo que la enfermedad se conoce como **pie de Madura.** La inmersión frecuente del pie macera la piel y facilita la inoculación profunda de los microorganismos que habitan en el suelo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 442 11/10/16 13:53

booksmedicos.org

**FIGURA 9-68. Micetoma del pie.** El pie presenta aumento de volumen doloroso, así como drenaje a través de la piel. La extremidad se amputó.

**PATOLOGÍA:** los microorganismos proliferan en el tejido subcutáneo y se diseminan hacia tejidos adyacentes, entre otros el hueso. Esto provoca un infiltrado inflamatorio mixto supurativo y granulomatoso, que carece de capacidad para eliminar el microorganismo infeccioso. El tejido de granulación y la cicatrización circundantes causan la deformación progresiva de los lugares afectados.

Un micetoma aparece primero como un absceso subcutáneo solitario y se expande con lentitud para constituir abscesos múltiples, interconectados por trayectos fistulosos (fig. 9-68). Los trayectos fistulosos drenan finalmente hacia la superficie cutánea. Los abscesos contienen colonias compactas de bacterias u hongos, rodeadas por neutrófilos y una capa externa de inflamación granulomatosa. Las colonias de microorganismos, que se denominan «granos», se parecen a los «gránulos de azufre» de la actinomicosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** un micetoma causa al inicio un aumento de volumen localizado e indoloro en un lugar en el que existe una lesión penetrante. La lesión se extiende con lentitud y origina trayectos fistulosos que tienden a seguir los planos de la fascia en su proceso de diseminación lateral y profunda a través del tejido conjuntivo, el músculo y el hueso. El tratamiento suele consistir en la escisión amplia del área afectada.

# Infecciones por protozoos

Los protozoos son eucariotas de una sola célula, que se agrupan en tres clases generales: **amebas, flagelados** y **esporozoítos.** Las amebas se mueven mediante la proyección de extensiones citoplasmáticas que se denominan **seudópodos.** Los flagelados se mueven por medio de estructuras similares a hilos, los flagelos, que se extienden a partir de sus membranas celulares. Los esporozoítos no cuentan con orgánulos para la locomoción y también difieren de las amebas y los flagelados en cuanto a su mecanismo de reproducción.

Los protozoos producen enfermedad en el humano por mecanismos diversos. Algunos, como *Entamoeba histolytica,* son parásitos extracelulares que digieren e invaden los tejidos humanos. Otros, como los plasmodios, son parásitos intracelulares estrictos que se multiplican dentro de las células humanas y las matan. Otros más, como los tripanosomas, dañan el tejido del humano en gran medida por efecto de las respuestas inflamatorias e inmunitarias que desencadenan. Algunos protozoos (p. ej., *T. gondii*) pueden establecer infecciones latentes y causan enfermedad por reactivación en huéspedes inmunodeprimidos.

## PALUDISMO

*El paludismo es una enfermedad febril hemolítica transmitida por un mosquito.* Afecta a más de 200 millones de personas, entre las que induce la muerte de más de un millón cada año. El paludismo lo producen cuatro especies de *Plasmodium: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae.* Todas infectan y destruyen a los eritrocitos del humano y desencadenan escalofríos, fiebre, anemia y esplenomegalia. *Plasmodium falciparum* causa una enfermedad más grave que las otras especies, y genera el mayor número de defunciones por la enfermedad.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el paludismo se erradicó en los países desarrollados, pero sigue afectando a individuos que habitan en regiones tropicales y subtropicales, en particular África, Sudamérica y Centroamérica, India y el sureste asiático (fig. 9-69). Muestran susceptibilidad singular a la infección los pobres que habitan en medios rurales, los lactantes, los niños, las personas con desnutrición y las mujeres embarazadas.

El paludismo se transmite por medio de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles. P. falciparum* y *P. vivax* son los patógenos más frecuentes, no obstante existe variación geográfica considerable en cuanto a la distribución de las especies. *Plasmodium vivax* es raro en África, donde gran parte de la población negra carece de los receptores de superficie celular eritrocíticos que se requieren para permitir la infección. *P. falciparum* y *P. ovale* son las especies que predominan en África. *Plasmodium malariae* genera la variante menos frecuente y más leve del paludismo, aunque tiene una distribución geográfica amplia.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** para el ciclo de vida de la especie de *Plasmodium* que causa el paludismo se requieren como huéspedes el humano y el mosquito (fig. 9-70). Los humanos infectados permiten la producción de las formas del microorganismo (gametocitos) que los mosquitos adquieren mientras se alimentan. Dentro de estos insectos el microorganismo muestra reproducción sexual, y se originan las formas (esporozoítos) que el mosquito transmite al humano una vez que se alimenta.

El mosquito anofelino inocula los esporozoítos en el torrente sanguíneo del humano. En ese medio, los parásitos sufren división sexual (formación de esquizogonias). Los esporozoítos circulantes invaden con rapidez los hepatocitos y se reproducen en el hígado, para dar origen a una descendencia numerosa, los merozoítos (fase exoeritrocítica). En el transcurso de 2-3 semanas de la infección hepática, estas formas hacen estallar a los hepatocitos del huésped y entrar al torrente sanguíneo, donde invaden los eritrocitos.

Los merozoítos se alimentan de hemoglobina, y crecen y se reproducen dentro de los eritrocitos. En el transcurso de 2-4 días se obtiene una progenie madura de merozoítos. Estos merozoítos salen de los eritrocitos infectados, invaden otros que carecen del parásito e inician así otro ciclo de parasitación eritrocítica. Este ciclo se repite muchas veces. Finalmente, las subpoblaciones de merozoítos se diferencian para constituir formas sexuadas que se denominan gametocitos, las mismas que ingiere el mosquito mientras se alimenta de un huésped infectado, lo que completa el ciclo de vida del parásito.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 443 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



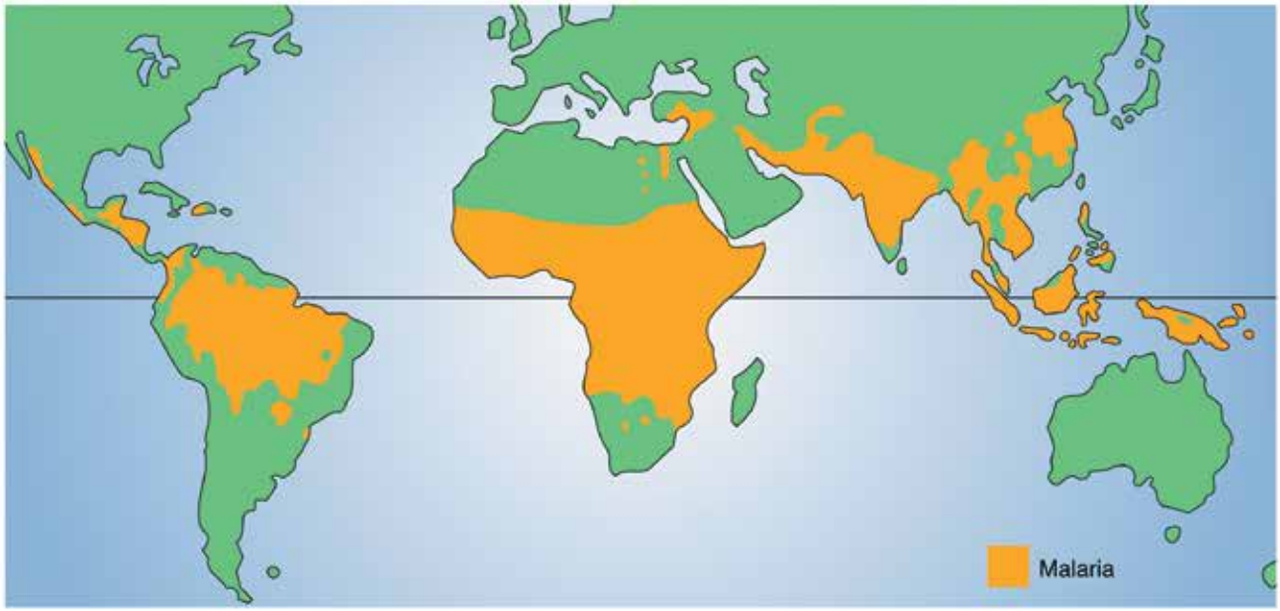



**FIGURA 9-69. Distribución geográfica del paludismo.**

Con la rotura de los eritrocitos infectados se liberan pirógenos y desencadena los escalofríos y la fiebre que caracterizan al paludismo. La anemia deriva tanto de la pérdida de eritrocitos infectados circulantes como del secuestro de células por la esplenomegalia. Los fagocitos mononucleares localizados en el hígado y el bazo responden a la infección, e inducen hepatomegalia y esplenomegalia.

*P. falciparum* causa el **paludismo terciano maligno,** una enfermedad mucho más agresiva que la que causan otros plasmodios. Se distingue del resto de agentes etiológicos del paludismo en cuatro aspectos:

- Carece de fase exoeritrocítica secundaria (hepática).
- Parasita los eritrocitos de cualquier edad y desencadena parasitemia y anemia grave. En los otros tipos de paludismo sólo ciertas subpoblaciones de eritrocitos se ven afectados (p. ej., sólo las formas jóvenes o viejas), lo que permite grados menores de parasitemia y anemias menos graves.
- Un solo eritrocito puede albergar varios parásitos.
- *P. falciparum* modifica las características de flujo y las propiedades de adhesión de los eritrocitos infectados, de manera que se unen a las células epiteliales de los vasos sanguíneos pequeños. La obstrucción de estos últimos provoca con frecuencia isquemia hística grave, que quizá sea el factor más relevante para la virulencia del microorganismo.

**PATOLOGÍA:** en todos los tipos de paludismo se desarrolla esplenomegalia, a causa del secuestro de eritrocitos dentro de los fagocitos mononucleares fijos. Los órganos de este sistema (hígado, bazo, nódulos linfáticos) muestran oscurecimiento («gris pizarra»), que depende de la presencia de macrófagos ingurgitados con hemosiderina y pigmento palúdico, el producto terminal de la digestión parasitaria de la hemoglobina.

La adherencia de los eritrocitos infectados al endotelio microvascular en el paludismo por *Plasmodium falciparum* tiene dos consecuencias. En primer lugar, los eritrocitos parasitados que se adhieren a las células endoteliales no circulan, de manera que los pacientes con paludismo terciano maligno grave tienen pocos parásitos circulantes. En segundo lugar, se obstruyen los capilares de los órganos profundos, sobre todo los del cerebro, situación que desencadena isquemia en el cerebro, los riñones y los pulmones. El cerebro de los individuos que mueren por paludismo cerebral revela congestión y trombosis en los vasos sanguíneos pequeños de la materia blanca, que están rodeados por edema y hemorragia («hemorragias en anillo»; fig. 9-71). La obstrucción al flujo sanguíneo renal desencadena insuficiencia renal aguda, mientras que la hemólisis intravascular genera nefrosis hemoglobinúrica **(fiebre de aguas negras).** En el pulmón, el daño a los capilares alveolares produce edema pulmonar y daño alveolar agudo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el paludismo se caracteriza por **paroxismos** recurrentes de escalofríos y fiebre elevada. Comienza con escalofríos y en ocasiones cefalea, a los que sigue picos de fiebre alta con taquicardia, que suele acompañarse de náusea, vómito y dolor abdominal. La fiebre elevada provoca vasodilatación intensa y con frecuencia se relaciona con hipotensión ortostática. El cuadro cede tras varias horas, y el paciente suele quedar exhausto y empapado en sudor.

A este episodio le sigue un período de 2-3 días durante el cual el individuo se siente bien, para luego recaer. Los paroxismos se presentan durante semanas y finalmente ceden, al tiempo que se desencadena la respuesta inmunitaria. Los paroxismos coinciden con la rotura de los eritrocitos infectados y la liberación de merozoítos. Al tiempo que el sistema macrofágico mononuclear responde a la infección, la persona desarrolla hepatoesplenomegalia. De hecho, algunos de los bazos de mayor tamaño que se han registrado derivan del paludismo crónico. El hiperesplenismo puede exacerbar la anemia propia del paludismo. Al tiempo que se incrementa el grado de parasitemia, la fiebre puede volverse casi continua. La lesión isquémica cerebral causa síntomas que van desde la somnolencia, las alucinaciones y los cambios conductuales hasta las convulsiones y el coma. La enfermedad en el SNC se relaciona con una mortalidad del 20-50 %.

El paludismo se diagnostica a partir de la identificación de los microorganismos en el frotis de sangre con tinción de Giemsa. Las especies se distinguen por el aspecto que adquieren dentro de los eritrocitos. El paludismo que no deriva de *P. falciparum* se trata con cloroquina por vía oral, a veces con primaquina. La terapia para el paludismo terciario maligno es variable, puesto que la resistencia habitual a la cloroquina hace necesarios medicamentos nuevos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 444 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





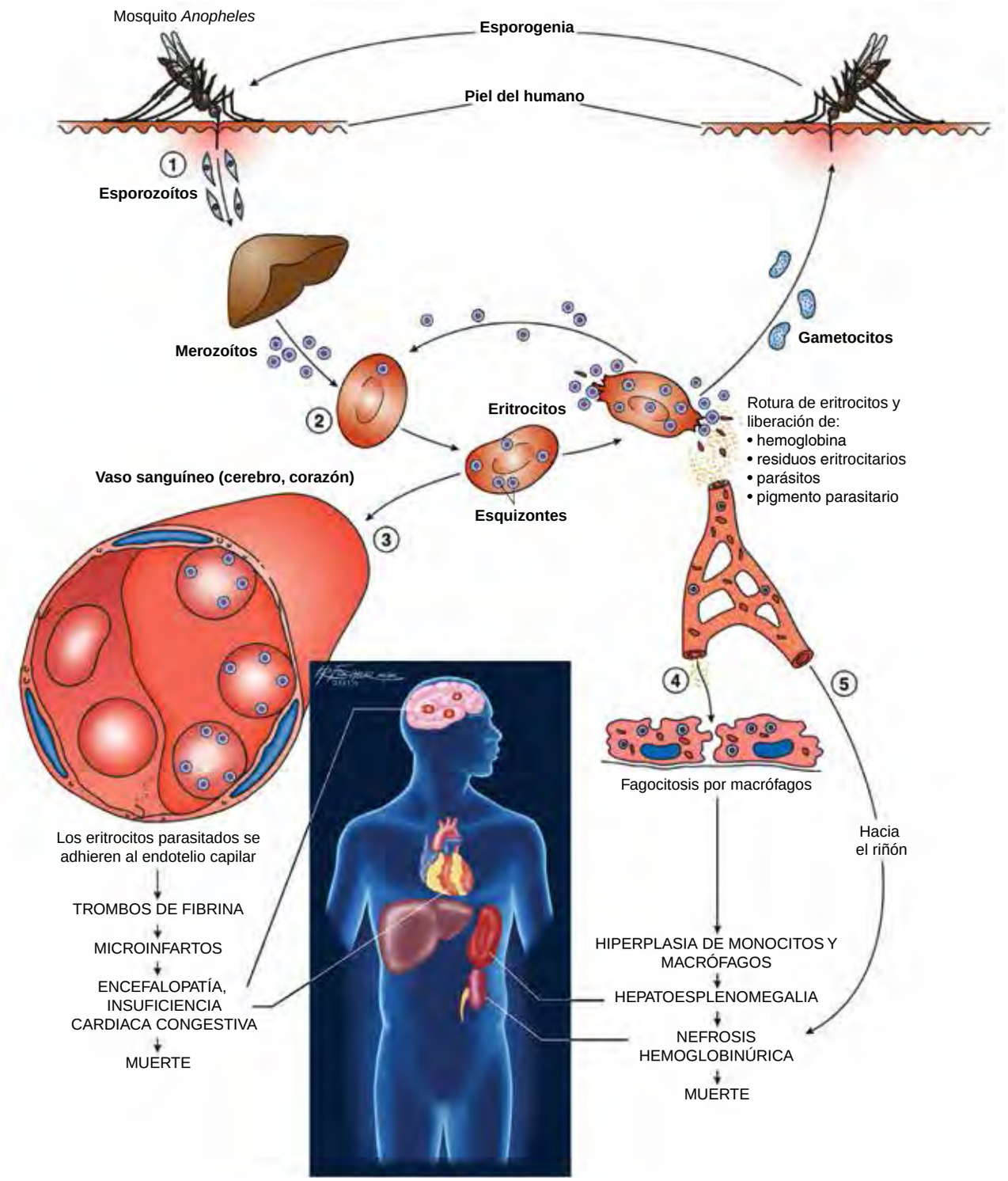



**FIGURA 9-70. Ciclo de vida del plasmodio.** Un mosquito *Anopheles* pica a una persona infectada, e ingiere sangre que contiene microgametocitos y macrogametocitos (formas sexuadas). Dentro del mosquito, la multiplicación sexual (esporogonia) da origen a esporozoítos infecciosos en las glándulas salivales. **(1)** En el momento de la picadura del mosquito, los esporozoítos se inoculan en la circulación sanguínea del huésped vertebrado. Algunos esporozoítos dejan la sangre y entran en los hepatocitos, en los que se multiplican por vía asexual (esquizogonia exoeritrocítica) y forman miles de merozoítos con un solo núcleo. **(2)** La rotura de los hepatocitos libera los merozoítos, que ingresan a los eritrocitos y se convierten en trofozoítos, para dividirse y formar esquizontes numerosos (esquizogonia intraeritrocítica). Los esquizontes se dividen para formar más merozoítos, que se liberan tras la rotura de los eritrocitos y entran en otros eritrocitos para iniciar un ciclo nuevo. Después de varios ciclos, algunas subpoblaciones de merozoítos se convierten en microgametocitos y macrogametocitos, que son consumidos por otro mosquito para completar el ciclo. **(3)** Los eritrocitos parasitados obstruyen los capilares en el cerebro, el corazón, los riñones y otros órganos profundos. La adherencia de los eritrocitos parasitados a las células del endotelio capilar provoca la formación de trombos de fibrina, que producen microinfartos. Esto desencadena encefalopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y, con frecuencia, muerte. Los eritrocitos rotos liberan hemoglobina, residuos eritrocíticos y pigmento palúdico. **(4)** La fagocitosis desencadena la hiperplasia de los monocitos y los macrófagos, así como hepatoesplenomegalia. **(5)** La hemoglobina que se libera genera nefrosis hemoglobinúrica, que puede resultar mortal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 445 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



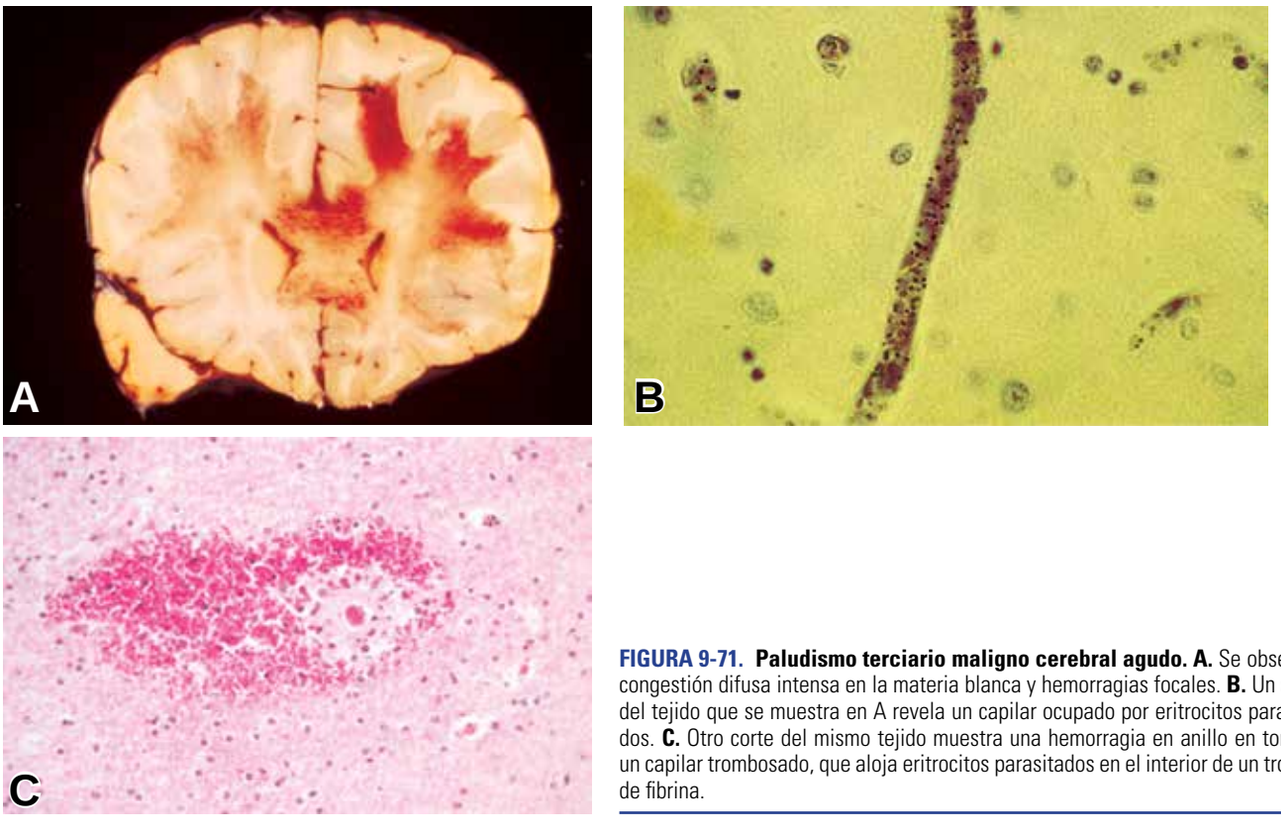



**FIGURA 9-71. Paludismo terciario maligno cerebral agudo. A.** Se observan congestión difusa intensa en la materia blanca y hemorragias focales. **B.** Un corte del tejido que se muestra en A revela un capilar ocupado por eritrocitos parasitados. **C.** Otro corte del mismo tejido muestra una hemorragia en anillo en torno a un capilar trombosado, que aloja eritrocitos parasitados en el interior de un trombo de fibrina.

## BABESIOSIS

La babesiosis es una infección similar al paludismo, que causan protozoos del género *Babesia*, transmitidos por ciertos ixódidos, una familia de garrapatas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** las infecciones por *Babesia* son frecuentes en animales, y en algunas regiones son responsables de pérdidas económicas cuantiosas en la industria de la ganadería. En contraste, la babesiosis humana casi constituye una curiosidad médica, puesto que los parásitos sólo infectan al humano cuando los individuos interrumpen el ciclo zoonótico al interponerse entre la garrapata vector y su huésped vertebrado. La babesiosis humana sólo se ha comunicado en Europa y Norteamérica. Las infecciones en EE.UU. se han concentrado en algunas islas de la costa de Nueva Inglaterra. Los microorganismos invaden y destruyen los eritrocitos y desencadenan hemoglobinemia, hemoglobinuria e insuficiencia renal. La enfermedad suele ser autolimitada, aunque las infecciones que no se controlan pueden provocar la muerte. Las especies de *Babesia* son resistentes a la mayoría de los fármacos que se utilizan contra los protozoos.

## TOXOPLASMOSIS

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa con distribución mundial, que se debe al protozoo *T. gondii.* Casi todas las infecciones son asintomáticas, pero si se presentan en un feto o en un huésped inmunodeprimido, pueden desencadenar una enfermedad necrosante devastadora.

**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** en algunas regiones (p. ej., Francia), la prevalencia de infección por *T. gondii* supera el 80% en los adultos; en otras zonas (p. ej., el suroeste de EE.UU.), existen pocas personas afectadas. *Toxoplasma gondii* infecta a muchos mamíferos y aves como huéspedes intermedios. El único huésped final es el gato, que se infecta al ingerir los quistes de toxoplasma que contienen los tejidos de ratones o algunos otros huéspedes intermedios infectados. Los ovoquistes esporulan en las heces y el suelo y se diferencian en esporoquistes, que contienen esporozoítos. Los huéspedes intermedios ingieren estas formas, como en el caso de las aves, los ratones o los humanos y se transforman en un hospedador intermedio que permite completar el ciclo de vida.

*T. gondii* tiene dos fases hísticas, la de taquizoítos y la de bradizoítos, formas con configuración de media luna, con 2 de ancho x 6 µm de longitud. Durante la infección aguda los taquizoítos se multiplican con rapidez para constituir «grupos», contenidos por vacuolas intracelulares en las células parasitadas, que finalmente causan su rotura. Los taquizoítos viajan desde el intestino hacia los nódulos linfáticos regionales a través de los vasos linfáticos, y por la sangre hacia el hígado, los pulmones, el corazón, el cerebro y otros órganos. En la infección crónica, los microorganismos que se originan dentro de las vacuolas intracelulares, denominados entonces «bradizoítos», crecen y rebasan el tamaño ordinario de la célula, de forma que desplazan a su núcleo hacia la periferia.

Excepto por la infección congénita, la toxoplasmosis se adquiere mediante el consumo de las formas infecciosas del microorganismo. En los trópicos, donde la infección suele adquirirse durante la niñez, los ovoquistes en el suelo contaminado constituyen la fuente principal de infección. En los países desarrollados, el mecanismo principal de infección es el consumo de carne con cocimiento deficiente (cordero y cerdo), que contiene quistes hísticos de toxoplasma. Otra fuente de infección son las heces del gato: los ovoquistes contaminan las manos y los alimentos de las personas que viven en contacto estrecho con los gatos. La **infección congénita** se adquiere por el paso de las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 446 11/10/16 13:53

booksmedicos.org





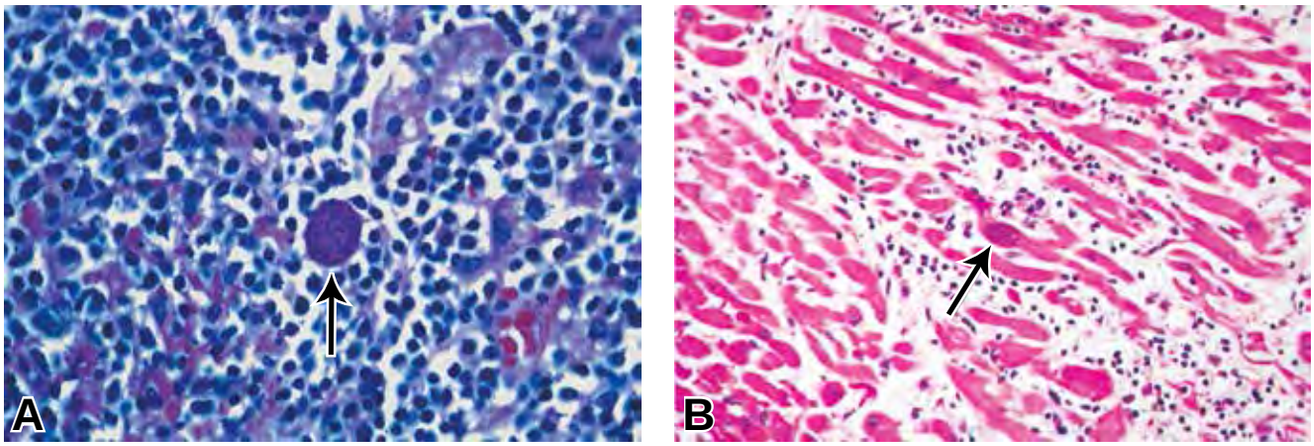



**FIGURA 9-72. Toxoplasmosis. A.** Microfotografía de una adenomegalia que revela bradizoítos de *Toxoplasma gondii* dentro de un quiste *(flecha).* **B.** Corte de corazón en el que se observa un quiste de bradizoítos de *T. gondii* dentro de una miofibrilla *(flecha),* con edema y células inflamatorias en el tejido adyacente.

formas infecciosas hacia el feto a través de la placenta, en una madre con infección aguda (por lo general, asintomática).

La infección activa suele detenerse con el desarrollo de respuestas inmunitarias mediadas por células. En la mayor parte de las infecciones por *T. gondii* se produce poca destrucción hística importante antes de que la respuesta inmunitaria sea capaz de controlar la fase activa de la infección, y los pacientes desarrollan signos clínicos escasos. A pesar de esto, *T. gondii* establece una infección persistente al formar quistes hísticos en estado de latencia, dentro de ciertas células. Estas formas sobreviven durante décadas en las células huésped. Si una persona infectada pierde la inmunidad celular, el microorganismo puede emerger de su condición quística y restablecer una infección destructiva.

### La linfoadenopatía por *Toxoplasma* se observa en personas con inmunocompetencia

**PATOLOGÍA:** la manifestación más frecuente de la infección por *T. gondii* en huéspedes inmunocompetentes es la linfoadenopatía (v. cap. 26). Puede verse afectado casi cualquier grupo de nódulos linfáticos, aunque los cervicales se identifican con más facilidad. La histología de los nódulos es específica, con macrófagos epitelioides numerosos que rodean y ocupan los centros germinales reactivos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la linfadenitis por *Toxoplasma* (fig. 9-72 A), los pacientes presentan linfoadenopatía regional indolora, que en ocasiones se acompaña de fiebre, irritación faríngea, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica. Se han registrado casos de hepatitis, miocarditis (fig. 9-72 B) y miositis. La linfoadenopatía suele resolverse espontáneamente en algunas semanas o meses, y es raro que se requiera tratamiento.

### Las infecciones congénitas por *Toxoplasma* afectan sobre todo al cerebro

La infección por *T. gondii* en un feto es mucho más destructiva que la enfermedad posnatal (v. cap. 6).

**PATOLOGÍA:** el feto carece de capacidad inmunitaria para contener la infección. El desarrollo del cerebro y el ojo se ven afectados con facilidad, lo que permite el desarrollo de meningoencefalitis, que en los casos más graves conduce a la pérdida del parénquima cerebral, la formación de calcificaciones cerebrales (fig. 9-73) y el desarrollo de hidrocefalia grave. La infección ocular genera coriorretinitis (es decir, necrosis e inflamación de la coroides y la retina).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad fetal más grave deriva de la infección en una fase temprana del embarazo, y suele tener como consecuencia un aborto espontáneo. En los neonatos que padecen toxoplasmosis congénita, los efectos de la afectación cerebral varían desde el retraso mental grave y las convulsiones hasta los defectos psicomotores sutiles. La afectación ocular puede causar disfunción visual congénita. La infección ocular latente que se establece intraútero podría recrudecerse en una fase posterior de la vida y desencadenar amaurosis. En algunos neonatos se presenta hepatitis por *Toxoplasma,* en la que se detectan áreas amplias de necrosis y células gigantes. La necrosis suprarrenal también se observa en ocasiones. La toxoplasmosis congénita requiere tratamiento con antiparasitarios específicos.

### La toxoplasmosis en huéspedes inmunodeprimidos provoca encefalitis

Los individuos con trastornos de la inmunidad celular (p. ej., individuos con SIDA o sometidos a terapia inmunodepresora reciente) padecen infecciones devastadoras por *T. gondii*. En la mayor parte de los casos la enfermedad corresponde a la reactivación de una infección latente. El cerebro es el órgano que se afecta

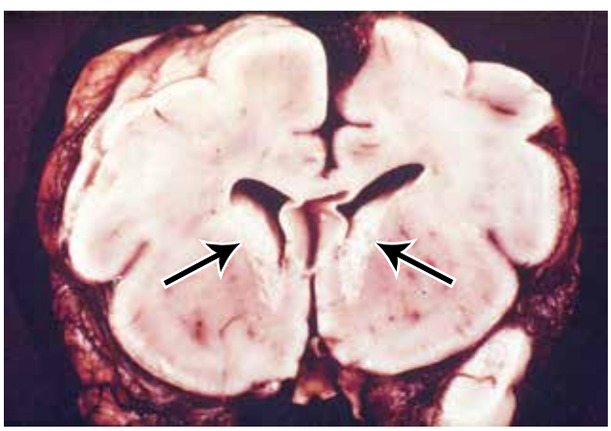


**FIGURA 9-73. Toxoplasmosis congénita.** El cerebro de un neonato prematuro revela necrosis subependimaria con calcificación, que se observa como áreas simétricas bilaterales con coloración blanquecina *(flechas).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 447 11/10/16 13:53

booksmedicos.org



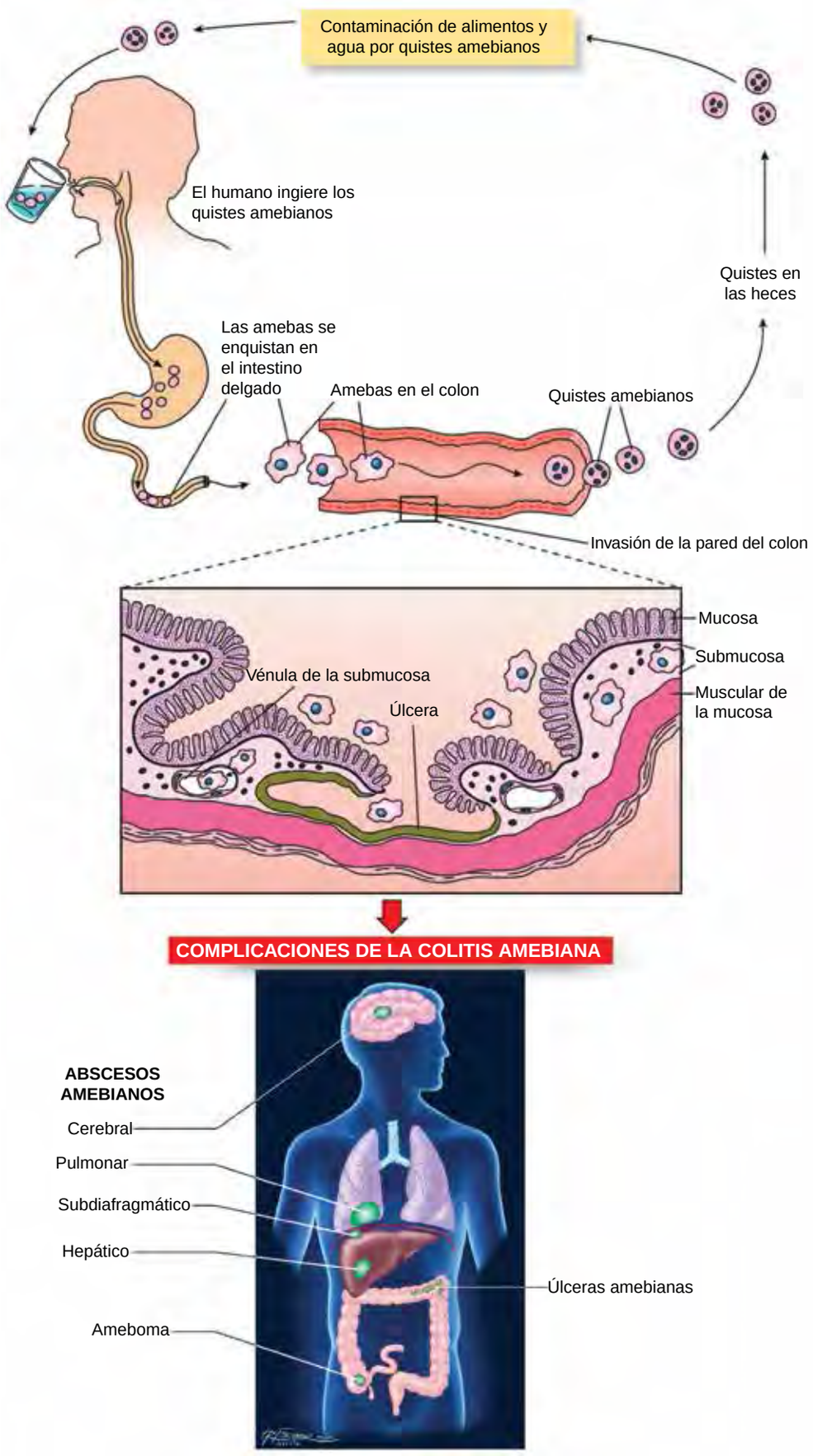



**FIGURA 9-74. Colitis amebiana y sus complicaciones.** La amebiasis deriva de la ingestión de alimentos o agua contaminados con quistes amebianos. En el colon, las amebas penetran en la mucosa y producen úlceras «en botón de camisa» en la mucosa y la submucosa. Los microorganismos invaden las vénulas de la submucosa, de manera que la infección se disemina al hígado y otros órganos. El absceso hepático puede expandirse y afectar estructuras adyacentes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 448 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





con más frecuencia y la infección por el parásito causa encefalitis necrosante multifocal. Los pacientes con encefalitis se presentan con parálisis, convulsiones, trastornos de la agudeza visual y cambios de la función mental. La encefalitis por toxoplasma en individuos inmunodeprimidos es mortal si no recibe tratamiento con fármacos con actividad adecuada contra protozoos.

## AMEBIASIS

La amebiasis es la infección por *Entamoeba histolytica*, que afecta sobre todo al colon, y en ocasiones al hígado. Entamoeba histolytica recibe su nombre a partir de su actividad lítica en los tejidos. La infección intestinal varía desde la colonización asintomática hasta la infección invasora con diarrea sanguinolenta. En ocasiones, los parásitos se diseminan más allá del colon y afectan a otros órganos. El lugar en que se produce con más frecuencia la enfermedad extraintestinal es el hígado, en el que *E. histolytica* provoca la formación de abscesos necrosantes de crecimiento lento.

**EPIDEMIOLOGÍA:** los humanos son el único reservorio conocido de *E. histolytica,* que se reproduce en el colon y se expulsa en las heces. Si bien la amebiasis tiene distribución mundial, es más frecuente y grave en las regiones tropicales y subtropicales, donde los servicios de saneamiento son deficientes. ***La amebiasis se adquiere a partir de la ingestión de materiales contaminados con heces humanas.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** *E. histolytica* transcurre por tres fases específicas: trofozoíto, prequiste y quiste.

Los **trofozoítos amebianos,** con 10-60 µm de diámetro, se encuentran en las heces de los pacientes con síntomas agudos. Son esféricos u ovoides y cuentan con una membrana celular delgada, un solo núcleo, cromatina condensada contenida por una membrana nuclear y un cariosoma central. Los trofozoítos en ocasiones contienen eritrocitos fagocitados. La tinción con ácido peryódico de Schiff del citoplasma de los trofozoítos los hace resaltar en los cortes histológicos. En el colon, los trofozoítos se convierten en quistes, para lo cual pasan por una forma intermedia que se denomina **prequiste**, proceso durante el cual los trofozoítos dejan de alimentarse, adoptan una forma redonda, pierden motilidad y algunas vacuolas digestivas, y generan masas de glucógeno y cuerpos cromatoides.

Los **quistes amebianos** son la forma infecciosa y sólo se encuentran en las heces, puesto que no invaden el tejido. Son esféricos, cuentan con paredes gruesas, miden 5-25 µm de diámetro, y por lo general muestran cuatro núcleos. Desde las heces, los quistes pueden contaminar el agua, los alimentos o los dedos (fig. 9-74). Al ingerirlos, los quistes atraviesan el estómago y se liberan en regiones distales del íleon. La ameba metaquística, que contiene cuatro núcleos, se divide para dar origen a cuatro trofozoítos pequeños inmaduros, que luego crecen hasta alcanzar su tamaño definitivo. Se desarrollan en el colon y se alimentan de bacterias y células humanas. Pueden colonizar cualquier región del intestino grueso, pero el ciego se ve afectado con más frecuencia. Los pacientes con colitis amebiana sintomática eliminan tanto quistes como trofozoítos. Estos últimos sólo sobreviven durante períodos breves fuera del organismo y también se destruyen por el contacto con secreciones gástricas. Algunos factores del huésped, como su condición nutricional, la flora colónica coexistente y su estado inmunitario, también influyen sobre la evolución de la infección por *E. histolytica.* La invasión comienza tras la adherencia de un trofozoíto a una célula del epitelio colónico. El microorganismo mata las células objetivo por efecto de la síntesis de una proteína lítica que degrada la membrana celular. La muerte progresiva de las células de la mucosa genera una úlcera superficial.

### La amebiasis intestinal es una enfermedad ulcerativa del colon

**PATOLOGÍA:** las lesiones amebianas comienzan con un foco pequeño de necrosis, que se transforma en úlcera (fig. 9-75 A). La penetración profunda a partir de los bordes de la úlcera y la confluencia de las lesiones en expansión desencadenan la esfacelación irregular de la mucosa. El lecho ulceroso es gris y necrótico y contiene fibrina y residuos celulares. El exudado levanta la mucosa desprendida y da origen a las úlceras amebianas crónicas, cuya forma se ha comparado con la del cuello de una botella o de un frasco.

Los trofozoítos se encuentran en la superficie de la úlcera, en el exudado y el cráter (fig. 9-75 B). También se identifican con frecuencia en las membranas submucosa, muscular propia, serosa y las venas pequeñas de la submucosa. La respuesta inflamatoria es escasa en las úlceras amebianas en fase temprana. Sin embargo, al tiempo que se extienden se acumulan células inflamatorias de tipo agudo y crónico.

Un **ameboma** es una complicación infrecuente de la amebiasis, que se genera cuando las amebas invaden la pared intestinal. Se trata de un engrosamiento inflamatorio de la pared intestinal, que se parece al cáncer de colon y tiende a constituir

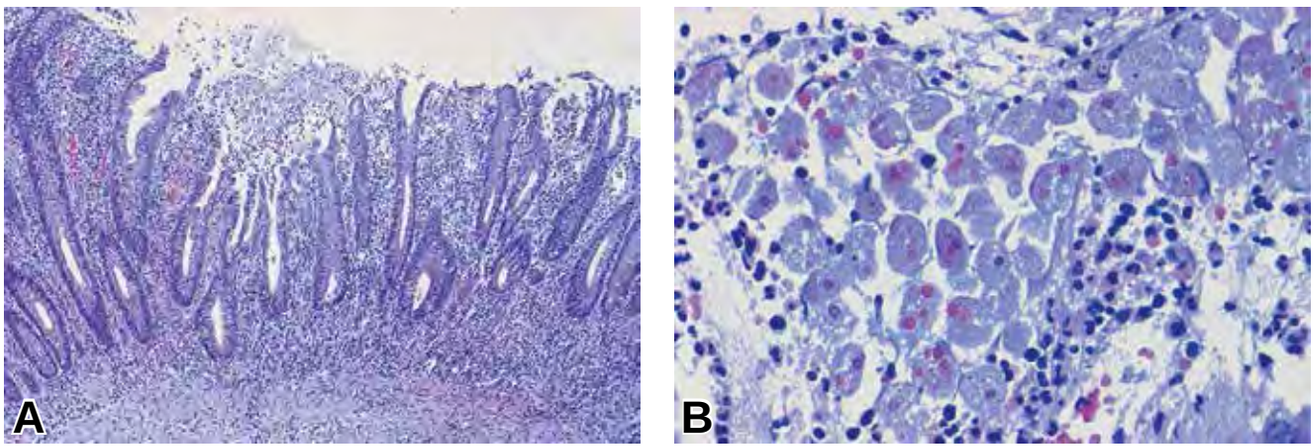



**FIGURA 9-75. Amebiasis intestinal. A.** La mucosa del colon muestra ulceración superficial bajo un cúmulo de trofozoítos de *Entamoeba histolytica.* La lámina propia contiene gran cantidad de células inflamatorias de tipo agudo y crónico, que incluyen eosinófilos. **B.** Se observan trofozoítos numerosos en el exudado luminal en un campo de alta resolución.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 449 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



una «constricción en anillo de servilleta». Está conformado por tejido de granulación, fibrosis y cúmulos de trofozoítos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el individuo con amebiasis intestinal puede mantenerse del todo asintomático o desarrollar disentería grave. El período de incubación de la colitis amebiana aguda es de 8-10 días. El malestar y la hipersensibilidad a la palpación abdominal, así como el cólico abdominal se intensifican gradualmente y se acompañan de escalofríos y fiebre. Náusea, vómito, flatulencia fétida y estreñimiento intermitentes son características típicas. Las heces líquidas (hasta 25 evacuaciones por día) contienen moco sanguinolento, aunque la diarrea rara vez tiene duración suficiente para inducir deshidratación. La colitis amebiana suele persistir durante meses o años y los pacientes pueden desarrollar emaciación y anemia. Las características clínicas pueden ser extrañas y en ocasiones deben diferenciarse de las propias de la apendicitis, la colecistitis, la obstrucción intestinal o la diverticulitis. En la colitis amebiana grave, la destrucción masiva de la mucosa del colon podría desencadenar una hemorragia mortal, perforación o peritonitis. La terapia para la amebiasis intestinal incluye metronidazol, que actúa contra los trofozoítos, y diloxanida, efectiva contra los quistes.

### El absceso hepático amebiano es una complicación importante de la amebiasis intestinal

**PATOLOGÍA:** los trofozoítos de *E. histolytica* que invaden las venas de la submucosa del colon entran en la circulación portal y llegan al hígado. En ese lugar los microorganismos destruyen los hepatocitos y constituyen una cavidad necrótica que se expande con lentitud y contiene un material semisólido inodoro de color café oscuro, que guarda similitud con el «paté de anchoas» por su color y consistencia (fig. 9-76). Los neutrófilos son escasos dentro de la cavidad, mientras que los trofozoítos se alinean siguiendo los bordes, adyacentes a los hepatocitos.

Los abscesos hepáticos amebianos pueden expandirse, romper la cápsula y extenderse hacia el peritoneo, el diafragma, la cavidad pleural, los pulmones o el pericardio. En raras ocasiones un absceso hepático o incluso una lesión colónica puede permitir la diseminación de amebas hacia el cerebro por vía hematógena, donde producen lesiones necróticas grandes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con absceso hepático amebiano se presentan con dolor intenso en el cuadrante superior derecho del abdomen, febrícula y pérdida de peso. Sólo una minoría informa de antecedentes de enfermedad diarreica, y *E. histolytica* puede demostrarse en las heces en menos de un tercio de los individuos con enfermedad extraintestinal. El diagnóstico suele establecerse mediante la identificación radiográfica o ecográfica del absceso, junto con estudios serológicos para anticuerpos contra *E. histolytica*. El absceso amebiano se trata mediante el drenaje percutáneo o quirúrgico, así como con la administración de fármacos antiamebianos.

**FIGURA 9-76. Abscesos amebianos en el hígado.** La superficie de corte del hígado revela abscesos múltiples que contienen material en «paté de anchoas».

## CRIPTOSPORIDIOSIS

La criptosporidiosis es una infección entérica producida por microorganismos del género *Cryptosporidium,* que causan diarrea en individuos con inmunodepresión. La infección varía desde el cuadro infeccioso gastrointestinal autolimitado hasta la enfermedad que pone en riesgo la vida. Se adquiere mediante la ingestión de ovoquistes de *Cryptosporidium*, que se eliminan en las heces de los humanos y los animales infectados. La mayor parte de las infecciones quizá resulten de la transmisión entre personas, pero muchos animales domésticos albergan el parásito y constituyen un reservorio para la infección en el humano.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** los ovoquistes de *Cryptosporidium* sobreviven al paso por el estómago y liberan formas que se adhieren a la superficie de las microvellosidades del intestino delgado. A diferencia del *Toxoplasma* y otros coccidios, *Cryptosporidium* se mantiene fuera de las células. Se reproduce en la superficie luminal del intestino, desde el estómago hasta el recto, y da origen a una progenie que también se adhiere al epitelio.

En las personas con inmunocompetencia, la infección se resuelve por medio de respuestas inmunitarias desconocidas. Los pacientes con SIDA y algunos otros con inmunodeficiencias congénitas son incapaces de contener el parásito y desarrollan infecciones crónicas, que podrían diseminarse desde el intestino y afectar a la vesícula biliar y los conductos biliares intrahepáticos.

La criptosporidiosis no genera anomalías macroscópicas. Los microorganismos se observan mediante microscopía como vesículas parasitóforas redondas de 2-4 µm unidas a la superficie luminal del epitelio (fig. 9-77). En el intestino delgado puede existir inflamación crónica moderada o grave en la lámina propia y cierto grado de atrofia vellosa que guarda relación directa con la intensidad de la parasitosis. El colon muestra colitis activa crónica, con alteraciones mínimas en su arquitectura.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la criptosporidiosis se manifiesta por diarrea acuosa abundante, que en ocasiones se acompaña de dolor abdominal tipo cólico o febrícula. Es posible perder volúmenes extraordinarios de líquidos por la diarrea, por lo que se requiere la restitución intensiva de estos. En pacientes con competencia inmunitaria, la diarrea se resuelve espontáneamente en 1-2 semanas. En individuos inmunodeprimidos la diarrea persiste durante tiempo indefinido y podría contribuir a la muerte.

## GIARDIOSIS

La giardiosis es una infección del intestino delgado que produce el protozoo flagelado *Giardia lamblia*, y se caracteriza por el dolor abdominal tipo cólico y la diarrea.

**EPIDEMIOLOGÍA:** *G. lamblia* presenta distribución mundial, con una prevalencia menor del 1% que alcanza hasta más del 25% en algunas regiones con cli-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 450 11/10/16 13:54

booksmedicos.org

**FIGURA 9-77. Criptosporidiosis.** Una pequeña biopsia del intestino delgado teñida con anticuerpos fluorescentes contra *Cryptosporidium parvum* muestra numerosos esporozoítos que cubren las vellosidades y recubren las criptas.

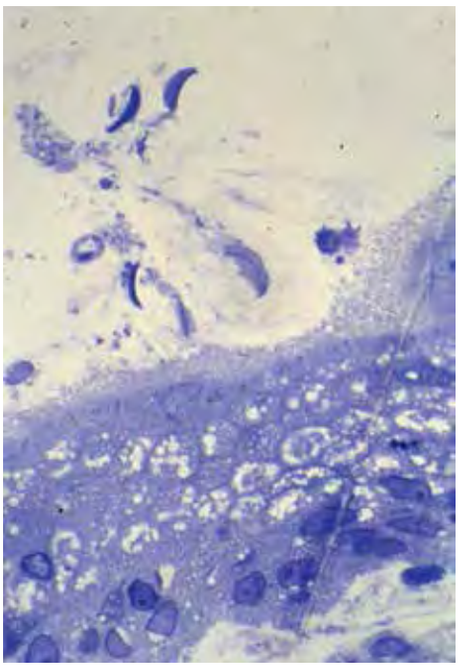


**FIGURA 9-78. Giardiosis.** Los trofozoítos de *Giardia lamblia* en forma de media luna recubren la mucosa del intestino delgado.

mas más cálidos, así como en ambientes con hacinamiento y deficiencia de servicios sanitarios. Los niños son más susceptibles que los adultos. La giardiosis se adquiere a partir de la ingestión de formas quísticas infecciosas del microorganismo, que se eliminan en las heces de los humanos y los animales infectados. La infección se disemina directamente entre personas y también se propaga por efecto del agua o los alimentos contaminados. La *Giardia* puede adquirirse a partir de fuentes de agua naturales, caso en el cual los animales infectados, como los castores y los osos, funcionan como reservorios de la infección. La infección puede ser epidémica y se han presentado brotes en orfanatos e instituciones.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** *G. lamblia* tiene dos fases: la de trofozoítos y la de quistes. Los primeros son microorganismos con dos núcleos, planos, con aspecto de pera, que cuentan con cuatro pares de flagelos. Son más abundantes en el duodeno y el intestino delgado proximal. Una «placa de succión» similar a un disco que se ubica en su superficie ventral facilita su adherencia a la mucosa. Los quistes ingeridos contienen dos o cuatro núcleos y cambian a la fase de trofozoítos al llegar al intestino. Las heces sólo suelen contener quistes, aunque los trofozoítos también podrían encontrarse en individuos con diarrea.

Los quistes de *Giardia* sobreviven a la acidez gástrica y se rompen en el duodeno y el yeyuno, para liberar los trofozoítos. Estos últimos se adhieren a las microvellosidades del epitelio del intestino delgado y se reproducen. La giardiosis no causa alteraciones macroscópicas. El análisis microscópico revela cambios mucosos mínimos asociados y se ven los trofozoítos de *Giardia* en las superficies vellosas y dentro de las criptas (fig. 9-78).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** *G. lamblia* suele ser un huésped inocuo, pero puede producir síntomas agudos o crónicos. La giardiosis aguda se manifiesta por cólico abdominal de inicio abrupto, junto con evacuaciones fétidas frecuentes. La evolución es muy variable. En algunos individuos los síntomas muestran resolución espontánea en el transcurso de 1-4 semanas. Otros refieren dolor cólico intestinal persistente y evacuaciones semidiarreicas durante meses. En los niños la giardiosis crónica puede desencadenar malabsorción, pérdida de peso y retraso del crecimiento. La infección puede tratarse apropiadamente con distintos antibióticos, entre otros el metronidazol.

## LEISHMANIOSIS

Las leishmanias son protozoos que se transmiten al humano por medio de picaduras de insectos y causan distintos síndromes clínicos, que varían desde las úlceras cutáneas indoloras con resolución espontánea hasta la enfermedad diseminada mortal. Existen muchas especies de *Leishmania,* que difieren en cuanto a su hábitat natural y los tipos de enfermedad que producen.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la leishmaniosis la transmiten mosquitos del género *Phlebotomus,* que adquieren la infección al alimentarse de animales enfermos. En muchas áreas subtropicales y tropicales, la infección por *Leishmania* es endémica en poblaciones animales: perros, ardillas de tierra, zorros y chacales, que son reservorios y fuentes potenciales para la transmisión al humano. Constituye ante todo una enfermedad de los países menos desarrollados, donde los humanos viven en gran cercanía con los animales huéspedes y el mosquito vector. Se calcula que existen alrededor de 20 millones de personas infectadas en todo el mundo.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la infección comienza cuando el microorganismo se inocula en la piel del humano tras la picadura del mosquito. Poco después los fagocitos mononucleares endocitan las leishmanias y las transforman en amastigotes, que se reproducen dentro de los macrófagos. Los amastigotes hijos finalmente rompen la célula y salen de ella para distribuirse hacia otros macrófagos. La reproducción continúa de esta forma y con el paso del tiempo se desarrolla un cúmulo de macrófagos infectados en el lugar de la inoculación.

A partir de este lugar de infección inicial, la enfermedad puede seguir cursos diversos, que dependen de dos factores: la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 451 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



condición inmunitaria del huésped y la especie de *Leishmania* de que se trate. Se reconocen tres entidades clínicas: *1)* leishmaniosis cutánea localizada; *2)* leishmaniosis mucocutánea, y *3)* leishmaniosis visceral.

### La leishmaniosis cutánea localizada es un trastorno ulcerativo

Varias especies de *Leishmania* producen una dermatopatía localizada, que se conoce como «úlcera oriental» o «úlcera tropical», en Centroamérica y Sudamérica, el norte de África, Oriente medio, India y China.

**PATOLOGÍA:** la leishmaniosis cutánea localizada comienza con la formación de un cúmulo de macrófagos repletos de amastigotes que genera ulceración de la epidermis suprayacente. En los cortes hísticos, los amastigotes de forma ovalada miden 2 µm y contienen dos estructuras internas, un núcleo y un cinetoplasto. En la microscopía de baja resolución, los amastigotes dentro de los macrófagos aparecen como estructuras citoplasmáticas puntiformes numerosas con distribución regular, que se denominan **cuerpos de Leishman-Donovan.** Con el desarrollo progresivo de la inmunidad celular, los macrófagos se activan y eliminan los parásitos intracelulares. La lesión se convierte con lentitud en un granuloma maduro, con macrófagos epitelioides, células gigantes de Langhans, células plasmáticas y linfocitos. Después de varios meses la úlcera cutánea muestra resolución espontánea.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la leishmaniosis cutánea comienza como una pápula solitaria pruriginosa, que se erosiona para formar una úlcera superficial con borde elevado y bien definido. Esta úlcera puede alcanzar 6-8 cm de diámetro. Se desarrollan lesiones satélite que siguen el trayecto de los vasos linfáticos de drenaje. Las úlceras comienzan a resolverse en 3-6 meses después, pero su cicatrización podría requerir hasta 1 año o más.

La **leishmaniosis cutánea generalizada** se desarrolla en algunos pacientes que carecen de respuesta inmunitaria mediada por células contra las leishmanias. La enfermedad se inicia a partir de un nódulo solitario, aunque poco a poco se forman nódulos satélite adyacentes, que finalmente afectan gran parte de la piel. Estas lesiones se parecen tanto a las de la lepra lepromatosa que algunos pacientes son ingresados en leproserías. El nódulo de la leishmaniosis anérgica lo produce un número enorme de macrófagos repletos de leishmanias.

### La leishmaniosis mucocutánea es una complicación tardía de la enfermedad cutánea

La leishmaniosis mucocutánea se debe a la infección por *Leishmania braziliensis*. La mayor parte de los casos se verifica en Centroamérica y Sudamérica, donde los roedores y los perezosos son su reservorio.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la evolución temprana y los cambios patológicos de la leishmaniosis mucocutánea son similares a los de la leishmaniosis cutánea localizada. Una úlcera solitaria aparece, se expande y se resuelve. Años después se desarrolla una úlcera en una zona de unión mucocutánea, como la laringe, el tabique nasal, el ano o la vulva. La lesión mucosa evoluciona con lentitud, es muy destructiva y produce desfiguración, y erosiona las superficies mucosas y cartilaginosas (fig. 9-79). La destrucción del tabique nasal en ocasiones genera una deformidad en «nariz de tapir». El paciente puede morir si las úlceras provocan obstrucción de la vía respiratoria. La leishmaniosis mucocutánea requiere tratamiento con fármacos sistémicos con actividad contra protozoos.

**FIGURA 9-79. Leishmaniosis mucocutánea.** Existe una completa destrucción del tabique basal y ulceración mucocutánea.

### La leishmaniosis visceral (kala-azar) es una infección con potencial mortal

**EPIDEMIOLOGÍA:** el kala-azar es provocado por varias subespecies de *Leishmania donovani.* Los reservorios del agente y los grupos de edad susceptibles varían en distintas regiones del mundo. El humano constituye el reservorio en India y, por ejemplo, los zorros lo constituyen en el sur de Francia y el centro de Italia. Otras especies de cánidos y roedores son reservorios en otros lugares del mundo.

**PATOLOGÍA:** La infección por *L. donovani* comienza con la formación de cúmulos localizados de macrófagos infectados en el lugar de la picadura del flebótomo (fig. 9-80); estos distribuyen los microorganismos por todo el sistema fagocítico mononuclear. Las respuestas inmunitarias celulares destruyen la mayoría de agentes de *L. donovani*, aunque el 5% de los pacientes desarrolla leishmaniosis visceral. Los niños y los individuos con desnutrición son especialmente susceptibles. El hígado (fig. 9-81 A), el bazo y los nódulos linfáticos sufren un crecimiento masivo, al tiempo que los macrófagos que se ubican en ellos se llenan de amastigotes en proliferación (fig. 9-81 B). La arquitectura orgánica normal queda sustituida gradualmente por láminas de macrófagos parasitados. Finalmente, estas células se acumulan en otros órganos, como el corazón y el riñón.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con leishmaniosis visceral desarrollan fiebre persistente, pérdida de peso progresiva, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y leucopenia. En quienes tienen piel clara, esta se oscurece; de ahí la denominación hindú de la leishmaniosis, *kala-azar*, que significa enfermedad negra. Después de varios meses, el paciente con leishmaniosis visceral desarrolla caquexia grave con esplenomegalia masiva. La enfermedad que no recibe tratamiento causa la muerte invariablemente. El tratamiento requiere la administración de fármacos sistémicos con actividad contra protozoos.

## ENFERMEDAD DE CHAGAS (TRIPANOSOMIASIS AMERICANA)

Enfermedad de Chagas es una zoonosis transmitida por insectos, que causa el protozoo *Trypanosoma cruzi,* la cual produce una infección sistémica en el humano. Las manifestaciones agudas y las secuelas a largo plazo afectan al corazón y al sistema gastrointestinal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 452 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





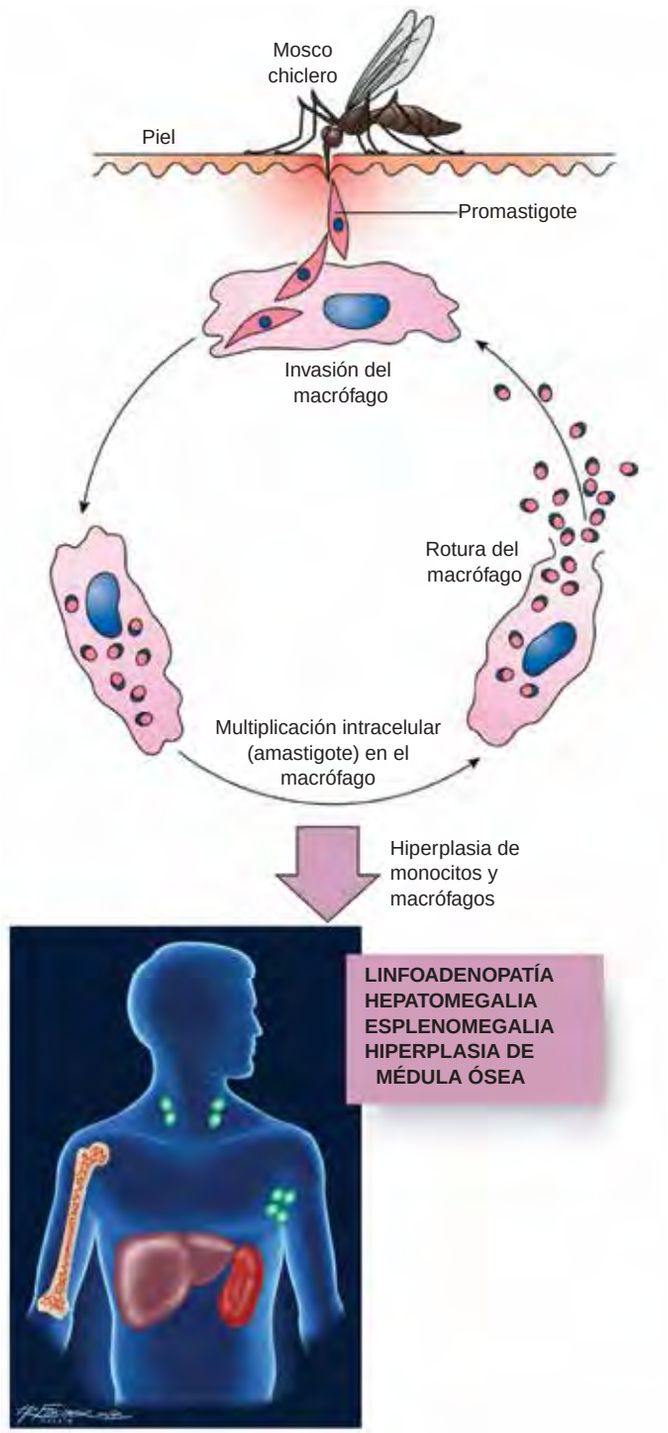



**FIGURA 9-80. Leishmaniosis.** Los flebótomos ingieren amastigotes a partir del huésped infectado. Estos se transforman dentro del intestino del mosquito en promastigotes, que se multiplican y son inyectados en el huésped vertebrado siguiente. En este, invaden los macrófagos, recuperan su forma de amastigote y se multiplican, para romper finalmente la célula. Invaden entonces otros macrófagos, de manera que completan el ciclo.

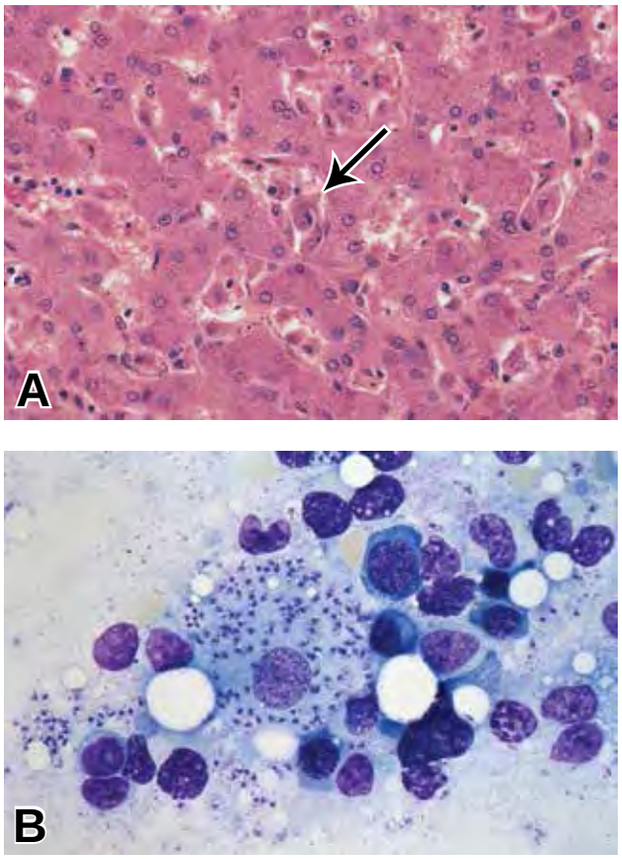



**FIGURA 9-81. Leishmaniosis visceral. A.** Microfotografía del tejido hepático en un caso de hepatomegalia, en la que se observan células de Kupffer prominentes distendidas por amastigotes de *Leishmania (flechas).* **B.** Aspirado de médula ósea de un paciente con leishmaniasis visceral. Se muestran numerosos amastigotes de leishmania y algunos son intracitoplasmáticos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la infección por *T. cruzi* es endémica en animales salvajes y domésticos (p. ej., ratas, perros, cabras, gatos, armadillos) en Centroamérica y Sudamérica, donde la transmite un redúvido («chinche besador»). La infección por *T. cruzi* se facilita por el contacto entre el humano y los insectos infectados, por lo general en el lodo o en viviendas con techo de paja en zonas rurales o suburbios pobres. Los insectos salen por la noche y se alimentan de las víctimas dormidas. La infección congénita se produce tras el paso del parásito de la madre al feto. Se estima que unos 20 millones de personas están infectadas por *T. cruzi*, más de la mitad de ellas en Brasil. Está presente en 18 países del continente americano, y se estima que 300 000 personas infectadas residen en EE.UU. Aunque no se conocen las cifras exactas, se cree que hasta 50 000 muertes pueden atribuirse a la enfermedad de Chagas cada año.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las formas infecciosas de *T. cruzi* se eliminan en las heces del insecto redúvido al tiempo que se alimenta de sangre. El prurito y el rascado promueven la contaminación de la herida. Los tripomastigotes penetran por el lugar de la picadura u otras abrasiones, o pueden entrar a través de la mucosa conjuntival o labial. Una vez dentro del cuerpo pierden sus flagelos y sus membranas ondulantes, se transforman en amastigotes redondos y entran en los macrófagos, donde sufren varias divisiones. Los amastigotes también invaden otras estructuras, que incluyen los miocitos cardíacos y el cerebro. Dentro de las células del huésped, los amastigotes se diferencian en tripomastigotes, que se liberan y entran al torrente sanguíneo (fig. 9-82). Al ser ingeridos durante una picadura posterior del insecto redúvido, los tripomastigotes se multiplican en el tubo digestivo del insecto y se diferencian en tripomastigotes metacíclicos, que se congregan en el recto del insecto y se eliminan en las heces.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 453 11/10/16 13:54

booksmedicos.org

**FIGURA 9-82. Enfermedad de Chagas.** Frotis de sangre que muestra un tripomastigote de *Trypanosoma cruzi* con su forma en «C» característica, su flagelo, núcleo y cinetoplasto terminal.

*T. cruzi* infecta a las células que se ubican en el lugar de la inoculación y se reproduce dentro de ellas, para constituir lesiones inflamatorias nodulares localizadas, los **chagomas.** Se disemina entonces por medio del torrente sanguíneo hacia todo el organismo. Las células objetivo predominantes difieren según la cepa de *T. cruzi;* las infecciones de los miocitos cardíacos, de las células ganglionares gastrointestinales y de las meninges desencadenan los cuadros con más relevancia. La parasitemia y la infección celular diseminada son responsables de los síntomas clínicos de la enfermedad de Chagas aguda. El establecimiento de la inmunidad celular pone fin a las manifestaciones agudas, aunque es posible que el daño hístico crónico persista. La destrucción progresiva de las células en el lugar de la infección —en particular el corazón, el esófago y el colon— desencadena disfunción orgánica, que se manifiesta décadas después de la infección aguda.

### La enfermedad de Chagas aguda puede causar miocarditis mortal

**PATOLOGÍA:** *T. cruzi* circula en la sangre como un flagelado de forma curva y 20 µm de longitud, que se reconoce con facilidad en los frotis periféricos. Dentro de las células infectadas se reproduce como amastigote sin flagelos, con 2-4 µm de diámetro. En los casos mortales, el corazón muestra crecimiento y dilatación y el miocardio se aprecia pálido y con hemorragias focales. En el análisis microscópico se observan numerosos parásitos en el corazón y se evidencian amastigotes contenidos en seudoquistes dentro de las miofibrillas (fig. 9-83). Existe inflamación crónica extensa y resulta patente la fagocitosis de los parásitos.

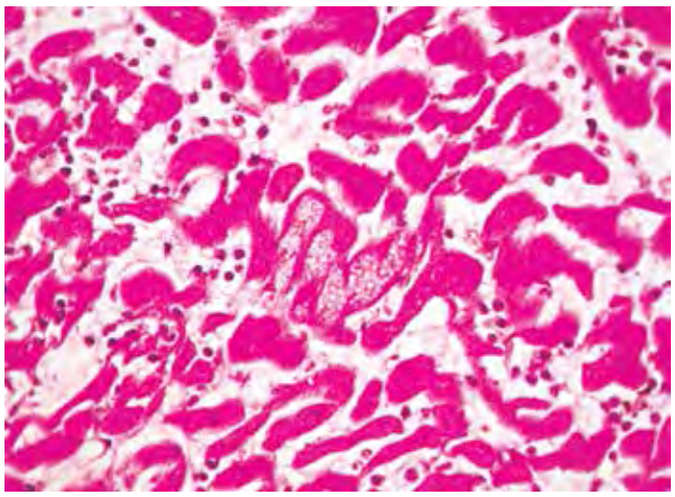


**FIGURA 9-83. Miocarditis de Chagas aguda.** Las miofibrillas en el centro contienen amastigotes numerosos de *Trypanosoma cruzi* y se encuentran rodeadas por edema e inflamación crónica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en el transcurso de 1-2 semanas tras la inoculación de *T. cruzi* se desarrollan síntomas agudos. En el lugar de la picadura se forma un chagoma (v. anteriormente). La parasitemia se detecta en 2-3 semanas después de la inoculación, por lo general en relación con un cuadro clínico leve que se caracteriza por fiebre, malestar general, linfoadenopatía y hepatoesplenomegalia. A pesar de esto, la enfermedad puede producir la muerte cuando existe afectación miocárdica o meníngea extensa.

### La enfermedad de Chagas crónica afecta al corazón y al tubo digestivo

Las complicaciones más frecuentes y graves de la infección por *T. cruzi* se manifiestan años o décadas después de la infección aguda. Se calcula que el 10-40 % de las personas con infección aguda desarrollan finalmente enfermedad crónica. En esta fase de la afección, *T. cruzi* ya no se identifica en la sangre o los tejidos. A pesar de ello, los órganos infectados muestran daño secundario a la inflamación crónica progresiva.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la miocarditis crónica se caracteriza por dilatación cardíaca, prominencia del tracto de salida del ventrículo derecho y dilatación de los anillos valvulares. El tabique interventricular suele desviarse hacia la derecha y podría inmovilizar la válvula tricúspide adyacente. En el análisis microscópico se aprecia fibrosis intersticial extensa, hipertrofia de las miofibrillas e inflamación linfocítica focal, que con frecuencia afecta al sistema de conducción cardíaco. La fibrosis cardíaca progresiva desencadena arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva. En regiones endémicas la enfermedad de Chagas crónica es la causa principal de insuficiencia cardíaca en adultos jóvenes.

El **megaesófago,** la dilatación del esófago que deriva de la insuficiencia del esfínter esofágico inferior (acalasia), es frecuente en la enfermedad de Chagas crónica. Deriva de la destrucción de los ganglios parasimpáticos en la pared del tercio distal del esófago y desencadena dificultad para la deglución, que puede ser tan grave que sólo permita al paciente el consumo de líquidos.

El **megacolon,** una dilatación masiva del intestino grueso, se parece al megaesófago en el sentido de que el plexo mientérico del colon se destruye. La aganglionosis progresiva del colon causa estreñimiento grave.

La **enfermedad de Chagas congénita** se observa en algunas mujeres embarazadas con parasitemia. La infección de la placenta y el feto trae consigo el aborto espontáneo. En los casos aislados en los que no provoca la muerte del feto, los neonatos mueren por encefalitis en los primeros días o semanas tras el nacimiento.

La quimioterapia con actividad contra protozoos es efectiva en la enfermedad de Chagas aguda, mas no lo es para el tratamiento de sus secuelas crónicas. El trasplante cardíaco resulta útil en algunos pacientes.

## TRIPANOSOMIASIS AFRICANA

La tripanosomiasis africana, cuya denominación popular es **enfermedad del sueño,** es una infección por *Trypanosoma brucei gambiense* o *Trypanosoma brucei rhodesiense,* que desencadena una meningoencefalitis que pone en riesgo la vida. La tripanosomiasis gambiense es una infección que suele durar más de 1 año. En contraste, la tripanosomiasis rodesiense es una infección de evolución rápida que mata al paciente en el transcurso de 3-6 meses. Los microorganismos son flagelados curvos, de 15-30 µm de longitud. Si bien pueden identificarse en la sangre o el líquido cefalorraquídeo, es difícil encontrarlos en los tejidos infectados.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 454 11/10/16 13:54

booksmedicos.org

**EPIDEMIOLOGÍA:** *T. brucei gambiense y T. brucei rhodesiense* son protozoos flagelados hemáticos transferidos por varias especies de moscas tsetsé chupadoras de sangre, del género *Glossina.* La distribución geográfica en parches de la tripanosomiasis africana guarda relación con los hábitats de estas moscas. En la tripanosomiasis gambiense, las moscas tsetsé de los arbustos ribereños transmiten *T. brucei gambiense*, en particular en zonas endémicas en el oeste y el centro de África. ***Los humanos son el único reservorio de importancia para este tripanosoma.***

En la tripanosomiasis rodesiense, *T. brucei rhodesiense* se disemina a partir de las moscas tsetsé en la sabana boscosa del este de África. Los antílopes, otros tipos de animales de caza y el ganado doméstico constituyen reservorios naturales para *T. brucei rhodesiense.* La infección en el humano se presenta como un riesgo laboral entre los vigilantes de animales de caza, los pescadores y los pastores.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** a la vez que pica a un animal o humano infectado, la mosca tsetsé ingiere a los tripomastigotes que se encuentran en su sangre (fig. 9-84). Estos *1)* pierden su cubierta de antígeno de superficie; *2)* se multiplican en el intestino medio de la mosca; *3)* migran hacia la glándula salival; *4)* permanecen en la fase de epimastigote durante 3 semanas, y *5)* se multiplican en la saliva de la mosca a manera de tripomastigotes metacíclicos infecciosos. Cuando se produce otra picadura, la mosca inyecta los tripomastigotes metacíclicos dentro del sistema linfático y los vasos sanguíneos del huésped nuevo. Se distribuyen hacia la médula ósea y los tejidos corporales y finalmente algunos invaden el SNC. Después de multiplicarse mediante fisión binaria en la sangre, la linfa y el líquido cefalorraquídeo, el ciclo se completa cuando otra mosca ingiere los tripomastigotes.

**FISIOPATOLOGÍA:** la tripanosomiasis africana implica la formación de complejos inmunitarios, con distintos antígenos tripanosómicos y anticuerpos. Se ha comunicado la existencia de anticuerpos que reaccionan con los galactocerebrósidos, los componentes principales de la mielina, y con los neurofilamentos, los filamentos intermedios de las neuronas, y quizá contribuyan al daño al SNC que produce este parásito. El tripanosoma evade el ataque inmunitario en los mamíferos al modificar periódicamente su cubierta antigénica de glucoproteínas, lo que se produce gracias a un patrón con determinación genética y no por mutación. De esta manera, cada generación de tripomastigotes circulantes tiene variantes antigénicas distintas, que se encuentran un paso adelante de la respuesta inmunitaria.

**PATOLOGÍA:** *T. brucei* se multiplica en el lugar de la inoculación, y en ocasiones origina lesiones nodulares localizadas: los «chancros primarios». La afectación generalizada de los nódulos linfáticos y el bazo es prominente en una fase temprana de la enfermedad. Los cambios microscópicos en los ganglios afectados y el bazo incluyen focos de hiperplasia de linfocitos y macrófagos. Finalmente la infección se localiza en los vasos sanguíneos pequeños del SNC, donde los microorganismos en multiplicación causan una vasculitis destructiva, que trae consigo la disminución progresiva de la función mental característica de la enfermedad del sueño. En la infección por *T. brucei rhodesiense,* los microorganismos también se localizan en los vasos sanguíneos cardíacos, lo que en ocasiones causa miocarditis fulminante.

Las lesiones en los nódulos linfáticos, el cerebro, el corazón y varios órganos más (entre los que se encuentra el lugar de la inoculación) revelan vasculitis de los vasos sanguíneos pequeños, con hiperplasia de las células endoteliales e infiltrados perivasculares densos de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. La vasculitis en el SNC produce destrucción de las neuronas, desmielinización y gliosis. El infiltrado perivascular engrosa

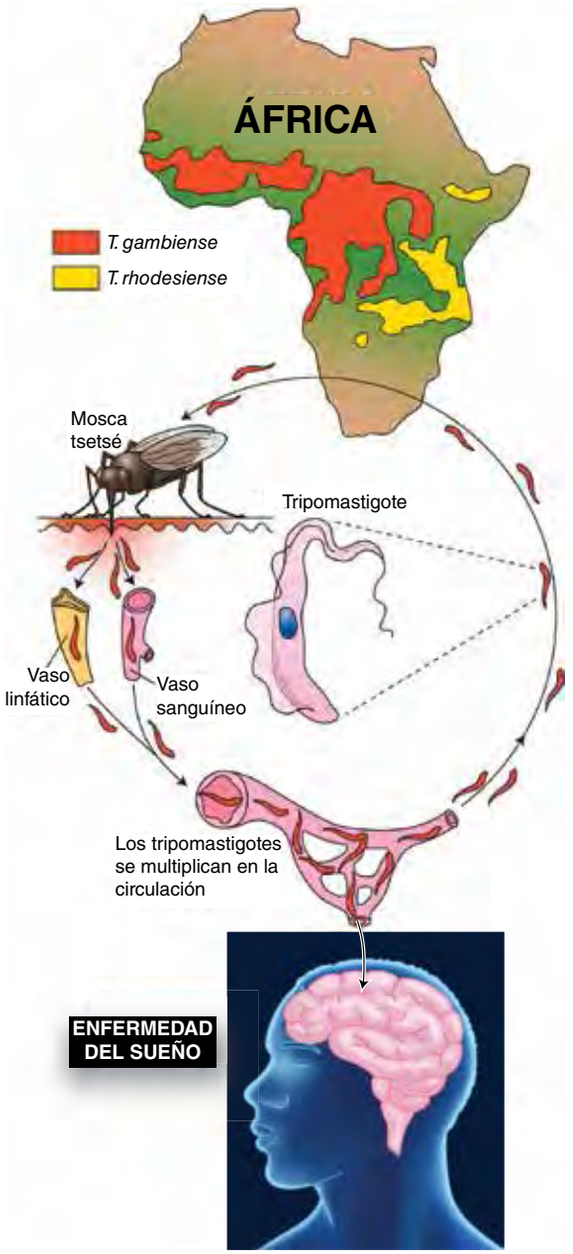



**FIGURA 9-84. Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño).** La distribución de las tripanosomiasis gambiense y rodesiense se vinculan con el hábitat de las moscas tsetsé vectores (género *Glossina*). Una mosca tsetsé pica a un animal o humano infectado e ingiere tripomastigotes, que se multiplican y se transforman en tripomastigotes metacíclicos infecciosos. Cuando la mosca pica de nuevo, los inyecta en el interior de los vasos linfáticos y sanguíneos de un segundo huésped. En el lugar de la picadura se desarrolla un chancro primario (etapa 1a). Los tripomastigotes se multiplican en la sangre y la linfa, y producen una infección sistémica (etapa 1b). Otra mosca ingiere los tripomastigotes para completar el ciclo. En la etapa 2 la invasión del sistema nervioso central que efectúan los tripomastigotes desencadena meningoencefalomielitis y la sintomatología correspondiente, que incluye letargo y somnolencia diurna. Los pacientes con tripanosomiasis rodesiense pueden morir en pocos meses. *T. gambiense*, *Trypanosoma brucei gambiense*; *T. rhodesiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense.*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 455 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



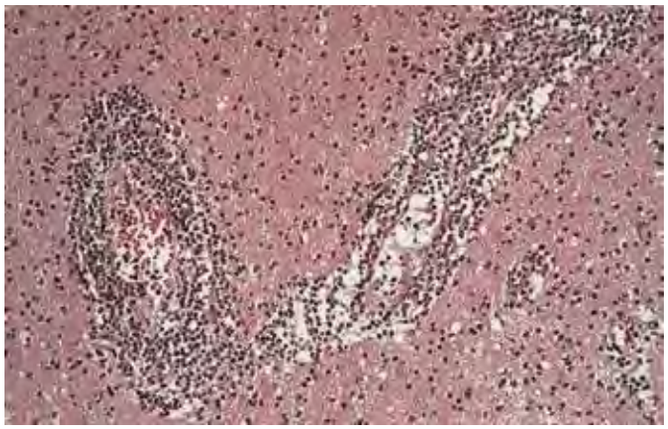


**FIGURA 9-85. Tripanosomiasis africana.** Corte del cerebro de un paciente que murió por una infección por *Trypanosoma brucei rhodesiense*, que muestra un infiltrado perivascular de células mononucleares.

las leptomeninges y afecta a los espacios de Virchow-Robin (fig. 9-85).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la tripanosomiasis africana tiene tres fases clínicas:

1. **Chancro primario:** después de 5-15 días, en el lugar de la inoculación aparece un abultamiento papilar de 3-4 cm, coronado por una mácula eritematosa central. Muestra resolución espontánea en el transcurso de 3 semanas.
2. **Infección sistémica:** poco después de la aparición del chancro (si es que se forma) y en el transcurso de 3 semanas desde la picadura, la invasión del torrente sanguíneo se acompaña de fiebre intermitente hasta durante 1 semana y muchas veces de esplenomegalia y linfoadenopatía local y generalizada. La enfermedad en evolución se caracteriza por fiebre remitente a intervalos irregulares, cefalea, artralgias, letargo y atrofia muscular progresiva. La miocarditis puede constituir una complicación y es más frecuente y grave en la tripanosomiasis rodesiense. La disfunción pulmonar, renal, hepática y del sistema endocrino se observa con frecuencia en las dos variantes de la enfermedad.
3. **Invasión cerebral:** las dos variantes de la enfermedad del sueño difieren en particular por el momento en que se produce la invasión al SNC, que en la tripanosomiasis rodesiense es temprana (semanas o meses) y en la variante gambiense es tardía (meses o años). La invasión cerebral se manifiesta por apatía, somnolencia diurna y, en ocasiones, coma. La meningoencefalitis generalizada causa temblor lingual y digital, fasciculaciones de los músculos de las extremidades, la cara, los labios y la lengua, movimientos oscilatorios de brazos, cabeza, cuello y tronco, lenguaje incomprensible y ataxia cerebelosa, que determina dificultad para la marcha.

## MENINGOENCEFALITIS AMEBIANA PRIMARIA

La meningoencefalitis amebiana es mortal y se debe a *Naegleria fowleri*.

**EPIDEMIOLOGÍA:** *N. fowleri* es una ameba de vida libre que habita en el suelo en las lagunas y los lagos de todas las regiones tropicales y subtropicales, aunque se ha comunicado su detección en zonas templadas, incluso en EE.UU. La meningoencefalitis amebiana primaria es rara (menos de 300 casos informados) y afecta a individuos que nadan o se bañan en estas aguas.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** *N. fowleri* se inocula en la mucosa nasal cerca de la placa cribiforme cuando la persona nada o practica clavados en el agua que contiene concentraciones altas del microorganismo. Las amebas invaden los nervios olfativos, migran hacia los bulbos olfativos, y luego proliferan en las meninges y el cerebro.

En los cortes histológicos los trofozoítos tienen 8-15 µm de diámetro, con núcleos bien definidos que captan con intensidad la hematoxilina. En el análisis macroscópico, el cerebro se aprecia edematizado y reblandecido, con congestión vascular y exudado meníngeo purulento, que es más prominente sobre sus aspectos laterales y basales. Las amebas invaden el cerebro siguiendo los espacios de Virchow-Robin y causan daño hístico masivo. La trombosis y la destrucción de los vasos sanguíneos se relacionan con hemorragia extensa. El tracto y los bulbos olfativos están recubiertos y destruidos, y se identifica exudado entre el bulbo y la superficie inferior del lóbulo temporal. La proliferación de *Naegleria* en el cerebro podría dar origen a masas sólidas de amebas (amebomas). La meningitis puede extenderse y afectar a toda la médula espinal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la meningoencefalitis amebiana primaria debida a *N. fowleri* se instaura súbitamente, con fiebre, náusea, vómito y cefalea. La enfermedad evoluciona con rapidez. En pocas horas el paciente sufre un deterioro profundo del estado mental. El líquido cefalorraquídeo contiene neutrófilos numerosos, sangre y amebas. La enfermedad causa la muerte con rapidez.

# Helmintosis

Los helmintos, o gusanos, se encuentran entre los patógenos más comunes en el humano. En un momento dado, del 25-50 % de la población mundial porta por lo menos una especie de helminto. Si bien la mayoría de ellos no producen daño, algunos causan afecciones significativas. La esquistosomiasis, por ejemplo, se encuentra entre las causas principales de morbilidad y mortalidad.

Los helmintos son los organismos más grandes y complejos capaces de vivir dentro del cuerpo humano. Sus formas adultas tienen entre 0,5 mm y más de 1 m de longitud. La mayor parte de ellos pueden observarse a simple vista. Se trata de animales multicelulares con tejidos diferenciados, que incluyen tejidos nerviosos especializados, tejidos digestivos y sistemas reproductores. Su maduración a partir de huevos o larvas en gusanos adultos es compleja, e implica con frecuencia transformaciones morfológicas múltiples (mudas). Algunos sufren estas metamorfosis en distintos huéspedes antes de alcanzar la edad adulta, y el huésped humano podría ser tan sólo uno entre los que permiten este proceso de maduración. Dentro del organismo humano, los helmintos migran en muchas ocasiones a partir del puerto de entrada y a través de distintos órganos hasta un lugar de infección definitivo.

La mayor parte de los helmintos que causan infección en el humano está bien adaptada para el parasitismo humano y no genera daño hístico en el huésped, o este es limitado. Los helmintos se introducen mediante ingestión, penetración cutánea o picaduras de insectos. Con dos excepciones, no se multiplican dentro del cuerpo humano, de manera que un solo organismo no puede causar una infección abrumadora. Las excepciones son *Strongyloides stercoralis y Capillaria philippinensis*, capaces de completar su ciclo de vida y multiplicarse dentro del organismo humano.

Los helmintos causan enfermedad por mecanismos diversos. Algunos compiten con el huésped humano por ciertos nutrien-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 456 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





tes. Otros crecen y bloquean estructuras vitales y causan enfermedad por efecto de masa. Sin embargo, la mayoría producen disfunción como consecuencia de las respuestas inflamatorias e inmunitarias destructivas que provocan. Por ejemplo, la morbilidad en la esquistosomiasis, la helmintosis más destructiva, deriva de las respuestas granulomatosas contra los huevos que el esquistosoma deposita en los tejidos.

Los **eosinófilos** contienen proteínas básicas que son tóxicas para ciertos helmintos y constituyen un componente importante de las respuestas inflamatorias contra estos microorganismos. Los helmintos parásitos se catalogan en función de su morfología general y la estructura de sus tejidos digestivos:

- Los **gusanos redondos (nematodos)** son organismos cilíndricos elongados con aparatos digestivos tubulares.
- Los **gusanos planos (trematodos)** son organismos con aplanamiento dorsoventral, con aparatos digestivos que terminan en asa ciega.
- Las **tenias (cestodos)** son organismos segmentados con cabeza y partes corporales separadas; carecen de tubo digestivo y absorben los nutrientes a través de sus paredes externas.

## NEMATODOS DEL TIPO DE LAS FILARIAS

### La filariasis linfática desencadena linfedema masivo (elefantiasis)

La filariasis linfática (filariasis bancoftiana y malaya) es una infección parasitaria inflamatoria de los vasos linfáticos, que causan los gusanos redondos *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*. Los gusanos adultos habitan en el sistema linfático, con más frecuencia en los ganglios inguinales, epitrocleares y axilares, así como en los testículos y el epidídimo. Desencadenan linfangitis aguda y, en una minoría de los individuos afectados, producen obstrucción linfática que causa linfedema grave (fig. 9-86). Estos organismos y otros similares se conocen como gusanos del tipo de las filarias porque cuentan con un aspecto similar al de un hilo (de la palabra latina *filum*).

**EPIDEMIOLOGÍA:** la elefantiasis que caracteriza a la filariasis linfática era reconocida por los médicos hindúes y persas ya en el 600 a.C. El humano, el único huésped definitivo de estos nematodos del tipo de las filarias, se infectan a partir de la picadura de por lo menos 80 especies de mosquitos de los géneros *Culex, Aedes, Anopheles* y *Mansonia*. La infección por *W. bancrofti* es común en el sureste de Asia, el Pacífico, África y algunas regiones de Sudamérica. *Brugia malayi* se distribuye en las costas del sur de Asia y las islas del oeste del Pacífico. Se calcula que en todo el mundo existen entre 100 y 200 millones de personas con la parasitosis.

**FIGURA 9-86. Filariasis bancroftiana.** Linfedema masivo (elefantiasis) del escroto y la extremidad inferior izquierda.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la picadura del mosquito transmite las larvas infecciosas, que migran hacia el sistema linfático y los nódulos linfáticos. Una vez que se transforman en su forma adulta transcurridos algunos meses, los gusanos se aparean y la hembra libera microfilarias hacia los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo. Las manifestaciones de la filariasis derivan de las respuestas inflamatorias contra los gusanos adultos en degeneración dentro del sistema linfático. Las infecciones de repetición son frecuentes en regiones endémicas y desencadenan brotes numerosos de linfangitis (fiebres filariásicas), que provocan cicatrización intensa y obstrucción de los vasos linfáticos con el paso de los años. Este bloqueo desencadena un edema localizado en regiones declive, que es más frecuente en piernas, brazos, genitales y mamas. En su forma más grave (<5% de la población afectada), este cuadro se conoce como **elefantiasis.**

**PATOLOGÍA:** el nematodo adulto es un gusano blanco similar a un hilo, que está muy enrollado dentro de los nódulos linfáticos. Las hembras tienen 80-100 mm de longitud y 0,2-0,3 mm de ancho, dos veces el tamaño de los machos. En los frotis sanguíneos teñidos con Giemsa las microfilarias se observan como gusanos graciosamente curvos.

Los vasos linfáticos que albergan los gusanos adultos se dilatan. Su recubrimiento endotelial está engrosado. En los tejidos adyacentes los gusanos están rodeados por reacciones inflamatorias crónicas, que incluyen eosinófilos. Es posible que se desarrolle una reacción granulomatosa y los gusanos en degeneración tienen capacidad para provocar una inflamación aguda. Las microfilarias se aprecian dentro de los vasos sanguíneos y los linfáticos y las que se encuentran en degeneración también desencadenan una reacción inflamatoria crónica. Tras episodios repetidos de linfangitis, los nódulos y los vasos linfáticos desarrollan fibrosis densa, que con frecuencia contiene remanentes calcificados de los gusanos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en zonas endémicas, la mayor parte de la población infectada tiene anticuerpos contra las filarias y carece de parasitosis detectable, o desarrolla microfilaremia asintomática. Un número inferior desarrolla episodios recurrentes de fiebre filariásica, con malestar general, linfoadenopatía y linfangitis, que pueden persistir 1-2 semanas y luego se resuelven espontáneamente. En un subgrupo pequeño de estos últimos pacientes, las manifestaciones tardías de la enfermedad aparecen después de dos o tres décadas de episodios recurrentes de fiebre filariásica. La obstrucción linfática desencadena edema crónico en los tejidos en posición declive. La piel suprayacente desarrolla engrosamiento y aspecto verrugoso. El diagnóstico se establece al identificar microfilarias en las muestras sanguíneas. La dietilcarbamazina y la ivermectina son los fármacos con actividad contra la filariasis linfática.

La **filariasis oculta**, que se caracteriza por pruebas indirectas de infestación por filarias (anticuerpos antifilariásicos) es la etiología de la **eosinofilia pulmonar tropical.** Esta enfermedad se limita casi en su totalidad al sur de India y algunas islas del Pacífico. Los pacientes se presentan con tos, sibilancias, infiltrados pulmonares generalizados y eosinofilia periférica. Su gravedad varía desde el asma leve hasta la neumonía mortal.

### La oncocercosis causa amaurosis

La oncocercosis **(«ceguera de río»)** es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, los ojos y el sistema linfático, que causa el nematodo tipo filaria *Onchocerca volvulus*.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 457 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



**EPIDEMIOLOGÍA:** la oncocercosis es una de las enfermedades endémicas más importantes del mundo, y se calcula que afecta a 40 millones de personas, entre las cuales 2 millones presentan amaurosis. La enfermedad se transmite por la picadura de la mosca negra *Simulium damnosum*, que transmite las larvas infecciosas al humano, el único huésped definitivo. Las moscas requieren aguas de corriente rápida para reproducirse. La oncocercosis es así endémica en la distribución de ríos y arroyos (de donde deriva la denominación «ceguera de río») de ciertas regiones tropicales de África, el sur de México, Centroamérica y Sudamérica.

**FISIOPATOLOGÍA:** los gusanos adultos viven en masas enredadas que se alojan en las fascias profundas y los tejidos subcutáneos. No producen daño hístico ni inducen respuestas inflamatorias, aunque las hembras grávidas liberan millones de microfilarias, que migran hacia la piel, los ojos, los nódulos linfáticos y los órganos profundos, y originan lesiones en esos lugares. La oncocercosis ocular deriva de la migración de las microfilarias hacia todas las estructuras del ojo, desde la córnea hasta la cabeza del nervio óptico.

Cuando las microfilarias mueren, desencadenan fuertes respuestas inflamatorias e inmunitarias. El daño inflamatorio a la córnea, la coroides o la retina desencadena la pérdida parcial o total de la visión. La inflamación cutánea causa la formación de microabscesos, así como cambios degenerativos crónicos en la epidermis y la dermis. En los nódulos y los vasos linfáticos las respuestas a las microfilarias que mueren producen obstrucción linfática crónica y edema localizado en regiones declive.

**PATOLOGÍA:** *Onchocerca volvulus* es un nematodo delgado y muy largo; la hembra mide 400×0,3 mm, y el macho 30×0,2 mm de longitud y grosor, respectivamente. Una cicatriz fibrosa encapsula las masas de gusanos adultos, y genera **nódulos oncocercósicos** pequeños, de 1-3 cm, en la dermis profunda y el tejido subcutáneo. Los nódulos se forman sobre las prominencias óseas del cráneo, el omóplato, las costillas, las crestas ilíacas, los trocánteres, el sacro y las rodillas. En el análisis microscópico estos nódulos se ven constituidos por una capa fibrosa externa y un infiltrado inflamatorio central, que podría ser supurativo o granulomatoso. Las lesiones activas en los ojos y el sistema linfático muestran microfilarias en degeneración rodeadas por una reacción inflamatoria crónica, que incluye eosinófilos. La afectación ocular desencadena queratitis esclerosante, iridociclitis, coriorretinitis y atrofia óptica. Los nódulos linfáticos inguinales aumentan su tamaño y luego se fibrosan.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de la oncocercosis derivan de las respuestas inflamatorias contra las microfilarias en degeneración. Las manifestaciones cutáneas comienzan con prurito generalizado, que se hace tan intenso que puede interrumpir el sueño. El daño persistente da origen a zonas con despigmentación, hipertrofia o atrofia cutáneas. La destrucción progresiva de la córnea, la coroides o la úvea causan pérdida de la visión. La linfadenitis crónica desencadena la formación de edema localizado, que puede producir aumento de volumen crónico (elefantiasis) en piernas, escroto u otras estructuras corporales en zona declive. La terapia antihelmíntica sistémica, en particular con ivermectina, es efectiva.

### La loiasis afecta principalmente a los ojos y la piel

La loiasis es una infección que produce el nematodo del tipo de las filarias *Loa loa*, el «gusano del ojo» africano.

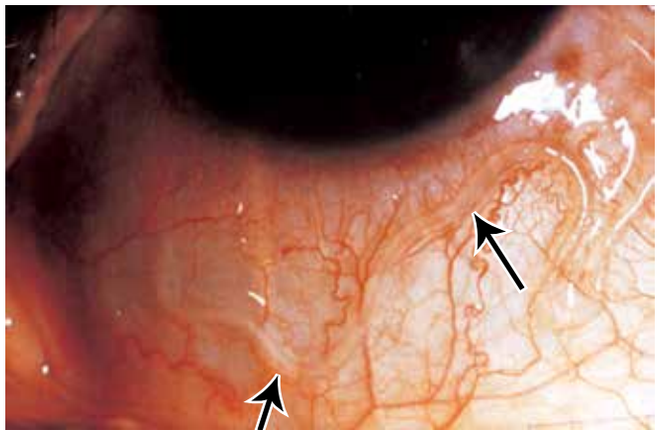


**FIGURA 9-87. Loiasis.** *Loa loa* filiforme *(flechas)* durante su migración por los tejidos subconjuntivales.

**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** la loiasis prevalece en las selvas del centro y el oeste de África. El humano y el mandril son sus huéspedes definitivos, y la infección se transmite por medio de las moscas del mango. Los gusanos adultos (4 cm de longitud) migran por la piel y, en ocasiones, atraviesan el ojo bajo la conjuntiva, lo que alerta al paciente en cuanto a la infección (fig. 9-87). Las hembras grávidas liberan microfilarias, que circulan en la sangre durante el día, pero permanecen en los capilares de la piel, los pulmones y otros órganos durante la noche.

**PATOLOGÍA:** los gusanos no producen inflamación mientras migran, aunque los que permanecen estáticos se encuentran rodeados por eosinófilos, otras células inflamatorias y una reacción de células gigantes de cuerpo extraño. En raras ocasiones los pacientes pueden desarrollar loiasis generalizada aguda, que se caracteriza por la formación de trombos de fibrina obstructivos, que contienen microfilarias en degeneración y afectan a los vasos pequeños de la mayor parte de los órganos. La afectación cerebral, debida a obstrucción de los vasos por trombos de filarias, puede causar isquemia cerebral generalizada, súbita y mortal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi todas las infecciones se mantienen asintomáticas, aunque duran años. Algunos individuos presentan abultamientos pruriginosos y eritematosos subcutáneos, de «Calabar», que podrían corresponder a una reacción contra los gusanos adultos que migran o las microfilarias ubicadas en la piel. Entre los síntomas oculares se encuentran el edema palpebral, el prurito y el dolor. Los gusanos pueden extraerse durante su migración bajo la conjuntiva. Las reacciones sistémicas incluyen fiebre, dolor, prurito, urticaria y eosinofilia. Los gusanos muertos que se alojan dentro o cerca de nervios importantes pueden desencadenar parestesias o parálisis. El tratamiento con microfilaricidas puede desencadenar un proceso masivo de muerte entre las microfilarias y provocar fiebre, meningoencefalitis y muerte.

## NEMATODOS INTESTINALES

Las formas adultas de varias especies de nematodos (tabla 9-10) residen en el intestino del humano pero rara vez generan enfermedad sintomática. Los síntomas clínicos aparecen casi exclusivamente en pacientes con un gran número de gusanos o en los inmunodeprimidos. El humano es el huésped exclusivo o principal de todos los nematodos intestinales y la infestación se

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 458 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





**TABLA 9-10**
**NEMÁTODOS INTESTINALES**

| Especie | Nombre común | Ubicación del gusano adulto | Manifestaciones clínicas |
|---|---|---|---|
| *Ascaris lumbricoides* | Lombriz intestinal | Intestino delgado | Reacciones alérgicas por la migración pulmonar; obstrucción intestinal |
| *Ancylostoma duodenale* | Uncinaria | Intestino delgado | Reacciones alérgicas por la inoculación cutánea y la migración pulmonar; pérdida hemática entérica |
| *Necator americanus* | Uncinaria | Intestino delgado | Reacciones alérgicas por la inoculación cutánea y la migración pulmonar; pérdida hemática entérica |
| *Trichuris trichiura* | Tricocéfalo | Colon | Dolor abdominal y diarrea; prolapso rectal (infrecuente) |
| *Strongyloides stercoralis* | Estrongiloides | Intestino delgado | Dolor abdominal y diarrea; diseminación a sitios extraintestinales en individuos inmunocomprometidos |
| *Enterobius vermicularis* | Oxiuro | Ciego, apéndice | Prurito perianal y perineal |

transmite de persona a persona por medio de huevos o larvas que se eliminan en las heces o se depositan en la región perianal. La infección tiene prevalencias más altas en situaciones en que no se recurre al lavado de las manos o existe disposición inapropiada de las heces (es decir, en países menos desarrollados). Los climas cálidos y húmedos son necesarios para que las formas infecciosas de muchos nematodos intestinales sobrevivan fuera del cuerpo. Estos gusanos son, por ende, endémicos de regiones tropicales o subtropicales.

### La ascariosis es una infestación del intestino delgado

La ascariosis hace referencia a la infestación que produce el gusano redondo *Ascaris lumbricoides.* Es la infección más frecuente por helmintos en el humano y afecta a por lo menos mil millones de personas, que suelen mantenerse asintomáticas. La infección tiene distribución mundial, aunque es más común en regiones con climas cálidos y servicios sanitarios deficientes.

**FISIOPATOLOGÍA:** los gusanos adultos viven en el intestino delgado, donde las hembras grávidas depositan sus huevos, que se expulsan en las heces. Estos huevos se abren una vez que se ingieren. Las larvas de áscaris emergen en el intestino delgado, penetran en la pared intestinal y llegan a los pulmones por medio de la circulación venosa. Salen de los capilares pulmonares y se introducen en los alvéolos, a partir de los cuales emigran por la tráquea hacia la glotis, lugar en que se degluten para alcanzar de nuevo el intestino delgado. En ese lugar maduran y viven como gusanos adultos dentro de la luz, durante 1-2 años.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los gusanos adultos (15-35 cm de longitud) no suelen provocar cambios patológicos. Las infecciones graves podrían causar vómito, desnutrición y en ocasiones obstrucción intestinal (fig. 9-88). En raras ocasiones los gusanos se introducen en la ampolla de Vater o los conductos pancreáticos o biliares, donde pueden generar obstrucción, pancreatitis aguda, colangitis supurativa y abscesos hepáticos. Los huevos que se depositan en el hígado u otros tejidos pueden causar necrosis, inflamación granulomatosa y fibrosis. La neumonía por áscaris, que puede resultar mortal, se desarrolla cuando existen larvas abundantes que migran hacia los espacios respiratorios.

La ascariosis se diagnostica mediante la identificación de los huevos en las heces. En ocasiones es posible que los gusanos adultos se expulsen en las heces o incluso salgan por la nariz o la boca. Los medicamentos ascaricidas son efectivos.

### La tricocefalosis es una infestación del intestino grueso

La tricocefalosis se debe al nematodo intestinal *Trichuris trichiura* **(«gusano látigo»).**

**EPIDEMIOLOGÍA:** la infección por el tricocéfalo tiene distribución mundial, y afecta a más de 800 millones de personas. El parasitismo es más frecuente en regiones cálidas y húmedas con servicios de saneamiento deficientes, aunque más de 2 millones de individuos en EE.UU. lo presentan. Los niños son particularmente susceptibles. Los gusanos adultos viven en el ciego y en el colon proximal, donde las hembras depositan sus huevos, que se expulsan en las heces. Los huevos presentan desarrollo embrionario en el suelo húmedo y adquieren capacidad infecciosa en 3 semanas. Los humanos contraen la parasitosis al ingerir los huevos en la tierra, los alimentos o las bebidas contaminados.

**FIGURA 9-88. Ascariosis.** Esta masa de más de 800 gusanos de *Ascaris lumbricoides* obstruyó e infartó el íleon de una niña de 2 años en Sudáfrica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 459 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



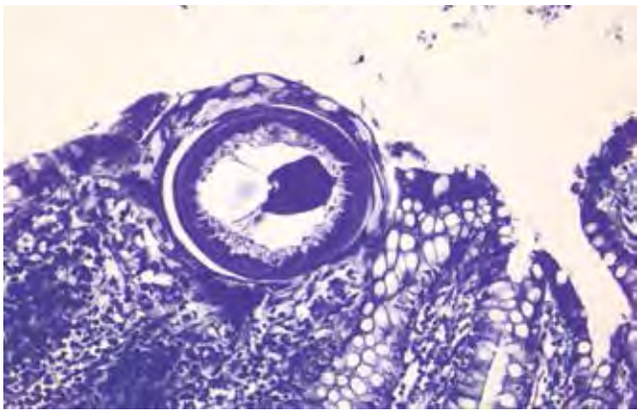


**FIGURA 9-89. Tricocefalosis.** El extremo anterior en «látigo» de *Trichuris trichiura* se observa enterrado en la mucosa del colon.

**FISIOPATOLOGÍA:** las larvas emergen de los huevos ingeridos en el intestino delgado, y migran hacia el ciego y el colon, donde los gusanos adultos anclan sus porciones anteriores en la mucosa superficial (fig. 9-89). Esta invasión produce erosiones pequeñas, inflamación activa focal y pérdida persistente de volúmenes bajos de sangre. *Trichuris trichiura* mide 3-5 cm de longitud y tiene una porción anterior alargada y delgada y otra posterior corta y roma.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de las parasitosis por *T. trichiura* se mantienen asintomáticas. La infección grave puede generar cólico abdominal, diarrea sanguinolenta, pérdida de peso y anemia. El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de los huevos característicos en las heces. El mebendazol constituye un tratamiento efectivo.

### Las uncinarias causan pérdida hemática intestinal y anemia

*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* («uncinarias») son nematodos entéricos que habitan en el intestino delgado del humano. Estos producen la pérdida de sangre por laceración de la mucosa intestinal, causando anemia.

**EPIDEMIOLOGÍA:** las infecciones por uncinarias se identifican en regiones húmedas, cálidas, templadas y tropicales, y originan problemas graves de salud pública en todo el mundo. De hecho, tanto *A. duodenale* (uncinaria del Viejo Mundo) como *N. americanus* (uncinaria del Nuevo Mundo) se identifican en casi todos los continentes y sus distribuciones epidemiológicas se superponen. Más de 700 millones de personas presentan infección por uncinarias, lo que incluye a medio millón de individuos en EE.UU.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las larvas filariformes penetran directamente a través de la epidermis del humano con la que entran en contacto, y entran hacia la circulación venosa. Viajan hacia los pulmones y se alojan en los capilares alveolares. Después de romper la membrana alveolar, las larvas migran por la tráquea hacia la glotis y luego se degluten. Mudan en el duodeno, se adhieren a la pared de la mucosa con unas placas cortantes similares a dientes, arrancan una sección de la vellosidad y la ingieren (fig. 9-90). En las infecciones graves, en particular las que produce *A. duodenale*, la pérdida hemática puede ser suficiente para desencadenar anemia. Las uncinarias miden alrededor de 1 cm de longitud. Es posible observarlas a simple vista adheridas a la mucosa del intestino delgado, a lo largo de regiones con hemorragias puntiformes. No existe inflamación secundaria.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***la mayor parte de las personas con infección por uncinaria se mantienen asintomáticas, este parásito es la causa más importante de anemia crónica en todo el mundo.*** En individuos con cargas parasitarias intensas (en particular las mujeres que consumen una dieta deficiente en hierro) y en las poblaciones con consumo inadecuado de hierro, la pérdida hemática intestinal crónica puede desencadenar una anemia ferropénica grave. La penetración cutánea se relaciona a veces con una erupción pruriginosa («prurito del campo») y la fase de migración larvaria a través de los pulmones en ocasiones trae consigo síntomas similares al asma.

### La estrongiloidosis es una afección diseminada en huéspedes inmunodeprimidos

La estrongiloidosis es una infección intestinal producida por el nematodo, *Strongyloides stercoralis*. ***Si bien casi todos los casos son asintomáticos, la infección puede transformarse en una enfermedad diseminada mortal en personas con inmunodepresión.*** La parasitosis es más frecuente en regiones con climas cálidos y húmedos y con servicios de saneamiento deficientes. Aún existen bolsas endémicas de estrongiloidosis en EE.UU, en particular en la región de los Apalaches.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y FISIOPATOLOGÍA:** *S. stercoralis* es el nematodo intestinal más pequeño, pues mide 0,2-0,3 cm de longitud. Las hembras adultas se entierran en las criptas del duodeno o el yeyuno, pero no causan alteraciones visibles. En el análisis microscópico se identifica a las hembras enrolladas, junto con los huevos y las larvas en desarrollo, ubicadas en el interior de la mucosa, por lo general sin inflamación concomitante (fig. 9-91).

Las hembras parásitas habitan en la mucosa del intestino delgado, donde depositan huevos que se abren con rapidez y liberan larvas rabditoides. Estas se eliminan en las heces y en el suelo se transforman en larvas filariformes, la forma infecciosa que penetra en la piel del humano. Al entrar a través de la piel, las larvas de *S. stercoralis* se introducen en la circulación sanguínea y viajan hacia los pulmones y luego el intestino delgado,

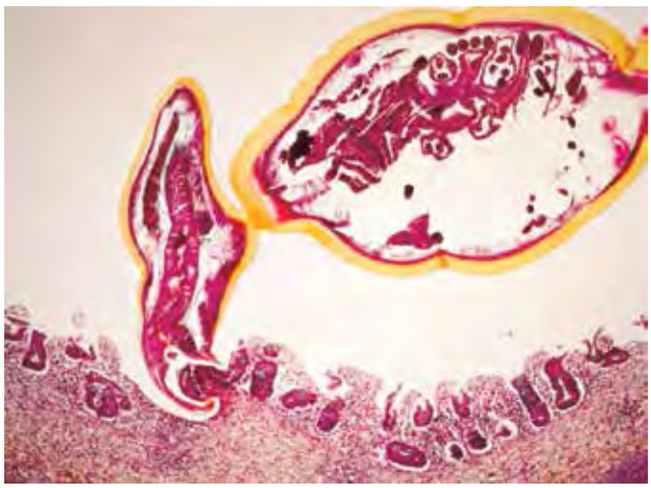


**FIGURA 9-90. Uncinariosis.** Corte de íleon que muestra dos porciones de un solo gusano adulto, *Ancylostoma duodenale.* La cavidad bucal de la uncinaria contiene un tapón de mucosa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 460 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





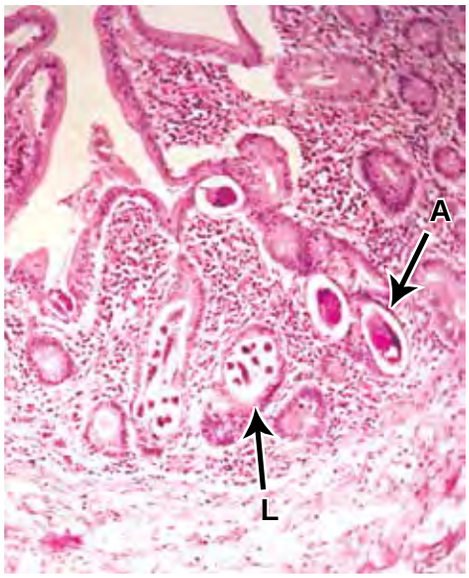



**FIGURA 9-91. Estrongiloidosis.** Un corte del yeyuno muestra gusanos adultos, larvas y huevos de *Strongyloides stercoralis* en las criptas mucosas. La lámina propia está infiltrada por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. El paciente tenía un síndrome de hiperinfección y cursaba con malabsorción.

de manera similar a como lo hacen las uncinarias. Los gusanos maduran en el intestino delgado. A diferencia de otros nematodos entéricos, *S. stercoralis* puede reproducirse en los huéspedes humanos por un mecanismo que se conoce como **autoinfección.** Este tiene lugar cuando la larva rabditoide se convierte en la forma infecciosa (filariforme) en el intestino del humano y vuelve a penetrar, ya sea a través de la pared intestinal o la piel perianal, con lo que reinicia un nuevo ciclo parasitario en un mismo huésped.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en su mayoría, los individuos con la parasitosis se mantienen asintomáticos, aunque es frecuente la eosinofilia moderada. La **estrongiloidosis diseminada** o el **síndrome de hiperinfección** se presenta en individuos con inhibición de la inmunidad, en particular los que reciben corticoesteroides. En estos pacientes el proceso de autoinfección interna se magnifica en gran medida, y un número extraordinario de larvas filariformes penetran en las paredes del intestino y se diseminan hacia órganos distantes. En la estrongiloidosis diseminada el intestino puede presentar ulceración, edema e inflamación grave. Se desarrolla finalmente sepsis, por lo general por microorganismos gramnegativos, e infección parenquimatosa. La estrongiloidosis diseminada que no recibe tratamiento causa la muerte; incluso con una terapia de inicio rápido con tiabendazol o ivermectina sólo sobrevive una tercera parte de los enfermos.

### La oxiurosis (enterobiosis) causa prurito perianal

*Enterobius vermicularis* («oxiuro») es un nematodo intestinal con distribución mundial, que se identifica con más frecuencia en regiones templadas. Si bien es posible adquirir la parasitosis a cualquier edad, es más común en niños pequeños. Se calcula que en todo el mundo existen más de 200 millones de personas parasitadas por *E. vermicularis*, entre las que se encuentran cerca de 5 millones de niños en edad escolar en EE.UU.

La hembra adulta del gusano reside en el ciego y el apéndice, aunque migra hacia la piel perianal y perineal para depositar sus huevos. Los huevos se adhieren a los dedos, la ropa de cama, las toallas y la vestimenta, y se transmiten con facilidad de persona a persona. Los huevos ingeridos se abren en el intestino delgado, y liberan larvas que maduran y se convierten en gusanos adultos. Algunos individuos parasitados se mantienen asintomáticos, aunque la mayor parte de ellos refiere prurito perianal, que deriva de la migración de los gusanos para depositar sus huevos. Varios fármacos, entre los que se encuentra el mebendazol, tienen efectividad contra los oxiuros.

## NEMATODOS HÍSTICOS

### La triquinosis es una miositis que se adquiere por el consumo de carne de cerdo

La triquinosis se debe al gusano redondo *Trichinella spiralis*.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la infección por *T. spiralis* se presenta en todo el mundo. El humano adquiere la triquinosis al consumir carne con cocimiento inadecuado que contiene quistes larvarios de *T. spiralis.* Las larvas se alojan en los músculos esqueléticos de distintos carnívoros u omnívoros salvajes y domésticos, como cerdos, ratas, osos y morsas. El cerdo es la fuente más común de la triquinosis humana (fig. 9-92).

Los animales se contagian de triquinosis al alimentarse de la carne de otros animales infectados. La parasitosis es común en algunas poblaciones de animales salvajes y puede introducirse con facilidad en los animales domésticos, como los cerdos, cuando se alimentan de basura o carne cruda. Los programas para la inspección de la carne y la restricción de ciertas prácticas de alimentación eliminaron en gran medida *T. spiralis.* de los cerdos domésticos en muchos países desarrollados. En EE.UU. se comunican cada año sólo cerca de 100 casos de triquinosis, aunque sólo corresponden a los cuadros sintomáticos más graves y es posible que la parasitosis sea mucho más común.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** en el intestino delgado las larvas de *T. spiralis* emergen a partir de los quistes hísticos ingeridos y se entierran en la mucosa intestinal, donde se desarrollan para transformarse en gusanos adultos. Los adultos se aparean y las hembras liberan larvas que invaden la pared intestinal y entran en la circulación. La producción de larvas puede continuar durante 1-4 meses, hasta que los gusanos son expulsados finalmente del intestino. Las larvas pueden invadir casi cualquier tejido, aunque sólo sobreviven en el músculo estriado esquelético, donde se enquistan y permanecen viables durante varios años. La miositis que deriva de ello es especialmente prominente en el diafragma, los músculos extrínsecos del ojo, la lengua, los músculos intercostales, el gastrocnemio y el deltoides. En ocasiones también se inflaman el SNC o el corazón, de donde derivan la meningoencefalitis y la miocarditis.

**PATOLOGÍA:** el músculo esquelético es la estructura con daño histico predominante en la triquinosis. Cuando las larvas entran en el miocito, la célula sufre degeneración basófila y edema. La parasitación temprana del miocito desencadena un infiltrado inflamatorio grave rico en eosinófilos y macrófagos. Las larvas crecen hasta alcanzar 10 veces su tamaño inicial, se pliegan sobre sí mismas y desarrollan una cápsula. La inflamación cede tras la encapsulación. Varios años después, las larvas mueren y los quistes se calcifican. En el intestino delgado no se aprecian alteraciones en el análisis macroscópico, aunque mediante microscopía es posible identificar gusanos adultos en las bases de las vellosidades cuando existen infecciones graves, que podrían vincularse con un infiltrado inflamatorio.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi todas las parasitosis por *T. spiralis* en el humano se relacionan con un número bajo de quistes y se mantienen asin-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 461 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



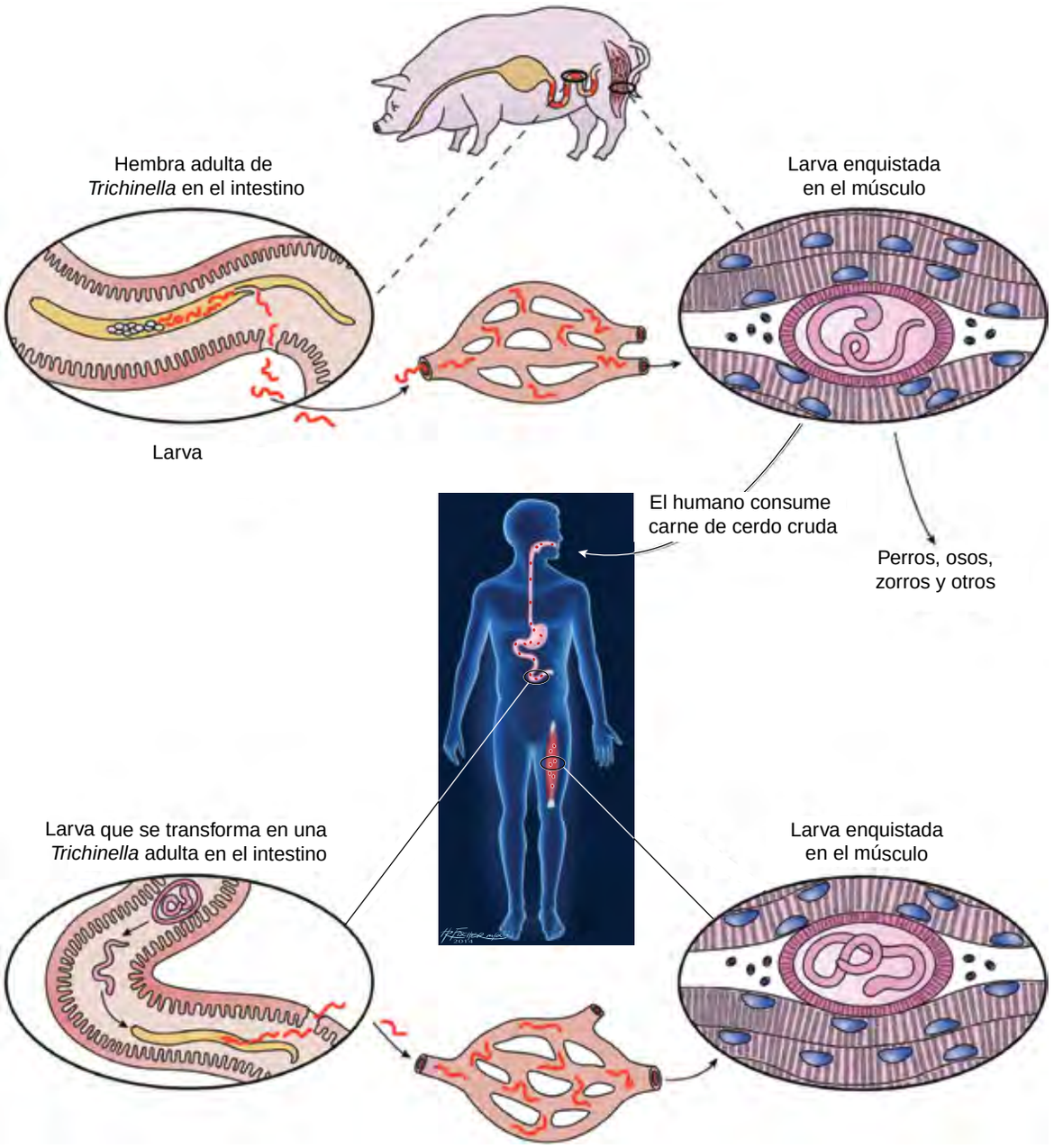



**FIGURA 9-92. Triquinosis.** Una vez ingeridos por el cerdo, los quistes de *Trichinella* se digieren en el tubo digestivo, para liberar larvas que maduran y originan gusanos adultos. Los gusanos hembra liberan larvas, que penetran la pared intestinal, se introducen en la circulación y se alojan en el músculo estriado, donde se enquistan. Cuando el humano ingiere carne de cerdo con cocimiento inadecuado, el ciclo se repite y da lugar a la enfermedad muscular que caracteriza la triquinosis.

tomáticas. La triquinosis sintomática suele ser autolimitada y los pacientes se recuperan en pocos meses. Si se ingiere un número elevado de quistes, es posible el desarrollo de dolor abdominal y diarrea como consecuencia de la invasión del intestino delgado por los gusanos. Suelen desarrollarse varios días después síntomas importantes, como fiebre, debilidad, y dolor intenso espontáneo y a la palpación de los músculos afectados. **La eosinofilia puede ser extrema (más del 50% del recuento leucocítico).** La afectación de los músculos extraoculares se acompaña de edema periorbitario. La infección del cerebro o el miocardio puede causar la muerte. La triquinosis grave se maneja con corticoesteroides para atenuar la inflamación. Los fármacos antihelmínticos son necesarios para eliminar los gusanos adultos del intestino.

### La larva migratoria visceral (toxocariasis) la transmiten los gatos y los perros

La toxocariasis es una parasitosis de los órganos profundos que causan las larvas helmínticas que migran en huéspedes aberrantes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la infección es una enfermedad esporádica que se produce sobre todo en niños pequeños de manera característica cuando existe hacinamiento y se convive con perros y gatos. Los agentes etiológicos más frecuentes de la larva migratoria visceral son las especies de *Toxocara,* en especial *T. canis* y *T. cati.* Estos gusanos redondos viven en el intestino de perros y gatos y la parasitosis

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 462 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





se transmite al humano a partir de la ingestión de huevos con embriones. Los huevos se abren y las larvas invaden la pared intestinal. Son transportadas al hígado, que algunas dejan para entrar en la circulación sistémica, con posibilidad de distribuirse hacia cualquier región del organismo. En los tejidos las larvas mueren y desencadenan la formación de granulomas pequeños, que finalmente se resuelven mediante cicatrización.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchos de los casos de larva migratoria visceral son asintomáticos, aunque la parasitosis de cualquier grado tiene capacidad de provocar un cuadro grave. El paciente sintomático típico es un niño con eosinofilia grave, neumonitis e hipergammaglobulinemia. En estos pacientes son frecuentes las manifestaciones oculares y el problema principal suele ser la amaurosis unilateral. De hecho, la endoftalmitis por *Toxocara* se ha confundido con cuadros de retinoblastoma y propiciado la enucleación inapropiada. La parasitosis suele ser autolimitada y los síntomas desaparecen en el transcurso de 1 año. Se maneja con dietilcarbamazina y tiabendazol.

### La larva migratoria cutánea es una erupción pruriginosa

La larva migratoria cutánea se debe a larvas de nematodos que migran a través de la piel, donde provocan inflamación grave que se muestra como tractos serpiginosos urticariales (fig. 9-93). Los nombres que se utilizan para designar a la larva migratoria cutánea son tan variados como los organismos que la producen, y entre otros pueden citarse dermatitis verminosa, gusano arenero, prurito del fontanero, prurito del cazador de patos y epidermis lineal migratoria. Entre las formas larvarias de los nematodos que la causan con más frecuencia se encuentran las de *S. stercoralis, Ancylostoma braziliensis* y *N. americanus.* Los perros y los gatos infectados por uncinarias son la fuente principal de la enfermedad. En las playas subtropicales y tropicales se presentan brotes de larva migratoria cutánea. Los fontaneros que realizan incursiones bajo las casas y los cuidadores de animales se infectan con frecuencia. El tiabendazol es el tratamiento de elección.

### La dracunculosis se caracteriza por la presencia de gusanos adultos largos bajo la piel

La dracunculosis (gusano de Guinea) es una parasitosis producida por el gusano de Guinea, *Dracunculus medinensis*, en los tejidos conjuntivos y subcutáneos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la dracunculosis es habitual en regiones rurales del África Subsahariana, Oriente Medio, India y Pakistán, donde se calcula que existen

**FIGURA 9-93. Larva migratoria cutánea.** La piel muestra una erupción verminforme, con la lesión elevada serpiginosa característica.

**FIGURA 9-94. Dracunculosis.** Se observa la salida del gusano de Guinea hembra en el pie, que presenta inflamación por efecto de una infección bacteriana secundaria.

10 millones de personas parasitadas. La enfermedad se transmite por medio del agua potable contaminada por el huésped intermedio, un crustáceo acuático microscópico del género *Cyclops*.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** la hembra adulta del nematodo reside en los tejidos subcutáneos y libera larvas numerosas a través de una ampolla decapitada. Cuando la ampolla se sumerge en el agua, los crustáceos *Cyclops* ingieren las larvas y a su vez son ingeridos por los humanos.

Alrededor de 1 año después de la ingestión de crustáceos infectados aparecen síntomas sistémicos de tipo alérgico, entre los que se encuentran un exantema urticarial pruriginoso. Se forma una pápula eritematosa, con frecuencia en torno a los tobillos y se desarrolla vesiculación. Bajo esta ampolla estéril se encuentra el extremo anterior del gusano hembra. La ampolla se rompe al entrar en contacto con el agua y la hembra del gusano, que ahora mide hasta 120 cm de longitud y contiene 3 millones de larvas, emerge parcialmente (fig. 9-94). El gusano deposita entonces una miríada de larvas en el agua. La infección secundaria de la ampolla es frecuente y la acompaña con frecuencia una celulitis que se propaga. Los gusanos muertos provocan una respuesta inflamatoria grave, que genera debilitamiento en muchos pacientes con dracunculosis. El gusano suele ser extraído por los médicos locales al enrollarlo de manera progresiva utilizando un pequeño palo. El tratamiento también incluye la administración de fármacos antihelmínticos.

## TREMATODOS (DUELAS)

### La esquistosomiasis causa enfermedad en el hígado y la vejiga

***La esquistosomiasis (bilharziosis) es la helmintosis humana más importante. Genera respuestas inflamatorias e inmunitarias graves que dañan el hígado, el intestino o la vejiga urinaria.*** Tres especies de esquistosoma, *Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium* y *Schistosoma japonicum*, son los organismos causales.

**EPIDEMIOLOGÍA:** ***la esquistosomiasis produce una morbilidad y una mortalidad mucho mayores que el resto de las infecciones por gusanos.*** Afecta a un 10% de la población mundial y es la segunda causa de enfermedad discapacitante, después del paludismo. Los tres patógenos del género *Schistosoma* se identifican en distintas regiones geográficas, a partir de la distribución de las especies específicas de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 463 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



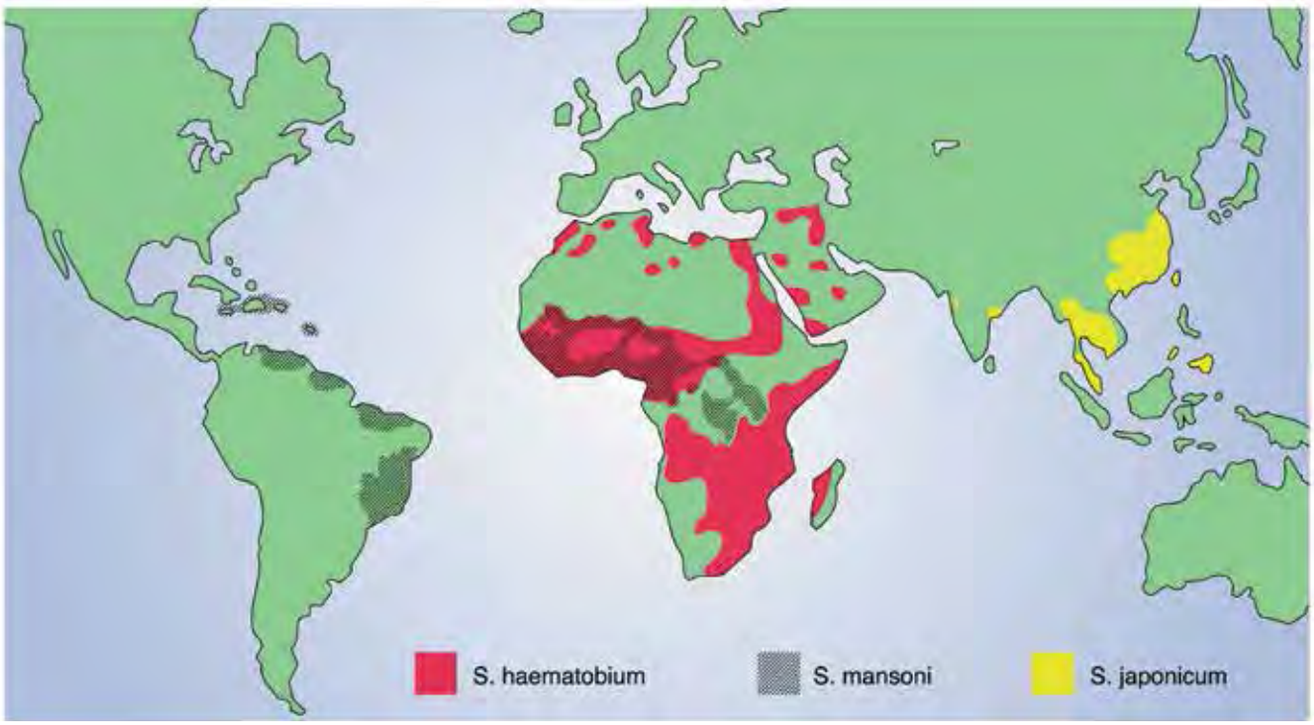



**FIGURA 9-95. Distribución de la esquistosomiasis debida a *Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium* y *Schistosoma japonicum*.**

caracol terrestre huésped (fig. 9-95). *S. mansoni* se encuentra en gran parte de África tropical, partes del Sureste asiático, Sudamérica y las islas del Caribe. *S. haematobium* es endémico en regiones grandes de África tropical y algunas zonas de Oriente Medio. *S. japonicum* se identifica en algunas regiones de China, Filipinas, el Sureste asiático e India.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los esquistosomas cuentan con ciclos de vida complejos, que alternan entre generaciones asexuadas en su huésped invertebrado (caracol) y generaciones sexuadas en el huésped vertebrado (fig. 9-96). Un huevo de esquistosoma se abre en el agua dulce y libera un **miracidio** que penetra en un caracol, el mismo en que se transforma para alcanzar su fase larvaria final, la **cercaria.** Las cercarias escapan hacia el agua y penetran en la piel del humano, proceso durante el cual pierden sus colas ahorquilladas y se convierten en «esquistosómulos». Estos migran a través de los tejidos, entran en los vasos sanguíneos y alcanzan los pulmones y el hígado. Los esquistosómulos maduran dentro de las vénulas intestinales del sistema portal y forman parejas, cada uno con un macho y una hembra. Las hembras de *S. mansoni y S. japonicum* depositan huevos en las vénulas intestinales, mientras que *S. haematobium* los pone en las vénulas de la vejiga urinaria. Los embriones se desarrollan al tiempo que los huevos pasan a través de estos tejidos. Las larvas están maduras en el momento en que los huevos atraviesan la pared del intestino o la vejiga y se expulsan en las heces o la orina. Se abren en el agua dulce, para liberar miracidios y completar el ciclo de vida.

**PATOLOGÍA:** ***la lesión básica es un granuloma circunscrito o un infiltrado de eosinófilos y neutrófilos en torno a un huevo.*** Los esquistosomas adultos no desencadenan inflamación mientras están vivos dentro de las venas. Los granulomas que se forman en torno a los huevos también obstruyen el flujo sanguíneo microvascular y causan daño isquémico al tejido adyacente. El resultado es la cicatrización progresiva y la disfunción de los órganos afectados.

Las hembras del gusano depositan cientos o miles de huevos cada día durante 5-35 años. La mayor parte de de las personas parasitadas alberga menos de 10 hembras adultas. Sin embargo, si la carga de gusanos es grande, la respuesta granulomatosa al gran número de huevos desencadena problemas significativos. El lugar de afectación depende del tropismo de la especie de esquistosoma de que se trate.

- *S. mansoni* habita en las ramas de la vena mesentérica inferior, por lo que afecta al colon distal y al hígado.
- *S. haematobium* se aloja en las venas que irrigan el recto, la vejiga y los órganos pélvicos.
- *S. japonicum* deposita sus huevos predominantemente en las ramas de la vena mesentérica superior, por lo que daña el intestino delgado, el colon ascendente y el hígado.

La **hepatopatía** que producen *S. mansoni* o *S. japonicum* comienza con una inflamación granulomatosa periportal (fig. 9-97) y se transforma en una fibrosis periportal densa (**fibrosis en tubería**; fig. 9-98). En la esquistosomiasis hepática grave esto genera obstrucción al flujo sanguíneo portal e hipertensión portal. *S. mansoni y S. japonicum* también dañan el intestino, donde las respuestas granulomatosas originan pólipos inflamatorios y focos de fibrosis se agregan en mucosa y submucosa.

En la **esquistosomiasis urogenital,** que produce *S. haematobium,* los huevos son más numerosos en la vejiga, los uréteres y las vesículas seminales, aunque también pueden llegar a los pulmones, el colon y el apéndice. Los huevos en la vejiga y los uréteres provocan una reacción granulomatosa, así como la formación de protuberancias inflamatorias y parches de fibrosis mucosa y parietal. Esto podría obstruir el flujo urinario y también causar daño inflamatorio secundario a la vejiga, los uréteres y los riñones. La enfermedad vesical que produce *S. haematobium* puede conducir al desarrollo de un **carcinoma vesical de células escamosas.** En las regiones en las que prevalece *S. haematobium,* esta variante de cáncer es la más frecuente.

Los granulomas de la esquistosomiasis rodean a los huevos del parásito. Los eosinófilos suelen predominar en los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 464 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





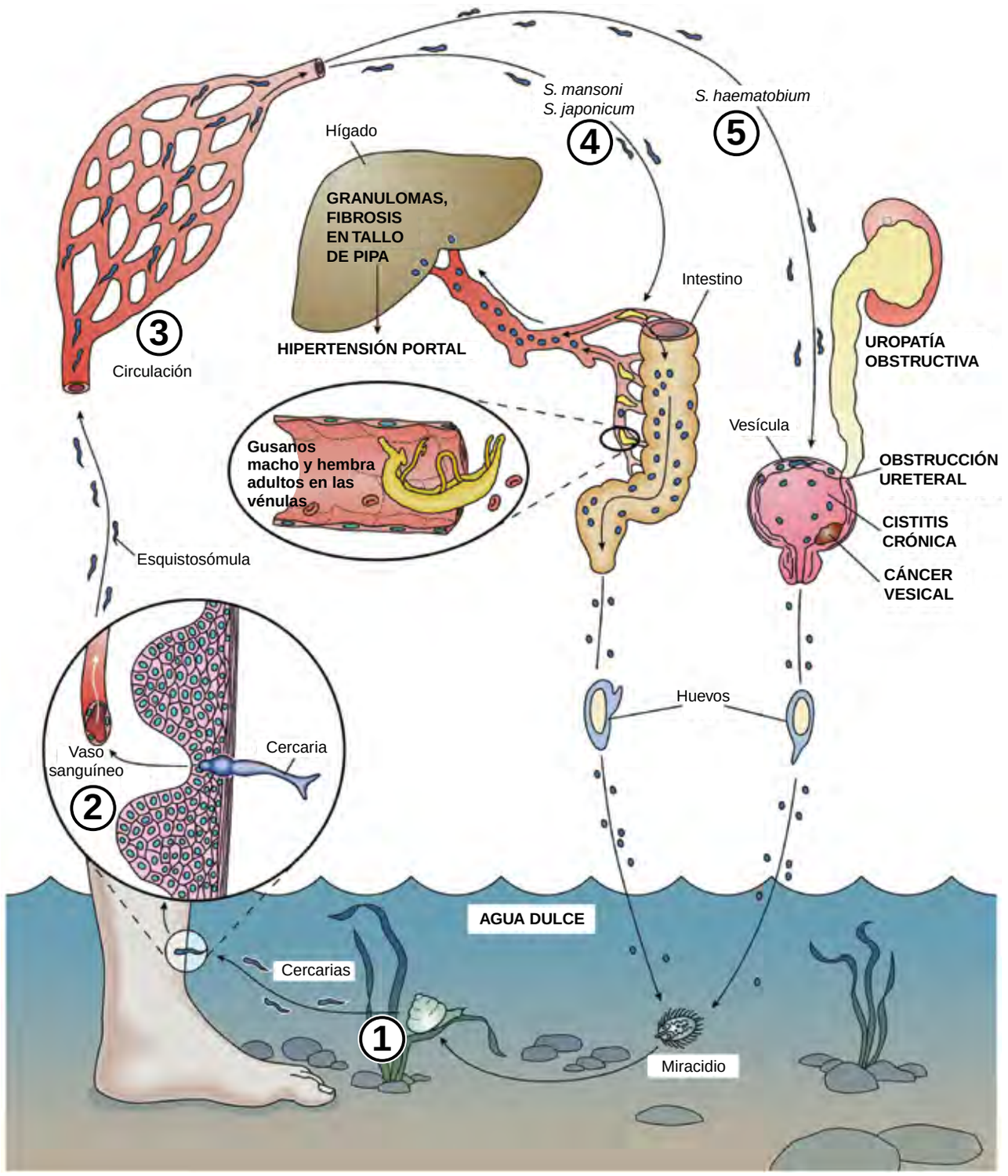



**FIGURA 9-96. Ciclo de vida del esquistosoma y características clínicas de la esquistosomiasis.** El huevo del esquistosoma se abre en el agua, libera un miracidio que penetra en un caracol, se desarrolla mediante el paso por dos fases y constituye un esporoquiste, para luego convertirse en la forma larvaria final, la cercaria. **(1)** La cercaria escapa del caracol hacia el agua, «nada» y penetra la piel de un huésped humano. **(2)** La cercaria pierde su cola bífida para convertirse en un esquistosómulo, que migra a través de los tejidos, penetra un vaso sanguíneo y **(3)** es llevado hacia el pulmón y luego al hígado. En las vénulas portales hepáticas, el esquistosómulo adquiere madurez sexual y forma parejas de gusanos, cada uno con un macho y una hembra; en esta situación el gusano hembra se aloja en el canal ginecóforo del macho. El microorganismo causa lesiones en el hígado, lo que incluye la formación de granulomas, fibrosis portal («en tubería») e hipertensión portal. **(4)** El gusano hembra deposita huevos inmaduros en las vénulas pequeñas del intestino y el recto (*Schistosoma mansoni* y *Schistosoma japonicum*) o **(5)** la vejiga urinaria *(Schistosoma haematobium).* La infestación de la vejiga desencadena uropatía obstructiva, obstrucción ureteral, cistitis crónica y cáncer vesical. Los embriones se desarrollan durante el tránsito de los huevos por los tejidos, y las larvas alcanzan la madurez al tiempo que los huevos atraviesan la pared del intestino o la vejiga urinaria. Los huevos se abren en el agua y liberan miracidios, para completar el ciclo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 465 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



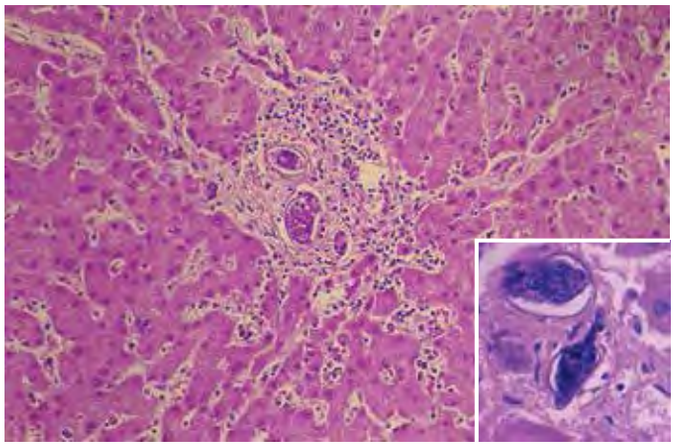


**FIGURA 9-97. Esquistosomiasis hepática.** Granuloma hepático que rodea un huevo de *Schistosoma mansoni* en degeneración. En el *recuadro* se muestra una magnificación del organismo.

granulomas tempranos. En los granulomas de mediana evolución los macrófagos epitelioides y las células gigantes son prominentes, mientras que en los granulomas más antiguos se observa fibrosis densa. Los huevos de las distintas especies de esquistosoma se identifican en función de su tamaño y configuración.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la penetración cutánea de las larvas del esquistosoma se relaciona en ocasiones con un exantema autolimitado muy pruriginoso. La mayor parte de los casos muestra predominio de las manifestaciones del daño hístico granulomatoso crónico. La afectación hepática desencadena hipertensión portal, esplenomegalia, ascitis y hemorragia por várices esofágicas. La enteropatía suele generar sintomatología mínima, aunque algunos individuos refieren dolor abdominal y evacuaciones sanguinolentas. La esquistosomiasis vesical desencadena hematuria, infecciones recurrentes de las vías urinarias y en ocasiones obstrucción progresiva que causa insuficiencia renal. La identificación de los huevos del esquistosoma en la orina o las heces permite establecer el diagnóstico. Los esquistosomas se eliminan de forma efectiva con el uso de fármacos antihelmínticos sistémicos, aunque los cambios estructurales secundarios a la cicatrización generalizada son irreversibles.

## La clonorquiosis conduce a la obstrucción biliar

La clonorquiosis es una infección del sistema biliar intrahepático que produce la duela hepática china por *Clonorchis sinensis.* Si bien la duela sólo suele inducir sintomatología leve, en ocasiones se vincula con litiasis biliar, colangitis y cáncer de los conductos biliares.

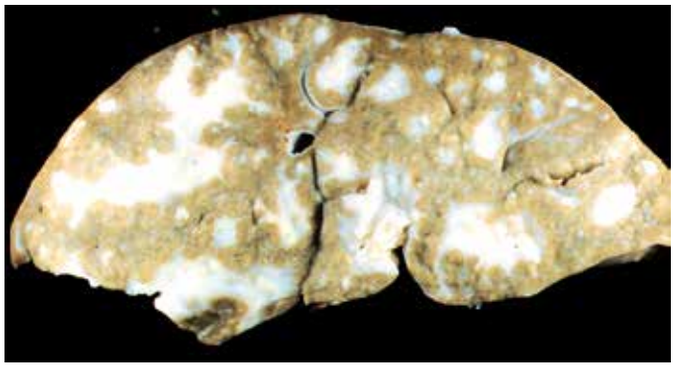


**FIGURA 9-98. Esquistosomiasis hepática.** Infección hepática crónica por *Schistosoma japonicum,* que indujo la fibrosis característica en «tubería».

**EPIDEMIOLOGÍA:** la clonorquiosis es endémica en el este de Asia, desde Vietnam hasta Corea, donde un alimento común es la carne de pescado de agua dulce sin cocinar. En algunas regiones de Vietnam, China y Japón, más del 50 % de la población adulta se encuentra parasitada. La infestación en el humano se adquiere mediante la ingestión de pescado de agua dulce mal cocido que contiene larvas de *C. sinensis.*

Los gusanos adultos son planos y transparentes, viven en los conductos biliares humanos, y expulsan sus huevos hacia el intestino y las heces. Tras la ingestión de un caracol específico, el huevo se abre y origina un miracidio. Las cercarias escapan del caracol y buscan un tipo específico de pez, al cual penetran y en el que se enquistan. Cuando el humano consume el pescado, las cercarias se liberan en el duodeno, entran en el conducto biliar común a través de la ampolla de Vater y maduran en los conductos biliares distales para convertirse en duelas adultas.

**FISIOPATOLOGÍA Y PATOLOGÍA:** la presencia de *Clonorchis* en los conductos biliares origina una reacción inflamatoria que no elimina al gusano, pero produce dilatación y fibrosis de los conductos. En ocasiones los gusanos desencadenan la formación de cálculos dentro de los conductos biliares intrahepáticos, que causan obstrucción ductal. *Clonorchis* adulta permanece en los conductos durante décadas y la infección crónica se asocia con el aumento de la incidencia del carcinoma de los conductos biliares **(colangiocarcinoma).**

En las infestaciones graves por *Clonorchis,* el tamaño del hígado puede aumentar hasta tres veces el normal. A través de la cápsula es posible observar conductos biliares dilatados, y la superficie de corte tiene un aspecto moteado, que determinan los conductos biliares dilatados con pared engrosada (fig. 9-99). En ocasiones es posible extraer a partir de los conductos biliares miles de duelas (de hasta 2,5 cm de longitud). El estudio microscópico revela que al principio el recubrimiento epitelial de los conductos desarrolla hiperplasia y luego metaplasia. El estroma circundante presenta fibrosis. La infección bacteriana secundaria es frecuente y podría relacionarse con colangitis supurativa. Los huevos depositados en el parénquima hepático desencadenan una reacción fibrosa y granulomatosa. Es posible que masas de huevos se alojen en los conductos biliares y produzcan colangitis. Los conductos pancreáticos también pueden mostrar invasión, dilatación y engrosamiento, encontrarse recubiertos con epitelio metaplásico y finalmente quedar circundados por fibrosis.

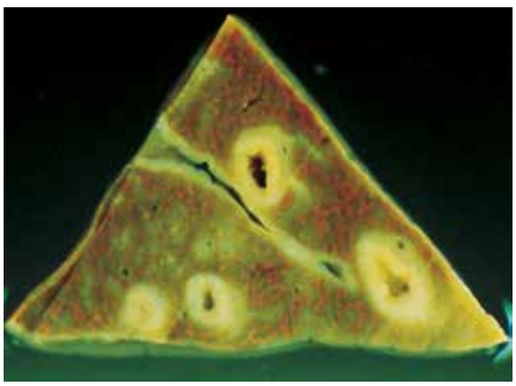


**FIGURA 9-99. Clonorquiosis hepática.** Conductos biliares muestran gran engrosamiento y dilatación, secundarios a la presencia de duelas adultas *(Clonorchis sinensis).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 466 11/10/16 13:54

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la migración de *C. sinensis* hacia el interior de los conductos biliares causa fiebre transitoria y escalofríos, aunque la mayor parte de las personas infectadas se mantienen asintomáticas. Los pacientes con clonorquiosis pueden morir por distintas complicaciones, entre otras obstrucción biliar, colangitis bacteriana, pancreatitis y colangiocarcinoma. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos de *C. sinensis* en las heces o los aspirados duodenales. La infección se trata de manera efectiva con fármacos antihelmínticos sistémicos.

### La paragonimosis es una neumopatía

La paragonimosis es una parasitosis intestinal que producen varias especies del género *Paragonimus*, la duela pulmonar oriental. El patógeno más frecuente en el humano es *Paragonimus westermani*, frecuente en países asiáticos (Corea, Filipinas, Taiwán y China), donde los cangrejos frescos crudos, ligeramente salteados o remojados en vino se consideran un manjar. El uso de los jugos crudos del cangrejo como medicamentos o productos para sazonar también se relaciona con la parasitosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la paragonimosis pulmonar suele diagnosticarse erróneamente como tuberculosis. Se manifiesta por fiebre, malestar general, sudación nocturna, dolor torácico y tos. Sin embargo, a diferencia de la tuberculosis, es habitual la eosinofilia periférica. En ocasiones, el esputo muestra trazas sanguinolentas y las radiografías del tórax revelan infiltrados pulmonares generalizados transitorios. El pronóstico en la paragonimosis pulmonar es bueno, si bien las lesiones ectópicas cerebrales pueden causar la muerte. Los huevos en el esputo o las heces permiten establecer el diagnóstico definitivo.

### La fasciolosis es una afección biliar que se adquiere a partir de la oveja

La fasciolosis es una infección hepática que produce la duela hepática de la oveja, *Fasciola hepatica.* El humano puede adquirir la parasitosis en cualquier lugar en que se críen ovejas. El individuo se parasita al consumir vegetales, como el berro, que están contaminados con los quistes que elimina la oveja.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** una vez que alcanzan el duodeno, los quistes liberan metacercarias que entran en la cavidad peritoneal, penetran en el hígado y migran por el parénquima hepático hacia los conductos biliares. Las larvas se convierten en adultos, y viven tanto en los conductos biliares intrahepáticos como extrahepáticos. En una fase posterior, las duelas adultas atraviesan la pared de los conductos biliares y migran de nuevo al parénquima hepático, donde se alimentan de los hepatocitos y depositan sus huevos.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los huevos de *F. hepatica* conducen a la formación de abscesos y granulomas hepáticos. Los gusanos inducen hiperplasia del epitelio de los conductos biliares, fibrosis portal y periductal, proliferación de los conductillos biliares y grados variables de obstrucción biliar. Eosinofilia, vómitos y dolor gástrico agudo son característicos. La parasitosis grave que no recibe tratamiento puede causar la muerte. El diagnóstico se establece en función de la recuperación de los huevos en las heces o los conductos biliares.

### La fasciolopsiosis es una infestación del intestino delgado

La fasciolopsiosis se debe a la duela intestinal gigante, *Fasciolopsis buski*. La enfermedad es común en Asia. El humano se parasita al consumir vegetales acuáticos contaminados con cercarias enquistadas. El gusano es grande (3 × 7 cm). Se adhiere a la pared del duodeno o yeyuno, que podría ulcerarse, infectarse y producir dolor similar al de una úlcera gastroduodenal. Los síntomas agudos también pueden derivar de la obstrucción intestinal o de toxinas que liberan las numerosas duelas. El diagnóstico se establece mediante la identificación de huevos de *F. buski* en las heces. El tratamiento consiste en la administración de antihelmínticos sistémicos.

**TABLA 9-11**
**INFECCIONES POR TENIAS**

| Especie | Enfermedad en el humano | Fuente de la infección humana |
|---|---|---|
| *Taenia saginata* | Tenia adulta en el intestino | Carne de res |
| *Taenia solium* | Tenia adulta en el intestino; cisticercosis | Carne de puerco; heces humanas |
| *Diphyllobothrium latum* | Gusano adulto en el intestino | Carne de pescado |
| *Echinococcus granulosus* | Hidatidosis | Heces caninas |

## CESTODOS: TENIAS INTESTINALES

*Taenia saginata, Taenia solium* y *Diphyllobothrium latum* son tenias que parasitan al humano y alcanzan su forma adulta dentro del intestino (tabla 9-11). La presencia de estos gusanos adultos rara vez daña al huésped humano.

**EPIDEMIOLOGÍA:** las infecciones intestinales por tenias se adquieren a partir del consumo de carne de vacuno *(T. saginata)*, cerdo *(T. solium)* o pescado *(D. latum)* que contiene larvas y está mal cocinada. El ciclo de vida de la tenia incluye fases quísticas larvarias en animales y fases de gusano en el humano. Los ciclos de vida de las tenias de vacuno y cerdo hacen necesario que los animales ingieran material contaminado con heces humanas parasitadas. Las formas quísticas larvarias se desarrollan en los músculos de los animales. Las prácticas de crianza modernas del ganado bovino y porcino, además de la inspección de la carne, eliminan en gran medida las tenias de estas especies en los países industrializados, aunque la parasitosis sigue siendo frecuente en el mundo subdesarrollado. La parasitosis por la tenia del pescado prevalece en regiones en las que un alimento común lo constituye la carne de pescado de agua dulce crudo, encurtido o con cocimiento parcial. Las infestaciones por tenias suelen ser asintomáticas, aunque pueden causar tensión cuando la persona afectada expulsa fracciones del gusano en las heces. La tenia del pescado *(D. latum)* consume la vitamina $B_{12}$ y una cantidad pequeña (<2%) de los individuos parasitados desarrolla anemia perniciosa (v. cap. 26).

### La cisticercosis es una parasitosis sistémica que inducen las larvas de la tenia porcina

La forma adulta de *T. solium* se propaga mediante el consumo de carne de cerdo mal cocida parasitada por cisticercos.

**FISIOPATOLOGÍA:** los cerdos adquieren los cisticercos al ingerir los huevos de *T. solium* en las heces humanas. Esta parte del ciclo, si bien constituye un

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 467 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



problema de salud pública, es en esencia benigna tanto para los humanos como para los cerdos. Sin embargo, cuando los humanos ingieren de manera accidental los huevos de tenia de las heces humanas y se infectan con cisticercos, las consecuencias pueden ser extremadamente graves. Los huevos liberan oncosferas, que penetran la pared intestinal, entran en el torrente sanguíneo, se alojan en el tejido, se enquistan y se diferencian en cisticercos.

**PATOLOGÍA:** el cisticerco es un quiste esférico blanco lechoso de alrededor de 1 cm de diámetro, que contiene líquido y un escólex invaginado (cabeza del gusano), con ganchillos birrefringentes. Los quistes pueden permanecer viables durante un período indefinido sin provocar inflamación; más bien, al tiempo que crecen comprimen los tejidos adyacentes. Los quistes en degeneración son los habituales responsables de la sintomatología. Se adhieren al tejido y desencadenan una inflamación grave mediada por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas. Los cisticercos múltiples en el cerebro pueden conferirle al tejido un aspecto de queso suizo (fig. 9-100).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la cisticercosis cerebral se manifiesta por cuadros de cefalea o convulsiones, y los síntomas varían según el lugar afectado. La cisticercosis cerebral masiva desencadena convulsiones y muerte. Los cisticercos en la retina ciegan al paciente. En el corazón, podrían producir arritmias y muerte súbita. En función del lugar afectado, la cisticercosis se trata con cirugía o terapia antihelmíntica.

### La hidatidosis se caracteriza por quistes hepáticos y pulmonares

La hidatidosis (equinococosis) es una zoonosis causada por las larvas de los cestodos del género *Echinococcus*. El agente más frecuente es *Echinococcus granulosus,* que produce la enfermedad por quistes hidatídicos. En raras ocasiones, *Echinococcus multilocularis* y *Echinococcus vogeli* parasitan al humano.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la infestación por *E. granulosus* es endémica en ganado ovino, caprino y bovino, así como en los perros que los pastorean. Los perros contaminan sus hábitats (y a sus cuidadores humanos) con los huevos infecciosos. El humano se parasita cuando ingiere inadvertidamente los huevos de la tenia. La enfermedad hidatídica que resulta se observa en todo el mundo en las poblaciones de pastores que habitan en cercanía de perros y animales de pastoreo, en especial en Australia, Nueva Zelanda, Argentina, Grecia y los países en que se practica el pastoreo de África y Oriente Medio. En EE.UU. la enfermedad por quistes hidatídicos se observa en inmigrantes y en poblaciones locales que se dedican al pastoreo de ovejas en el suroeste.

*Echinococcus multilocularis* produce hidatidosis alveolar en el humano. Los perros y los gatos son los huéspedes domésticos definitivos; el huésped doméstico intermedio es el ratón casero. En Alemania, Suiza, China y las repúblicas de la antigua Unión Soviética se han comunicado casos aislados de parasitación por *E. multilocularis*.

Los perros son el huésped definitivo de *E. vogeli.* El humano puede convertirse en un huésped intermedio accidental de *E. vogeli* al ingerir los huevos que expulsan los perros domésticos. Se han identificado casos de hidatidosis poliquística por *E. vogeli* en Centroamérica y Sudamérica.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las tenias adultas (2-6 mm de longitud) habitan en el intestino delgado de los huéspedes carnívoros (p. ej., lobos, zorros y otros; fig. 9-101). *Echinococcus granulosus* tiene un escólex con ventosas y ganchillos numerosos para asirse a la mucosa intestinal. A su cuello corto le siguen tres segmentos (proglótides). La proglótide grávida terminal se desprende y libera huevos, que se expulsan en las heces. Los huéspedes intermedios herbívoros consumen entonces las hierbas contaminadas, como en el caso del ganado bovino y ovino. El humano también se parasita al ingerir material vegetal contaminado con los huevos de los cestodos. Las larvas que liberan los huevos penetran en la pared intestinal, entran en la circulación sanguínea y se distribuyen en los órganos profundos, en los que crecen para dar origen a quistes grandes que contienen cápsulas germinativas y escólices. Si la carne del herbívoro la consume un carnívoro, los escólices se desarrollan en este para dar origen a gusanos con madurez sexual, de manera que se completa el ciclo.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el quiste hidatídico de crecimiento lento se identifica incidentalmente o se pone en evidencia una vez que su tamaño y posición interfieren en las funciones normales. Un quiste hepático podría manifestarse como una masa palpable en el cuadrante superior derecho. La compresión de los conductos biliares intrahepáticos que genera el quiste podría desencadenar ictericia obstructiva. Los quistes pulmonares (fig. 9-102) son en muchas ocasiones asintomáticos y se descubren casualmente en una radiografía del tórax.

Una complicación importante de la rotura del quiste es la diseminación de las cápsulas germinativas y los escólices hacia los tejidos adyacentes. Cuando estas «siembras» germinan, producen muchos quistes adicionales, cada uno de los cuales tiene un potencial de crecimiento idéntico al del quiste original. La rotura traumática de un quiste hidatídico en el hígado o en otro órgano abdominal genera dolor difuso intenso, que se parece al de la peritonitis. La rotura de un quiste pulmonar puede producir neumotórax y empiema. Por otra parte, cuando el quiste

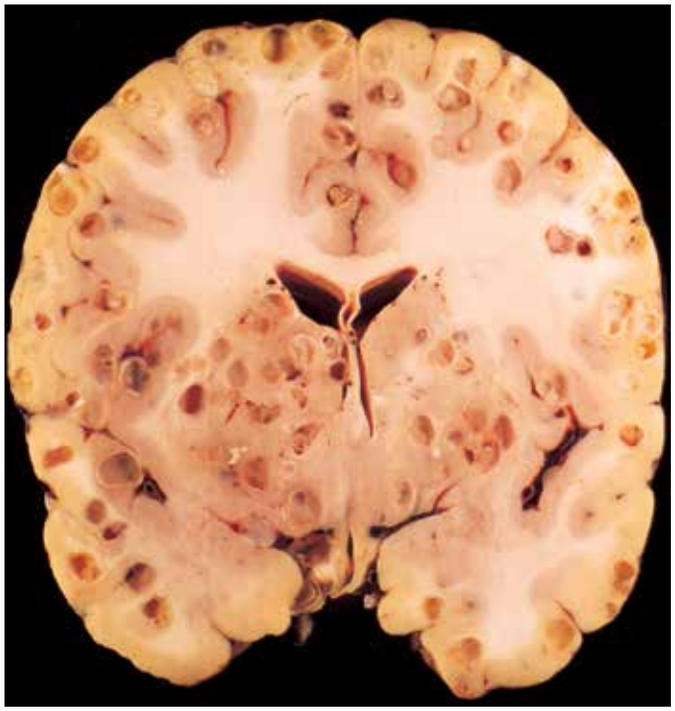


**FIGURA 9-100. Cisticercosis.** Corte transversal del cerebro de un paciente infectado por larvas de *Taenia solium,* que muestra gran cantidad de cisticercos en la materia gris, que le confieren un aspecto en «queso suizo».

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 468 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





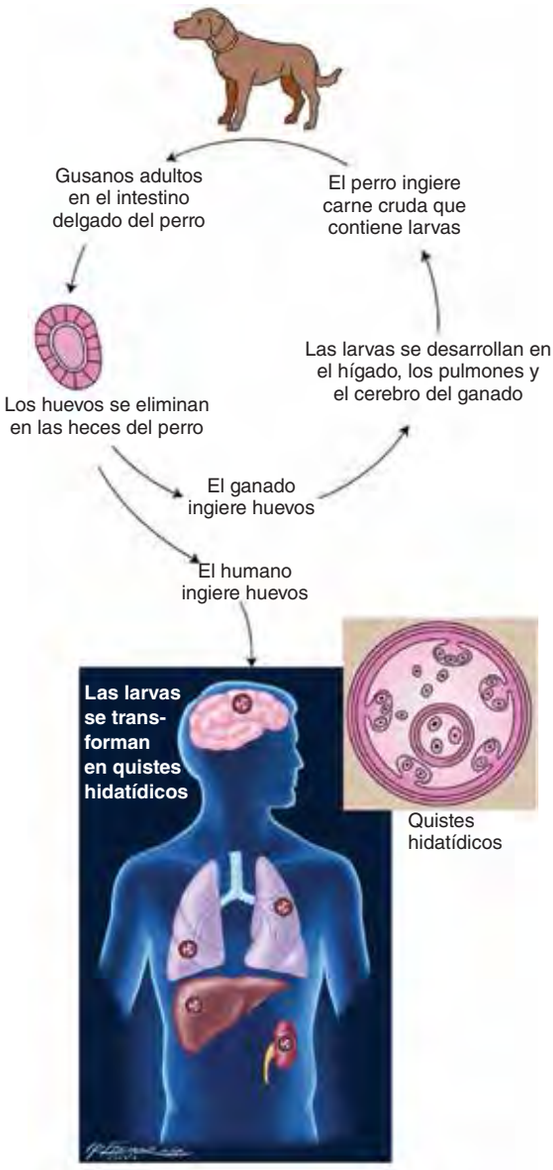



**FIGURA 9-101. Ciclo de vida de *Echinococcus granulosus* e hidatidosis.** El cestodo adulto vive en el intestino delgado del perro (su huésped definitivo). Una proglótide grávida se rompe y libera huevos del cestodo, que se expulsan en las heces del perro. El ganado bovino u ovino (hospedadores intermedios) ingiere los huevos del cestodo, que se abren en el intestino y liberan oncosferas que penetran en la pared intestinal, entran en la circulación, se diseminan a distintos órganos profundos y crecen para constituir quistes hidatídicos, que contienen cápsulas germinativas y escólices. Cuando otro perro ingiere la carne fresca del ganado bovino u ovino, los escólices ingeridos se transforman en gusanos adultos dentro del intestino del animal, para completar el ciclo. Una persona que ingiere huevos de cestodo en la materia vegetal contaminada se convierte en un huésped intermedio accidental. Las larvas aumentan su tamaño, pero el parásito «llega a un callejón sin salida», sin poder convertirse en adulto. Los quistes hidatídicos en el humano se desarrollan predominantemente en el hígado, pero también pueden identificarse en el pulmón, el riñón, el cerebro y otros órganos.

hidatídico drena hacia una cavidad corporal, la liberación del contenido de la lesión puede producir reacciones alérgicas mortales. Para el tratamiento de los quistes equinocócicos se requiere su extirpación quirúrgica cuidadosa: los quistes deben esterilizarse con formalina antes de drenarse o extirparse, con el objetivo de prevenir un shock anafiláctico intraoperatorio.

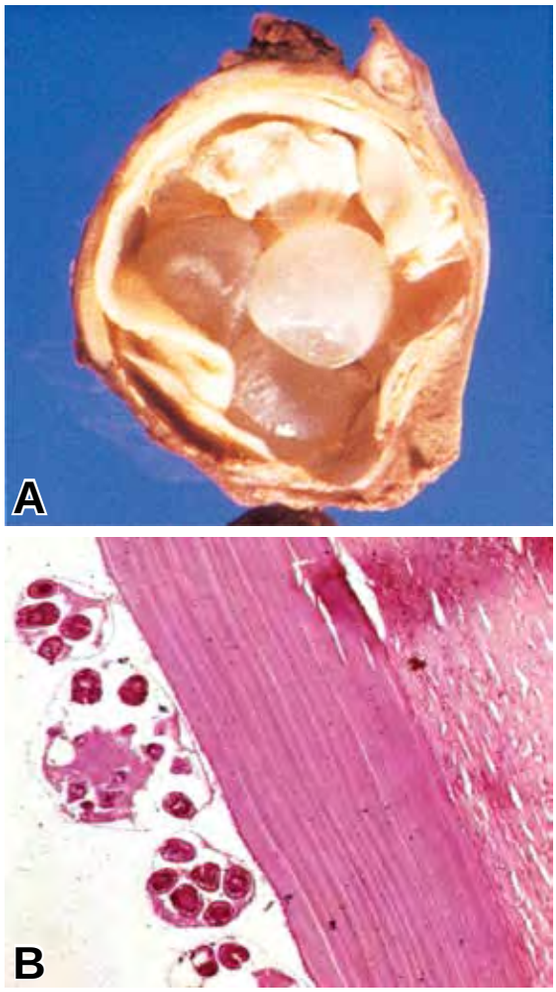



**FIGURA 9-102. Quiste equinocócico. A** Quiste de equinococo, dentro del cual se observan quistes hijos, que se resecó a partir del hígado de un paciente infectado por *Echinococcus granulosus*. **B.** Microfotografía de la pared del quiste que muestra *(de derecha a izquierda)* una capa laminada carente de núcleos, una capa germinativa nucleada con cápsulas germinativas adheridas y escólices numerosos dentro de la cavidad quística.

# Infecciones emergentes y reemergentes

Hace varias décadas, la revolución antibiótica, las vacunaciones y las medidas modernas de salud pública condujeron comprensiblemente a la noción de que se había acorralado a los azotes mundiales tradicionales producidos por las enfermedades infecciosas. Sin embargo, en las últimas décadas se ha atestiguado la reemergencia de amenazas microbianas, entre las que se encuentra el resurgimiento de agentes bien conocidos (p. ej., cólera, dengue, gripe, ántrax), así como la aparición de otros patógenos desconocidos. La resistencia a antibióticos entre los microorganismos, en particular los transmisibles, como el de la tuberculosis, implica una serie nueva de retos.

Importancia idéntica reviste el descubrimiento de patógenos nuevos que pertenecen a todas las clases: virus, bacterias, parásitos y hongos. El SIDA y la hepatitis C se desconocían en la década de 1970, y por sí solos han causado millones de muertes,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 469 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



**TABLA 9-12**
**EJEMPLOS DE INFECCIONES DE DESCUBRIMIENTO RECIENTE Y EN SURGIMIENTO**

| Año | Agente | Enfermedad en el humano/asociación |
|---|---|---|
| 2013 | **Virus de la gripe aviar H7N9** | **Neumonía** |
| 2012 | **GII.4 Sydney** | **Gastroenteritis viral epidémica** |
| 2012 | **Coronavirus Novel 2012** | **Infección respiratoria similar a SARS** |
| 2012 | **Virus de Bas-Congo** | **Fiebre hemorrágica** |
| 2012 | **Virus Heartland** | **Enfermedad sistémica** |
| 2012 | *Exserohilum rostratum* | **Brote de meningitis micótica** |
| 2011 | *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* | **Sepsis** |
| 2010 | *Listeria ivanovii* | Gastroenteritis y bacteriemia |
| 2009 | Virus de la influenza «porcina» H1N1 | Neumonía |
| 2008 | Parvovirus humano tipo 4 | Viremia |
| 2008 | Poliomavirus de células de Merkel | Identificado en tejidos de carcinoma de células de Merkel |
| 2007 | *Segniliparus rugosus* | Enfermedad respiratoria |
| 2007 | *Mycobacterium massiliense* | Sepsis |
| 2007 | *Schineria larvae* | Miosis humana |
| 2007 | Virus de Saffold | Gastroenteritis aguda |
| 2007 | Virus KI | Respiratoria |
| 2007 | Virus WU | Respiratoria |
| 2006 | *Rickettsia massiliae* | Fiebre manchada por rickettsias |
| 2006 | *Mycobacterium tilburgii* | Enfermedad multiorgánica |
| 2005 | Coronavirus HCoV-HKU-1 | Neumonía |
| 2005 | *Rickettsia mongolotimonae* | Linfangitis |
| 2004 | Influenza «aviar» H5N1 | Neumonía |
| 2004 | *Arcobacter* spp. | Infección intestinal |
| 2004 | *Rickettsia parkeri* | Fiebre manchada por rickettsias |
| 2002 | Coronavirus asociado al SARS | Neumonía atípica grave |
| 2002 | *Rickettsia aeschlimannii* | Fiebre manchada por rickettsias |
| 2000 | *Rickettsia felis* | Fiebre manchada por rickettsias |
| 2000 | Metaneumovirus humano | Infecciones de vías respiratorias |
| 1999 | Virus de Nipah | Síndrome respiratorio agudo |
| 1997 | Virus de la fiebre hemorrágica de Alkhurma | Fiebre hemorrágica de Arabia Saudita |
| 1997 | *Rickettsia slovaca* | Agrandamiento de los nódulos linfáticos |
| 1996 | *Rickettsia africae* | Fiebre africana por mordedura de garrapata |
| 1995 | Variante nueva de la enfermedad de Creutz-feldt-Jakob | Encefalopatía espongiforme («enfermedad de las vacas locas») |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 470 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





**TABLA 9-12**
**EJEMPLOS DE INFECCIONES DE DESCUBRIMIENTO RECIENTE Y EN SURGIMIENTO *(cont.)***

| Año | Agente | Enfermedad en el humano/asociación |
|---|---|---|
| 1994 | Virus Hendra | Síndrome respiratorio agudo |
| 1994 | Virus Sabia | Fiebre hemorrágica brasileña |
| 1994 | Virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8) | Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades corporales |
| 1994 | Agente similar a *Ehrlichia phagocytophilia* | Ehrlichiosis granulocítica humana |
| 1993 | *Balamuthia mandrillaris* | Meningoencefalitis amibiana |
| 1993 | *Cyclospora cayetanensis* | Diarrea por coccidios |
| 1993 | Virus sin nombre | Síndrome pulmonar por hantavirus |
| 1993 | *Septata intestinalis* (actualmente *Encephalitozoon intestinalis*) | Microsporidiosis intestinal y diseminada |
| 1992 | *Vibrio cholerae* O139 | Cólera epidémico |
| 1992 | *Bartonella henselae* | Angiomatosis bacilar, fiebre por arañazo de gato |
| 1991 | *Ehrlichia chaffeensis* | Erhlichiosis humana |
| 1991 | Virus Guanarito | Fiebre hemorrágica venezolana |
| 1991 | *Encephalitozoon hellem* | Microsporidiosis diseminada |
| 1990 | *Anaplasma phagocytophilum* | Anaplasmosis granulocítica humana |
| 1990 | *Haemophilus influenzae* biotipo *aegyptius* | Fiebre purpúrica brasileña |
| 1990 | Herpesvirus humano tipo 7 (VHH-7) | Meningitis aséptica |
| 1989 | *Pythium insidiosum* | Infecciones cutáneas y micóticas profundas |
| 1989 | *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) | Infección respiratoria |
| 1989 | Virus de la hepatitis C | Hepatitis crónica, cirrosis, cáncer hepático |
| 1989 | Virus del bosque de Barmah | Poliartritis |
| 1986 | Herpesvirus humano tipo 6 (VHH-6) | Roséola (exantema súbito) |
| 1986 | Virus Porogia | Fiebre hemorrágica/síndrome renal |
| 1986 | VIH-2 | Enfermedad similar al SIDA |
| 1985 | *Enterocytozoon bieneusi* | Microsporidiosis intestinal y hepatobiliar |
| 1983 | VIH-1 | SIDA |
| 1983 | *Helicobacter pylori* | Infección gástrica y duodenal, úlceras |
| 1983 | Virus de la hepatitis E | Hepatitis «epidémica» no A, no B |
| 1983 | *Borrelia burgdorferi* | Enfermedad de Lyme |

SARS, síndrome respiratorio agudo grave; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

pese a los avances terapéuticos. La resiliencia del virus de la gripe como patógeno la ponen en relieve las pandemias a las que ha dado origen (p. ej., H1N1 y H5N1).

El tabla 9-12 contiene un listado parcial de las infecciones de reconocimiento reciente en el humano. Debe funcionar como un recordatorio de que el equilibrio entre el humano y los patógenos que se enfrentan a él es dinámico: resulta obligada la vigilancia continua y la complacencia invita al desastre. Se remite al lector a otras fuentes para obtener información sobre las infecciones que no se analizan en los apartados previos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 471 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



## AGENTES USADOS EN LA GUERRA BIOLÓGICA

Los agentes biológicos se han utilizado como armas desde tiempos remotos. La primera documentación del uso de armas biológicas se describe en textos hititas que datan del 1500 al 2000 a.C., en los que las víctimas de la peste eran conducidas hacia las tierras enemigas. El gran guerrero cartaginés Aníbal utilizó armas biológicas por vez primera en el año 184 a.C., cuando mientras se preparaba para una batalla naval contra el rey Eumenes de Pérgamo su armada llenó ollas de barro con serpientes y las arrojó a los muelles de los barcos enemigos. En 1346, los tártaros mantuvieron sitiado el puerto marítimo de Caffa (en la actualidad, Teodosia, en Ucrania), controlado por los genoveses. Durante el sitio, los tártaros fueron devastados por la peste. El líder tártaro catapultó a sus propios soldados muertos, víctimas de la enfermedad, al interior del pueblo sitiado para diseminar la epidemia y forzó a la armada genovesa a huir hacia Italia. Algunas tácticas similares fueron utilizadas en Karlstein, en Bohemia, en 1422, y por las tropas rusas que lucharon contra las fuerzas suecas en Reval (actual Tallin), en 1710.

Francisco Pizarro utilizó la viruela como arma biológica durante su conquista de Sudamérica en el s. xv, cuando entregó ropas contaminadas con la enfermedad a manera de presentes. Los ingleses utilizaron una táctica similar en la Guerra franco-hindú en 1763, cuando Sir Jeffrey Amherst entregó cobertores contaminados con viruela a los indios delaware leales a los franceses. Durante la Guerra de Independencia hubo acusaciones del posible uso de la viruela como arma terrorista en ambos bandos. Había un plan de los británicos y sus aliados coloniales para transmitir la viruela entre los colonos americanos revolucionarios (fig. 9-103). Además, un brote de viruela se estaba propagando en el ejército continental del norte. En 1777, el general George Washington ordenó la inoculación obligatoria contra la viruela para todos los reclutas militares que no habían tenido la enfermedad.

**FIGURA 9-103.** Documento escrito a mano sobre la Guerra de Independencia de EE. UU. que describía el arresto y transporte de tres hombres *«… bajo sospecha de estar implicados en la falsificación de notas de crédito de este Estado y de los otros Estados Unidos, de hacer circular los mismos* ***Y de diseminar o diseñar un plan para diseminar la viruela entre las buenas personas de estos Estados…»,*** con fecha del 19 de abril de 1777, firmada por Josiah Bartlett, un afamado médico de New Hampshire quien firmó la Declaración de Independencia. Esta carta describe la amenaza de la guerra biológica por parte de los simpatizantes británicos (legitimistas) en la Guerra de Independencia, y provocó que el general George Washington ordenara la inoculación de viruela al ejército continental.

**TABLA 9-13**
**AGENTES POTENCIALES PARA LA GUERRA BIOLÓGICA Y EL BIOTERRORISMO**

| |
|---|
| **Bacterias** |
| *Bacillus anthracis* |
| *Brucella abortus, Brucella suis, Brucella melitensis* |
| *Listeria monocytogenes* |
| *Vibrio cholerae* |
| *Rickettsia prowazekii, Rickettsia rickettsii* |
| *Burkholderia mallei, Burkholderia pseudomallei* |
| *Coxiella burnetii, Francisella tularensis, Yersinia pestis* |
| *Clostridium botulinum* y especies de *Clostridium* productoras de neurotoxina botulínica |
| **Virus** |
| Arenavirus-Lassa, Machupo, Sabia, Junín, Guanarito |
| Bunyavirus-virus de la fiebre del Valle del Rift, virus de la fiebre hemorrágica de Congo-Crimea |
| Filovirus-virus del Ébola y Marburg |
| Flavivirus-enfermedad del bosque de Kyasanur |
| Gripe |
| Kumlinge, fiebre hemorrágica de Omsk, encefalitis rusa de primavera-verano, encefalitis transmitida por garrapatas |
| Poxvirus-viruela y viruela de los monos |
| Togavirus-virus de la encefalitis equina del Este |
| Virus de la encefalitis equina venezolana |
| **Toxinas biológicas** |
| Botulínica, toxina de ε *Clostridium perfringens* |
| Enterotoxina estafilocócica tipo B |
| Shigatoxina |
| Conotoxinas |
| Abrina |
| Ricina |
| Tetrodotoxina |
| Saxitoxina |
| Toxina T-2 |
| Diacetoxiscirpenol |
| Microcistinas |
| Aflatoxinas |
| Satratoxina H |
| Palitoxina |
| Anatoxina A |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 472 11/10/16 13:54

booksmedicos.org





Durante la Primera Guerra Mundial surgieron acusaciones de guerra biológica. Se informó de que los alemanes habían diseminado el cólera en Italia, la peste en San Petersburgo, y el ántrax y el muermo en EE.UU. y otros lugares. Si bien la Liga de las Naciones, que hizo el seguimiento de la guerra, no encontró pruebas definitivas de que Alemania incurriera en alguna de estas acciones, se definió con claridad el impacto psicológico del uso potencial de armas biológicas para infundir terror en los tiempos modernos. EE.UU. estableció el Campo Detrick en Maryland en 1942-1943 para investigar armas biológicas.

El s. xx ha sido desafortunadamente testigo de muchos programas nacionales de armas biológicas, en su mayoría encubiertos, y algunos notorios por la experimentación en humanos. Durante la Guerra chino-japonesa, de 1937 a 1945, la Unidad Armada 731 de Japón condujo experimentos con armas biológicas en muchos miles de civiles chinos, así como en prisioneros de guerra rusos y estadounidenses. El Ejército japonés utilizó armas biológicas durante las campañas militares contra los soldados y los civiles chinos. En 1940, aviones japoneses bombardearon Ningbo con bombas de cerámica que contenían moscas infectadas por peste. Se calcula que 400 000 chinos murieron como resultado directo de esta aplicación de armas biológicas.

También se ha producido alguna contaminación biológica accidental. En 1942, la isla Gruinard, frente a la costa noroeste de Escocia, se volvió inhabitable durante casi 50 años después de la realización de estudios de campo ingleses con ántrax. En 1979, la liberación accidental de ántrax desde una instalación militar en Sverdlovsk (actualmente Yekaterinburgo), el Complejo 19, fue quizá el accidente más importante conocido vinculado con armas biológicas; las ovejas desarrollaron ántrax a 200 km a la redonda del lugar de liberación y murieron más de 60 personas.

En la actualidad existe un temor justificado en cuanto al uso de armas biológicas como instrumento terrorista. En septiembre de 1984 los seguidores del gurú hindú Bagwan Shree Rajneesh en Oregón causaron un brote de gastroenteritis por *Salmonella*, en el que se infectaron más de 700 personas. En 1993 una secta apocalíptica japonesa roció esporas de ántrax desde un rascacielos en Tokio, pero nadie resultó dañado. Se descubrió que el mismo grupo estaba preparando grandes cantidades de esporas de *C. difficile* para uso terrorista. En 1995, la American Type Culture Collection, una organización sin ánimo de lucro que surte especímenes biológicos a los científicos, atendió la solicitud de un extremista político en Ohio y envió un paquete que contenía tres frascos de *Y. pestis* a su casa. Una búsqueda en su domicilio descubrió distintas armas explosivas, fusibles de detonación y gatillos. En fecha más reciente, se envió ántrax desecado en sobres por todo el sistema postal estadounidense, lo que generó cinco fallecimientos.

Sólo se ha analizado o comprobado la efectividad de unos cuantos agentes biológicos como armas para la guerra biológica o el bioterrorismo (tabla 9-13). Entre los factores clave que determinan la utilidad de un agente infeccioso para la guerra biológica a gran escala se encuentran: *1)* la facilidad para su producción masiva; *2)* su capacidad para causar muerte o incapacidad en el humano en dosis susceptibles de administración; *3)* el tamaño apropiado de la partícula al aerosolizarse; *4)* la facilidad para su diseminación; *5)* su estabilidad durante el almacenamiento y en el ambiente o la colocación en un sistema de administración, y *6)* la susceptibilidad de las víctimas potenciales, aunada a la resistencia de las fuerzas aliadas. Algunas armas biológicas son extremadamente mortales: 1 g de toxina botulínica purificada podría matar a 10 millones de personas.

booksmedicos.org

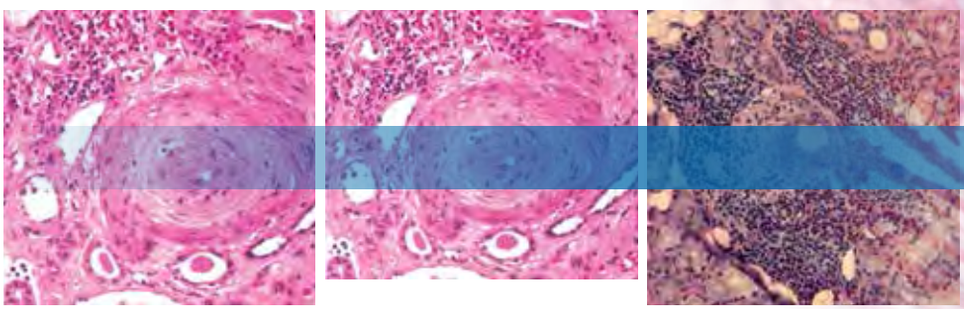
Rubin7e9788416654505_CH009.indd 473 11/10/16 13:54

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH009.indd 474 11/10/16 13:54

booksmedicos.org



SECCIÓN II

# Patogenia de los trastornos sistémicos

booksmedicos.org

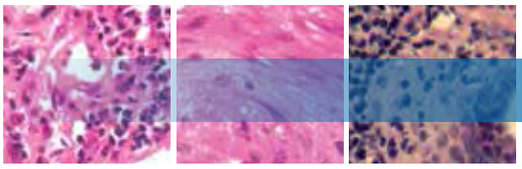
Rubin7e9788416654505_CH010.indd 475 11/10/16 13:56

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 476 11/10/16 13:56

booksmedicos.org



10

# Envejecimiento

David Lombard

**Envejecimiento biológico**
Esperanza de vida
Modelos de sistemas

**Senescencia celular y envejecimiento del organismo**
Telómeros
Control molecular del envejecimiento
Especies reactivas de oxígeno
Proteostasis
Disfunción mitocondrial
Función de los blastocitos

**Enfermedades genéticas que se parecen al envejecimiento prematuro**
Defectos en la reparación del ADN

**Reducción de la ingesta calórica y longevidad**
Aspectos activos de la longevidad inducidos por RD
Señalización de IGF-I e insulina
Sirtuinas

La vejez áspera (Geras) pronto te envolverá —la edad despiadada que algún día estará situada al lado de cada hombre, mortal, agotadora, temida incluso por los dioses.

*Himno homérico V a Afrodita 243-24*

## ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO

Los temas relacionados con el envejecimiento y la muerte han obsesionado a la humanidad desde los albores de la historia registrada. Por ejemplo, después del fracaso en el Jardín del Edén, Adán y Eva fueron maldecidos con (entre otros problemas) la certeza de la mortalidad y la condena al envejecimiento. *El **envejecimiento** puede definirse como un proceso caracterizado por disfunción progresiva, fragilidad y aumento de la mortalidad.* El envejecimiento biológico es distinto de la enfermedad, pues esta última representa un trastorno patológico anómalo e impredecible, mientras que el envejecimiento es universal e inevitable. Sin embargo, el envejecimiento y la enfermedad están íntimamente relacionados; el envejecimiento representa un factor de riesgo importante —y en muchos casos, el factor de riesgo principal— para muchas de las afecciones descritas en otra parte de este volumen.

Los efectos insidiosos del envejecimiento pueden ser detectados en personas por lo demás sanas. Por ejemplo, en muchos deportes, los atletas se consideran «viejos» a los 30 años. Incluso en ausencia de enfermedades específicas o anomalías vasculares, a partir de la cuarta década de la vida hay una disminución progresiva de muchas funciones fisiológicas, incluyendo algunos parámetros medibles como la fuerza muscular, la reserva cardíaca, el tiempo de conducción nerviosa, la capacidad vital pulmonar, la filtración glomerular y la elasticidad vascular (fig. 10-1). Este deterioro funcional se acompaña de cambios estructurales. La masa magra del organismo disminuye y aumenta la proporción de grasa. Los constituyentes de la matriz de tejido conjuntivo son cada vez más reticulados. El pigmento de lipofuscina («envejecimiento») se acumula en los órganos como cerebro, corazón e hígado. En el ámbito celular, los desafíos impuestos por el envejecimiento en las células posmitóticas (p. ej., neuronas y cardiomiocitos) probablemente son muy diferentes de los que afrontan las células que se dividen rápidamente, como las del intestino o la piel.

### La esperanza de vida depende de las influencias ambientales y genéticas

Pruebas considerables muestran que el envejecimiento está sujeto a fuertes influencias genéticas y ambientales. Por ejemplo, ahora es posible prolongar increíblemente la esperanza de vida (hasta el 65%) en modelos murinos a través de mutaciones en un solo gen implicado en vías de señalización específicas, o incluso mediante la administración de ciertas moléculas pequeñas. La reducción del consumo de alimentos sin desnutrición (restricción dietética [RD]) promueve la longevidad en muchas especies, desde la levadura en gemación hasta los roedores, y probablemente en primates no homínidos.

Las personas que viven en sociedades industrializadas avanzadas ya se han visto beneficiadas por una esperanza de vida mucho mayor en comparación con nuestros antepasados. Se estima que la edad promedio de muerte en los humanos del período neolítico era de 20 a 25 años y, actualmente, la esperanza de vida promedio en algunas regiones subdesarrolladas es apenas de 10 años más. En cambio, la esperanza de vida de las mujeres nacidas en países industrializados en los últimos 160 años ha aumentado linealmente casi 3 meses por año, de

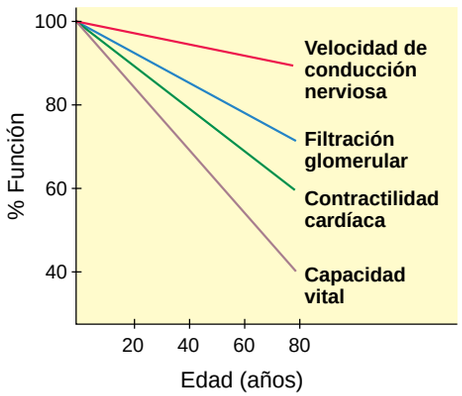



**FIGURA 10-1. Disminución de las capacidades fisiológicas humanas en función de la edad.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 477 11/10/16 13:56

booksmedicos.org



aproximadamente 45 años a mediados del s. XIX hasta casi 85 años al día de hoy (de promedio, las mujeres viven de 5 a 6 años más que los hombres). Este aumento dramático de la esperanza de vida radica sobre todo en la reducción de la mortalidad infantil y en la mejoría de las medidas de salud pública, así como en el avance de la atención médica. Si las tendencias actuales se mantienen, la esperanza de vida al nacer en países desarrollados puede llegar a los 100 años a mediados del s. XXI. La esperanza de vida máxima documentada para cualquier humano es de 122 años, y muy pocas personas viven más allá de 100 años.

### Período de vida saludable

El **período de vida saludable** es el *período de vida libre de una enfermedad importante.* Sorprendentemente, las intervenciones que promueven la longevidad que se describen más adelante no sólo prolongan la esperanza de vida, sino también retrasan o previenen muchas enfermedades habituales. Por ejemplo, los ratones sometidos a RD permanecen saludables hasta la vejez avanzada, y algunas veces no muestran evidencia de una enfermedad clínicamente significativa en la necropsia. Por el contrario, los animales a los que se les permite comer tanto como quieren, suelen mostrar un amplio espectro de enfermedades avanzadas.

### Una perspectiva evolutiva del envejecimiento

¿Por qué envejecemos? Una vez que se ha detenido el desarrollo, ¿por qué no permanecemos con buena salud y eternamente jóvenes? La noción de que el envejecimiento está programado es una explicación intuitivamente atractiva. Es decir, las personas mayores mueren para «dejar espacio» y liberar recursos para la siguiente generación. Sin embargo, desde el punto de vista de la biología evolutiva, hay grandes problemas conceptuales con la noción del envejecimiento programado. Entre ellos, se encuentra el problema de la «trampa», es decir, si existiera un gen cuyo único propósito fuera hacer que los que lo poseen envejecieran y murieran, los individuos afortunados en los que este gen se hubiera inactivado por azar experimentarían una ventaja reproductiva selectiva y, eventualmente, se harían cargo de la población. Siguiendo el mismo razonamiento, las mutaciones que aceleran el envejecimiento podrían conferir desventajas selectivas y, por lo tanto, no se mantendrían durante la evolución.

Así que si el envejecimiento no es un proceso estrictamente programado, relacionado con el desarrollo, ¿por qué ocurre? La biología evolutiva ofrece una respuesta conceptual a esta pregunta, aunque no un mecanismo biológico. Observamos el envejecimiento de organismos en el laboratorio o en ambientes protegidos como en parques zoológicos. En este contexto, la esperanza de vida máxima en los animales salvajes no es distinta de la de los mismos animales en el zoológico (fig. 10-2).

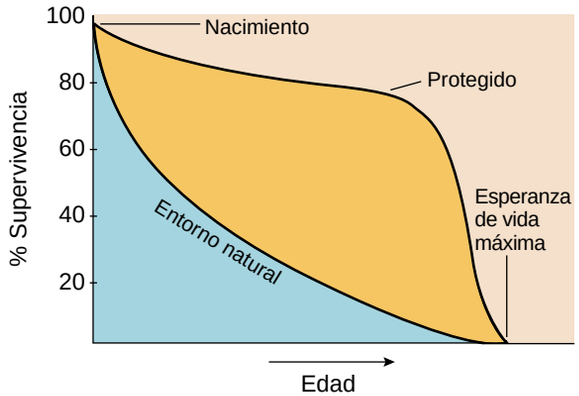



**FIGURA 10-2. Esperanza de vida en animales en su entorno natural en comparación con los que viven en un hábitat protegido.** Nótese que ambas curvas alcanzan la misma esperanza de vida máxima.

En los humanos, el envejecimiento es más evidente en las sociedades industrializadas, donde la mayoría de las personas escapan de los embates de la mortalidad infantil, las enfermedades infecciosas, los traumatismos, el hambre y otras causas de muerte temprana. Sin embargo, este tipo de ambientes protegidos son muy diferentes de los que se produjeron en el curso de la evolución. La mayoría de los organismos evolucionaron bajo condiciones donde los depredadores, las enfermedades infecciosas, la competencia por los recursos y la exposición ambiental eliminaron a la mayoría de la población al inicio de la vida, independientemente de cualquiera de los efectos del envejecimiento. Para los organismos que evolucionaron bajo esas fuertes presiones, no hubo ninguna ventaja de selección evolutiva en la longevidad, pues la mayoría de las personas murieron pronto por causas no relacionadas con la edad. Esta idea genera varias predicciones que se han confirmado experimentalmente. Por ejemplo, la biología evolutiva predice que las especies que evolucionan en ambientes relativamente protegidos de forma inherente vivirán más tiempo que aquellos que evolucionan en circunstancias menos favorecedoras. De hecho, esto es lo que sucede. Las aves, los murciélagos y las ardillas voladoras que pueden volar para escapar de posibles depredadores viven mucho más que los roedores. Otros roedores que han desarrollado una protección inherente contra sus posibles depredadores (p. ej., los puercoespines) o que viven en ambientes subterráneos seguros (como la rata topo desnuda) también viven más que sus parientes menos afortunados.

### Pleiotropía antagónica

La biología evolutiva apoya la **pleiotropía antagónica,** es decir, que los *genes con efectos deletéreos a edades más avanzadas pueden, no obstante, ser seleccionados favorablemente si confieren cierta ventaja al inicio de la vida.* Por lo tanto, los genes que mejoran la eficacia reproductiva, la velocidad de la marcha o la resistencia a los patógenos en los adultos jóvenes se verían favorecidos en gran medida, incluso si estuvieran asociados con el aumento del riesgo de cáncer, la neurodegeneración u otras patologías de la vejez.

## Existen diversos sistemas para estudiar la biología del envejecimiento

La esperanza de vida máxima varía desde unas pocas horas en las formas adultas de algunos insectos a unas pocas semanas para el nematodo *Caenorhabditis elegans* y la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster,* y muchas décadas para los humanos y otros grandes mamíferos. En el extremo superior de la longevidad, se encuentran algunas almejas que pueden vivir durante siglos. Algunas especies, como la hidra y la langosta, pueden ser completamente inmunes al envejecimiento. Las vías principales que modulan la longevidad en invertebrados funcionan de forma similar en los roedores y, por lo tanto, posiblemente podrían funcionar de la misma manera en los humanos.

### Organismos que viven poco tiempo y percepciones sobre los mecanismos del envejecimiento

Los organismos modelo han ayudado a dilucidar la biología del envejecimiento (fig. 10-3). La levadura de la cerveza *(Saccharomyces cerevisiae)* se reproduce por gemación, produciendo una célula madre más grande y una célula hija más pequeña. Las células de levadura individuales se pueden reproducir por gemación sólo un número finito de veces antes de detener su división, un punto conocido como *senescencia.* Numerosos genes de la levadura (p. ej., ***mTOR*** *[mammalian target of rapamycin*] y ***SIR2***) intervienen en este proceso y también tienen papeles importantes al modular la longevidad en los mamíferos. El nematodo *(C. elegans)* y la mosca de la fruta *(Drosophila)* son organismos más complejos que poseen los tipos de tejidos observados en orga-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 478 11/10/16 13:56

booksmedicos.org

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Esperanza de vida** | Días | Semanas | Semanas | ~ 3 años | ~ 80 años |
| **Tratados genéticamente** | Sí | Sí | Sí | Sí | No |

**FIGURA 10-3. Organismos modelo habitualmente utilizados en la investigación sobre el envejecimiento.**

nismos superiores, como el músculo esquelético y el sistema nervioso. Conforme envejecen, muestran efectos degenerativos como los que se observan en organismos superiores, incluyendo la disminución del movimiento y la acumulación de lipofuscina.

Entre los mamíferos, el ratón de laboratorio *(Mus musculus)* es, con mucho, el sistema más habitualmente utilizado en los estudios sobre la esperanza de vida. Por lo tanto, su pequeño tamaño, el corto período de procreación de unas 12 semanas y la corta esperanza de vida de 2-3 años hace que sean el sistema principal para estudiar el envejecimiento en los mamíferos. La facilidad con la que se pueden producir cepas de ratones con alteraciones genómicas específicas ha permitido el estudio de los mecanismos de envejecimiento en los mamíferos. Diversas patologías que aparecen en la vejez en los humanos también se manifiestan en ratones de edad avanzada.

### Escalamiento

Los fenotipos conservados en el envejecimiento muestran un fenómeno denominado **escalamiento,** es decir, se manifiestan proporcionalmente en el mismo punto durante el tiempo de vida, sin importar el tiempo cronológico absoluto. Por lo tanto, la incidencia de cáncer aumenta aproximadamente a la mitad de la esperanza de vida tanto en ratones como en humanos. Sin embargo, en los ratones, este fenómeno ocurre en 1-1½ años, mientras que en los humanos se presenta en la quinta década. Aunque la base biológica del escalamiento no se entiende muy bien, supone que las intervenciones que retrasan la tasa de envejecimiento en los humanos también podrían retrasar el inicio de la enfermedad y la disfunción asociadas con el envejecimiento.

## SENESCENSIA CELULAR Y ENVEJECIMIENTO DEL ORGANISMO

Cuando se siembran los fibroblastos humanos en cultivos seriados, estos no se replican eternamente, sino que (como la levadura), después de muchas siembras, entran en un estado indivisible llamado **senescencia replicativa.** Durante este tiempo permanecen en estado posmitótico, pero son viables durante un período prolongado. Las células senescentes se caracterizan por: *1)* una apariencia alargada y aplanada; *2)* la ausencia de marcadores moleculares de proliferación; *3)* focos persistentes de ADN dañado no reparados, y *4)* expresión de la senescencia asociado a la β-galactosidasa y la proteína $p16^{Ink4a}$.

### El acortamiento de los telómeros promueve la senescencia replicativa

En las células humanas, la senescencia replicativa se debe en gran medida al desgaste de los **telómeros,** que son una serie de secuencias cortas y repetitivas de nucleótidos (TTAGGG en los vertebrados) en el extremo 3′ de los cromosomas (v. caps. 1 y 5). La ADN polimerasa, la enzima que replica el ADN, comienza en el extremo 5′ y avanza hacia el extremo 3′. No puede copiar los cromosomas lineales hasta el final de sus extremos distales, por lo que los telómeros tienden a acortarse con cada división celular. Los telómeros protegen a los genes que están cerca de las terminaciones cromosómicas para evitar que se pierdan con las divisiones celulares repetitivas. Ciertos tipos de células esenciales, como las poblaciones de blastocitos, expresan una enzima, la **telomerasa,** que restablece las secuencias perdidas durante la replicación y, por lo tanto, estabiliza la longitud de sus telómeros. En cambio, la mayoría de las células somáticas humanas, como los fibroblastos, no expresan niveles significativos de telomerasa. En consecuencia, sus telómeros se acortan con cada división celular, lo que representa un «reloj mitótico» que cuenta los eventos de replicación del ADN. Algunos tipos de daño celular, como el estrés oxidativo, pueden afectar directamente a los telómeros, independientemente de la replicación.

Los telómeros normalmente están protegidos por un complejo de proteínas denominado **shelterina** o complejo protector. Cuando los telómeros se acortan más allá de un punto crítico, la shelterina se libera y los telómeros quedan expuestos, activando una respuesta de daño al ADN que puede causar una detención irreversible del ciclo celular o la apoptosis (fig. 10-4). El desgaste de los telómeros también puede causar la fusión de los extremos de los cromosomas y otros tipos de inestabilidad genómica a través de ciclos de rotura-fusión-puentes (v. cap. 5). La adición de telomerasa a los fibroblastos humanos les permite evadir la senescencia, lo que demuestra que el desgaste de telómeros es un factor limitante para su crecimiento en un cultivo.

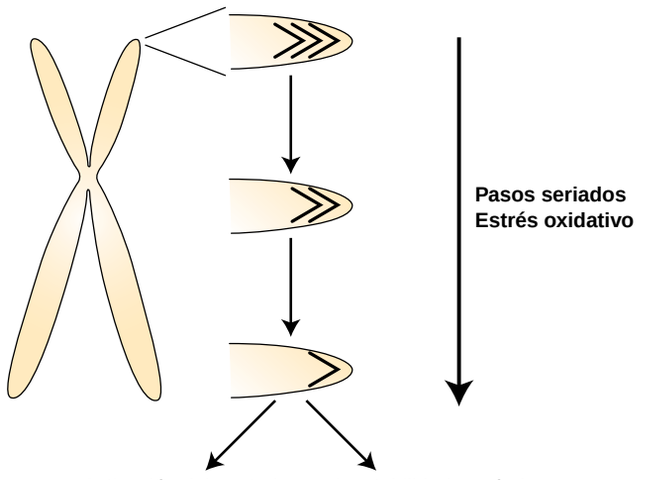



**FIGURA 10-4. Consecuencias deletéreas del acortamiento de los telómeros en las células de los mamíferos.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 479 11/10/16 13:56

booksmedicos.org



Además del acortamiento de los telómeros, otros tipos de lesión celular también inducen la senescencia celular. Estos incluyen muchos agentes que dañan el ADN, como el estrés oxidativo, la estimulación mitógena excesiva como la asociada con la activación de oncogenes (v. cap. 5) y la disrupción de la cromatina.

### Fenotipo secretor asociado a la senescencia

El vínculo entre la senescencia celular y el envejecimiento del organismo es controvertido y complejo. Existen indicios sólidos que la senescencia impide la replicación de las células con posibles mutaciones oncogénicas (senescencia inducida por oncogenes; v. cap. 5), lo que confiere una protección contra los tumores. Las células senescentes también secretan citocinas proinflamatorias, proteasas y otros factores (el **fenotipo secretor asociado a la senescencia** o SASP). Mediante el SASP, las células senescentes posiblemente podrían contribuir a las enfermedades relacionadas con la edad, como la ateroesclerosis, el adelgazamiento de la epidermis, la disfunción inmunitaria y la enfermedad articular degenerativa. Además, es posible que las células senescentes creen un microambiente que promueva el crecimiento de las células malignas, contribuyendo así al aumento de la tasa de cáncer observada en las personas mayores. La eliminación experimental de las células senescentes puede mitigar algunos efectos del envejecimiento en modelos murinos.

## Los mecanismos moleculares precisos del envejecimiento permanecen ocultos

Probablemente muchos factores contribuyen a las manifestaciones degenerativas del envejecimiento. El daño macromolecular acumulado que no ha sido reparado y afecta al ADN, la cromatina, las proteínas y los lípidos, con el tiempo puede inducir la disfunción celular, que se manifiesta a nivel del organismo como envejecimiento. Para contrarrestar los efectos de este tipo de daño, las células han desarrollado mecanismos elaborados y bien regulados para reparar muchos tipos de lesiones macromoleculares. De forma alternativa, las células con ciertos tipos de daños graves, como al ADN mitocondrial y nuclear, también pueden ser eliminadas mediante la apoptosis (v. cap. 1). Este modelo basado en el daño del envejecimiento predice que los organismos mutantes más longevos también deben mostrar una resistencia mayor a los factores estresantes que causan daños. De hecho, esto es lo que generalmente se observa, aunque no siempre. El modelo también predice que los sistemas de reparación celular deben estar íntimamente relacionados, a nivel genético, a las vías que promueven la longevidad. Esto también se ha observado empíricamente, como se describe más detalladamente más adelante.

## Las especies reactivas del oxígeno contribuyen a la enfermedad asociada con la edad

Una teoría muy antigua sostiene que el daño macromolecular, en el contexto del envejecimiento, es causado por **especies reactivas del oxígeno (ROS),** generadas en su mayoría a nivel endógeno en las mitocondrias (v. cap. 1). Las ROS principales incluyen el superóxido, el peróxido y el óxido nítrico. Las ROS pueden interactuar y dañar todas las macromoléculas celulares, causando un espectro diverso de lesiones en los ácidos nucleicos que modifican e inactivan las proteínas y dañan los lípidos. La mayoría de las ROS se produce en las mitocondrias, debido a las «fugas» en los complejos I y III de la cadena de transporte de electrones. Se estima que una sola célula sufre unos 100 000 ataques a su ADN por las ROS, y que en cualquier momento, el 10 % de las moléculas de proteínas en la célula son modificadas por aductos de carbonilo oxidativos.

### Antioxidantes

Para contrarrestar las consecuencias potencialmente tóxicas de las ROS, las células poseen una red de defensas antioxidantes que desintoxican las ROS y reparan el daño que estas provocan. Estas vías incluyen a la superóxido dismutasa, la catalasa, la peroxidasa de glutatión, las tiorredoxinas, la tiorredoxina reductasa y muchas otras. El exceso de las ROS relacionadas con las defensas celulares se llama **estrés oxidativo.** Cabe destacar que las ROS cumplen con funciones fisiológicas importantes, además de ser una fuente potencial de daño macromolecular. Por ejemplo, regulan la señalización de las cinasas, protegen contra los patógenos microbianos y regulan el tono vascular. Por lo tanto, no es posible ni deseable eliminarlas por completo en la célula. Sin embargo, la mayoría de los mutantes invertebrados con larga vida han mejorado sus defensas contra los antioxidantes. La RD induce un aumento de las defensas contra los antioxidantes, en conjunto con la disminución de los niveles de las ROS y la reducción de los productos de la oxidación macromolecular.

Sin embargo, es poco probable que las ROS sean el único motor principal del daño asociado con la edad. En muchos modelos invertebrados, la *elevación* de los niveles de ROS se asocia con un *aumento* de la longevidad. La mejoría de las defensas contra las ROS en modelos murinos mediante la sobreexpresión génica de enzimas antioxidantes generalmente no aumenta la longevidad. Los estudios en cientos de miles de personas a quienes se les administraron dosis mayores a las fisiológicas de suplementos dietéticos antioxidantes no han encontrado ningún beneficio significativo en la esperanza de vida, el desarrollo de la enfermedad o la salud; de hecho, la adición de ciertos antioxidantes se asocia con un *aumento* de la mortalidad.

Como un corolario de la teoría de los radicales libres como causa de envejecimiento, la **teoría de la tasa de vida** pretende explicar por qué las especies más grandes en general viven más tiempo y muestran una menor tasa metabólica en comparación con las especies más pequeñas. Una teoría actual de esta idea propone que cada gramo de tejido de cualquier organismo (musaraña, humano, elefante) puede metabolizar la misma cantidad de energía total durante el tiempo de vida antes de perder la función, probablemente debido a las lesiones acumuladas por el daño relacionado con las ROS. Varias observaciones han puesto en duda esta teoría: *1)* algunas especies pequeñas tienen altas tasas metabólicas y, sin embargo, viven durante un tiempo relativamente largo (p. ej., las aves y los murciélagos); *2) dentro* de cada especie, los individuos más grandes tienden a tener un período de vida más corto que los más pequeños (p. ej., los perros de raza grande tienen una vida más corta que los más pequeños), y *3)* la RD no reduce la tasa metabólica en general, sino que (en contra de toda lógica) en realidad puede *aumentarla*.

### El papel del mantenimiento de los telómeros en la longevidad

El papel de la erosión de los telómeros en el envejecimiento se atribuye a la disfunción celular progresiva y a la senescencia, que finalmente conduce al fenómeno global del envejecimiento del organismo. No obstante, los ratones de laboratorio tienen telómeros muy largos y, a pesar de ello, estos animales envejecen, por lo que es probable (al menos en los ratones) que no sea necesario el desgaste de los telómeros para que ocurra el envejecimiento. En los humanos, las mutaciones raras en los componentes de la telomerasa o la shelterina provocan el acortamiento de los telómeros y anemia aplásica, defectos en la piel y las uñas, infertilidad, fibrosis pulmonar y cáncer. Incluso en personas sin estos defectos, el acortamiento de los telómeros también se ha encontrado en asociación con enfermedades humanas como la cirrosis, la ateroesclerosis y la colitis ulcerosa, en consonancia con los antecedentes de proliferación extendida o los niveles elevados de estrés oxidativo en estos trastornos. Una longitud re-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 480 11/10/16 13:56

booksmedicos.org



ducida de los telómeros de las células sanguíneas periféricas predice la susceptibilidad a la enfermedad coronaria, la neoplasia y la mortalidad general en las personas mayores. Estos hallazgos sugieren que los telómeros erosionados realmente pueden contribuir a las patologías asociadas con la edad, si bien no necesariamente con el propio envejecimiento.

La ingeniería genética ha permitido la creación de cepas de ratones que no pueden mantener los telómeros y muestran una menor longevidad, así como defectos en los tejidos que requieren de una proliferación celular rápida y de la actividad de los blastocitos y células progenitoras, principalmente en la médula ósea, la piel, el intestino y los testículos. En conjunto, todos estos estudios demuestran que la preservación de los telómeros contribuye a la homeostasis celular y del organismo, pero su papel en la longevidad humana aún no es claro.

## El mantenimiento de la proteostasis puede contribuir a la longevidad

Cada vez más pruebas apuntan a que el mantenimiento de la homeostasis de las proteínas celulares **(proteostasis)** es un factor importante en la longevidad (v. cap. 1). Todas las proteínas celulares, llamadas en conjunto **proteoma,** están sujetas a diversos retos. Los errores en la traducción, el daño oxidativo, las mutaciones y los polimorfismos pueden causar un plegamiento defectuoso y agregación de las proteínas, lo que puede generar daño celular. Todos estos mecanismos pueden estar regulados por intervenciones que también promueven la longevidad, lo que sugiere una relación importante entre la proteostasis y la esperanza de vida. Por otra parte, las células y los organismos más viejos acumulan proteínas dañadas por la oxidación y reticuladas. Los estudios en invertebrados sugieren que el colapso de la proteostasis es un evento temprano, y posiblemente causal, en el envejecimiento del organismo. Un mecanismo proteostático que está firmemente vinculado con el envejecimiento es la autofagia, un proceso regulado mediante el cual las células degradan las proteínas dañadas, e incluso orgánulos completos, en los lisosomas (v. cap. 1). En los modelos de organismos, la autofagia es necesaria para la longevidad inducida por múltiples manipulaciones genéticas o ambientales. La función autofágica disminuye con la edad en los mamíferos y los organismos inferiores, mientras que al restaurar la autofagia en ratones de edad avanzada puede mejorar la función hística.

## La función mitocondrial disminuye con el envejecimiento

Con el envejecimiento, las mitocondrias producen menos trifosfato de adenosina (ATP) y generan más ROS. Se cree que esta disminución energética mitocondrial contribuye a los trastornos asociados con la edad, como la sarcopenia, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, la disfunción cardíaca, la neurodegeneración, entre otras. La base molecular para la disminución de la función mitocondrial durante el envejecimiento no está clara; el daño en el genoma mitocondrial puede estar relacionado. Dado que el ADN mitocondrial se encuentra en proximidad con los componentes de la cadena respiratoria, el genoma mitocondrial es altamente susceptible al daño del ADN inducido por las ROS. Sin embargo, el papel de las mitocondrias en la longevidad no es tan sencillo. En *C. elegans, Drosophila* e incluso en los roedores, ciertos defectos mitocondriales presentes durante el desarrollo en realidad prolongan la longevidad. Por lo tanto, las mitocondrias ayudan a determinar la longevidad del organismo, mediante mecanismos complejos e inciertos.

## La función de los blastocitos disminuye con el envejecimiento

Los blastocitos adultos en los tejidos de los mamíferos son vitales para el funcionamiento apropiado de los órganos y para la reparación después de la lesión. Estos blastocitos pueden perder funcionalidad con la edad, lo cual perjudica la homeostasis de los tejidos y contribuye a las enfermedades degenerativas. Esta idea ha sido evaluada mejor en el contexto de los blastocitos hematopoyéticos (BH) que dan origen a todas las células maduras de la sangre. El envejecimiento no se caracteriza por menos BH, pero se asocia con alteraciones en su funcionamiento. En el ámbito clínico, desde hace mucho tiempo se sabe que los trasplantes de BH de donantes jóvenes tienen mayores probabilidades de éxito que los de donantes mayores. En personas de edad avanzada, los BH experimentan una creciente diferenciación mieloide en lugar de linfoide. Hay defectos progresivos en la movilización y el anidamiento de los BH, y cuando estas células envejecen también acumulan daños no reparados en el ADN, inducidos por las ROS.

Como se mencionó previamente, la expresión del supresor de tumor $p16^{Ink4a}$ es inducido en las células senescentes. De forma más general, en los tejidos que están envejeciendo, $p16^{Ink4a}$ y el gen relacionado $p19^{ARF}$ (el equivalente murino del $p14^{ARF}$ humano) normalmente son inhibidos por Bmi-1, una proteína necesaria para la renovación de todos los tipos de blastocitos adultos. El aumento de $p16^{Ink4a}$ en los blastocitos que están envejeciendo puede ser una defensa contra las transformación maligna de estas células, a expensas de la función de los blastocitos, la reparación hística y la homeostasis general del organismo. Curiosamente, los estudios genéticos en humanos han vinculado los polimorfismos cerca del locus de $p16^{Ink4a}$ con diversas enfermedades relacionadas con la edad (p. ej., ateroesclerosis coronaria, la diabetes tipo 2 y la fragilidad). Estos datos sugieren que $p16^{Ink4a}$, o un producto génico estrechamente vinculado, puede regular el envejecimiento en los humanos de manera importante a través de los efectos sobre los blastocitos o en otros tipos celulares.

Recientemente, ha sido posible convertir células somáticas en blastocitos pluripotenciales inducidos (iPSC, *induced pluripotent stem cells)*. De forma sorprendente, este proceso revierte muchos efectos del envejecimiento, incluyendo la senescencia, la erosión de los telómeros y la disfunción mitocondrial. Aunque los mecanismos subyacentes a estos efectos son poco conocidos, puede llegar a ser posible aprovechar estos procesos para mejorar los estragos del envejecimiento en células diferenciadas.

## Alternativas al modelo del envejecimiento centrado en las ROS

La teoría del envejecimiento por radicales libres ha dominado el pensamiento de la biología del envejecimiento durante décadas, pero es poco probable que tenga una única «causa fundamental». Como se señaló anteriormente, los datos genéticos apoyan el concepto de que los mecanismos para **controlar la calidad de las proteínas** son importantes para la longevidad y la salud del organismo; por lo tanto, el daño que no ha sido reparado en las proteínas puede ser una causa importante del declive relacionado con la edad. Además, diversas sustancias químicas **(xenobióticos)** en los alimentos y el ambiente pueden causar diversos tipos de daño molecular, contribuyendo así a los efectos del envejecimiento. Los xenobióticos son desintoxicados y procesados químicamente para su posterior excreción a través de **enzimas que metabolizan xenobióticos.** La propia señalización intracelular, en particular a través de la cinasa mTOR, puede ser clave para el envejecimiento del organismo. La señalización mediante mTOR y sus dianas posteriores limita significativamente la duración de la vida (v. más adelante). El modelo centrado en mTOR afirma que esta cinasa dirige la hipertrofia y la hiperplasia celular inapropiadas conforme el organismo envejece, contribuyendo a, o incluso causando, muchas de las manifestaciones del envejecimiento.

Parece probable que estos efectos proteicos del envejecimiento reflejan múltiples causas moleculares, incluyendo diversos tipos de daño molecular u otros fenómenos, como el exceso



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 481 11/10/16 13:56

booksmedicos.org

**FIGURA 10-5. Síndrome de Werner.** Es evidente la aparición prematura de los fenotipos del envejecimiento.

de la señalización de mTOR. Después, estos efectos pueden converger para causar una disfunción progresiva y eventualmente la muerte. Los procesos subyacentes al envejecimiento biológico persisten, ya que ha habido poca presión evolutiva para eliminarlos. Sin embargo, los biólogos experimentales actualmente han desarrollado medios poderosos para extender la esperanza la vida; hay grandes esperanzas depositadas en que estas herramientas proporcionarán conocimientos adicionales sobre el mecanismo del proceso de envejecimiento y finalmente, quizás, los medios para extender la esperanza de vida saludable en humanos.

## ENFERMEDADES GENÉTICAS QUE SE PARECEN AL ENVEJECIMIENTO PREMATURO

Existen enfermedades raras que parecen asemejarse al envejecimiento acelerado **(progerias).** Los dos trastornos que se han estudiado mejor son el **síndrome de Werner** (SW) y el **síndrome de progeria de Hutchinson-Guilford** (SPHG).

### Síndrome de Werner

El síndrome de Werner (SW) está causado por mutaciones recesivas en el gen *WRN,* que codifica para una helicasa de ADN involucrada en muchos aspectos del metabolismo del ADN, incluyendo la replicación, la reparación y la preservación de los telómeros. Los pacientes con mutaciones del gen *WRN* muestran un crecimiento pobre en la adolescencia, el encanecimiento prematuro del cabello, el adelgazamiento de la piel, cataratas, diabetes y ateroesclerosis (fig. 10-5). También tienen una predisposición a desarrollar cáncer, especialmente sarcomas, leucemias y otros tumores malignos. Los pacientes con SW generalmente fallecen por infarto de miocardio o cáncer entre los 40 y 50 años.

A pesar de las aparentes similitudes entre el SW y el envejecimiento normal, esta enfermedad de ninguna manera es una imitación perfecta del proceso de envejecimiento. Por ejemplo, algunos trastornos habitualmente asociados con el envejecimiento fisiológico, como la enfermedad de Alzheimer, no se observan en el SW. Por lo tanto, el SW es un ejemplo de **progeria segmentaria,** es decir, un síndrome que recapitula algunos, pero no todos, los aspectos del envejecimiento acelerado. Los fibroblastos cultivados con SW muestran inestabilidad cromosómica, sensibilidad a los agentes que promueven el entrecruzamiento del ADN y una reducción en la esperanza de vida de replicación. Esta última observación se ha estudiado para argumentar a favor de la validez de la senescencia celular como sistema modelo para estudiar el envejecimiento.

### Síndrome de progeria de Hutchinson-Guilford (SPHG)

El síndrome de progeria de Hutchinson-Guilford (SPHG) es causado por mutaciones autosómicas dominantes en el gen *LMNA,* cuyo producto es la proteína **laminina A.** Estos niños presentan una disminución del crecimiento, pérdida del cabello, cambios en la piel similares al escleroderma y ateroesclerosis (fig. 10-6). Los pacientes con SPHG mueren a una edad promedio de 13 años, generalmente por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La mutación más habitual asociada con el SPHG provoca un corte y empalme erróneo del transcrito de LMNA, causando la acumulación de **progerina,** un precursor defectuoso de la proteína laminina A. Normalmente, la laminina A es una parte importante de la laminina nuclear que brinda integridad estructural al núcleo en las células diferenciadas. En contraste, la acumulación de progerina en el núcleo causa un contorno distorsionado y la formación de vesículas en el núcleo. La acumulación de progerina interfiere con la organización de la cromatina, deteriorando la expresión génica y la reparación del ADN. El SPHG representa el extremo más grave de un espectro de trastornos asociados con mutaciones en el gen *LMNA,* que en conjunto se conocen como **«laminopatías».** Estas enfermedades están asociadas con defectos en el músculo, el tejido adiposo y los nervios periféricos.

No está claro si y en qué medida, el estudio del SW, el SPHG y los trastornos relacionados mejorarán la comprensión de la biología del envejecimiento. Estos trastornos pueden representar los fenotipos de la enfermedad cuya patogenia no está relacionada con el envejecimiento fisiológico.

**FIGURA 10-6. Síndrome de progeria de Hutchinson-Guilford.** Una niña de 10 años muestra las características típicas de la enfermedad.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 482 11/10/16 13:56

booksmedicos.org



### Defectos en la reparación del ADN que causan fenotipos degenerativos

El SW y el SPHG pertenecen a un grupo más grande de progerias que muestran un aspecto acelerado de los fenotipos degenerativos similares al envejecimiento **(progeroide).** Dado que la mayoría de estos trastornos se han producido en el ratón al inactivar los genes implicados en la reparación del ADN nuclear, un modelo sostiene que el ADN es un objetivo importante, quizás el objetivo principal, del daño asociado a la edad. En este sentido, se cree que las ROS representan una fuente importante del daño al ADN asociado con el envejecimiento (v. anteriormente). Esta es una noción intuitivamente atractiva; a diferencia de otras macromoléculas celulares como las proteínas y los lípidos, el ADN nuclear no puede simplemente ser reemplazado, y por tanto debe ser reparado una vez dañado. De acuerdo con esta noción, en los leucocitos de la sangre periférica y en otros tejidos de los mamíferos de edad avanzada, aumentan los niveles de aberraciones cromosómicas, además de otras mutaciones más sutiles.

Las células han desarrollado numerosos sistemas para reparar distintas lesiones en el ADN (v. cap. 5). Las roturas de doble cadena son reparadas mediante: *1)* la recombinación homóloga; *2)* la unión de los extremos heterólogos, y *3)* la unión alternativa de los extremos. Los daños en la cadena única se reparan mediante: *1)* la reparación a través de la escisión de nucleótidos y sus subsistemas; *2)* la reparación por escisión de bases, y *3)* la reparación de errores del emparejamiento *(mismatch).* El daño al ADN sin reparar activa las respuestas del control celular, dando lugar a la detención del ciclo celular, la apoptosis o la senescencia. Aunque los defectos en los sistemas de reparación del ADN provocan dramáticos efectos dañinos, este hecho no prueba que el daño al ADN sea el origen del envejecimiento fisiológico. Por lo tanto, la conexión entre la reparación del ADN y el envejecimiento continúa siendo una hipótesis atractiva que aún no ha sido probada.

Un modelo relacionado trata sobre las alteraciones **epigenéticas** del envejecimiento. La expresión génica está regulada por muchos mecanismos que afectan al ADN, las histonas, los factores de unión a la cromatina, las alteraciones proteicas y el ARN no codificante. La metilación del ADN y las modificaciones de las histonas cambian progresivamente con la edad, haciendo que la regulación de la expresión génica sea menos exacta. En los sistemas de invertebrados, las manipulaciones genéticas que involucran al epigenoma pueden prolongar la duración de la vida. En cardiomiocitos de mamíferos se ha observado un incremento de la variación en la expresión génica de célula a célula con el envejecimiento, lo que sugiere que la desregulación epigenética asociada con la edad puede tener consecuencias deletéreas. Se requieren más estudios para aclarar el significado de las influencias epigenéticas en el envejecimiento de los mamíferos.

## REDUCCIÓN DE LA INGESTA CALÓRICA Y LONGEVIDAD

Como se señaló anteriormente, la RD promueve el aumento de la longevidad en la gran mayoría de los organismos en los que ha sido probado, desde las levaduras en gemación hasta los roedores. En los ratones, la RD se consigue normalmente mediante la reducción de la ingesta calórica en un 30-50%. Esto habitualmente prolonga la esperanza de vida en un 25-40%. Tal vez aún más sorprendente que sus efectos para favorecer la longevidad, la RD retrasa o previene el inicio de muchas enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la neurodegeneración, la diabetes, la sarcopenia y muchas otras. Sin embargo, la RD no es una «carta blanca»; en los roedores, afecta a ciertas respuestas inmunitarias y retrasa la reparación de las heridas. En los humanos, la RD se ha asociado con la reducción de la densidad ósea y la masa muscular, y con la depresión.

**FIGURA 10-7. La restricción de metionina prolonga la esperanza de vida del ratón.** Ambos ratones tienen aproximadamente 30 meses de vida. El que está a la izquierda es el último sobreviviente de un grupo control de ratones alimentados con comida normal. El que está jugando con la tiza fue alimentado con una dieta baja en metionina.

### La prolongación de la longevidad con la RD es un fenómeno activo

La longevidad que se produce en respuesta a la RD no es simplemente una consecuencia pasiva de la reducción de la ingesta calórica. Incluso la reducción de componentes específicos de la dieta puede prolongar drásticamente la longevidad. Por ejemplo, en los roedores, la restricción de un aminoácido particular, la metionina, prolonga la esperanza de vida de forma similar a la observada con la reducción de la ingesta calórica total. Sin embargo, los animales con restricción de metionina de hecho consumen *más* calorías que los controles (fig. 10-7).

En modelos murinos, el inicio de la RD incluso en los adultos de mediana edad tiene efectos beneficiosos, aunque el aumento de la longevidad es cada vez menor si la RD se inicia a una edad más avanzada. Cabe destacar que, en ratones, la RD sostenida durante un breve período de 3 semanas, desde el nacimiento hasta el destete, es suficiente para prolongar el tiempo de vida. Este hallazgo sugiere que la RD temprana puede causar cambios epigenéticos duraderos que favorecen la longevidad.

¿La RD puede prolongar la esperanza de vida en los humanos? Los estudios sobre la RD en nuestros primos cercanos, los monos Rhesus, han producido hasta el momento resultados contradictorios en cuanto a su impacto en la longevidad, aunque la RD mostró beneficios consistentes para la salud en estos animales. Hasta hace poco, los residentes de la isla japonesa de Okinawa consumieron, de promedio, sustancialmente menos calorías en comparación con los habitantes del resto de Japón o de EE.UU. Esta dieta se asoció con una marcada reducción en la incidencia de enfermedad cardíaca y el cáncer, y en una de las poblaciones más grandes a nivel mundial de centenarios per cápita. Los miembros de la Calorie Restriction Society voluntariamente limitan su ingesta dietética y muestran una mejoría en los parámetros de los lípidos séricos, un aumento de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la presión sanguínea y la protección contra la obesidad, la diabetes tipo 2, la inflamación, la hiperplasia de la capa íntima de la arteria carótida y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, la RD en humanos sí confiere una protección espectacular contra los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la menor tasa de mortalidad general en los humanos se asocia con un índice de masa corporal (IMC) de aproximadamente 25, lo que corresponde a un estado normal hasta un ligero sobrepeso; tanto un IMC más bajo como uno más alto están asociados con un mayor riesgo de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 483 11/10/16 13:56

booksmedicos.org



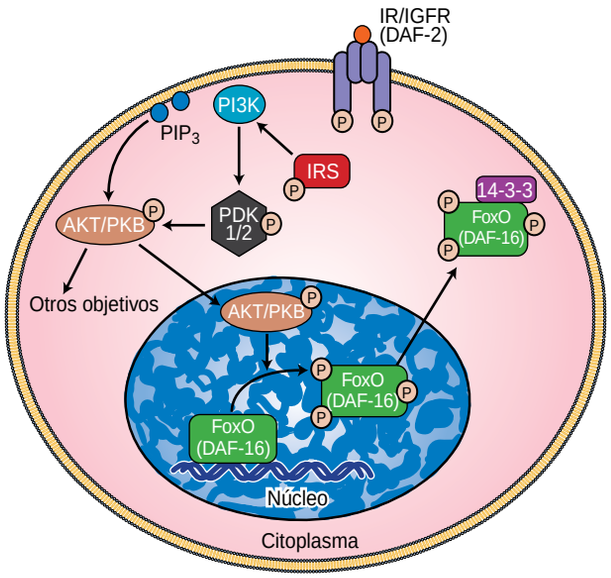



**FIGURA 10-8. Vía de señalización de la insulina/factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) (IIS).** La IIS se inicia cuando la insulina o el IGF-I se unen a los receptores de la superficie celular, que son de tirosina cinasa. Esto activa una cascada de señalización intracelular que comprende la producción de fosfatidilinositol trifosfato a través de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), que a su vez, conduce a la activación de las cinasas corriente abajo PDK1 y Akt. Los factores de transcripción FoxO son los objetivos principales de esta vía de señalización; en *C. elegans*, FoxO se conoce como DAF-16.

muerte. Por lo tanto, los IMC bajos asociados con la restricción dietética en los humanos pueden tener consecuencias negativas imprevistas.

## Hormesis

Conceptualmente, la longevidad asociada con la RD representa un ejemplo de **hormesis:** un estrés de bajo nivel como la ingesta reducida puede preparar al organismo para responder con mayor eficacia a otras formas de estrés, como las relacionadas con el envejecimiento. Como se señaló anteriormente, la RD se asocia con una menor producción mitocondrial de ROS y una disminución de los daños asociados con las ROS. También reduce la adiposidad general; particularmente, la adiposidad visceral tiene efectos negativos para la salud. La RD en roedores también aumenta la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético y disminuye los niveles séricos de insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I). Las lesiones genéticas en las vías de señalización de nutrientes también prolongan la longevidad, proporcionando una posible relación entre la longevidad inducida por la RD y la genética. La RD modula las actividades de las proteínas específicas sirtuinas, desacetilasas dependientes de $NAD^+$ que promueven los aspectos del período de vida saludable en los mamíferos. La RD también disminuye la inflamación y regula positivamente la autofagia y los mecanismos de reparación del ADN. En suma, la RD puede prolongar la esperanza de vida y el período saludable. Los mecanismos moleculares que explican este efecto están comenzando a ser dilucidados, pero es probable que sean complejos.

## La señalización de IGF-I e insulina acortan la esperanza de vida

La señalización de insulina/IGF similar a I (IIS) regula negativamente la longevidad. La IIS se inicia cuando la insulina o los miembros de la familia de IGF se unen a su receptor afín de tirosina cinasa en la superficie celular (fig. 10-8). Estas interacciones activan la cinasa Akt, que fosforila las proteínas corriente abajo para regular diversos procesos, incluyendo la supervivencia celular, el crecimiento, el ciclo celular, el metabolismo y la resistencia al estrés. Los factores de transcripción FoxO son los objetivos principales de Akt; cuando la vía IIS está activa, la fosforilación de Akt secuestra los factores FoxO en el citoplasma, donde son inertes a la transcripción.

En 1993, se caracterizó la primera mutación que aumenta la esperanza de vida en cualquier organismo. Se observó que las mutaciones en el receptor de insulina homólogo a *daf-2* de *C. elegans* prologaban la esperanza de vida a más del doble. Este efecto requiere de la actividad de un homólogo de FoxO. Los estudios subsecuentes demostraron que las lesiones genéticas que alteran varios componentes de la vía IIS también prolongan la esperanza de vida. El aumento de la actividad de FoxO es un elemento importante de la longevidad causada por la reducción de la vía IIS. De forma sorprendente, los estudios detallados han revelado que el aumento en la actividad de FoxO en sólo un subconjunto de tejidos es suficiente para prolongar la esperanza de vida. Estos hallazgos destacan el papel de la señalización neuroendocrina para controlar la esperanza de vida general.

Dos ratones mutantes de origen natural, las razas enanas Snell y Ames, tienen defectos hipofisarios que reducen los niveles de hormona del crecimiento (GH) y de IGF-I, además de prolongar en gran medida la longevidad y retrasar la aparición de las enfermedades relacionadas con la edad. De forma extraordinaria, estos ratones también muestran una cognición conservada en la vejez. Aunque tienen concentraciones más bajas de varias hormonas producidas en la hipófisis, su deficiencia de GH es la clave para su esperanza de vida prolongada. De hecho, las mutaciones en muchas variedades de ratones más longevos, obtenidos mediante ingeniería genética, inciden sobre la señalización de IIS. En perros y caballos, las razas pequeñas muestran bajos niveles séricos de IGF-I y una mayor esperanza de vida en comparación con sus parientes más grandes. En conjunto, estos datos sugieren un papel de la IIS en la limitación de la esperanza de vida en mamíferos.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar el mecanismo mediante el cual la reducción de la vía IIS promueve la longevidad en los mamíferos. En los ratones Ames y Snell, así como en otras razas de ratones muy longevas, las células muestran una mayor resistencia al estrés oxidativo y a otros factores estresantes. La sensibilidad a la insulina es una característica de los ratones con una reducción de la señalización de GH, un perfil metabólico mejorado que puede contribuir a su longevidad, aunque paradójicamente algunos otros mutantes de la vía IIS muestran resistencia a la insulina. Se ha propuesto que la reducción de IIS contribuye a los efectos a favor de la longevidad de la RD, pero los mecanismos sobre la longevidad de la RD y la reducción de GH-IGF-I-IIS se superponen sólo parcialmente.

¿La reducción de la vía IIS podría contribuir a la longevidad también en los humanos? Dado que la *resistencia* a la insulina en los humanos generalmente es una condición patológica asociada con enfermedades (obesidad, ateroesclerosis, dislipidemia, etc.; v. cap. 13), la respuesta intuitiva a esta pregunta podría ser negativa. Sin embargo, los estudios en humanos apoyan la idea de que, bajo ciertas circunstancias, la reducción de la vía IIS puede brindar salud e incluso promover la longevidad. Las mutaciones congénitas en el receptor de GH y los niveles de IGF-I séricos resultantes son la base del **enanismo de Laron.** Los individuos afectados tienen una estatura muy baja y una protección sorprendente contra el cáncer y la diabetes tipo 2. En las poblaciones más típicas se han identificado polimorfismos en los genes del receptor IGF-I (IGFR), Akt y FoxO en los centenarios. En el caso del IGFR, estos polimorfismos están asociados con una reducción de la señalización de IGF-I. En general, existe evidencia sólida de que la reducción crónica de la señalización de IGF-I en humanos protege contra la enfermedad y posiblemente promueve la longevidad.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 484 11/10/16 13:56

booksmedicos.org



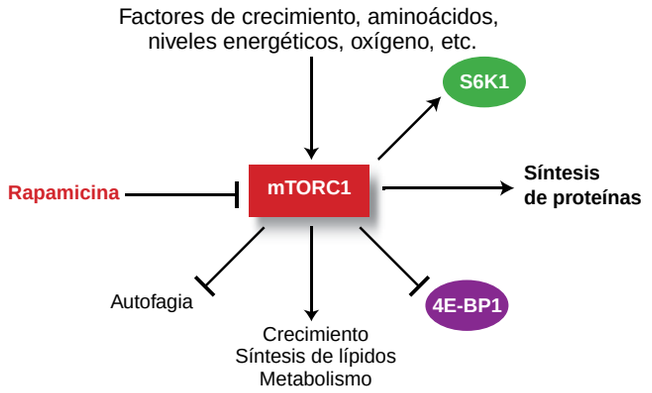



**FIGURA 10-9. Señalización mTOR.** La cinasa de mTOR participa en dos complejos principales, denominados mTORC1 y mTORC2. mTORC1 ha sido vinculado de forma más estrecha con la longevidad. Existen múltiples enzimas que activan a mTORC1. Dos objetivos importantes corriente abajo de mTORC1 son S6K1 y 4EBP1, a través de los cuales mTORC1 promueve la síntesis de proteínas. La rapamicina inhibe de forma aguda a mTORC1 como si fuera un sustrato específico, pero también puede inhibir a mTORC2 de forma crónica.

### Señalización mTOR

mTOR es una cinasa de proteína (v. caps. 1 y 5) que tiene una función preservada para limitar la longevidad y está presente en especies sumamente diferentes. A través de vías de señalización complejas, mTOR fosforila muchos objetivos en la célula (fig. 10-9). La inhibición experimental de la actividad de mTOR por medios genéticos o farmacológicos prolonga la longevidad en modelos invertebrados. Al igual que la vía IIS, la RD puede actuar, en parte, a través de la reducción de la mTOR. La disrupción genética de los componentes de la señalización de mTOR prolonga la longevidad en modelos invertebrados de los ratones hembra. De forma sorprendente, la rapamicina, un inhibidor mTOR, prolonga de manera importante la esperanza de vida del ratón, incluso cuando se administra el tratamiento a los adultos mayores. La rapamicina también suprime la neoplasia (v. cap. 5) y muchos otros fenotipos del envejecimiento en los animales tratados. En general, estos datos indican que la señalización mTOR limita la longevidad de una forma que está preservada en muchos organismos diferentes.

## Las sirtuinas están vinculadas con el período de vida saludable y la esperanza de vida

Las **sirtuinas** son una familia de enzimas cuya función bioquímica mejor caracterizada es la desacetilación de proteínas diana dependiente de $NAD^+$. Los niveles intracelulares de $NAD^+$ se elevan con la privación de nutrientes y el estrés; por lo tanto, la actividad de las sirtuinas es el medio mediante el cual las células detectan y responden a su medio ambiente, similar a la vía IIS y a la señalización mTOR.

El interés en la posible participación de las sirtuinas en la longevidad comenzó con la observación de que el prototipo de las sirtuinas, la SIR2, prolonga la esperanza de vida cuando se sobreexpresa en *S. cerevisiae.* Uno de los mecanismos mediante el cual SIR2 promueve la longevidad de la levadura es a través de la desacetilación de las histonas en regiones genómicas repetitivas, lo cual suprime la recombinación y mejora la estabilidad genómica. Estas observaciones han promovido la investigación de los homólogos de SIR2 (p. ej., las sirtuinas) en mamíferos (que poseen varias sirtuinas). La función de las sirtuinas ayuda a extender el período de vida saludable en mamíferos (fig. 10-10) y, en los casos de al menos dos sirtuinas (SIRT6), la longevidad.

La mayoría de las investigaciones sobre las sirtuinas en mamíferos se ha centrado en SIRT1, el homólogo más cercano a SIR2 presente en la levadura. Esta proteína desacetila docenas de proteínas celulares, incluyendo las histonas, p53, los factores de transcripción FoxO, PGC-1α y muchas otras, regulando así los aspectos clave de la biología celular. La SIRT1 atenúa muchas enfermedades asociadas con el envejecimiento, incluyendo la hipertrofia cardíaca, la neoplasia, la intolerancia a la glucosa, la neurodegeneración y algunas otras. La sobreexpresión de SIRT1 en el hipotálamo aumenta la esperanza de vida del ratón.

La acetilación de las proteínas mitocondriales es particularmente abundante, y la sirtuina mitocondrial SIRT3 desacetila y regula muchas dianas proteicas en la mitocondria. Influye en los procesos principales en los orgánulos, promoviendo el transporte de electrones y suprimiendo la producción de las ROS. La SIRT3 también tiene una función importante para promover la salud cardíaca y suprimir los tumores. Curiosamente, los ratones como norma pierden la agudeza auditiva de forma progresiva con la edad, un cambio que es bloqueado por la RD. La preservación de la audición determinada por la RD requiere de SIRT3, quizá debido a la función de la sirtuina para disminuir las ROS. En general, SIRT3 está muy vinculada con la vida saludable y probablemente con la respuesta a la RD.

La SIRT6 de los mamíferos también se ha relacionado con la biología del envejecimiento, mantiene la estabilidad cromosómica y la homeostasis metabólica. Los ratones que carecen de SIRT6 padecen un trastorno metabólico degenerativo y generalmente mueren al mes de edad. La proteína SIRT2 es una desacetilasa de histonas que suprime los productos de la transcripción de las vías de señalización importantes, en particular del factor nuclear κB (NF-κB) y el factor 1α inducible por hipoxia (HIF-1α, *hipoxia induced factor-1α*). También facilita la reparación del ADN mediante varios mecanismos diferentes. En los ratones, SIRT6 promueve la salud cardíaca y suprime la hipertrofia, además de ser un potente supresor tumoral. La sobreexpresión de SIRT6 prolonga la esperanza de vida del ratón.

## Perspectiva: la biología del envejecimiento y la longevidad

Aunque algunos aspectos del envejecimiento continúan siendo un enigma, ahora tenemos importantes conocimientos moleculares sobre estos mecanismos, así como de las intervenciones ambientales o genéticas que pueden disminuir de forma drástica la tasa de envejecimiento en invertebrados y en mamíferos. Con el tiempo, estos esfuerzos van a producir grandes dividendos en la medicina. En las sociedades industrializadas, la mayoría de las personas de edad avanzada sufre múltiples enfermedades de la vejez. Como consecuencia, las intervenciones específicas contra la enfermedad, por ejemplo, contra la enfermedad cardíaca o el cáncer, en realidad tienen beneficios más modestos en términos de los años de vida ganados. Por ejemplo, de acuerdo con los datos demográficos, se ha estimado que para una mujer de 50 años, la curación de todas las formas de cáncer podría prolongar su esperanza de vida un poco menos de 3 años. Incluso curando el cáncer, las enfermedades

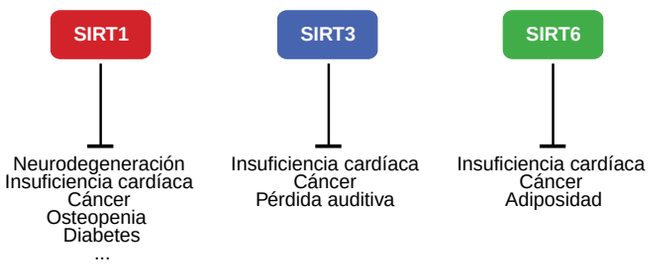



**FIGURA 10-10. Las sirtuinas de los mamíferos promueven diversos aspectos del período de vida saludable.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 485 11/10/16 13:56

booksmedicos.org

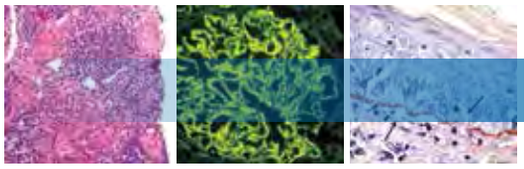


cardíacas, el accidente cerebrovascular y la diabetes, todos ellos en conjunto, sumarían sólo 14 años más de vida de promedio. Estas ganancias son bastante modestas porque las muertes por todas las causas de mortalidad aumentan exponencialmente con la edad. Por lo tanto, conforme envejece, es probable que nuestra mujer hipotética de 50 años falleciera de todas maneras a causa de alguna otra enfermedad asociada con la edad (es decir, poco después hubiera muerto de cáncer, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular o diabetes). Por otro lado, una prolongación de la esperanza de vida proporcional a la que se observa en un roedor típico del estudio de RD podría incrementar la esperanza de vida de una mujer de 50 años en un 40%, de 80 a 112 años. Además, de acuerdo con los estudios en animales, la mayoría de estos años adicionales probablemente se vivirían con buena salud. Estas cifras ilustran cómo un conocimiento profundo sobre el mecanismo de la biología del envejecimiento podría proporcionar un medio poderoso para mejorar la salud humana.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH010.indd 486 11/10/16 13:56

booksmedicos.org



11

# Enfermedades sistémicas autoinmunitarias

Philip L. Cohen ■ Jeffrey Warren ■ Sergio A. Jimenez

**MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD**
Autoinmunidad y el sistema inmunológico adaptativo
Marcadores de autoanticuerpos

**ENFERMEDADES SISTÉMICAS AUTOINMUNITARIAS**
Autorreactividad de los linfocitos T y B
Función inmunológica en los pacientes
Autoanticuerpos que preceden al inicio de la enfermedad
Las especificidades sesgadas de los autoanticuerpos

**Lupus eritematoso sistémico**
LES como una enfermedad multisistémica
Variantes del LES

**Artritis reumatoide**

**Vasculitis**

**Síndrome de Sjögren**

**Esclerosis sistémica (escleroderma)**
Anomalías de la función inmunitaria
Disfunción vascular
Miofibroblastos en la esclerosis sistémica

**Enfermedad mixta del tejido conjuntivo**

## Mecanismos de la autoinmunidad

Los sistemas inmunitarios innatos y adaptativos tienen la capacidad de dañar a los tejidos del huésped. Este proceso da origen a un gran número de enfermedades humanas, algunas causadas completamente por la propia reactividad, y otras mediadas de manera secundaria por la autorreactividad. En términos generales, las enfermedades autoinmunitarias humanas se dividen en las que afectan principalmente a un órgano (p. ej., miocarditis) y aquellas cuyos efectos se extienden a múltiples sistemas del organismo (p. ej., lupus sistémico). Más recientemente, se ha reconocido un tercer grupo de enfermedades autoinmunitarias causadas por activación inapropiada del sistema inmunitario innato.

### La autoinmunidad es la reactividad específica del sistema inmunitario adaptativo contra los tejidos propios

Esto incluye el reconocimiento de los tejidos propios por autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos. Una definición más amplia de la autoinmunidad podría comprender el daño inmunitario a los tejidos iniciado por el sistema inmunitario innato, por ejemplo, la inflamación debida a la activación inapropiada de **inflamasomas** (v. cap. 2), los complejos clave de las enzimas ligadas a la membrana y las proteínas adaptativas que conducen a la producción de interleucina 1 (IL-1) biológicamente activa, con la inflamación subsecuente. Las condiciones similares en las que se activa la inmunidad innata comprenden la activación del sistema de complemento a causa del defecto en las proteínas de control (como el factor H) o la respuesta a las citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) debido a un receptor inapropiadamente sensible.

La autoinmunidad está entretejida dentro de la respuesta inmunitaria normal. Normalmente, los linfocitos T reconocen los antígenos peptídicos sólo cuando están asociados con las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) propio (v. cap. 4). Ciertos autoanticuerpos están presentes incluso en personas normales (p. ej., el factor reumatoide, v. más adelante) y desempeñan un papel de limpieza en la eliminación de antígenos superfluos. Los linfocitos B productores de autoanticuerpos constituyen una gran parte del repertorio fetal e incluso neonatal. Dichas células se pierden o inactivan como parte normal del desarrollo (fig. 11-1).

### Autoinmunidad humoral

Los autoanticuerpos se suelen generar como consecuencia de la asociación aleatoria de los segmentos génicos de VH y VL. Los linfocitos B que por azar son autorreactivos deben ser elimina-

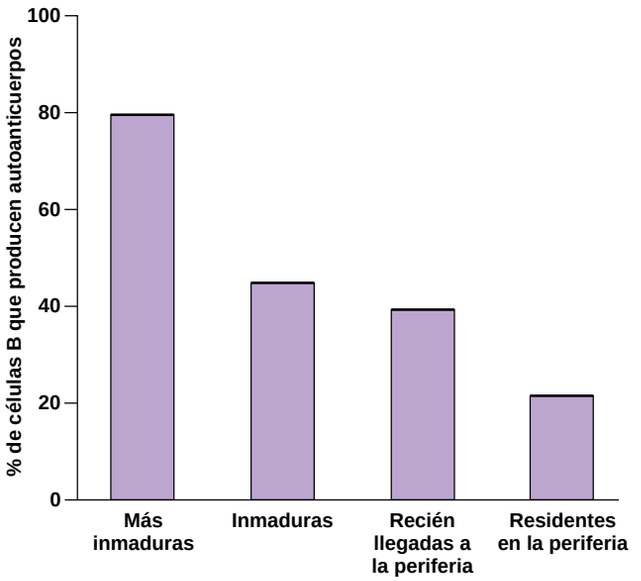



**FIGURA 11-1. Formación de autoanticuerpos por los linfocitos B normales.** Las fracciones de los linfocitos B humanos producen autoanticuerpos en etapas diferentes del desarrollo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 487 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



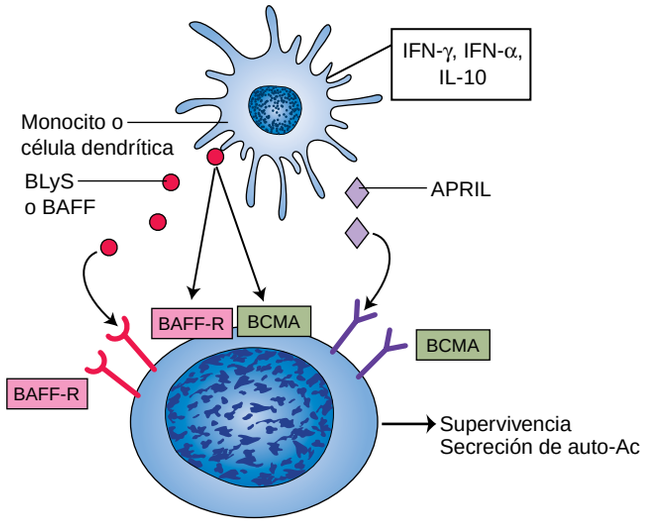



**FIGURA 11-2. BAFF y APRIL unidos a los linfocitos B.** Los monocitos y las células dendríticas producen BAFF (BLyS) y APRIL cuando son estimulados por ciertas citocinas. Estas se unen a los receptores en los linfocitos B, promoviendo su supervivencia.

dos o al menos inactivados. Los linfocitos B autorreactivos son examinados y eliminados, o bien aislados, en múltiples puntos de control del desarrollo normal de los linfocitos B. Por ejemplo, las cadenas pesadas (H) o ligeras (L) de los linfocitos B autorreactivos son reemplazadas por diferentes cadenas H o L. Este proceso, llamado **edición del receptor,** cambia la especificidad de los linfocitos B autorreactivos para que dejen de serlo. Se cree que la edición del receptor es un mecanismo importante para evitar la autorreactividad. Otro mecanismo importante es la acción de BAFF (también conocido como BLyS), una citocina derivada principalmente de los monocitos, que regula la maduración de los linfocitos B (fig. 11-2). Se producen muchas más linfocitos B de los necesarios. BAFF (y una molécula relacionada llamada APRIL) controla el número de linfocitos B que pueden madurar al rescatar a los linfocitos B inmaduros de la apoptosis. La sobreproducción de BAFF causa hipergammaglobulinemia y autoinmunidad humoral.

## Autoinmunidad mediada por linfocitos T

La adquisición de un repertorio de linfocitos T es un proceso complejo que implica tanto la selección positiva como negativa en el timo. Adicionalmente, el repertorio está formado por la selección entre los linfocitos T periféricos (es decir, linfocitos T maduros que ya han abandonado el timo). El factor de transcripción del timo AIRE juega un papel crucial al permitir que muchas proteínas propias sean expresadas en el timo, de modo que los linfocitos T potencialmente autorreactivos pueden estar expuestos a ellas y ser eliminados (fig. 11-3). Las mutaciones en AIRE provocan la enfermedad autoinmunitaria pediátrica difusa (poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica) [APECED]). La autorreactividad de los linfocitos T también está controlada por los linfocitos T reguladores ($T_{reg}$), que modulan las respuestas potencialmente dañinas de las otros linfocitos T. Las mutaciones en FoxP3, un factor de transcripción

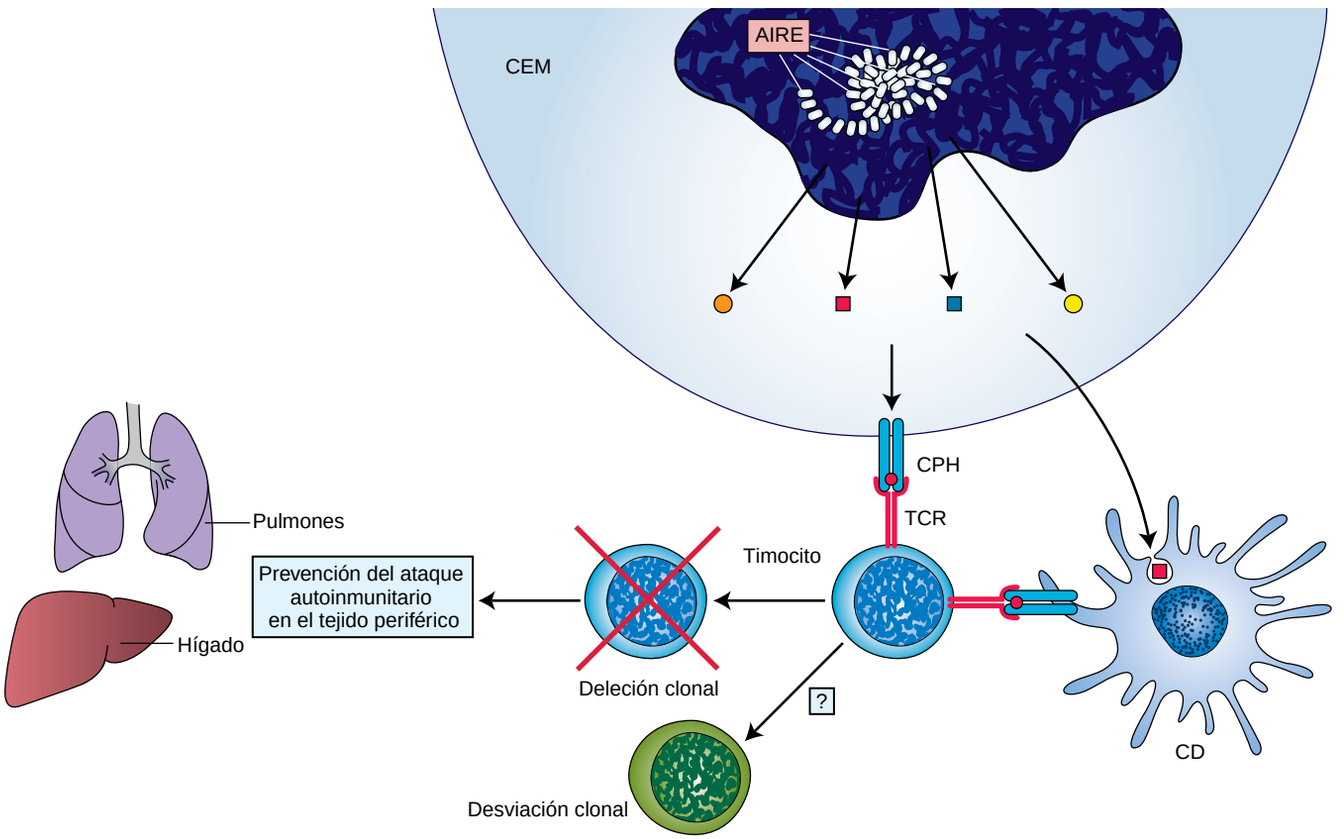



**FIGURA 11-3. Deleción clonal de los linfocitos T en la tolerancia.** El factor de transcripción AIRE activa la expresión de antígenos normalmente expresados en los tejidos periféricos para que sean expresados en las células epiteliales medulares del timo (CEM). Los antígenos regulados de esta manera pueden incluir los de cualquier tejido, representados aquí por el hígado y los pulmones. Estos antígenos propios se presentan a los linfocitos que se desarrollan en el timo, directamente por la CEM o por las células dendríticas (CD). El resultado es la deleción de los linfocitos T autorreactivos. CPH, complejo principal de histocompatibilidad. TCR, receptor de linfocitos T.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 488 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



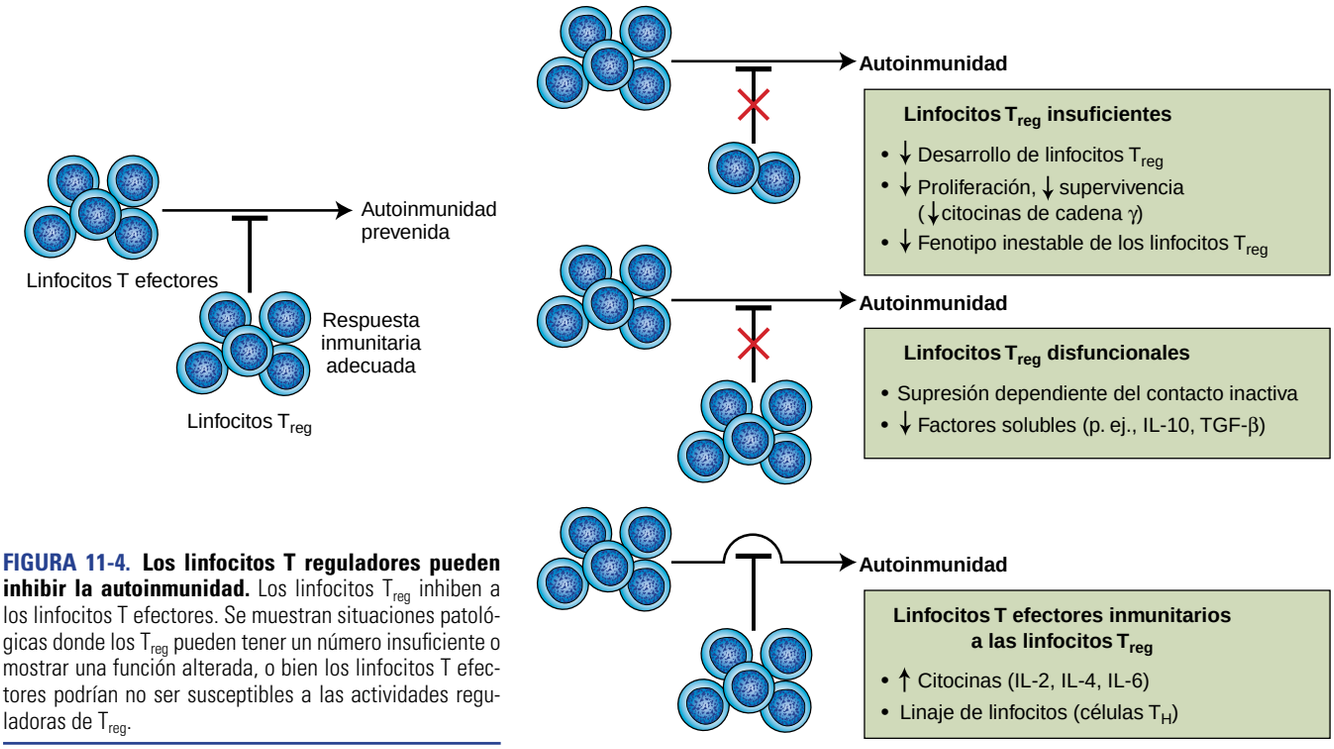



**FIGURA 11-4. Los linfocitos T reguladores pueden inhibir la autoinmunidad.** Los linfocitos $T_{reg}$ inhiben a los linfocitos T efectores. Se muestran situaciones patológicas donde los $T_{reg}$ pueden tener un número insuficiente o mostrar una función alterada, o bien los linfocitos T efectores podrían no ser susceptibles a las actividades reguladoras de $T_{reg}$.

clave para los linfocitos T reguladores, producen otra enfermedad autoinmunitaria grave (inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X) (fig. 11-4).

## Inmunidad innata como una forma de autoinmunidad

Algunas enfermedades inflamatorias están causadas por el control inadecuado del sistema inmunitario innato. Los síndromes de fiebre episódica, una causa importante de morbilidad en muchas partes del mundo, están causados por defectos genéticos en el control del **inflamasoma** (v. cap. 2), un complejo de proteínas que regula la conversión de la prointerleucina 1 a interleucina 1 (fig. 11-5). Las enfermedades «autoinflamatorias» también comprenden varios trastornos hereditarios caracterizados por inflamación generalizada, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal, un trastorno en el que la proteína criopirina mutada (un componente importante del inflamasoma) se activa constitutivamente y produce inflamación de la piel y artritis. Las mutaciones de TRAPS, una proteína intracelular clave que participa en la señalización de TNF, también producen enfermedades inflamatorias hereditarias.

Los defectos hereditarios o adquiridos en las proteínas que controlan el complemento (factor H y otros) pueden provocar una enfermedad microangiopática grave (el síndrome urémico hemolítico), mientras que los defectos en las proteínas de los eritrocitos que controlan la activación del complemento pueden causar hemoglobinuria paroxística nocturna, una forma grave de anemia y hemólisis.

## Causas de la autoinmunidad

La opinión sobre la autoinmunidad todavía está influenciada por una famosa monografía de Paul Ehrlich, el padre de la inmunología moderna. Él comprendió que los animales en general no tienen una respuesta inmunitaria aun cuando son inmunizados deliberadamente con sus propios tejidos, y acuñó el término *horror autotóxico* para indicar las consecuencias terribles que podrían ocurrir si se permitiera la autoinmunidad. Sin embargo, ahora se reconoce que la autoinmunidad es una característica habitual del sistema inmunitario, y existen muchas enfermedades que parecen ser el resultado de una autoinmunidad anómala.

¿Cuáles son las causas de autoinmunidad anómala? En muchos casos, la respuesta no se conoce bien, pero a continuación se exponen los principales puntos de vista de los científicos en esta área de investigación activa.

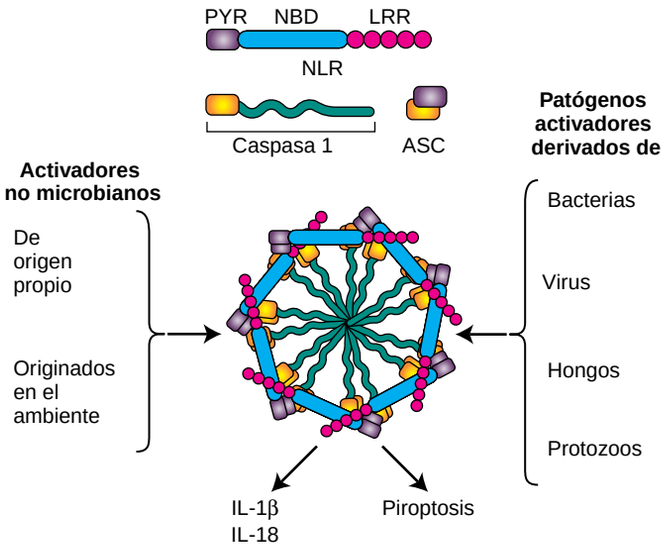



**FIGURA 11-5. El inflamasoma.** El inflamasoma NLRP3, el mejor estudiado de estos complejos proinflamatorios, es un conjunto de proteínas (NLR, caspasa 1, ASC) en los macrófagos y otras células inmunitarias innatas. Varios estímulos lo activan para causar la producción de la interleucina 1 activa (IL-1) e IL-18, y para provocar la muerte celular. ASC, proteína similar a una partícula asociada a la apoptosis que contiene un dominio para el reclutamiento de caspasas; NLR, dominio de unión a nucleótidos, contiene repeticiones ricas en leucina.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 489 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



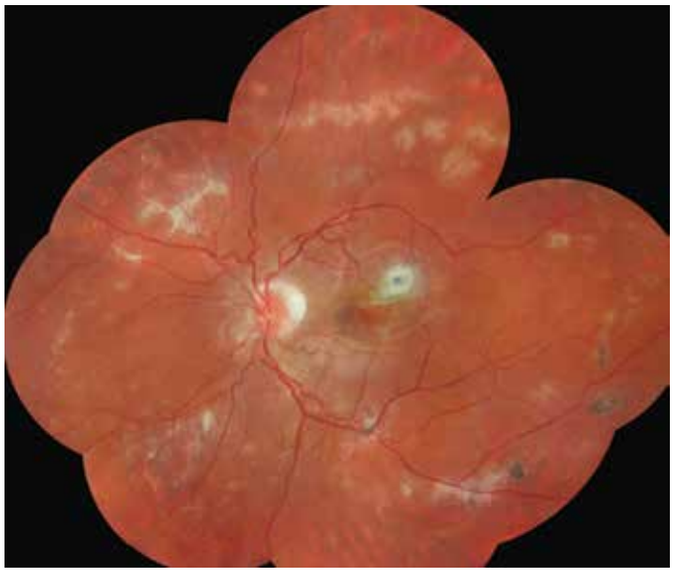


**FIGURA 11-6. Oftalmitis simpática después de una cirugía ocular.** Fondo óptico del ojo izquierdo de una paciente a la que se le practicó una vitrectomía del ojo derecho varias semanas antes. Se observa inflamación retiniana, con inflamación del disco óptico y depósito de pigmentos. El sistema inmunitario fue activado por antígenos del ojo izquierdo que fueron liberados a causa de la cirugía previa. El resultado es el daño en el ojo derecho que anteriormente era normal.

### La violación del privilegio inmunitario

Esta es una causa rara de autoinmunidad. Ciertas áreas del cuerpo (p. ej., la parte anterior del ojo) son inmunitariamente «privilegiadas»: el sistema inmunitario tiene poco o ningún contacto con estas áreas, y no se establece la tolerancia a los antígenos específicos del tejido en estas zonas. Por fortuna, esto permite el trasplante de córneas ajenas. Pero si las proteínas «privilegiadas» entran en contacto con el sistema inmunitario (p. ej., por un traumatismo), se puede producir la autoinmunidad. Esto explica la **oftalmitis simpática,** donde el traumatismo en un ojo produce inflamación crónica autoinmunitaria en ambos ojos, pues el sistema inmunitario se ha sensibilizado a los antígenos oculares normalmente ignorados. La pericarditis posterior al infarto de miocardio tiene una etiología similar (fig. 11-6).

### Autoinmunidad posinfecciosa y mimetismo molecular

La **fiebre reumática aguda** es el resultado de la respuesta inmunitaria al estreptococo del grupo A. Ciertos antígenos microbianos comparten una similitud estructural con los antígenos humanos, por lo que la inmunidad provocada por el agente infeccioso y dirigida contra este puede activar anticuerpos o linfocitos T que reaccionan contra los propios tejidos. Del mismo modo, se piensa que la inmunidad activada contra ciertos antígenos estreptocócicos estimula a los anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con el tejido de las articulaciones, el sistema nervioso central y el corazón. Esto causa una enfermedad febril aguda con inflamación en el interior y alrededor del corazón, en las articulaciones y algunas veces en el cerebro (v. cap. 17). Puede causar cicatrización en las válvulas cardíacas y repetirse con la reinfección. No está claro por qué algunas personas son susceptibles y otras no (v. más adelante). El **síndrome de Guillain-Barré** es una neuropatía autoinmunitaria posviral que aparentemente está producida por la inmunidad originalmente dirigida contra los productos virales. Un gran número de enfermedades virales se ha asociado con trastornos autoinmunitarios, por ejemplo, la encefalopatía después del sarampión. Aún no está claro hasta qué punto esto representa una reactividad cruzada con el huésped u otros mecanismos (fig. 11-7).

### Activación policlonal y autoinmunidad

Ciertos agentes ambientales —el más conocido es el lipopolisacárido (LPS) que es parte de la membrana de las bacterias gramnegativas, pero también muchas otras sustancias— pueden activar difusamente el sistema inmunitario. El LPS actúa al unirse con el receptor tipo Toll 4 (TLR4; v. cap. 2). Muchos otros activadores del sistema inmunitario innato también pueden activar los TLR. Dado que los linfocitos B tienen ciertos TLR, pueden ser fuertemente activados por los ligandos que se unen a estos receptores. En el caso de los linfocitos B, el resultado es que muchos clones diferentes se activan de manera simultánea, provocando una explosión de producción de anticuerpos que representa todas las especificidades que poseen los linfocitos B disponibles, incluyendo los autoanticuerpos. Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr (VEB) se une y activa los linfocitos B, y los autoanticuerpos generalmente están presentes durante la infección aguda por el VEB. Las infecciones crónicas bacterianas, como la endocarditis y la osteomielitis, a menudo también van acompañadas de autoanticuerpos. En la mayoría de los casos, estos no son patogénicos, pero en ocasiones pueden causar una enfermedad clínica.

### Los fármacos y las toxinas como causas de autoinmunidad

Ciertos fármacos pueden provocar autoanticuerpos e incluso autoinmunidad clínica en formas que todavía están mal definidas pero que comprenden aberraciones de la tolerancia. Los

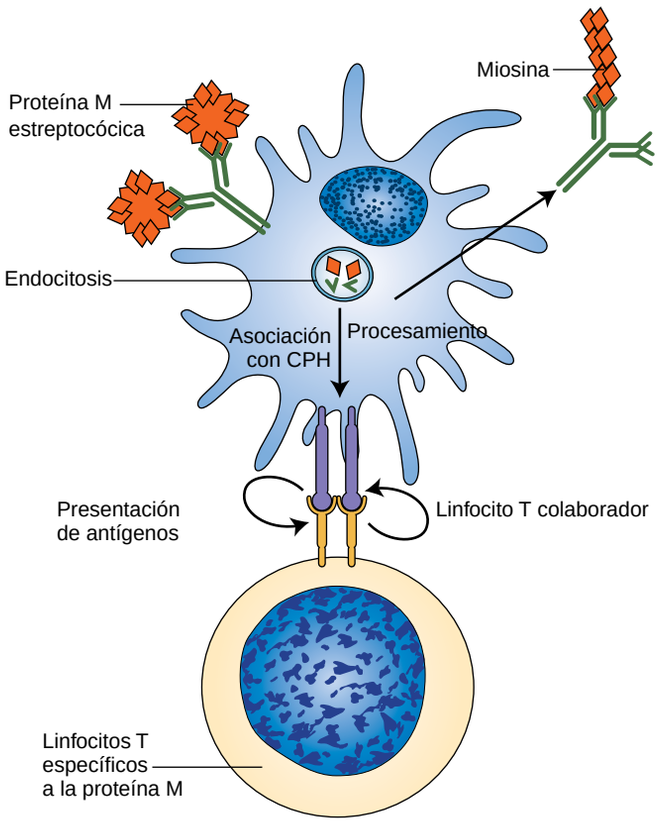



**FIGURA 11-7. Mimetismo molecular.** En el mimetismo molecular, el sistema inmunitario está sensibilizado por proteínas extrañas (en este caso, la proteína M estreptocócica). Los linfocitos T reactivos a la proteína M ayudan a los linfocitos B, que producen anticuerpos que tienen una reacción cruzada con la miosina cardíaca autóloga para causar daño al corazón, como en la fiebre reumática.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 490 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



ejemplos más conocidos son los anticuerpos antinucleares (ANA) que siguen al tratamiento con hidralazina y procainamida, los anticuerpos antieritrocitos por metildopa y los anticuerpos antiplaquetarios por quinina. Las toxinas ambientales, en particular mercurio y otros metales pesados, dan lugar a autoanticuerpos y enfermedades renales y neurológicas con mediación inmunitaria. Se han producido brotes de enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo por triptófano contaminado y otros suplementos alimenticios. Recientemente, se ha percibido que la cocaína, sobre todo cuando se toma con el antihelmíntico levamisol, puede inducir vasculitis granulomatosa. Los mecanismos aún son inciertos.

### Genética y autoinmunidad

Los genes del huésped afectan profundamente a la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias. La concordancia de ciertas enfermedades autoinmunitarias entre gemelos idénticos puede llegar al 35%. Además, los pacientes con enfermedad autoinmunitaria a menudo explican que los miembros de su familia tienen o han tenido los mismos trastornos autoinmunitarios o similares. Con excepción de los trastornos hereditarios infrecuentes (p. ej., APECED), la herencia es compleja y se piensa que muchos genes actúan en conjunción con varios factores ambientales. Entre los vínculos genéticos que influyen en el desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias están los alelos CPH (en su mayoría de clase II, aunque en el caso de las espondiloartropatías de clase I), junto con múltiples genes que afectan al sistema inmunitario como la IL-7 y su receptor y la IL-23. Además, los genes TLR y otros genes de citocinas, los receptores de citocinas y las tirosina cinasas involucradas en la activación del sistema inmunitario están asociados con el desarrollo de respuestas inmunitarias contra los antígenos propios.

### Género y autoinmunidad

La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias se producen con más frecuencia en mujeres. El cociente de mujer a hombre varía de 20:1 para la tiroiditis autoinmunitaria y el lupus, hasta probablemente 3:1 para la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. Aún no se conoce del todo la razón de la mayor susceptibilidad de las mujeres a la autoinmunidad. Una gran cantidad de pruebas no concluyentes apoyan la idea de que son las hormonas sexuales, a través de su influencia en la respuesta inmunitaria, las que dan cuenta de esta evidencia, aunque también son posibles los efectos de las dosis de los genes del cromosoma X.

### Azar y autoinmunidad

La formación de los receptores de los linfocitos B y T comprende eventos aleatorios de recombinación genética que se ven agravados por la mutación somática de los receptores. La variabilidad de la autoinmunidad —incluso en cepas endogámicas de animales completamente susceptibles— ha conducido a la idea de que eventos estocásticos (aleatorios), probablemente durante la generación del repertorio, pueden tener un efecto profundo tanto en el repertorio inmunitario normal como en el desarrollo de la autoinmunidad.

### Apoptosis y autoinmunidad

Muchos autoanticuerpos, al menos en enfermedades autoinmunitarias sistémicas, reconocen a los antígenos intracelulares y, en particular, aquellos que normalmente residen dentro del núcleo celular. Estos antígenos intracelulares pueden tener acceso al sistema inmunitario durante el proceso de la muerte celular. Se pueden observar antígenos nucleares en las superficies de las células que están muriendo y pueden ser la fuente de inmunización que produce autoanticuerpos. La apoptosis se caracteriza por la muerte celular sin inflamación (v. cap. 1). Las células apoptóticas son fagocitadas por completo mediante un conjunto coreografiado de interacciones con los macrófagos

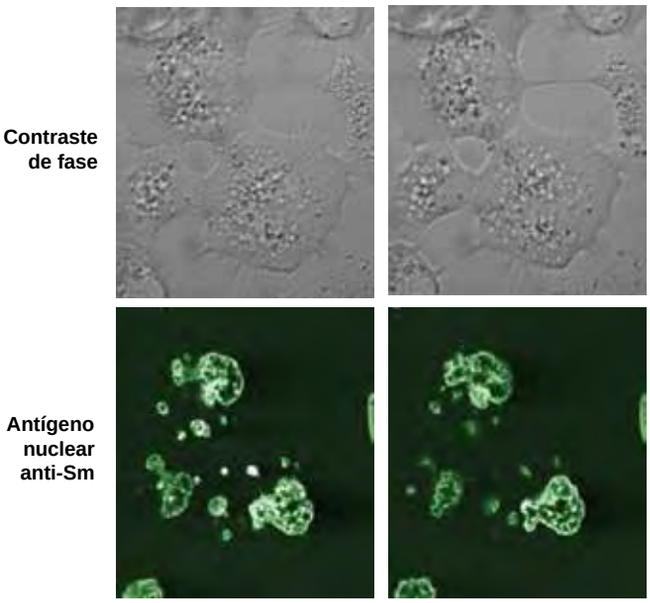



**FIGURA 11-8. Expresión y liberación de los antígenos nucleares por las células en apoptosis temprana *(izquierda)* y tardía *(derecha).*** Las células de la piel irradiadas con luz UV se vuelven apoptóticas, mostrando una morfología típica (*parte superior,* contraste de fase). Se utilizó la tinción de inmunofluorescencia para identificar el antígeno nuclear Sm *(parte inferior).* Sm estaba presente en las vesículas superficiales. Dichos antígenos nucleares pueden así desencadenar las respuestas autoinmunitarias.

(fig. 11-8). Sin embargo, las anomalías del sistema fagocitario mononuclear pueden dar lugar a la persistencia anormal de células apoptóticas y causar autoinmunidad en sistemas experimentales. Por lo tanto, los ratones que carecen del receptor apoptótico de señalización celular desarrollan un síndrome similar al lupus (v. más adelante) porque no pueden depurar los residuos de la apoptosis. Además de estas pautas, se pueden detectar residuos de la fagocitosis sin envoltura en el lupus humano y otras enfermedades autoinmunitarias.

### Enfermedad de injerto contra huésped

Los linfocitos T alogénicos causan inflamación cuando reconocen un tejido incompatible (como en los receptores de médula ósea alogénica; v. cap. 4). Los anticuerpos pueden surgir durante la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH). Se cree que es el resultado de la interacción anómala entre los linfocitos T extraños y los linfocitos B del huésped, probablemente porque los linfocitos T no han sido «educadas» en el timo del huésped.

## Durante los ciclos de remisión y exacerbación, los autoanticuerpos marcadores pueden proporcionar pistas sobre la autoinmunidad

Los **autoanticuerpos marcadores** son autoanticuerpos específicos de una enfermedad que están tan fuertemente vinculados con ciertas enfermedades, que su presencia es suficiente para confirmar el diagnóstico. Algunos de estos son muy sorprendentes; por ejemplo, los anticuerpos contra las sintetasas del ARN de transferencia (ARNt) (p. ej., sintetasa de metionina de ARNt) son virtualmente diagnósticas de miositis inflamatoria, y el anticuerpo contra la topoisomerasa I (una enzima para desenrollar el ADN) es específica del escleroderma.

### Remisión y exacerbación

Muchas enfermedades autoinmunitarias, incluso sin tratamiento, tienden a exacerbarse y después a remitir. La esclerosis múl-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 491 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



tiple es especialmente susceptible a las exacerbaciones y remisiones, pero otras enfermedades (lupus, artritis reumatoide, etc.) pueden mostrar una regresión importante (que por lo general no es permanente). Se desconoce la razón para este patrón de picos y valles episódicos en la actividad de la enfermedad.

# Enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Se acostumbra a clasificar a las enfermedades autoinmunitarias como específicas de un órgano (que afectan a un solo órgano o a un sistema orgánico) —por ejemplo, tiroiditis autoinmunitaria— o como sistémicas, donde múltiples órganos están afectados. Estas distinciones no son absolutas, pues algunas enfermedades pueden afectar principalmente a un órgano pero mostrar participación sistémica en algunos individuos (p. ej., la artritis reumatoide; v. más adelante). A su vez, la sintomatología autoinmunitaria específica de un órgano a menudo es parte de una enfermedad sistémica autoinmunitaria. Las manifestaciones de las enfermedades autoinmunitarias sobre los órganos individuales (p. ej., hepatitis autoinmunitaria) se describen principalmente en los capítulos dirigidos a la patología de estos órganos. A continuación abordaremos las enfermedades autoinmunitarias sistémicas que afectan a todo el paciente. Debemos destacar que casi cualquier órgano puede verse afectado por una enfermedad autoinmunitaria.

## Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos pueden ser detectados en individuos normales y puede que no causen enfermedades. Algunos autoanticuerpos claramente inducen enfermedades si se administran a individuos normales. Aunque esta práctica está en desuso, en el pasado se utilizó en varias enfermedades autoinmunitarias. Estos anticuerpos también pueden atravesar la placenta y ser patogénicos para el feto. Otros autoanticuerpos pueden transferir las manifestaciones de la enfermedad cuando se administran a animales experimentales. Para la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, la inferencia de que los autoanticuerpos o los linfocitos T autorreactivos son causantes de enfermedad se basa en la presencia de autoanticuerpos o linfocitos T en el tejido afectado, a menudo junto con los componentes del complemento.

### Las enfermedades autoinmunitarias pueden reflejar autorreactividad mediada tanto por linfocitos T como por linfocitos B

Es mucho más fácil demostrar que los anticuerpos causan enfermedades autoinmunitarias que demostrar la participación de los linfocitos T y, además, muchas enfermedades autoinmunitarias parecen estar causadas principalmente por anticuerpos. Algunas (p. ej., el lupus; v. más adelante) parecen estar causadas por linfocitos T y B autorreactivos. Incluso hoy en día, se debate la importancia relativa de la inmunidad humoral en comparación con la celular en muchas enfermedades autoinmunitarias. La sorprendente eficacia de la disminución de los linfocitos B (utilizando anti-CD20) ha llevado a revalorar el papel relativo de los linfocitos T en ciertas enfermedades autoinmunitarias, en especial en la esclerosis múltiple.

En algunas enfermedades autoinmunitarias, los antígenos diana son pocos y están bien definidos (p. ej., α-gliadina en la enfermedad celíaca, aunque, estrictamente hablando, no es autoinmunitaria porque el antígeno está en la comida). En otras ha sido difícil incriminar a antígenos específicos o bien el espectro antigénico de ciertas enfermedades autoinmunitarias puede ser altamente complejo.

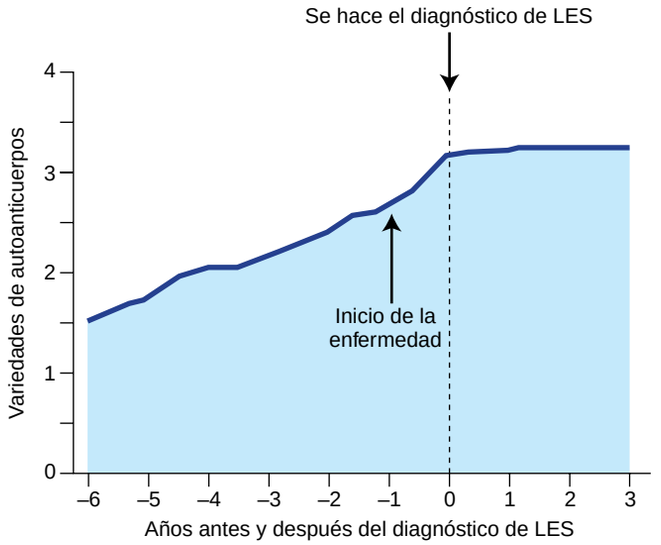



**FIGURA 11-9. Curso temporal en la formación de autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico (LES).** Cifras promedio de los diferentes tipos de autoanticuerpos en función del tiempo del inicio de los síntomas y el diagnóstico en pacientes con LES.

### La inmunidad suele estar deprimida en pacientes con enfermedades autoinmunitarias

Las personas que sufren enfermedades autoinmunitarias sistémicas tienen una respuesta inmunitaria reducida a los antígenos exógenos (p. ej., antígenos convencionales, como los provenientes de las vacunas y las infecciones naturales). Esta observación es independiente de los tratamientos inmunosupresores que puedan estar recibiendo. Es casi como si un sistema inmunitario que está obsesionado con responder contra sí mismo no pudiera hacer su trabajo real para defender al organismo contra la infección. Esta reducción de la inmunocompetencia asociada con la enfermedad tiene implicaciones clínicas.

Los anticuerpos encontrados en pacientes con enfermedades autoinmunitarias tienen todas las características de las respuestas inmunitarias maduras de alta afinidad. Existen anticuerpos presentes contra múltiples epítopos de autoantígenos complejos, lo que apoya la idea de que la respuesta original a los autoanticuerpos realmente es impulsada por antígenos y no se debe a una reacción cruzada fortuita o a una aberración en la regulación inmunitaria (fig. 11-9).

### Los anticuerpos preceden a la aparición de enfermedades

Los pacientes con lupus sistémico y artritis reumatoide generalmente tienen niveles significativos de anticuerpos específicos de la enfermedad en suero años antes de que la enfermedad comience a manifestarse clínicamente. Por lo tanto, al menos en estos casos, la autoinmunidad precede a la enfermedad, y es más que probable que los autoanticuerpos tengan un papel causal en la patogenia.

### Las especificidades de los anticuerpos están sesgadas

Las especificidades de los anticuerpos relacionados con la enfermedad no son fácilmente predecibles. De las miles de proteínas presentes en el núcleo, sólo unas cuantas son diana de los autoanticuerpos. Por ejemplo, el complejo de proteínas ribo-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 492 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



nucleares (RNP, *ribonuclear protein*) de Smith (Sm), crucial para el empalme del ARN premensajero (pre-ARNm), es un anticuerpo altamente específico para el lupus; sin embargo, la RNP Sm no es una proteína nuclear abundante. Ni la cantidad ni la ubicación de una proteína individual propias determina si habrá un autoantígeno relacionado con una enfermedad. Existe cierta evidencia de que el grado de un trastorno molecular se correlaciona positivamente con la autoantigenicidad.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

### El LES es una enfermedad inflamatoria multisistémica que puede afectar a casi cualquier órgano

El lupus característicamente afecta a la piel, las articulaciones, las membranas serosas, el sistema nervioso central y los riñones. Hay autoanticuerpos formados contra una gran variedad de autoantígenos, incluyendo las proteínas plasmáticas (componentes del complemento, factores de coagulación), los complejos de proteína-fosfolípido, antígenos de la superficie celular (linfocitos, neutrófilos, plaquetas, eritrocitos), componentes intracelulares citoplasmáticos (microfilamentos, microtúbulos, lisosomas, ribosomas, ARN) y ADN nuclear, ribonucleoproteínas e histonas. El espectro de los autoantígenos intracelulares incluye a las proteínas y al ADN que componen la cromatina, las proteínas del complejo espliceosoma (RNP nucleares pequeños [RNPsn]) y la partícula citoplasmática de ribonucleoproteínas pequeñas Ro/La. Los autoanticuerpos diagnósticos más importantes son los dirigidos contra los antígenos nucleares –en particular, los anticuerpos contra el ADN de doble cadena (ADNds) y contra un complejo soluble de antígenos nucleares, el antígeno Sm, que es parte del espliceosoma. En el contexto clínico, los títulos elevados de estos dos **anticuerpos antinucleares** (ANA) son muy sugestivos de LES. Los complejos antígeno-anticuerpo se forman o se depositan en los tejidos, produciendo las características vasculitis, sinovitis y glomerulonefritis. El LES es una reacción prototípica de la hipersensibilidad de tipo III. En ocasiones, están presentes anticuerpos directamente citotóxicos, sobre todo anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la superficie celular de leucocitos y eritrocitos. También existe evidencia de que las respuestas inmunitarias mediadas por células están involucradas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la prevalencia de LES varía en el mundo. En Norteamérica y el norte de Europa es de 40 de cada 100 000. En EE.UU., parece ser más habitual y grave en las personas de raza negra e hispanos, aunque los factores socioeconómicos pueden ser responsables en parte. Casi el 90% de los casos son mujeres en edad reproductiva, hasta 1 de cada 700 pueden tener esta enfermedad.

La etiología de LES se desconoce. Los factores genéticos, inmunitarios y ambientales pueden contribuir (fig. 11-10). La presencia de anticuerpos numerosos, particularmente ANA, sugieren la pérdida de la tolerancia. Algunas manifestaciones de LES son el resultado de la lesión hística debida a la vasculitis mediada por complejos inmunitarios, mientras que otras manifestaciones (p. ej., trombocitopenia o el síndrome antifosfolípido secundario) están causadas por autoanticuerpos contra las moléculas de la membrana celular o los componentes del suero. Sin embargo, muchos ANA útiles para el diagnóstico están incriminados en la patogenia del LES.

**PATOGENIA MOLECULAR:** a diferencia de algunas otras enfermedades puramente genéticas, los efectos de un solo gen no dominan la genética del lupus. En su lugar, la susceptibilidad al lupus es consecuencia de la suma de los pequeños efectos de múltiples genes. En las últimas dos décadas se han establecido y confirmado de forma

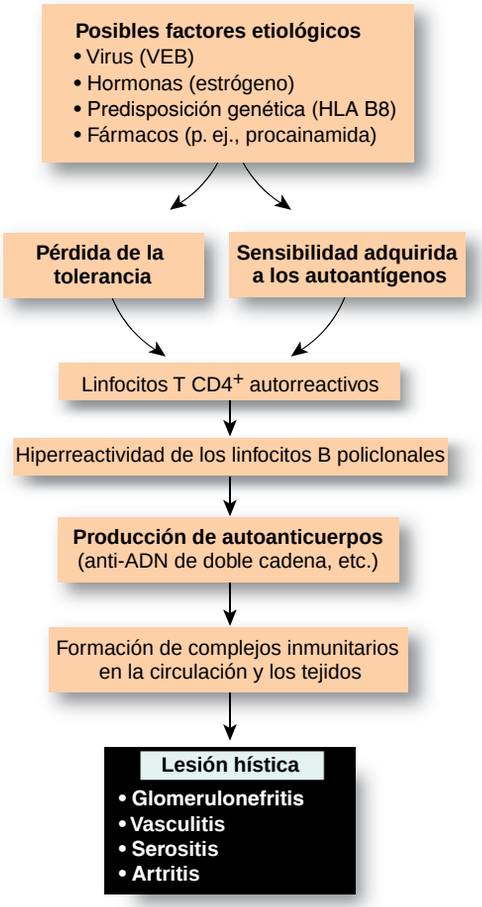



**FIGURA 11-10. La patogenia del lupus eritematoso sistémico es multifactorial.** HLA, antígeno leucocitario humano; VEB, virus Epstein-Barr.

independiente al menos 17 vínculos genéticos. En algunos de estos vínculos también se ha identificado el gen responsable dentro del intervalo específico del cromosoma, por ejemplo, FcγRIIIA y FcγRIIA, PDCD1 y el antígeno humano leucocitario DR (HLA-DR). También hay 20 efectos genéticos independientes (polimorfismos) identificados y confirmados que son factores de riesgo para el lupus. Entre ellos están HLA-DR2 (cociente de posibilidades [*odds ratio*, OR] 1,5-4), C2/C4 (OR 1,5-5), FcγRIIA (OR 1,3), PDCD1 (OR 2,6), PTPN22 (1,6), IRF5 (OR 1,3), TYK2 (1,6) y TNF-α (OR 4).

**FISIOPATOLOGÍA:** entre las funciones efectoras asociadas con estos haplotipos de HLA está la disminución de los receptores C3b en las células que eliminan los complejos inmunitarios circulantes. El papel crítico para la región D/DR en la patogenia del LES está respaldado por la observación que las deficiencias hereditarias de ciertos componentes del complemento, particularmente C2, C4 y C1q, están asociados con un aumento de la incidencia de LES y los trastornos similares al lupus. Los genes que codifican para C2 y C4 están dentro del CPH.

*ENTORNO.* Como se comentó anteriormente, el lupus tiene un componente genético importante evidenciado por la concordancia de la enfermedad entre gemelos monocigóticos del 20-30%. En gemelos dicigóticos sólo hay una concordancia del 2%. Sin embargo, la observación de que el segundo gemelo monocigótico no desarrolla lupus en tres cuartos de los pares de gemelos monocigóticos, también des-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 493 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



taca el papel importante de los factores no genéticos, ya sean ambientales, epigenéticos o estocásticos.

La radiación ultravioleta y las infecciones virales son dos factores ambientales establecidos. Por ejemplo, el inicio típico del lupus ocurre en un paciente que se presenta en el hospital con eritema malar y artritis después de la exposición prolongada al sol. Las infecciones virales habituales también exacerban o promueven la aparición del lupus. Se piensa que ambos factores actúan con la inducción de una forma de muerte celular proinflamatoria. En el caso de la exposición al VEB, el mimetismo molecular se considera de particular importancia.

Se han visto implicados otros factores como el tabaquismo, los metales pesados, los disolventes, los pesticidas y los estrógenos exógenos, pero no hay una prueba definitiva. Finalmente, la exposición al sílice aumenta significativamente el riesgo de desarrollar lupus con un OR de 4,0 si la exposición tiene una duración mayor a 1 año. Se ha especulado que la exposición al sílice, que ha demostrado ser tóxico para los macrófagos, puede alterar la eliminación de las células apoptóticas y, por lo tanto, favorece la autoinmunización y el LES.

*HORMONAS*. El LES es una enfermedad principalmente de las mujeres. Es poco frecuente que el LES empiece antes de la pubertad o después de la menopausia. La predilección por las mujeres se vuelve menos pronunciada fuera del rango de edad reproductiva. Finalmente, los pacientes con síndrome de Klinefelter, caracterizado por hipogonadismo hipergonadotrófico, son propensos a desarrollar lupus. Estas observaciones sugieren un papel de las hormonas sexuales endógenas en la predisposición a la enfermedad.

Sin duda, las hormonas pueden afectar a la función de los linfocitos T y los macrófagos, y se ha demostrado que los estrógenos aumentan la diferenciación de los linfocitos B y la producción *in vitro* de inmunoglobulinas (Ig), incluyendo anti-ADNds. Sin embargo, se han propuesto otras explicaciones para el predominio femenino del LES, incluyendo la inactivación incompleta del cromosoma X en las mujeres con LES, lo que aumenta la dosis de genes que afectan al sistema inmunitario.

## Factores inmunitarios en la patogenia del LES

### Linfocitos B

Los autoanticuerpos patogénicos producidos por los linfocitos B son una causa importante de daño hístico en el LES. Los linfocitos B también son relevantes como células presentadoras de antígenos (CPA) y contribuyen a la presentación de autoantígenos en el lupus. Recientemente, el lupus se ha asociado con la tolerancia anormal a los linfocitos B tempranos, lo que causa el escape de los linfocitos B autorreactivos a la periferia.

Estudios recientes sugieren la participación de la respuesta de los linfocitos B activado por TLR y por interferón α (IFN-α). La evidencia para una respuesta específica activada por antígenos proviene de la observación de que, con el tiempo, los anticuerpos de LES muestran reordenamientos génicos y mutaciones que son típicas de las respuestas activadas por antígenos. Por otra parte, los pacientes con LES a menudo tienen anticuerpos contra más de un epítopo en un solo antígeno, lo que sugiere un papel principal del proceso activado por antígenos. Aunque no se han identificado los antígenos incitadores, varios factores hacen que los componentes normales del cuerpo sean más inmunogénicos, incluyendo la infección, la exposición a luz ultravioleta y otros agentes ambientales que dañan a las células.

### Linfocitos T

Existen dos observaciones importantes en humanos que sugieren un papel de los linfocitos T en la patogenia del lupus: *1)* la asociación de LES con varios genes CPH clase II, y *2)* los autoanticuerpos hallados en el lupus muestran características asociadas con respuestas dependientes de linfocitos T, como el cambio de isotipo y la mutación somática.

Los linfocitos T $CD4^+$ se vuelven autorreactivos después de la hipometilación del ADN y sobreexpresan las moléculas de adhesión celular LFA (CD11a), que estabilizan la interacción entre los linfocitos T y las CPA. Los linfocitos T autorreactivos se han descrito mejor en modelos murinos, y no se ha encontrado un defecto consistente en esta población de linfocitos T reguladores en humanos.

### Células dendríticas

Las CPA más potentes en nuestro sistema inmunitario han mostrado una contribución en la autoinmunidad del lupus al producir IFN-α, particularmente las células dendríticas plasmocitoides (CD), y tener un fenotipo proinflamatorio. Ambas características predisponen a las CD a romper la tolerancia, presentar los autoantígenos y mantener la autoinmunidad en marcha.

### Citocinas

La red de citocinas también es anormal en el lupus reflejando: *1)* el estado inflamatorio sistémico, y *2)* una respuesta autoinmunitaria activada por antígenos. Algunas de las citocinas que aumentan son IL-4, IL-6, IL-10 e IFN-α (fig. 11-11).

### Complejos inmunitarios

Una parte importante de la lesión en el lupus se debe al depósito de complejos inmunitarios circulantes contra los antígenos propios, particularmente contra el ADN: la aparición de complejos inmunitarios circulantes que contienen antígeno nuclear; la

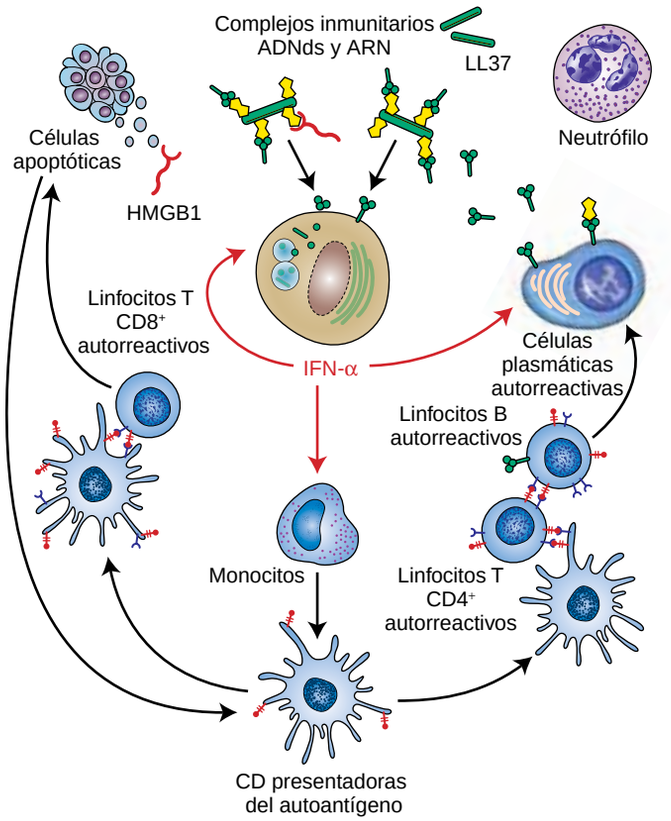



**FIGURA 11-11. Patogenia inmunológica del lupus eritematoso sistémico.** Los complejos de ácidos nucleicos o los agonistas del receptor tipo Toll inducen a las células dendríticas (CD) βψ para producir inferferón α (IFN-α). Esto a su vez provoca la presentación de autoantígenos y la producción de autoanticuerpos por las células plasmáticas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 494 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



presencia de complejos en los tejidos dañados, como los que se han identificado en la inmunofluorescencia, y la observación de que los complejos inmunitarios pueden ser extraídos de los tejidos que contienen antígenos nucleares. La evidencia adicional sugiere que en ciertas condiciones, la formación de complejos inmunitarios también ocurre *in situ*, es decir, en los tejidos en vez de la circulación. Los ejemplos incluyen anticuerpos contra los componentes del tejido conjuntivo y, probablemente, la forma membranosa de la glomerulonefritis lúpica. Las reacciones de hipersensibilidad tipo II también están implicadas en el lupus, ya que los anticuerpos citotóxicos contra eritrocitos y las proteínas de membrana de las plaquetas pueden causar citopenias (v. cap. 26).

### Muerte celular

La apoptosis (v. cap. 1) se caracteriza por condensación nuclear, la formación de vesículas en la membrana y el encogimiento celular subsecuente con la preservación de una membrana plasmática intacta. El proceso culmina con la destrucción de los componentes nucleares como la cromatina y los RNPsn, que, por cierto, son los dos autoantígenos principales del LES.

La apoptosis evita la liberación de los contenidos intracelulares en el microambiente extracelular, donde podrían tener un poderoso efecto inflamatorio. Específicamente, la apoptosis aislaría los autoantígenos intracelulares y los haría inaccesibles para el sistema autoinmunitario. En consecuencia, el cuerpo podría estar protegido contra el desarrollo de respuestas frente a dichos autoantígenos. Como se mencionó anteriormente, los mecanismos alterados de la apoptosis han causado el desarrollo experimental de una enfermedad parecida al lupus, con la producción de autoanticuerpos del lupus y glomerulonefritis. Este lupus experimental tiene una gravedad muy reducida si se evita la liberación del material intracelular durante la muerte celular.

Además de estos hallazgos, los pacientes con lupus tienen un aumento de los niveles circulantes de residuos apoptóticos y alteración de la capacidad de asimilar las células que mueren. Los complejos ADN/histonas y ARN/proteínas de las células apoptóticas se unen específicamente a los autoanticuerpos del lupus y activan a las CD y a los linfocitos B autorreactivos mediante TLR.

### Receptores tipo Toll

Los TLR reconocen estructuras moleculares microbianas y constituyen un grupo importante de receptores de reconocimiento de patrones del sistema inmunitario innato (v. cap. 2). Los ligandos microbianos de TLR comprenden una amplia gama de moléculas con una fuerte actividad adyuvante (como los lipopolisacáridos, los lipopéptidos, el ADN bacteriano y el ARN y ADN viral). Estos ligandos son activadores poderosos de las CD, los macrófagos y otras CPA, y permiten una presentación efectiva de los antígenos microbianos a las células del sistema inmunitario adaptativo. Sin embargo, también se han identificado ligandos endógenos para una proporción sustancial de TLR. En particular, en el LES, los complejos circulantes de ADN/histona y ARN/proteína de los residuos apoptóticos (v. más arriba) se convierten en ligandos endógenos, especialmente cuando forman complejos con autoanticuerpos. Los complejos ADN/histona y ARN/proteína, una vez captados por las CD, se acoplan a TLR9 y TLR7 y estimulan a las CD a producir grandes cantidades de IFN-α. De hecho, los estudios en ratones genéticamente modificados muestran que la ausencia de TLR-9 o TLR-7 reduce dramáticamente la producción de anticromatina o anti-RNPsn, respectivamente.

### IFN-α

Hay dos tipos principales de IFN: el tipo I (IFN-α, IFN-β) y el tipo II (IFN-γ, que sólo es secretado por los linfocitos T). El IFN-α es secretado por las células con infección viral y las CD plasmocitoides, mientras que el IFN-β es producido por muchos tipos de células, como las CD mieloides, a causa de varios estímulos (no necesariamente infecciosos). Los IFN de tipo I comparten un receptor heterodimérico ubicuo, modulan las respuestas innatas a las infecciones virales y también son necesarios para una respuesta CD completa a los TLR y su estimulación a los linfocitos T y B.

El IFN-α estimula de forma importante las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. En particular en el lupus, los complejos circulantes ADN/histona y ARN/proteína provenientes de los residuos apoptóticos estimulan crónicamente su producción a través del acoplamiento y la activación de TLR7 y TLR9. La manipulación experimental confirma que la respuesta a IFN se correlaciona directamente con la gravedad del lupus: el aumento de la sensibilidad de IFN magnifica la enfermedad, mientras que las intervenciones que disminuyen la respuesta a IFN mitigan la actividad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con lupus tienen mayores niveles circulantes de IFN-α. Los niveles de la expresión de muchos genes están regulados al alza por la IFN-α y son más elevados en pacientes con LES que en los pacientes normales.

**HALLAZGOS CLÍNICOS:** debido a que los complejos inmunitarios circulantes se depositan en muchos tejidos, prácticamente cualquier órgano en el organismo puede estar involucrado (fig. 11-12).

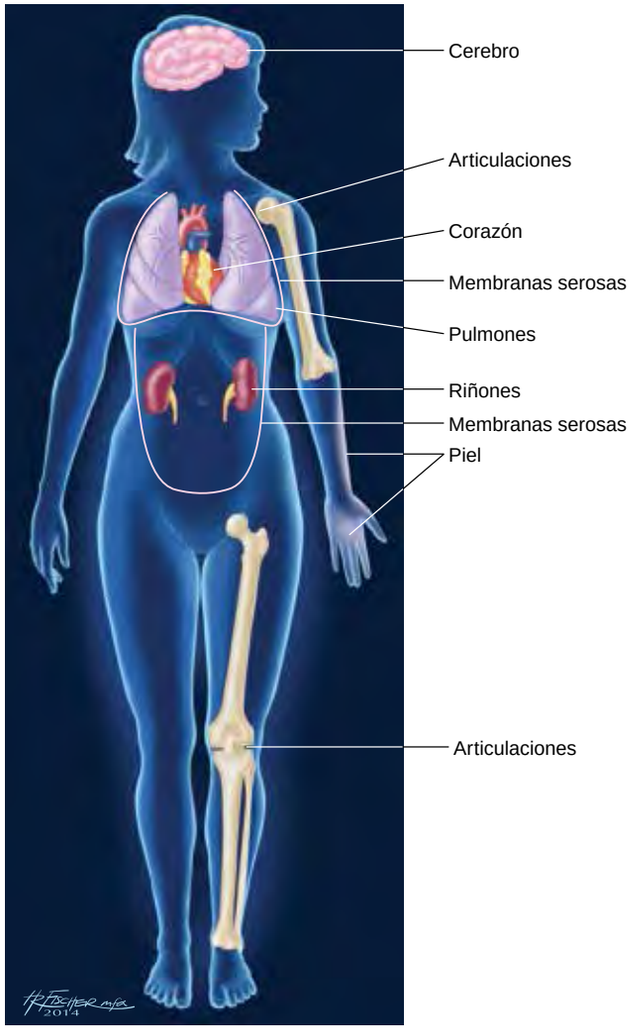



**FIGURA 11-12. Compromiso orgánico en el lupus eritematoso sistémico.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 495 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



La **enfermedad articular** es la manifestación más habitual del LES; más del 90% de los pacientes tienen poliartralgia. Se presenta una sinovitis inflamatoria, pero a diferencia de la artritis reumatoide, la destrucción articular es inusual.

La **afección de la piel** es habitual (v. cap. 28). Es característico el exantema eritematoso en los sitios expuestos al sol, el eritema malar en «alas de mariposa». Microscópicamente, se observan infiltrados linfoides perivasculares y degeneración licuefactiva de las células basales. Los estudios de inmunofluorescencia muestran el depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión de la dermis y la epidermis («banda lúpica»).

La **enfermedad renal,** especialmente la glomerulonefritis, afecta a más del 50% de los pacientes con LES. Los complejos inmunitarios que contienen anticuerpos IgG contra el ADN de doble cadena se depositan en los glomérulos y causan varias formas de glomerulonefritis, incluyendo la enfermedad mesangial, la nefritis proliferativa focal, la nefritis proliferativa difusa y la glomerulopatía membranosa (v. cap. 22). Aunque la glomerulonefritis es la manifestación renal más habitual del LES, también se pueden observar la nefritis intersticial o la vasculitis (en raras ocasiones). En muchos casos, las inmunoglobulinas y el complemento pueden detectarse en el intersticio y en los vasos sanguíneos renales.

Las **membranas serosas** están afectadas con frecuencia. Más de un tercio de los pacientes tienen pleuritis y derrame pleural. También se presentan la pericarditis y la peritonitis, pero con menos frecuencia.

Los **trastornos en el sistema respiratorio** se presentan con frecuencia, con manifestaciones clínicas que van desde la enfermedad pleural hasta la afección de las vías aéreas superiores y la enfermedad pulmonar parenquimatosa. Se cree que la neumonitis está causada por el depósito de complejos inmunitarios en los tabiques alveolares y se asocia con la inflamación aguda en parches. La fibrosis intersticial progresiva se presenta en algunos pacientes. También se ha observado una mayor incidencia de hipertensión pulmonar.

La **afección cardíaca** (v. cap. 17) a menudo se observa en el LES, aunque la insuficiencia cardíaca congestiva es rara y en general se asocia con miocarditis. Todas las capas del corazón pueden verse afectadas, y la pericarditis es el hallazgo más habitual. La **endocarditis de Libman-Sacks,** que no suele ser clínicamente importante, se caracteriza por pequeñas vegetaciones no bacterianas en las valvas de las válvulas. Estas lesiones deben distinguirse de las vegetaciones más grandes y abultadas de la endocarditis bacteriana.

La **enfermedad del sistema nervioso central** (SNC) puede manifestarse como una enfermedad psiquiátrica o como vasculitis, siendo esta última una complicación que pone en riesgo la vida. La vasculitis puede provocar hemorragia e infarto cerebral, que puede ser mortal.

Los **anticuerpos antifosfolípidos** y los anticuerpos dirigidos contra los complejos proteína-fosfolípido relacionados se identifican en un tercio de los pacientes con LES. Estos hallazgos se asocian con complicaciones tromboembólicas, como el accidente cerebrovascular, la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda, la trombosis de la vena porta y los abortos espontáneos.

La afección de otros órganos es menos habitual y a menudo se debe a **vasculitis.** Las lesiones en el bazo se caracterizan por engrosamiento y fibrosis concéntrica de las arterias peniciladas, el llamado *patrón en piel de cebolla.*

El curso clínico del LES es extremadamente variable, típicamente con exacerbaciones y remisiones. Debido a los tratamientos inmunosupresores, el mejor reconocimiento de las formas leves de la enfermedad y la mejoría del tratamiento antihipertensivo, la supervivencia global a los 10 años se aproxima a un 90%. Los pacientes con enfermedad renal o del SNC graves o con hipertensión sistólica tienen el peor pronóstico.

**PATOLOGÍA:** las lesiones renales de LES se deben en gran parte al depósito de complejos inmunitarios, lo que causa inflamación glomerular (fig. 11-13). Hay un depósito de IgG o componentes del complemento en un patrón de «jorobas y pendientes, y complejos electrodensos que pueden observarse utilizando un microscopio electrónico (v. cap. 22). También hay una infiltración por linfocitos T, con una cantidad variable de nefritis intersticial. Las lesiones de la piel se caracterizan por infiltración linfocitaria y degeneración hidrópica de los queratinocitos (v. cap. 30)

## Existen diversas variantes de lupus eritematoso

### Lupus inducido por fármacos

En algunas personas, un síndrome similar al lupus puede precipitarse por el uso de ciertos fármacos, principalmente la procainamida (para arritmias), hidralazina (para hipertensión) e isoniazida (para la tuberculosis). El lupus inducido por fármacos varía desde anomalías de laboratorio asintomáticas (prueba positiva de ANA) hasta un síndrome clínicamente similar al LES. A diferencia del LES, el lupus inducido por fármacos no muestra una preferencia por el género y la mayoría de los pacientes tienen más de 50 años. Los factores predisponentes incluyen dosis diarias del fármaco desencadenante, un estado de acetilador lento y (en el lupus inducido por hidralazina) el genotipo HLA-DR4. Como en el LES, el depósito de complejos inmunitarios es una característica del lupus inducido por medicamentos. Por lo general, los pacientes muestran signos constitucionales, poliartritis, pleuritis y ANA. Los pacientes pueden presentar el factor reumatoide, falsos positivos para sífilis y una

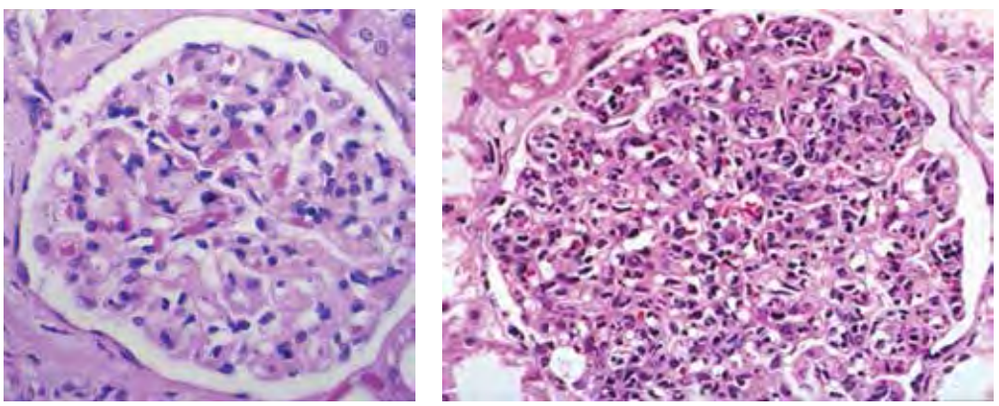


**FIGURA 11-13. Glomerulonefritis en el lupus eritematoso sistémico.** A la izquierda se muestra un glomérulo normal y a la derecha la hipercelularidad inflamatoria del glomérulo en un paciente con lupus.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 496 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



prueba de antiglobulinas directa positiva (de Coombs). Rara vez están afectados el sistema renal y el SNC, los anticuerpos para el ADN de doble cadena y el antígeno Sm son claramente poco habituales. Los autoanticuerpos contra histonas explican el resultado positivo de la prueba de ANA y son típicos. Como en el LES idiopático, los linfocitos T $CD4^+$ autorreactivos se han implicado en la activación policlonal de los linfocitos B. El síndrome generalmente se resuelve cuando se suspende el fármaco desencadenante.

### Lupus discoide crónico

La variedad más habitual de lupus eritematoso localizado es un trastorno de la piel, aunque se pueden presentar lesiones idénticas en algunos casos de LES. Las placas eritematosas, despigmentadas y telangiectásicas se presentan con mayor frecuencia en la cara y el cuero cabelludo. Las lesiones por depósito de inmunoglobulinas y el complemento en la interfaz entre la dermis y la epidermis es similar al que se observa en el LES. Sin embargo, a diferencia del LES, la piel no afectada no contiene depósitos inmunitarios. Aunque los ANA se desarrollan en aproximadamente un tercio de los pacientes, no se observan anticuerpos contra el ADN de doble cadena y el antígeno Sm. La mayoría de los pacientes con lupus discoide no tienen otras afecciones, pero hasta un 10% mostrará con el tiempo características de la enfermedad sistémica.

### Lupus cutáneo subagudo

El lupus cutáneo subagudo se caracteriza por lesiones papulares y anulares, generalmente en el tronco. Este trastorno es agravado por la exposición a la luz ultravioleta, aunque por lo general las lesiones se acaban resolviendo sin dejar cicatrices. Son característicos los anticuerpos contra SS-A (antígeno Ro) (complejo de ribonucleoproteínas) y la asociación con el genotipo HLA-DR3.

## ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmunitaria en la que muchos órganos están afectados, además de las articulaciones. Como un trastorno inflamatorio de las articulaciones, la AR tiene predilección particular por las manos y las muñecas. Los pacientes generalmente son mujeres (3:1), con una mayor incidencia al inicio de la edad madura. En general, se quejan de rigidez simétrica y dolor en las articulaciones, con inflamación y calor que a menudo pueden detectar los médicos. Si no se trata, la enfermedad puede conducir a la destrucción del cartílago y el hueso, con pérdida de la función articular e incapacidad considerable.

### PATOGENIA MOLECULAR

**FACTORES GENÉTICOS:** la contribución de los factores hereditarios a la susceptibilidad de AR es sugerida por el aumento de la frecuencia de la enfermedad en los familiares de primer grado de los pacientes afectados y por la coincidencia de la enfermedad en gemelos monocigotos (15%). Además, en general se acepta que ciertos genes del CPH se expresen de una forma no aleatoria en pacientes con AR. Un locus genético importante que predispone a la AR está presente en los genes HLA II, y un conjunto específico de alelos HLA-DR (DR4, DR1, DR10, DR14) está consistentemente aumentado en estos pacientes. Estos alelos comparten una secuencia con una estructura de pentapéptido (epítopo compartido) en un segmento hipervariable del gen HLA-DRB1, que forma el casete de unión peptídica en la molécula HLA. Es probable que las propiedades de unión a este casete influyan en el tipo de péptidos que pueden unirse por las moléculas HLA-DR asociadas a la AR y, por lo tanto, afectan a la respuesta inmunitaria a estos péptidos. Curiosamente, la AR seropositiva (de mal pronóstico) se asocia con una mayor frecuencia de arginina en el epítopo compartido, mientras que la enfermedad seronegativa (de buen pronóstico) suele mostrar una lisina en la misma posición, lo que sugiere que las características físicas del casete de susceptibilidad reumática influyen en la respuesta inmunitaria de la AR. Se han vinculado varios loci diferentes a HLA con la AR, incluyendo una región del cromosoma 18q21 que codifica al activador del receptor NFκB o RANK.

**INMUNIDAD HUMORAL:** los mecanismos inmunitarios son importantes en la patogenia de la AR. Los linfocitos y las células plasmáticas se acumulan en la membrana sinovial, donde producen inmunoglobulinas, principalmente del tipo IgG. Además, los depósitos de complejos inmunitarios están presentes en el cartílago articular y la membrana sinovial. También se observa el aumento de los niveles séricos de IgM, IgA e IgG.

Un 80% de los pacientes con AR clásica son positivos para el factor reumatoide (FR). El FR representa múltiples anticuerpos, en su mayoría IgM, pero algunas veces IgG o IgA, dirigidos contra el fragmento Fc de IgG. También se encuentran títulos significativos de FR en los pacientes con enfermedades colágeno-vasculares relacionadas, como el LES, la esclerosis progresiva sistémica y la dermatomiositis. El FR también se presenta en muchos trastornos no reumáticos, incluyendo la fibrosis pulmonar, la cirrosis, la sarcoidosis, la macroglobulinemia de Waldenström, la tuberculosis, el kala-azar, la lepra lepromatosa y la hepatitis viral. Incluso los ancianos sanos, en particular en las mujeres, a veces son positivos al FR.

Aunque los pacientes con AR clásica pueden ser seronegativos, la presencia de FR en títulos elevados frecuentemente se asocia con una enfermedad grave que no remite, muchas complicaciones sistémicas y un pronóstico grave. La presencia del FR del tipo IgG algunas veces se asocia con el desarrollo de complicaciones sistémicas, como la vasculitis necrosante.

Los complejos inmunitarios (FR IgG + IgG) y los componentes del complemento se encuentran en la membrana sinovial, el líquido sinovial y las lesiones extraarticulares de los pacientes con AR. Además, los pacientes con AR seropositiva tienen niveles más bajos de complemento en su líquido sinovial que quienes son seronegativos.

Los anticuerpos antiproteínas citrulinadas son una prueba serológica recientemente desarrollada que, al igual que el FR, es positiva en 2/3 de los casos de AR. La prueba puede ser positiva aun antes del inicio de la enfermedad clínica.

**INMUNIDAD CELULAR:** también se ha propuesto que la inmunidad mediada por células contribuye a la AR. Los abundantes linfocitos T en la membrana sinovial reumatoide frecuentemente son positivos a Ia («activados») y son del tipo colaborador ($CD4^+$). A menudo están en estrecho contacto con las células positivas a HLA-DR, que son macrófagos o células dendríticas positivas a Ia.

Los linfocitos T pueden interactuar directa o indirectamente con los macrófagos a través de la producción de citocinas que inhiben la migración y la proliferación de estos últimos. Dichas sustancias se han encontrado en el líquido sinovial reumático y en los sobrenadantes de los explantes de tejido reumático. Estos estudios proporcionan una fuerte evidencia de que la destrucción articular en la AR refleja la producción local de citocinas, especialmente TNF-α e IL-1.

**AGENTES INFECCIOSOS:** las bacterias y los virus infecciosos no se han detectado en las articulaciones de los pacientes con AR, aunque se han descrito algunas estructuras parecidas a los virus al inicio de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con AR desarrollan anticuerpos contra el antígeno nuclear en los linfocitos B infectados por VEB. Este antígeno, el antígeno nuclear asociado a AR, está estrechamente relacionado al antígeno nuclear codificado por el VEB. Además, el VEB es un



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 497 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



activador policlonal de linfocitos B que estimula la producción de FR. Curiosamente, la sangre de muchos pacientes con AR tiene una mayor cantidad de linfocitos B infectados por VEB.

**FACTORES LOCALES:** las células sinoviales cultivadas de articulaciones reumáticas muestran una respuesta disminuida a los glucocorticoides y una mayor producción de hialuronato. Estas células liberan un péptido (el péptido activador del tejido conjuntivo) que puede alterar la función de otras células, produciendo una mayor cantidad de prostaglandinas, particularmente PGE2.

Un escenario hipotético acorde con la evidencia presentada antes podría construirse como sigue:

1. En una persona genéticamente susceptible, un agente desconocido (posiblemente un virus, como el VEB) infecta la articulación o algún otro tejido y estimula la formación de anticuerpos.
2. Estas inmunoglobulinas actúan como antígenos nuevos, iniciando la producción de anticuerpos anti-IgG (FR).
3. Los complejos inmunitarios que contienen el FR se depositan en la membrana sinovial y activan el complemento. Esto aumenta la permeabilidad vascular y la captura de complejos inmunitarios por los leucocitos, que a su vez liberan las enzimas lisosómicas, las especies reactivas de oxígeno y otros productos dañinos.
4. Los macrófagos activados en la membrana sinovial presentan antígenos desconocidos a los linfocitos T, con lo que estimulan la producción de citocinas y aumenta la inflamación, la lesión hística y la proliferación de las células sinoviales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con AR sufren dolor articular y rigidez. Conforme la enfermedad progresa, la inflamación se acompaña de pérdida de hueso y cartílago, con disminución progresiva de la movilidad e inestabilidad en las articulaciones. La afección de las articulaciones que soportan peso, como las caderas y las rodillas, puede causar dificultad para la marcha y aumentar la inmovilidad. La inflamación de la AR fuera de las articulaciones puede presentarse como nódulos subcutáneos y, en ocasiones, como nódulos pulmonares; como pericarditis y pleuritis; como inflamación de la conjuntiva y la esclerótica, algunas veces acompañada de inflamación ocular difusa; como vasculitis de la piel con molestas ulceraciones; como anemia y disminución del número de neutrófilos circulantes, y como síndrome de Sjögren secundario, con infiltración linfocitaria de las glándulas salivales y lagrimales que produce boca y ojos secos (v. más adelante el síndrome de Sjögren primario) (fig. 11-14).

**PATOLOGÍA:** la membrana sinovial (v. cap. 30) normalmente es una capa delicada de sólo unas cuantas células que recubre las articulaciones y secreta líquido sinovial lubricante. En la AR, densos infiltrados de células inflamatorias (linfocitos, macrófagos, CD) causan un engrosamiento drástico de la membrana y frecuentemente se producen grandes cantidades de líquido articular inflamatorio que producen derrames articulares. Los pacientes notan la inflamación y el dolor, acompañado de rigidez, particularmente al despertarse. Junto a las células inmunitarias activadas, los sinoviocitos similares a fibroblastos contribuyen al proceso mediante la secreción de enzimas proteolíticas (metaloproteinasas de matriz, colagenasas), que ayudan a la destrucción del cartílago. En ocasiones, la vasculitis leucocitoclástica se observa en sitios extraarticulares, sobre todo en la piel.

## VASCULITIS

**Vasculitis** es un término para una amplia categoría de enfermedades caracterizadas por inflamación de los vasos sanguíneos

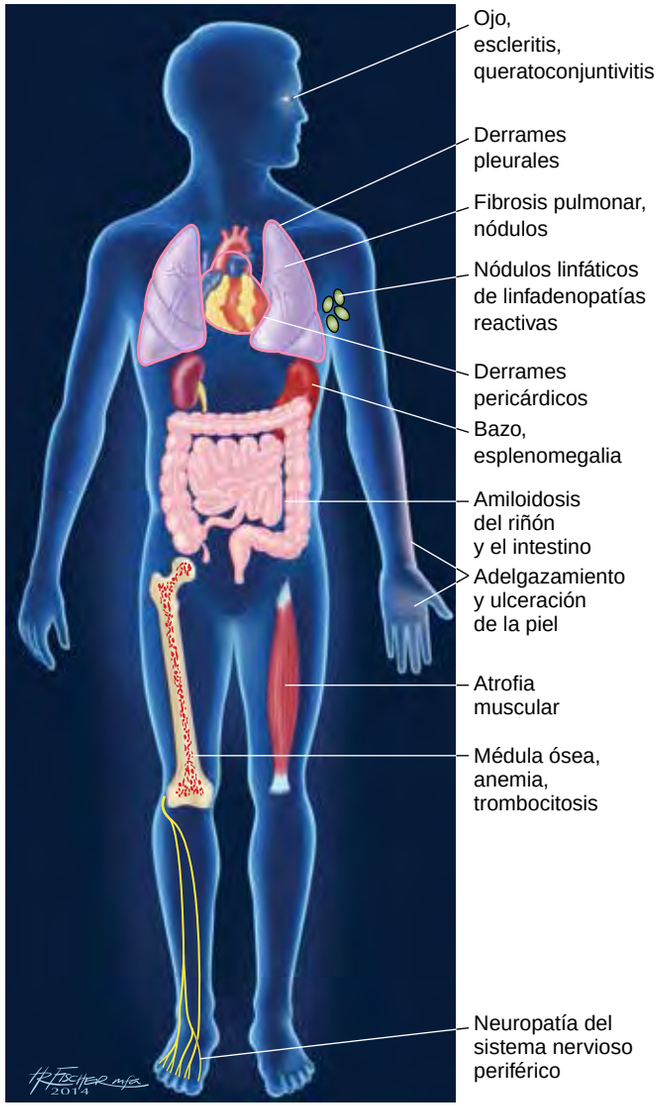



**FIGURA 11-14. Compromiso orgánico en la artritis reumatoide.**

de diferentes tipos (v. cap. 16), que causa enfermedad debido a la alteración del flujo sanguíneo en los tejidos. Este grupo de enfermedades generalmente se subdivide dependiendo del calibre de los vasos afectados y si existe una enfermedad reumática asociada. Por lo tanto, el LES y la AR pueden asociarse con las vasculitis, que también pueden presentarse en la dermatomiositis (v. más adelante), especialmente en niños. La vasculitis se observa junto a un gran número de infecciones, particularmente infecciones virales, y como consecuencia de tomar ciertos fármacos. Las vasculitis que no se asocian con enfermedades sistémicas autoinmunitarias se discuten en el capítulo 16. Los procesos vasculíticos que son parte de una constelación de enfermedades particulares se abordan en las secciones que cubren estas enfermedades específicas.

## SÍNDROME DE SJÖGREN

Esta enfermedad está determinada por la infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, principalmente las glándulas salivales y lagrimales, causando boca seca **(xerostomía)** y ojos secos (**xeroftalmia** o **queratoconjuntivitis seca**). Hay una entidad única (síndrome de Sjögren primario [SS]) o junto a otras

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 498 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



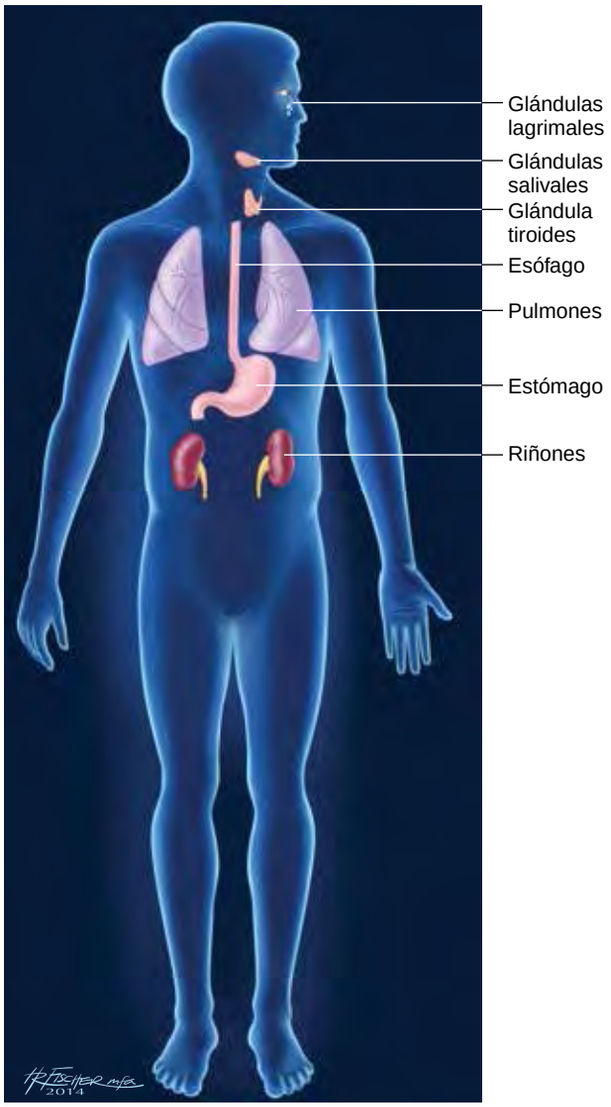



**FIGURA 11-15. Compromiso orgánico en el síndrome de Sjögren.**

enfermedades autoinmunitarias sistémicas como el LES y la AR. El SS primario también se asocia frecuentemente con la afección de otros órganos, incluyendo la tiroides, los pulmones y los riñones (fig. 11-15). La forma primaria de la enfermedad inicia con mayor frecuencia al final de la edad madura y en su gran mayoría los pacientes son mujeres.

**FISIOPATOLOGÍA:** la base de la acumulación linfocitaria en el SS se desconoce. La mayoría de los linfocitos que se encuentran en las glándulas son $CD4^+$, con una minoría importante de $CD8^+$. Los linfocitos B también están presentes, con algunos centros germinales escasos. Se ha propuesto que la anomalía principal es la autoinmunidad contra las células epiteliales salivales. La mayoría de los pacientes con SS primario produce anticuerpos frente a las proteínas citoplasmáticas asociadas al ARN SS-A (Ro) y SS-B (La). Los ANA suelen estar presentes, así como el factor reumatoide.

Los autoanticuerpos contra el ADN o las histonas son raros; su presencia sugiere SS secundario asociado a lupus. Los autoanticuerpos específicos contra los órganos (p. ej., contra los antígenos de la glándula salival) son muy poco frecuentes. Como en el LES, es controvertido si los autoanticuerpos en el SS reflejan principalmente la activación policlonal de los linfocitos B o son activados sobre todo por antígenos, aunque estos procesos no son mutuamente excluyentes.

El SS se ha convertido en el blanco de investigación de la posible etiología viral de la enfermedad autoinmunitaria. Se ha prestado particular atención al posible papel del VEB y al virus de la leucemia humana de células T-1 (HTLV-1, *human T-cell leukemia virus-1*). Aunque es difícil asignarle un papel al VEB en la patogenia del SS, existe evidencia de que la reactivación de este virus puede estar involucrada en perpetuar el SS, la activación policlonal de los linfocitos B y el desarrollo de linfoma. En Japón, la seropositividad para HTLV-1 entre los pacientes con SS es de un 23 %, en comparación con un 3,4 % entre donantes de sangre no seleccionados. En contraste, más de tres cuartos de las personas seropositivas a HTLV-1 tienen evidencia de SS.

**PATOLOGÍA:** el SS se caracteriza por intensos infiltrados linfocíticos en las glándulas salivales y lagrimales (v. cap. 29 y fig. 11-16). Inicialmente, los infiltrados linfocíticos son periductales. La mayoría de los lóbulos están afectados, sobre todo los centros. Los centros germinales bien definidos son raros. Los infiltrados linfoides destruyen los ácinos y los ductos; estos últimos a menudo se dilatan y se llenan con residuos celulares. La conservación del estroma glandular ayuda a distinguir el SS del linfoma. Los infiltrados linfocíticos son predominantemente de linfocitos T $CD4^+$ mezclados con algunos linfocitos B. En la enfermedad avanzada, las glándulas afectadas se atrofian y pueden ser reemplazadas por tejido fibrótico hialinizado. Debido a la ausencia de lágrimas, las córneas se vuelven secas y fisuradas, y pueden ulcerarse. La falta de saliva causa atrofia, inflamación y agrietamiento de la mucosa oral. La patología de las glándulas salivales y lagrimales se describe con mayor detalle en el capítulo 29.

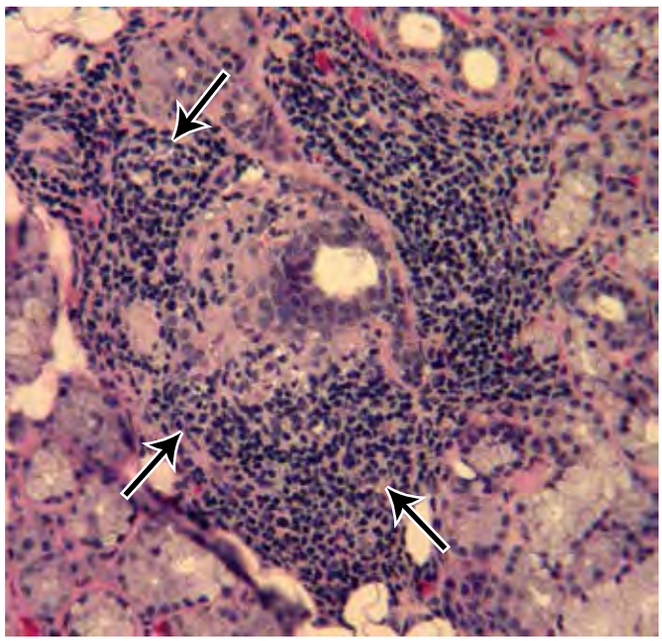


**FIGURA 11-16. . Aspecto histológico de las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren.** Nótese la infiltración de linfocitos en el tejido de las glándulas salivales *(flechas)*.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 499 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



La afectación de los sitios extraglandulares también es habitual en el SS. La enfermedad pulmonar se presenta en muchos pacientes, particularmente la atrofia de las glándulas bronquiales asociada con la infiltración linfoide. El SS pulmonar se acompaña de secreciones densas y constantes, atelectasias focales, bronquiectasias e infecciones recurrentes. El tracto gastrointestinal puede estar afectado y muchos pacientes tienen dificultad para deglutir (disfagia). Las glándulas esofágicas submucosas están infiltradas por linfocitos. Además, la gastritis atrófica se presenta a causa de la infiltración linfoide de la mucosa gástrica. La enfermedad hepática, especialmente la cirrosis biliar primaria, está presente en el 5-10% de los pacientes con SS y se asocia con infiltrados linfoides nodulares y la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos (v. cap. 20). La nefritis intersticial y la tiroiditis crónica en ocasiones se acompañan de SS. El SS se asocia con un aumento del riesgo de linfoma de hasta 40 veces, probablemente por la expansión policlonal de linfocitos B.

**HALLAZGOS CLÍNICOS:** los pacientes con SS sufren las consecuencias de la falta de lágrimas y saliva. Se quejan de molestias oculares y pueden desarrollar úlceras e infecciones de la córnea y las conjuntivas. Los síntomas de boca seca en ocasiones se acompañan de un aumento en las caries dentales y de candidiasis u otras infecciones de la boca. La infiltración linfocítica de otro tejido glandular puede causar piel seca y resequedad en el tracto reproductivo femenino. Los pacientes pueden desarrollar enfermedad extraglandular, con infiltración linfocítica que altera la depuración del moco respiratorio y causa enfermedad pulmonar intersticial y renal. La hipergammaglobulinemia puede causar vasculitis, y algunos pacientes muestran compromiso del SNC con mielitis transversa y neuropatías craneales. Los pacientes tienen un riesgo mucho más elevado de desarrollar linfomas de linfocitos B.

## ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMA)

La esclerosis sistémica es una enfermedad sistémica autoinmunitaria de origen desconocido caracterizada por el depósito excesivo de colágeno y otras macromoléculas del tejido conjuntivo en la piel y múltiples órganos internos (fig. 11-17), alteraciones importantes y a menudo graves en la microvasculatura y anomalías inmunitarias humorales y celulares. La esclerosis sistémica es una enfermedad compleja y heterogénea con formas clínicas que van desde la afección limitada a la piel con mínimas alteraciones sistémicas (**esclerosis sistémica cutánea limitada,** anteriormente conocida como síndrome de CREST; v. más adelante) hasta las formas de esclerosis cutánea difusa grave, que a menudo progresa hasta afectar a los órganos internos **(esclerosis sistémica cutánea difusa)** y ocasionalmente tiene una evolución fulminante **(esclerosis sistémica fulminante).** La esclerosis sistémica es la tercera enfermedad autoinmunitaria sistémica más común (después de la artritis reumatoide y el lupus sistémico eritematoso) y es de 3 a 8 veces más frecuente en las mujeres, con una mayor ocurrencia de los 40 a los 50 años. Aunque la esclerosis sistémica no es hereditaria, se acepta que la predisposición genética desempeña un papel importante en su desarrollo. Se han descrito grupos familiares, y existe una asociación entre HLA-DQB1 y los autoanticuerpos característicos.

### Los pacientes con escleroderma muestran anomalías de los sistemas inmunitarios humoral y celular

Hay un número normal de linfocitos B circulantes, pero la hipergammaglobulinemia y la crioglobulinemia sugieren que pueden ser hiperactivos. La presencia de anticuerpos específicos

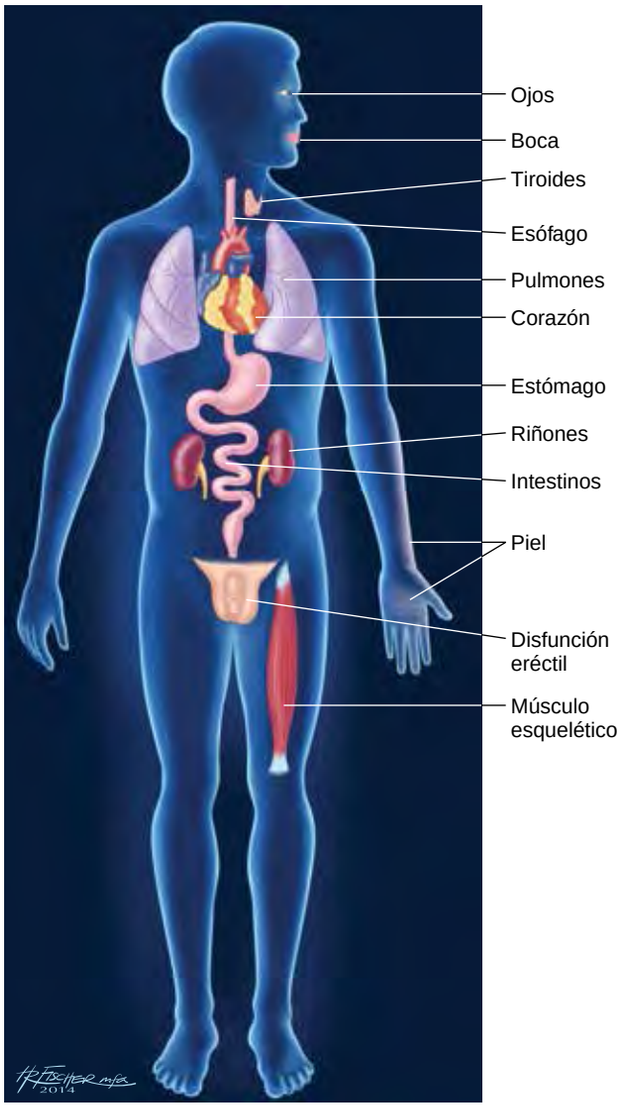



**FIGURA 11-17. Compromiso orgánico en la esclerosis sistémica.**

es una de las manifestaciones más habituales de la esclerosis sistémica, y se observa en más del 90% de los pacientes. Los ANA son habituales, pero por lo general en títulos más bajos que en el LES. Los anticuerpos que suelen encontrarse incluyen a los autoanticuerpos nucleolares (principalmente contra la ARN polimerasa). Los anticuerpos contra Scl-70, una proteína nuclear topoisomerasa no histona, se encuentran en el 30-40% de los pacientes con una forma difusa de esclerosis sistémica. Los anticuerpos anticentrómeros se asocian con la variante CREST (v. más adelante). El autoanticuerpo Scl-70 es el más habitual y específico para escleroderma difuso y está presente en el 60% de los pacientes. No hay una correlación entre el título de ANA y la gravedad de la enfermedad. El factor reumatoide suele estar presente, así como los autoanticuerpos contra otros tejidos, como el músculo liso, la tiroides y las glándulas salivales. También se han descrito anticuerpos contra el colágeno de tipo I y IV.

Aunque los autoanticuerpos son habituales en la esclerosis sistémica, no causan manifestaciones clínicas en la enfermedad. Sin embargo, debido a su alta frecuencia y a su especificidad para ciertos subtipos clínicos de la enfermedad, su presencia es

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 500 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



muy útil para establecer el diagnóstico y para predecir un posible patrón de afección orgánica, gravedad y progresión de la esclerosis sistémica.

Las alteraciones inmunitarias celulares también se observan en pacientes con esclerosis sistémica progresiva. En la enfermedad activa se presenta la disminución de los linfocitos T $CD8^+$ supresores circulantes, la evidencia de la activación de los linfocitos T, las alteraciones en las funciones mediadas por IL-1 y el aumento de IL-2 y el receptor soluble de IL-2. También se han descrito el aumento de los niveles de IL-4 e IL-6. Los tejidos muestran inflamación mononuclear activa, que precede al desarrollo de la vasculopatía y fibrosis características de esta enfermedad. Los infiltrados contienen un mayor número de $CD4^+$ y linfocitos T-γδ (que se adhieren a los fibroblastos), así como macrófagos. Los mastocitos (desgranulados) también están presentes en la piel de los pacientes con escleroderma. La incidencia de otros trastornos autoinmunitarios, como tiroiditis y cirrosis biliar primaria, es elevada.

**FISIOPATOLOGÍA:** la patogenia de la esclerosis sistémica es extremadamente compleja y los mecanismos precisos involucrados no se comprenden por completo. Las manifestaciones clínicas y patológicas de esta enfermedad son el resultado de tres procesos distintos: *1)* lesiones vasculares fibroproliferativas de las arterias pequeñas y las arteriolas; *2)* el depósito excesivo, y a menudo progresivo, de colágeno y otras macromoléculas de matriz extracelular en la piel y en varios órganos internos, y *3)* las alteraciones de la inmunidad humoral y celular. Las alteraciones inmunológicas comprenden las anomalías de la inmunidad innata, la infiltración hística con macrófagos y linfocitos T y B, la producción de numerosos anticuerpos específicos de la enfermedad y la regulación inadecuada de la producción de citocina, quimiocina y factor de crecimiento. No está claro cuál de estos procesos tiene importancia fundamental o cómo se relacionan temporalmente durante el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

Factores etiológicos desconocidos desencadenan una secuencia de eventos patogénicos iniciados por un huésped con receptividad genética. Estos causan daño microvascular, caracterizado por anomalías estructurales y funcionales de las células endoteliales. Las anomalías de estas células pueden causar: *1)* el aumento de la producción y la liberación de muchos mediadores potentes que incluyen a las citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento polipeptídicos y muchas otras sustancias como prostaglandinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y actividades trombogénicas y procoagulantes, o *2)* la reducción de componentes importantes como la prostaciclina y el óxido nítrico. La disfunción de la célula endotelial permite que la atracción mediada por quimiocina y citocinas de células inflamatorias y precursores de fibroblastos del flujo sanguíneo y la médula ósea. Estas células migran hacia los tejidos subyacentes para establecer procesos de inflamación crónica con la participación de macrófagos y linfocitos T y B.

Estas células producen y secretan citocinas adicionales y factores de crecimiento. Como resultado, los fibroblastos residentes, las células epiteliales, las células endoteliales y los pericitos se activan y experimentan una conversión fenotípica a miofibroblastos (fig. 11-18). Esta secuencia de eventos causa una vasculopatía fibroproliferativa grave y a menudo progresiva, rarefacción de los vasos y acumulación exagerada y diseminada de tejido fibrótico, el sello distintivo del proceso fibrótico característico de la enfermedad.

## La disfunción vascular es una de las primeras manifestaciones de esclerosis sistémica

Esto va precedido del fenómeno de Raynaud. Esta afectación circulatoria episódica de las extremidades distales, particularmente en las manos, a menudo causada por la exposición al frío, se acompaña de alteraciones microvasculares del lecho ungular capilar que suele anteceder a cualquier evidencia clínica de fibrosis hística.

Se desconocen los episodios iniciales responsables del daño celular vascular y endotelial y la activación subsecuente. Se han propuesto numerosos factores etiológicos putativos, incluyendo los patógenos virales vasculotrópicos, los anticuerpos celulares antiendoteliales, los productos celulares de las células

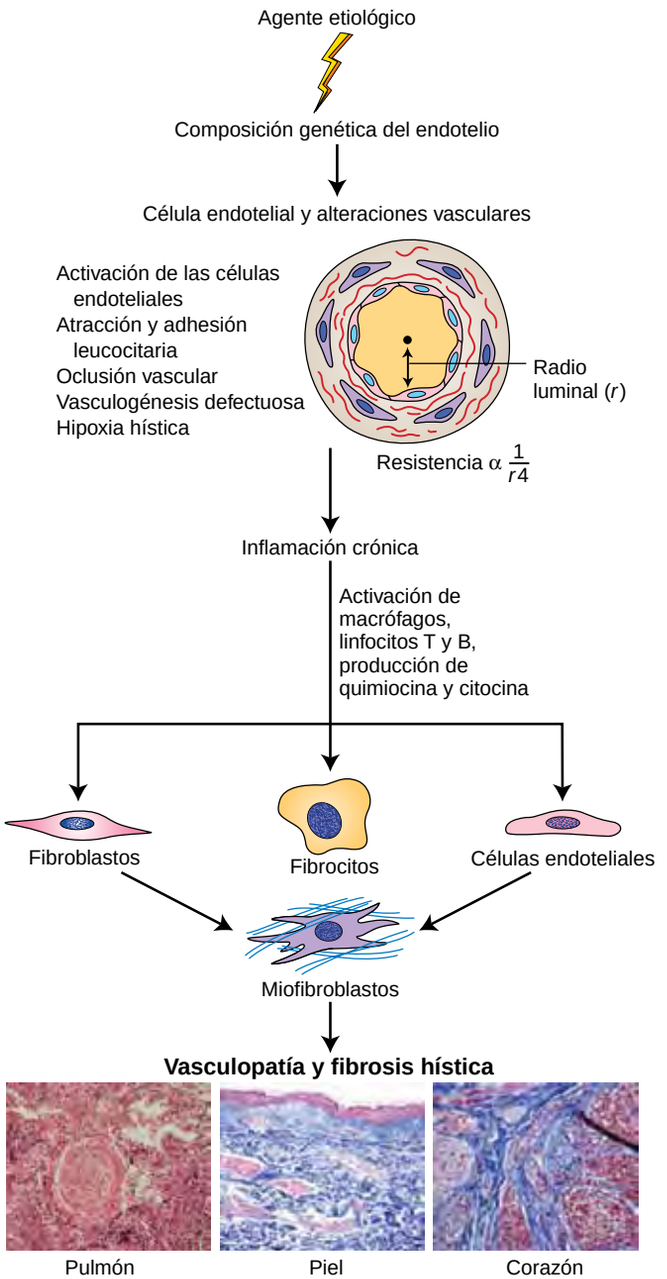



**FIGURA 11-18. Participación de las células endoteliales y alteración vascular en la patogenia de la esclerosis sistémica.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 501 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



inflamatorias o las ROS producidas durante los episodios de isquemia/reperfusión. La activación de las células endoteliales induce a la expresión de quimocina y moléculas de adhesión celular, causa la migración celular transendotelial y provoca la acumulación perivascular de células inmunitarias/inflamatorias. Estas últimas son linfocitos T y B, además de varias poblaciones de macrófagos. Estos producen y secretan diversas citocinas y/o factores de crecimiento, que incluyen al factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y otros mediadores profibróticos como la endotelina 1, que estimulan la proliferación de células del músculo liso, la acumulación importante de tejido fibrótico subendotelial y el inicio de la agregación plaquetaria. También activan la trombosis intravascular, que con el tiempo causa oclusión microvascular. Los efectos de la disfunción vascular en pacientes con esclerosis sistémica son más drásticos cuando afectan a las arteriolas pulmonares y renales, causando una crisis renal e hipertensión pulmonar, respectivamente.

## Los miofibroblastos son las células efectoras en la fibrosis hística de la esclerosis sistémica

El proceso fibrótico es la característica más destacada de la esclerosis sistémica y causa la mayoría de sus manifestaciones clínicas (fig. 11-17). Este importante componente está causado por la acumulación de miofibroblastos en la piel y otros tejidos afectados, derivados de varias fuentes: la proliferación y activación de fibroblastos hísticos o fibroblastos perivasculares y de la capa adventicia vascular; el reclutamiento de las células precursoras de fibroblastos de la médula ósea causado por quimiocinas, la transdiferenciación de células epiteliales a miofibroblastos a través de la transición epitelio-mesénquima (v. cap. 5), y otras transiciones celulares donde las células endoteliales adquieren fenotipos mesenquimatosos.

El incremento de la población de miofibroblastos produce más colágenos fibrilares tipo I y III y expresa actina α del músculo liso. También produce menos enzimas que degradan la matriz extracelular (MEC). La acumulación de miofibroblastos en los tejidos afectados y la persistencia sin control del aumento de sus funciones biosintéticas son determinantes cruciales de la magnitud y la velocidad de progresión del proceso fibrótico en la esclerosis sistémica y de su curso clínico, respuesta al tratamiento, pronóstico y mortalidad.

### Papel del TGF-β

Un factor de crecimiento que tiene un papel crucial en la fibrosis que acompaña a la esclerosis sistémica es TGF-β (fig. 11-19). También disminuye la producción de metaloproteinasas que degradan el colágeno que simultáneamente regulan de forma positiva la producción de inhibidores de proteasa, que impiden la descomposición de la MEC. En la figura 11-19 se representan en un esquema las vías involucradas en la activación de los genes de colágeno después de la unión de TGF-β a los receptores de superficie de las células diana.

El factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF) también tiene un papel clave en la fibrosis hística asociada a la esclerosis sistémica. El TGF-β estimula de forma importante la síntesis de CTGF en los fibroblastos, las células del músculo liso vascular y las células endoteliales. Este magnifica el fenotipo fibrótico y también promueve su propia producción a través de un circuito de retroalimentación autocrina. Se mantiene así un ciclo continuo y prolongado de fibrosis excesiva.

**PATOLOGÍA:** al principio, la piel esclerodérmica muestra edema y luego induración. La piel engrosada muestra un notable aumento de las fibras de colágeno en la dermis reticular; adelgazamiento de la epidermis con pérdida de las papilas epiteliales; atrofia de los apéndices

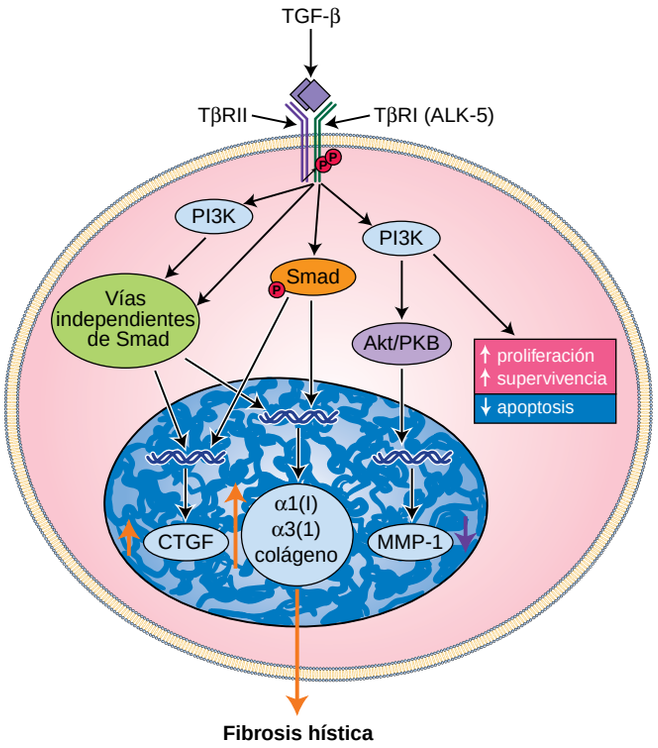



**FIGURA 11-19. Participación del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) en la esclerosis sistémica.** TGF-β estimula las vías fibrogénicas y además inhibe la producción de enzimas que degradan el colágeno. Las vías de señalización que son independientes y que comprenden a los Smad pueden estar involucradas en la mediación de estos efectos. CTGF, factor de crecimiento del tejido conjuntivo; MMP-1, metaloproteinasa de matriz 1; PI3K, fosfoinositol-3-cinasa.

dérmicos (fig. 11-20 A); hialinización y obliteración de las arteriolas, e infiltrados mononucleares variables, principalmente de linfocitos T. La etapa de induración puede progresar hacia atrofia o revertir a la normalidad. El aumento del depósito de colágeno también puede presentarse en la membrana sinovial, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el corazón y los riñones.

Las lesiones en las arterias, arteriolas y capilares son típicas y, en algunos casos, pueden ser el primer dato patológico demostrable. El edema subíntimo inicial con depósito de fibrina es seguido por el engrosamiento y fibrosis de la pared de los vasos y el desdoblamiento y deshilachado de la lámina elástica interna. Los vasos afectados pueden llegar a ser muy estrechos o estar ocluidos por trombos.

Los riñones, afectados en más de la mitad de los pacientes, muestran cambios vasculares importantes, a menudo con hemorragia focal e infartos corticales (v. cap. 22). Las arterias interlobulares y las arteriolas aferentes suelen ser los vasos más gravemente afectados. El engrosamiento fibromuscular temprano de la subíntima causa estrechamiento luminal, seguido de fibrosis (fig. 11-20 B). La necrosis fibrinoide se observa habitualmente en las arteriolas aferentes. Las alteraciones glomerulares son inespecíficas, y los cambios focales varían desde la necrosis, que se extiende desde las arteriolas aferentes hasta la fibrosis. Al inicio de la enfermedad, hay un depósito difuso de inmunoglobulina, complemento y fibrina en los vasos afectados, probablemente por el aumento de la permeabilidad vascular.

El aumento de la reactividad vascular pulmonar («fenómeno de Raynaud pulmonar») y, posteriormente, la hipertensión y la fibrosis intersticial difusa son las anomalías pulmonares

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 502 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



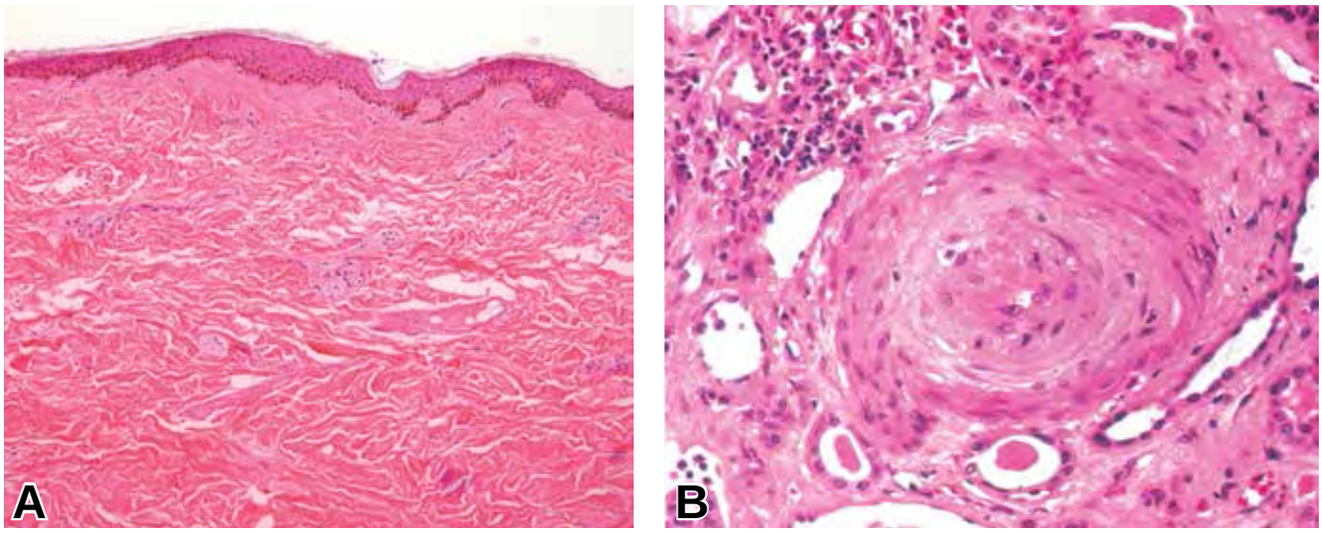



**FIGURA 11-20. Apariencia histológica de la esclerosis sistémica. A.** La fibrosis dérmica es característica del escleroderma. La acumulación de colágeno denso tiene lugar entre la epidermis. Considérese la ausencia de apéndices dérmicos. **B.** El escleroderma que afecta al riñón se manifiesta por la afección vascular. Aquí, la arteria interlobular muestra un estrechamiento luminal importante debido al engrosamiento pronunciado de la capa íntima.



principales. La enfermedad pulmonar puede progresar a una fibrosis en etapa terminal, conocida comúnmente como *pulmón en panal de abejas* (v. cap. 18).

La mayoría de los pacientes con escleroderma tiene fibrosis miocárdica en parches, y en aproximadamente un cuarto de los casos, más de un 10% del miocardio está afectado. Estas lesiones están causadas por la necrosis miocárdica focal, que puede reflejar isquemia focal secundaria a la reactividad similar al Raynaud de la microvasculatura cardíaca.

La esclerosis sistémica progresiva también puede afectar a cualquier porción del tracto gastrointestinal. La disfunción esofágica es la complicación gastrointestinal más frecuente y problemática. En la parte inferior del esófago se observan atrofia y la sustitución del músculo liso por fibrosis. El intestino delgado a menudo muestra una fibrosis en parches en las capas musculares.

**HALLAZGOS CLÍNICOS:** las características clínicas más evidentes y casi universales de la esclerosis sistémica están relacionadas con el engrosamiento progresivo y la fibrosis de la piel. El escleroderma se manifiesta como dos síndromes clínicos distintos, una forma generalizada o difusa **(sistémica progresiva)** y una **variante limitada.** La esclerosis sistémica progresiva (escleroderma difuso) se caracteriza por una enfermedad grave y progresiva de la piel y el inicio temprano de todas o la mayoría de las anomalías asociadas en los órganos viscerales. Los síntomas generalmente inician con el fenómeno de Raynaud, es decir, por episodios intermitentes de isquemia en los dedos, determinados por cambios de color en tres fases, parestesias y dolor. El fenómeno de Raynaud está acompañado o seguido de edema de los dedos y de las manos, engrosamiento y endurecimiento de la piel, poliartralgia y afección de los órganos internos específicos. La piel afectada está tensa, indurada y se une firmemente al tejido subcutáneo. La piel sobre las manos y la cara es la que está afectada con mayor frecuencia, y conforme la enfermedad progresa los cambios escleróticos pueden afectar a todo el cuerpo.

El paciente típico con escleroderma generalizado muestra una «facies de piedra» debido al engrosamiento de la piel facial y la restricción de la movilidad de la boca. La progresión de las lesiones vasculares en los dedos causa ulceración isquémica de las yemas, con el acortamiento subsecuente y la atrofia de los dedos. Muchos pacientes sufren de tendinitis dolorosa y dolor articular.

*AFECCIÓN A OTROS ÓRGANOS.* Los síntomas musculoesqueléticos a menudo son la primera manifestación de la enfermedad. La gravedad varía desde poliartralgias leves hasta artralgias más graves, aunque la sinovitis y la artritis franca son raras. En etapas más avanzadas, el engrosamiento y la fibrosis de los tejidos periarticulares causan graves contracturas en las articulaciones de flexión y resorción de las falanges distales, también conocida como **acroosteólisis.** La infiltración muscular con tejido fibrótico puede causar una miopatía inflamatoria o una forma más indolente no inflamatoria.

El tracto gastrointestinal es el sistema orgánico interno más frecuentemente afectado. La afección esofágica es casi universal, con síntomas de reflujo gastroesofágico, acidez y disfagia por la motilidad disfuncional del esfínter esofágico. En los casos graves puede presentarse la estenosis. La alteración del vaciamiento gástrico y de la peristalsis del intestino delgado puede causar distensión, entumecimiento, náusea y dolor. El sobrecrecimiento bacteriano puede causar malabsorción secundaria y diarrea.

La afección pulmonar con frecuencia causa discapacidad respiratoria grave y es la causa más habitual de muerte. Los pacientes desarrollan taquipnea con deterioro progresivo y disnea de esfuerzo, secundarias a la fibrosis pulmonar y/o hipertensión pulmonar. La primera suele desarrollarse al inicio de la enfermedad, mientras que la hipertensión pulmonar es más comúnmente una complicación tardía.

La afección cardíaca no es infrecuente y puede manifestarse como dolor torácico, arritmias y defectos de la conducción. La cardiomiopatía infiltrante puede causar insuficiencia ventricular izquierda o biventricular. El *cor pulmonale* puede desarrollarse en pacientes con hipertensión pulmonar.

La «crisis renal esclerodérmica», como se conoce a las crisis renales, suele iniciarse de manera abrupta, con hipertensión maligna e insuficiencia renal rápidamente progresiva. A menudo viene precedida de dolor de cabeza grave, retinopatía hipertensiva, convulsiones y otros síntomas del sistema nervioso central, y/o isquemia miocárdica, infarto o insuficiencia ventricular izquierda. El tratamiento agresivo oportuno por lo general puede revertir este proceso, que de otra forma casi siempre es mortal o puede causar insuficiencia renal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 503 11/10/16 13:58

booksmedicos.org



Las anomalías tiroideas funcionales que comprenden niveles elevados de autoanticuerpos antitiroideos e hipotiroidismo clínico y subclínico son habituales. La impotencia causada por disfunción eréctil puede ser una característica temprana de esclerosis sistémica, y muchos pacientes con esclerosis sistémica acaban desarrollando algún grado de disfunción eréctil. Los pacientes pueden desarrollar síndrome seco (queratoconjuntivitis seca y xerostomía) causado por fibrosis e infiltración linfocítica en las glándulas salivales y lagrimales.

*CREST*. En muchos casos, la afección cutánea está confinada a los dedos, al dorso de las manos y plantas de los pies (acroesclerosis), y la progresión del proceso esclerótico es relativamente lento. Esta forma de enfermedad, previamente conocida como *síndrome de CREST* (acrónimo de calcinosis, fenómeno de Raynaud de larga data, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), ahora se conoce como *esclerosis sistémica limitada* para diferenciar esta presentación clínica de una forma más grave con afección cutánea extensa. Esta última forma se conoce como *esclerosis difusa sistémica.* Otras manifestaciones cutáneas comprenden las ulceraciones cutáneas, habitualmente localizadas en las yemas de los dedos o en los nudillos, y cambios pigmentarios peculiares con hiper o hipopigmentación. La calcinosis se encuentra más habitualmente en la yema de los dedos y en los tejidos periarticulares. Muchos pacientes con CREST tienen anticuerpos circulantes anticentrómero.

## ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Como lo sugiere el nombre, los pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD, *mixed connective tissue disease*) muestran características de diferentes enfermedades colágeno-vasculares incluyendo el LES, escleroderma y polimiositis. La incidencia exacta de la MCTD es incierta. El 80-90% de los pacientes son mujeres y la mayoría son adultas (la edad promedio es de 37 años). Los hallazgos característicos de LES incluyen eritema, fenómeno de Raynaud, artralgias y artritis. Las características del escleroderma incluyen hinchazón de manos, hipomotilidad esofágica y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos pacientes también desarrollan síntomas sugestivos de artritis reumatoide. Se ha informado de que los pacientes con MCTD responden bien al tratamiento con corticoesteroides, aunque algunos estudios han desafiado esta afirmación.

La patogenia de MCTD es poco conocida. Los pacientes a menudo muestran evidencia de activación de los linfocitos B con hipergammaglobulinemia y factor reumatoide. Los ANA están presentes pero, a diferencia del LES, no suelen unirse al ADN de doble cadena. Los ANA más distintivos están dirigidos contra un antígeno nuclear extraíble. En particular, los pacientes con MCTD tienen títulos elevados de anticuerpos contra la ribonucleoproteína rica en uridina (anti-U1-RNP), en ausencia de otros antígenos nucleares extraíbles, incluyendo PM-1 y Jo-1. La mayoría de los criterios diagnósticos de MCTD incluyen títulos elevados de ANA anti-U1-RNP como una condición *sine qua non*. Los anticuerpos anti-RNP pueden ser detectados en el LES, pero en niveles mucho más bajos que en la MCTD.

La causa de los títulos elevados de anticuerpo anti-U1-RNP no está clara. Sin embargo, hay una asociación con los genotipos HLA-DR4 y HLA-DR2, lo que sugiere la participación de los linfocitos T en la producción de autoanticuerpos. No hay una evidencia directa de que estos anticuerpos participen en el desarrollo de cualquiera de las lesiones características de MCTD.

Hay controversia sobre si la MCTD es una enfermedad en sí misma o es una colección heterogénea de pacientes con presentaciones atípicas de LES, escleroderma o polimiositis. Por ejemplo, en algunos pacientes, la MCTD parece evolucionar hacia un escleroderma típico; otros pacientes desarrollan enfermedad renal similar a la que se observa en el LES, y otros desarrollan características de la artritis reumatoide. Por lo tanto, la MCD puede ser una etapa intermedia en la progresión hacia otra enfermedad autoinmunitaria reconocida. Los pacientes cuya enfermedad sigue siendo indiferenciada pueden constituir un subconjunto distinto. Por lo tanto, no está claro si la MCTD es una entidad distinta o simplemente una superposición de hallazgos en pacientes con otros tipos de enfermedad colágeno-vascular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH011.indd 504 11/10/16 13:58

booksmedicos.org

12

# Sepsis

Kendra Iskander ■ David S. Strayer ■ Daniel Remick

**Definiciones**
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
**Desencadenantes de la sepsis**
Infección
Edad, debilidad, estado inmunitario y función orgánica
Diversos organismos como desencadenantes
Mediadores antiinflamatorios
Equilibrio a favor y en contra de las actividades antiinflamatorias
Circulación y coagulación anómalas
**Respuestas fisiológicas a la SIRS/sepsis**

## DEFINICIONES

### El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es una reacción del cuerpo a una amplia variedad de agresiones

Las agresiones que provocan las reacciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) incluyen, pero no se limitan a, los traumatismos, la isquemia, la inflamación y la infección. Múltiples agresiones pueden contribuir de manera simultánea al desarrollo de SIRS. Por lo tanto, los estímulos desencadenantes para el desarrollo de SIRS no tienen que ser específicos y pueden ser combinaciones de múltiples procesos que actúan en conjunto para iniciar los mecanismos de protección para la propia defensa humana. El American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definieron los términos «SIRS», «sepsis», «sepsis severa», «shock séptico» y «síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS)» en 1992 para estandarizar la clasificación de la respuesta humana a la infección. La relación entre las condiciones se representa en la figura 12-1. La definición de SIRS requiere que dos o más hallazgos anómalos descritos en la tabla 12-1 estén presentes.

Si estos criterios se cumplen, y si se documenta la infección en el paciente, la **sepsis** es el diagnóstico apropiado. Esta representa la reacción inflamatoria sistémica del organismo contra una infección documentada o sospechada. La incapacidad del paciente para erradicar los patógenos puede hacer que se propaguen por vía sistémica y dañen los tejidos normales y los sistemas orgánicos distantes a la lesión original.

La sepsis puede progresar a sepsis grave con las características clínicas de la hipoperfusión que comprenden acidosis láctica, oliguria o cambios agudos en el estado mental. Si se presenta hipotensión con anomalías de la perfusión a pesar de la reposición adecuada de líquidos, entonces se desarrollará el shock séptico a lo largo del continuo empeoramiento de la gravedad de la sepsis. En un estudio de 3500 pacientes sépticos, la mortalidad varió del 25% en la sepsis, al 40% en la sepsis grave y al 60% en el shock séptico. El MODS se define como una disfunción orgánica progresiva en pacientes gravemente enfermos con desregulación fisiológica que produce una homeostasis alterada. La mortalidad se relaciona fuertemente con la disfunción orgánica, de modo que cuantos más órganos fallen, mayor será la mortalidad. Si cinco órganos fallan, la mortalidad puede exceder el 80%.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la incidencia de la sepsis está aumentando a pesar de los avances del tratamiento del cuidado intensivo y la utilización significativa de los recursos asignados para la atención de los pacientes sépticos. Las hospitalizaciones por sepsis en EE.UU. han llegado a más del doble, hasta más de 725 000 en un período de 8 años. Actualmente hay más de 200 000 muertes por sepsis al año. La sepsis es la causa principal de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos no coronarios (UCI) y la onceava causa más habitual de muerte en EE.UU. Afecta a unos 20 millones de personas en el mundo, y se espera que su incidencia se eleve debido a una constelación de factores. Estos incluyen el aumento de la resistencia antimicrobiana a los tratamientos disponibles, el envejecimiento de la población, el uso frecuente de medicamentos inmunosupresores, las enfermedades infecciosas como el VIH/SIDA que comprometen el sistema inmunitario y la mayor

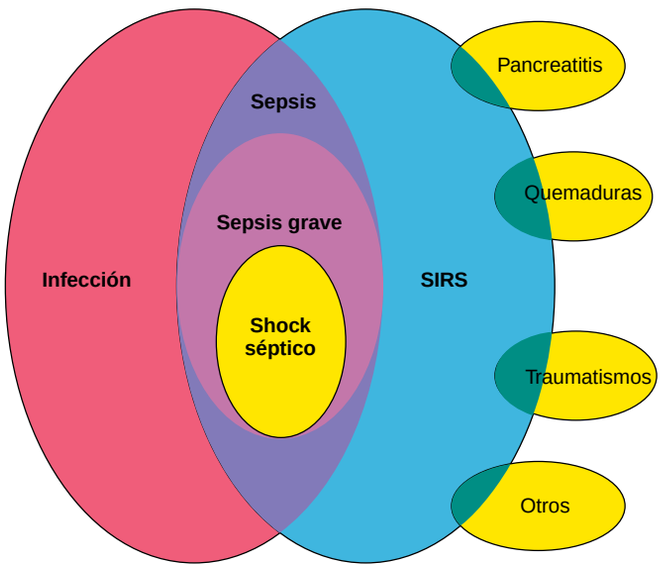



**FIGURA 12-1. Diagrama de Venn que muestra la relación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico.** Reproducido de Bone, et al., *Chest,* 1992; 101(6);1644-1655.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 505 11/10/16 13:59

booksmedicos.org



**TABLA 12-1**
**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SIRS, SEPSIS, SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO**

| |
|---|
| **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)** (dos o más de las siguientes anomalías) |
| Temperatura > 38,5 °C o < 35 °C |
| Frecuencia cardíaca > 90 lpm |
| Frecuencia respiratoria > 20 resp/min o $PaCO_2$ < 32 mm Hg |
| Recuento de leucocitos > 12 000 cél./$mm^3$ o < 4 000 cél./$mm^3$ o > 10 % bandas |
| **Sepsis** |
| SIRS con una infección documentada o probable |
| **Sepsis grave** |
| Sepsis con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión |
| **Shock séptico** |
| Hipotensión provocada por la sepsis (presión sistólica < 90 mm Hg o una disminución ≥ 40 mm Hg de la basal) a pesar de una reanimación hídrica adecuada con perfusión inadecuada |
| **Síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS)** |
| Desregulación fisiológica en un paciente gravemente enfermo en el que la alteración de la homeostasis se manifiesta como disfunción orgánica |

disponibilidad de las tecnologías e intervenciones para la atención de la salud.

Aunque ha habido una reducción global en la proporción de muertes por sepsis, el número total de muertes por sepsis es mayor que en el pasado, pues más individuos están afectados. Los estudios de supervivencia en la sepsis generalmente monitorizan a los pacientes durante 28 días. Esto se contrapone con, por ejemplo, la mayoría de los estudios sobre el cáncer, que evalúan la supervivencia a 5 años. Dicha yuxtaposición enfatiza la naturaleza sumamente dañina y peligrosa para la vida en la sepsis. Un paciente hospitalizado con sepsis grave tiene un mayor riesgo de muerte que uno ingresado por infarto agudo de miocardio o enfermedad cerebrovascular. Aún continúan los avances en la atención de apoyo en la sepsis para reducir las muertes tempranas, pero los supervivientes iniciales de la sepsis a menudo sufren de déficit funcional y una menor calidad de vida, además de estar en riesgo de una mayor mortalidad a largo plazo.

La sepsis grave ocurre con mayor frecuencia en niños menores de 1 año y en pacientes mayores 65 años. En este contexto, los ancianos representan sólo el 12 % de la población de EE.UU., pero constituyen más del 65 % de los casos de sepsis. La edad avanzada es un predictor independiente de la mortalidad en la sepsis. En comparación con las personas más jóvenes, es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan comorbilidades médicas y una mortalidad más temprana durante la hospitalización por sepsis. Las comorbilidades más habituales que por lo general se observan en los pacientes sépticos son la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer, la enfermedad renal en etapa terminal, el VIH/SIDA y la cirrosis. Los supervivientes de la sepsis mayores de 65 años a menudo necesitan una atención considerable y/o rehabilitación después del alta hospitalaria. Debido a que la edad promedio de la población de EE.UU. está aumentando, se cree que la incidencia de la sepsis también lo hará.

## DESENCADENANTES DE LA SEPSIS

### La infección de cualquier parte del cuerpo puede causar sepsis

El sitio más habitual de infección relacionado con la sepsis es el pulmón. Más del 40 % de los pacientes sépticos tienen una infección de origen respiratorio, como la neumonía. La figura 12-2 muestra la histopatología típica de la neumonía bacteriana. Las infecciones abdominales son la segunda causa más frecuente de sepsis. Estas se producen en muchas circunstancias, incluyendo la apendicitis perforada, las lesiones penetrantes en el intestino y las filtraciones en las anastomosis posquirúrgicas.

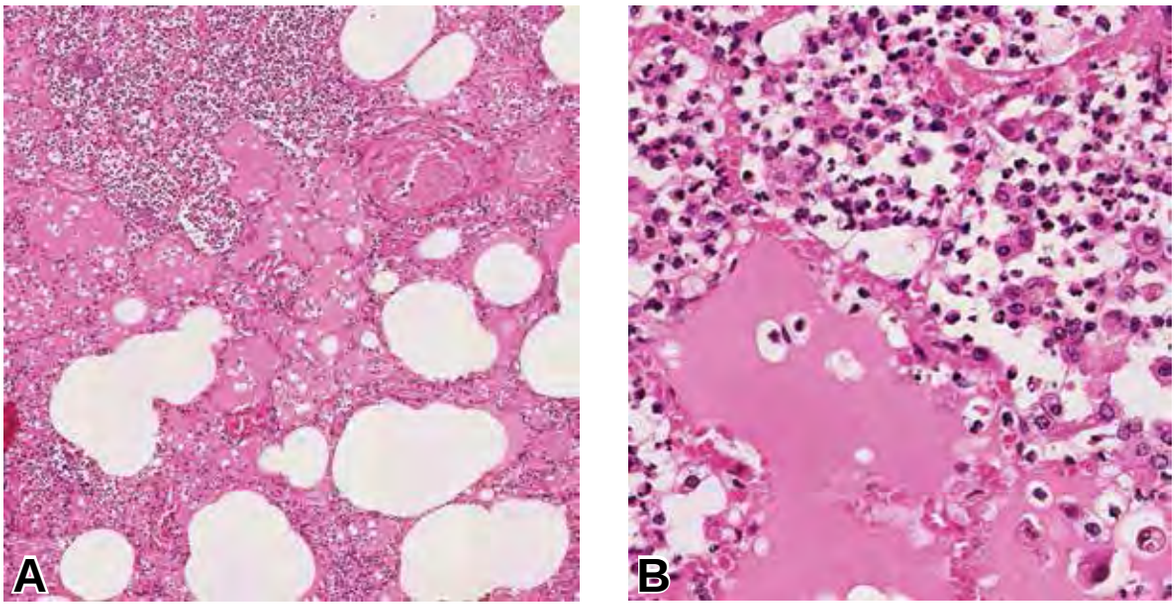



**FIGURA 12-2. Histopatología de la neumonía bacteriana. A.** Algunos espacios aéreos alveolares están llenos de líquido rico en proteínas teñido de rosa. Una gran cantidad de neutrófilos también han infiltrado el espacio alveolar. Los espacios blancos muestran alvéolos en los que aún hubo intercambio de aire mediante la ventilación. **B.** Mayor aumento, muestra líquido intraalveolar y muchos neutrófilos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 506 11/10/16 13:59

booksmedicos.org



Las infecciones del tracto urinario son el tercer punto de partida más habitual de sepsis. Otras causas adicionales de sepsis pueden atribuirse a las infecciones de tejidos blandos, la bacteriemia primaria, la meningitis, la encefalitis, la endocarditis y otras. Las infecciones que precipitan la sepsis pueden ser adquiridas en la comunidad o durante el curso de una hospitalización (p. ej., las infecciones nosocomiales). Los pacientes que desarrollan sepsis por infecciones nosocomiales tienen una mayor tasa de mortalidad que aquellos con infecciones por patógenos adquiridos en la comunidad.

## La edad, la debilidad, el estado inmunitario y la función orgánica ayudan a determinar el riesgo de sepsis

La sepsis ocurre con mayor frecuencia en las personas que están en los extremos de la vida: los ancianos y los niños muy pequeños. Los hombres son más propensos a desarrollar sepsis que las mujeres y los de raza negra son más susceptibles que los de raza blanca. Las personas con enfermedades crónicas, especialmente si sus sistemas inmunitarios están comprometidos, están particularmente en riesgo. El SIDA, la inmunosupresión iatrogénica (p. ej., después de la quimioterapia), la insuficiencia respiratoria o circulatoria de larga duración, entre otras, predisponen a los pacientes a la sepsis.

Otros contribuyentes menos comprendidos se relacionan con deficiencias específicas en los órganos o los sistemas orgánicos y con la participación de factores individuales genéticos, epigenéticos o ambientales. Muchos contribuyentes participan en la fisiopatología de la sepsis, incluyendo los mediadores inflamatorios, la coagulación y los sistemas de complemento, y así sucesivamente (v. más adelante), y la variabilidad entre personas en estos sistemas sin duda afecta a la susceptibilidad para desarrollar sepsis en formas que aún no se han cuantificado.

## Las infecciones con muchos organismos y tipos de organismos diferentes pueden precipitar la sepsis

Las infecciones con diversos tipos de patógenos pueden causar sepsis, dependiendo de la respuesta del huésped a la agresión infecciosa. La naturaleza de los organismos infecciosos que precipitan la sepsis ha cambiando con el tiempo. Las bacterias grampositivas ahora son responsables de más casos que las gramnegativas. En el 85% de los casos, una sola especie bacteriana es responsable, mientras que el resto se deben a infecciones bacterianas polimicrobianas o infecciones por hongos, anaerobios, virus o parásitos. La incidencia de la sepsis fúngica ha aumentado considerablemente en los últimos años, pero los hongos todavía causan sólo un 5-10% de todos los casos.

La bacteriemia (es decir, la infección microbiana del torrente sanguíneo) puede presentarse durante la sepsis, pero no es un componente esencial, porque las infecciones locales pueden causar daño en los tejidos distantes y disfunción orgánica. Los cultivos sanguíneos son positivos solamente en el 20-40% de los pacientes con sepsis grave y en el 40-70% de los que cursan con shock séptico. La sospecha clínica de sepsis debe seguir siendo alta, sobre todo si se intuye una infección aunque no se detecte y, posteriormente, debe iniciarse el tratamiento empírico.

**FISIOPATOLOGÍA:** la sepsis es parte de una reacción sistémica exagerada que inicia con las respuestas inflamatorias contra la infección (v. caps. 2 y 4). Estas respuestas reflejan el reconocimiento del huésped de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) que están presentes en los microorganismos invasores. Los PAMP son detectados mediante receptores de reconocimiento de un patrón (PRR, *pattern response receptors*), como los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores de lectina de tipo C (CLR) en las células dendríticas (fig. 12-3). Por ejemplo, las células del sistema inmunitario innato unen el peptidoglucano de las bacterias grampositivas a TLR2 y el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas a TLR4, además de otros componentes fúngicos, virales y parasíticos.

La endocitosis de estos patógenos activa los receptores intracelulares principales de diferentes tipos. El receptor transmembrana TLR se une a estos mediadores y también activa el receptor nuclear κB (NFκB) en los monocitos y estimula la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor* α) y la interleucina 6 (IL-6), las quimiocinas como IL-8 y la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1, *intracellular adhesion molecule 1*), y el óxido nítrico (NO, v. cap. 1).

De forma simultánea, las vías antiinflamatorias se activan (v. más adelante), las cuales son importantes como mediadores de los efectos posteriores o secundarios de la sepsis. La interacción del patógeno activador con las células de la inmunidad innata ayuda a determinar si las fuerzas a favor o en contra de la inflamación predominan. Los factores adicionales que participan en la decisión en cuanto al resultado incluyen las influencias descritas antes. La sincronización del resultado y de las diversas vías intra y extracelulares activadas pende de un hilo (fig. 12-4). El acto inicial puede favorecer una situación proinflamatoria (fig. 12-5).

Sin embargo, la secuencia inicial solamente es el comienzo. La necrosis hística libera a las moléculas del patrón molecular asociado al daño (DAMP, *damage-associated molecular pattern molecules*, o alarminas; v. caps. 2 y 4).

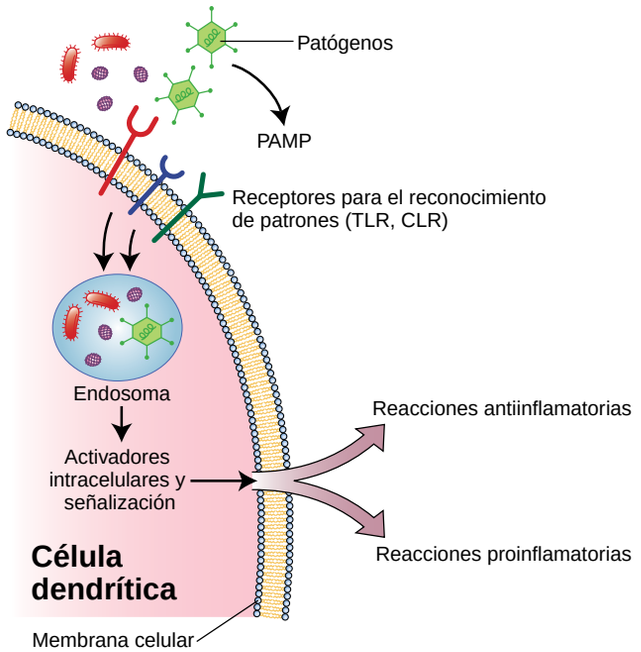



**FIGURA 12-3. Mecanismos que activan a los mediadores solubles en la sepsis.** Las moléculas que contienen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) son reconocidas por receptores para el reconocimiento de un patrón (sobre todo receptores tipo Toll [TLR] y receptores de lecitina de tipo C [CLR]) en las células del sistema inmunitario innato, principalmente las células dendríticas. Entre otras cosas, estas interacciones causan la endocitosis de los patógenos, que a su vez está seguida por la activación de los sistemas de respuesta intracelular. En consecuencia, las células dendríticas secretan una gran cantidad de sustancias a favor y en contra de la inflamación.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 507 11/10/16 13:59

booksmedicos.org



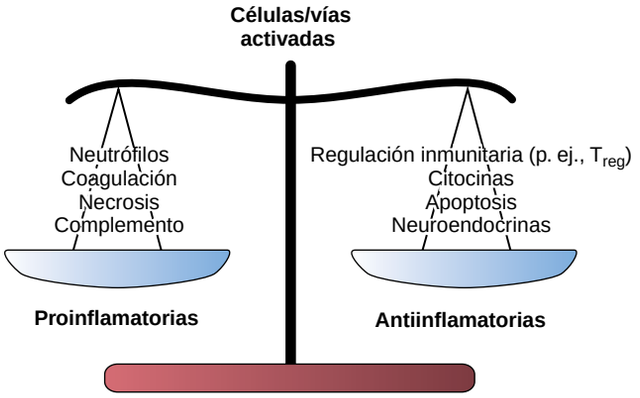



**FIGURA 12-4. El equilibrio entre los mediadores a favor y en contra de la inflamación que participan en la sepsis.**

Las DAMP son reconocidas por los receptores para el reconocimiento de un patrón en las células del sistema inmunitario innato. En cambio, la interacción entre las DAMP y los PRR hace que estas células produzcan más mediadores proinflamatorios. Por razones que aún se desconocen, y que probablemente reflejan la interacción del huésped y los factores ambientales, este proceso de estimulación a favor de la inflamación se descontrola y el cuerpo es invadido por factores que inducen a la inflamación, la potencian y la mantienen, causando una inflamación descontrolada.

Los neutrófilos son reclutados al sitio de la lesión y liberan mediadores que causan los signos característicos de inflamación local, como el edema rico en proteínas por filtración microvascular, además de eritema y rubor por vasodilatación (v. más adelante). Los macrófagos producen una combinación de mediadores a favor y en contra de la inflamación en un esfuerzo para destruir los patógenos invasores y para eliminar los detritos mediante la fagocitosis del tejido dañado en un enfoque controlado. Sin embargo, la sepsis se desarrolla cuando la respuesta inflamatoria a la infección no puede contenerse en el ambiente local y se vuelve sistémica.

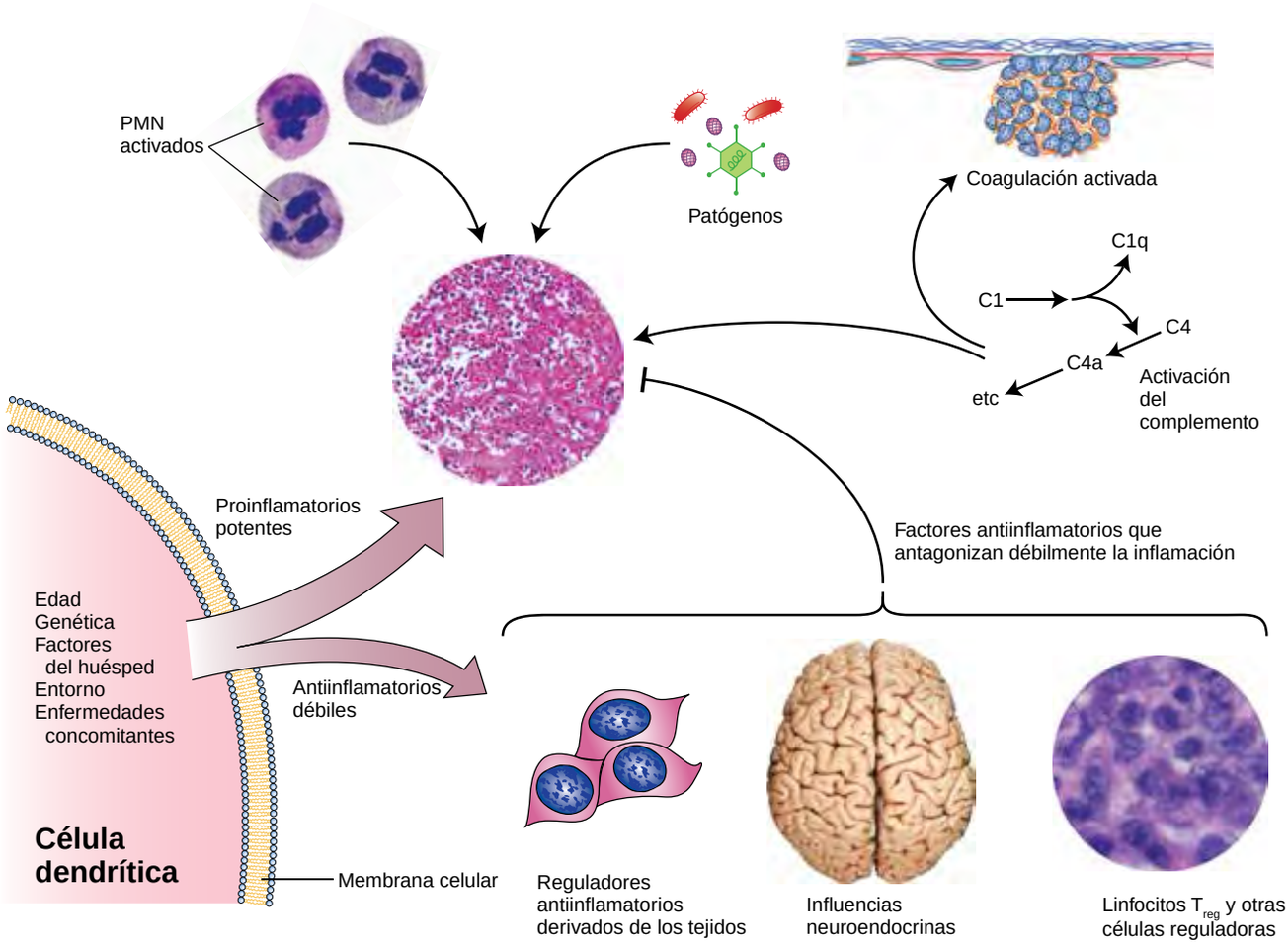



**FIGURA 12-5. Los elementos de las respuestas del huésped que favorecen la actividad inflamatoria durante la sepsis.** Las respuestas de la célula dendrítica, tanto cuantitativas como cualitativas, están determinadas por una combinación de la genética, el entorno, la edad, otras enfermedades concomitantes y otros factores. Cuando son estimuladas por un desencadenante microbiano apropiado, ya sea bacteriano, fúngico o viral, las sustancias a favor y en contra de la inflamación son secretadas por estas células dendríticas. Aquí predomina la primera *(superior)* y está involucrada en una serie de reacciones. Estas incluyen la activación de los neutrófilos, los elementos de la coagulación sanguínea y el complemento, y todos ellos causan necrosis hística. Esto, a su vez, magnifica la respuesta proinflamatoria. Los elementos antiinflamatorios *(inferior)* incluyen los reguladores antiinflamatorios derivados de los tejidos, las influencias neuroendocrinas y las células reguladoras de distintos linajes, incluyendo los linfocitos T reguladore s ($T_{reg}$) y otras.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 508 11/10/16 13:59

booksmedicos.org



## Muchos sistemas orgánicos producen mediadores antiinflamatorios en la sepsis

### Sistema nervioso

Las influencias antiinflamatorias suponen intrincadas vías de regulación en las que los mediadores derivados del sistema nervioso modulan la inflamación. Estos mediadores actúan en parte mediante estimulación vagal, que activa varios intermediarios para estimular la secreción de acetilcolina (ACh) por un subconjunto de linfocitos T $CD4^+$. La ACh directamente regula a la baja la producción de citocnas proinflamatorias por los macrófagos. El eje neuroendocrino también actúa mediante intermediarios del eje hipotálamo-hipófisis para aumentar la producción de corticoesteroides. El efecto neto de la secreción de ACh y cortisol es reducir la inflamación.

### Células reguladoras

Las interacciones de los linfocitos T con las células presentadoras de antígeno (CPA; v. cap. 4) comprenden complejos procesos de reconocimiento, activados por moléculas de la membrana celular en cada uno. En la sepsis, estas interacciones están sesgadas, por lo que se activan los linfocitos T reguladores ($T_{reg}$, $CD4^+/CD25^+$). Estas células actúan suavizando las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T. Las células supresoras de otras fuentes, como las células supresoras derivadas de la médula ósea (v. cap. 5), también son reclutadas y activadas.

### El papel de la apoptosis

Una característica importante en la patogenia de la sepsis es la contribución de la apoptosis a la infección continua y la incapacidad permanente del cuerpo para manejar la situación. Esta disfunción del mecanismo de muerte celular programada (MCP) (v. cap. 1) tiene dos características: muerte excesiva entre las poblaciones celulares y eliminación insuficiente de otras.

La apoptosis excesiva ocurre entre los linfocitos y las células dendríticas. Por lo tanto, en la sepsis, tanto los linfocitos B como ciertos subtipos de linfocitos T se pierden por la MCP en una tasa elevada. Esta es más pronunciada entre los linfocitos T $CD4^+$, pero los linfocitos T $CD8^+$ también pueden verse afectados. Ciertas poblaciones de CPA, particularmente las células interdigitales y las dendríticas foliculares, también muestran una MCP excesiva. Otros tipos de macrófagos no se ven afectados o tienen alteraciones menos drásticas. La disminución resultante del recuento total de linfocitos circulantes (linfopenia) altera la respuesta inmunitaria y es característico de las personas con sepsis. Se ha demostrado que la apoptosis de los linfocitos está presente en dichos pacientes. Los linfocitos apoptóticos se encuentran en la sangre periférica, la médula ósea, el bazo e incluso en los agregados linfoides como las placas de Peyer en el tracto intestinal.

Los monocitos circulantes de los pacientes con sepsis típicamente expresan moléculas inmunomoduladoras en sus membranas celulares. Sin embargo, los monocitos que expresan estas moléculas por lo general no disminuyen. Como consecuencia de estos diversos contribuyentes, las células de los pacientes con sepsis muestran una respuesta alterada a la estimulación antigénica.

La apoptosis del epitelio gastrointestinal también contribuye a la propagación de la sepsis. Las células epiteliales del intestino se pierden por la MCP y por la necrosis isquémica como resultado de la alteración circulatoria (v. más adelante). Se pierden las uniones estrechas intercelulares. Como consecuencia, la barrera epitelial contra la flora intestinal se vuelve más porosa. A continuación, las bacterias del tracto gastrointestinal (GI) entran al tejido linfoide submucoso y después a la circulación general, donde perpetúan el ciclo de infección e inflamación.

Los neutrófilos forman parte de la primera línea de defensa antimicrobiana (v. cap. 2). También están programados para sufrir una MCP rápida y, como resultado, la parte aguda de la respuesta inflamatoria es, al menos en parte, autolimitada por la MCP de los neutrófilos. La alteración en la apoptosis de los neutrófilos también contribuye a la sepsis, pero la alteración de la muerte celular programada va en dirección opuesta a la que se observa en los linfocitos y los fagocitos mononucleares: la MCP de los leucocitos mononucleares está disminuida de forma importante. La alteración de la apoptosis de los neutrófilos prolonga la respuesta inflamatoria aguda, aumenta la liberación de enzimas degradantes producidas en los neutrófilos con una vida prolongada y de este modo aumenta la lesión en el tejido.



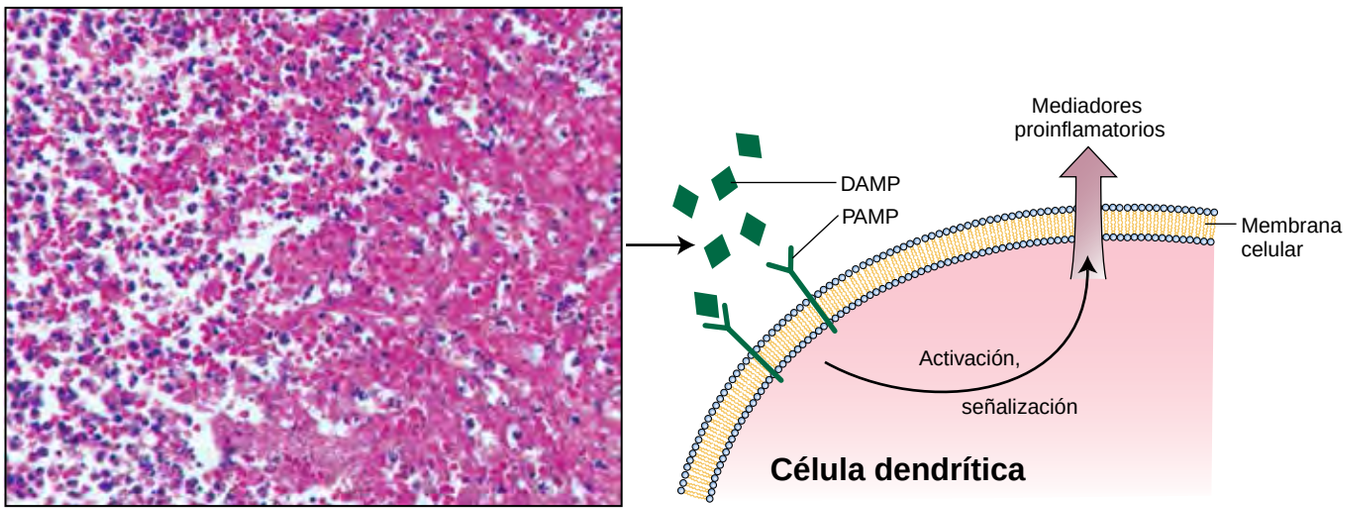



**FIGURA 12-6. La necrosis hística estimula la inflamación.** Los tejidos necróticos, ya sea por infecciones u otras causas, liberan moléculas de patrones denominadas *moléculas del patrón asociado al daño*, o alarminas. Estas son similares a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y se unen a los receptores para el reconocimiento de un patrón, lo que a su vez activa las células dendríticas para liberar citocinas proinflamatorias. DAMP, patrón molecular asociado al daño.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 509 11/10/16 13:59

booksmedicos.org



### Alarminas y la respuesta al daño hístico

Las moléculas endógenas liberadas por los tejidos dañados también estimulan las respuestas inflamatorias. Estas moléculas son DAMP, también llamadas *alarminas*. Son reconocidas por receptores para el reconocimiento de un patrón similares a los que reconocen las PAMP. Las alarminas son materiales nucleares, citoplasmáticos y de otro origen celular liberados por las células sometidas a la muerte celular no apoptótica. Algunos tipos de células pueden incluso producir o secretar alarminas a pesar de no estar muertas o en proceso de muerte.

Las alarminas se unen a receptores específicos de las células del sistema inmunitario innato, como las células dendríticas, para activar la inmunidad innata, la inflamación (fig. 12-6) y, posteriormente, la inmunidad adaptativa. Estos receptores de reconocimiento de patrones incluyen los TLR, además de otros. Las alarminas también pueden acoplarse con el receptor de interleucina 1 (IL-1) y activarlo.

Ya que derivan de un tejido y no son de origen microbiano, las alarminas señalizan la lesión hística y no la infección. Pueden activar las respuestas inmunitarias innatas e inflamatorias ante la muerte hística que ocurre en ausencia de agentes infecciosos, como en las heridas o los traumatismos cerrados. En consecuencia, representan el vínculo entre la patogenia del MODS en la sepsis y el MODS que ocurre en los escenarios donde no hay infección.

### El equilibrio entre las actividades a favor y en contra de la inflamación ayuda a determinar el curso de la sepsis

Teleológicamente, las influencias proinflamatorias protegen al huésped contra los patógenos invasores, y los circuitos antiinflamatorios deben protegerlo de la actividad inflamatoria sumamente excesiva y potencialmente perjudicial. En la sepsis, sin embargo, las cosas no son siempre así. Las influencias proinflamatorias, por motivos que aún están siendo estudiados, superan a los mecanismos contrarreguladores para frenar esta respuesta y contribuyen a la inflamación excesiva, causando una necrosis en los tejidos superior a la que causan los patógenos o a la necesaria para contener la infección.

Finalmente, las influencias antiinflamatorias en la sepsis pueden presentarse, pero cuando lo hacen son excesivas y se presentan demasiado tarde. Es decir, el efecto neto de las actividades antiinflamatorias no es suficiente para frenar la inflamación que puede dañar los tejidos, pero sí para suprimir la respuesta inmunitaria y hacer al huésped susceptible a infecciones secundarias subsecuentes o de otro tipo (fig. 12-7). De esta

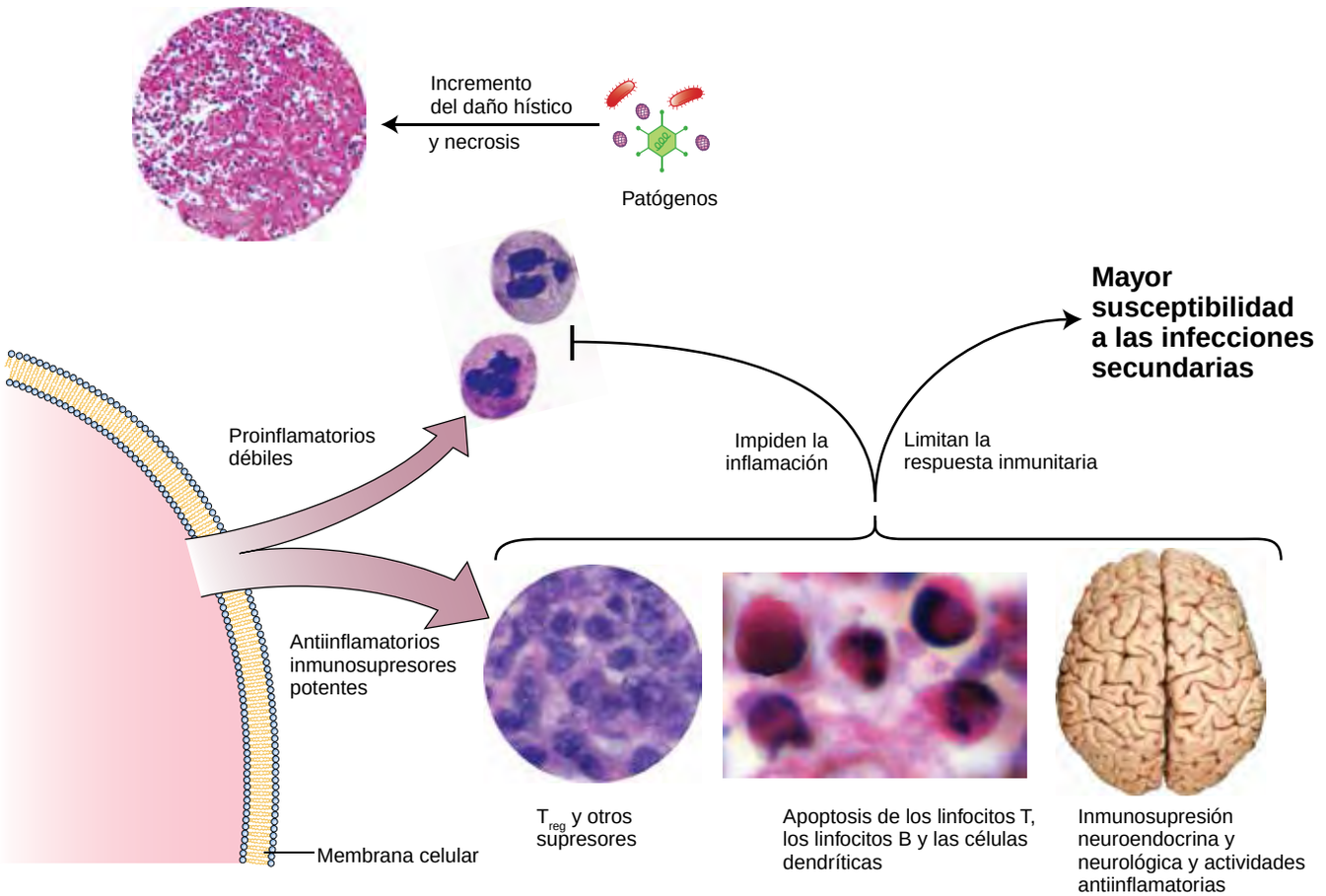



**FIGURA 12-7. Los elementos de las respuestas del huésped que obstaculizan la inflamación y la respuesta inmunitaria durante la sepsis.** Las mismas respuestas de las células dendríticas descritas en la figura 12-5 pueden ser equilibradas de forma diferente, ya sea a causa de la genética, el entorno, entre otras, o en función del tiempo tras un estímulo infeccioso inicial. En este contexto, los elementos antiinflamatorios *(abajo)* pueden predominar sobre los agentes proinflamatorios *(arriba).* Dependiendo del momento en que predominan estas respuestas antiinflamatorias durante la sepsis, pueden alterar la respuesta inmunitaria y limitar las respuestas inflamatorias frente a patógenos invasores secundarios. Esto puede magnificar el daño a los tejidos que inicialmente se debía a las respuestas proinflamatorias exageradas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 510 11/10/16 13:59

booksmedicos.org



forma, magnifican el impacto de la infección inicial y de forma simultánea hacen exactamente lo contrario de su propósito aparente: causan más inflamación.

## La circulación y la coagulación son anómalas en la sepsis

La coagulación intravascular diseminada (CID) y los patrones disfuncionales de circulación son característicos de la sepsis. Los PAMP desencadenan la expresión del factor histico (FH) en las células endoteliales y de otro tipo, particularmente en los monocitos. El FH activa la cascada de coagulación (v. cap. 16) a través del factor VII, que causa la formación intravascular de microtrombos. Los neutrófilos activados por patógenos liberan las trampas extracelulares de neutrófilos (NET; v. cap. 1), que también precipitan la coagulación (fig. 12-8).

En circunstancias normales, la formación del coágulo activa las vías fibrinolíticas, que deben limitar el grado de coagulación. Sin embargo, en la sepsis, los mediadores de la fibrinólisis (el factor inhibidor histico, la antitrombina, el activador del plasminógeno y otros) están alterados o son inhibidos. Como resultado, la formación de trombos intravasculares sin restricción (CID) limita el flujo sanguíneo y de este modo dificulta el suministro adecuado de oxígeno a los órganos.

De forma simultánea, existen factores adicionales que pueden aumentar esta insuficiencia vascular. La capacidad de las propias células endoteliales de limitar la coagulación sanguínea está alterada. A causa de las grandes cantidades de trombina (y libres de la restricción que normalmente ejerce la proteína C, que disminuye en la sepsis), los receptores activados por proteasas en las células endoteliales regulan a la baja las actividades anticoagulantes endoteliales.

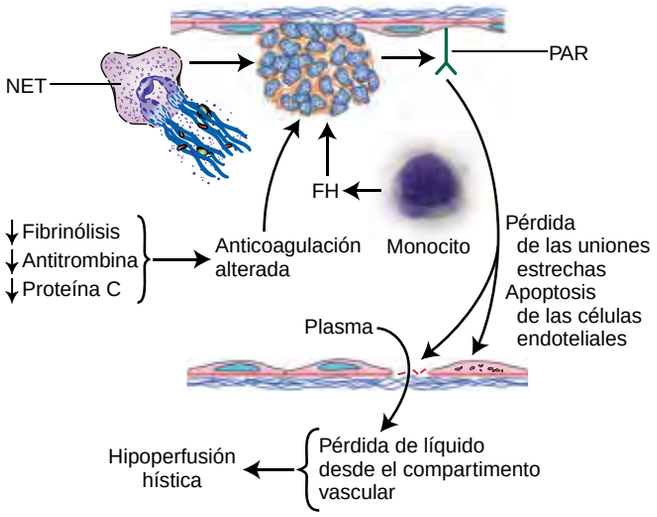



**FIGURA 12-8. Patogenia de la coagulación intravascular diseminada (CID) y la insuficiencia vascular en la sepsis.** Varios factores contribuyen al desarrollo de CID en los pacientes con sepsis. Estos incluyen la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), el atrapamiento de los patógenos microbianos y la producción del factor histico (FH) por los monocitos activados y las células endoteliales. El FH activa la coagulación e inhibe la fibrinólisis, y el resultado final es la coagulación intravascular excesiva. Al mismo tiempo, la activación excesiva de trombina en la CID activa a los receptores activados por proteasas (PAR) en las células endoteliales. El endotelio sufre la apoptosis y las uniones intracelulares estrechas se distienden, causando vasodilatación y fuga de líquido de la circulación a los espacios extravasculares. Las células endoteliales activadas producen óxido nítrico (NO), que causa vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. La alteración de la capacidad de deformación de los eritrocitos se suma a estos factores para disminuir la efectividad del suministro de oxígeno a los tejidos.

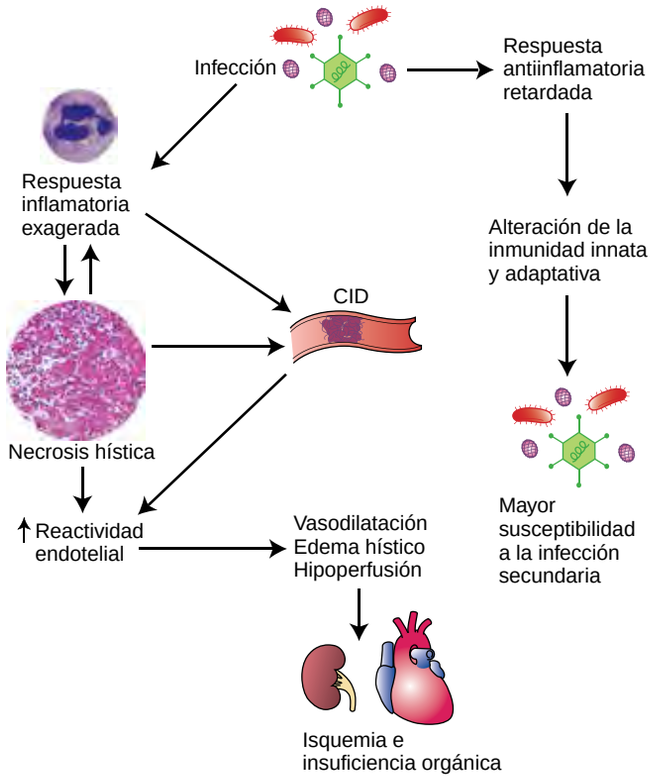



**FIGURA 12-9. Secuencia de episodios en muchos casos de sepsis.** Después de una infección como el episodio desencadenante, una respuesta inflamatoria exagerada causa una necrosis histica excesiva (que, a cambio, aumenta la inflamación). La necrosis histica y la inflamación causan coagulación intravascular diseminada (CID). La hiperreactividad de las células endoteliales es el resultado de estos tres estímulos y, junto con la CID, causa vasodilatación y edema histico que conducen a la hipoperfusión de los tejidos. Esto, a su vez, causa la disfunción y la insuficiencia orgánica. En paralelo, las actividades antiinflamatorias retardadas alteran las respuestas inmunitarias y hacen que el paciente sea más susceptible a la infección secundaria.

Al mismo tiempo, las células endoteliales activan la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). El NO estimula la vasodilatación, aumenta la permeabilidad vascular y causa fugas del plasma del sistema vascular a los espacios hísticos. En el caso de CID (v. caps. 7 y 16), las alteraciones relacionadas con la sepsis en la capacidad de deformación del eritrocito limitan aún más la oxigenación de los órganos y los tejidos periféricos.

Entonces, mecánicamente, estas diversas disfunciones interactúan para aumentar la gravedad de la fisiopatología resultante. Los patógenos invasores, en el contexto de los factores del huésped y del entorno que limitan las actividades moduladoras del huésped, desencadenan las respuestas inflamatorias sumamente excesivas y la CID, las cuales pueden provocar un ciclo de muerte histico, insuficiencia circulatoria y un suministro inadecuado de oxígeno en los tejidos. Cuando las actividades antiinflamatorias comienzan a participar en el proceso, empeoran las cosas porque su efecto neto es limitar la habilidad del sistema inmunitario adaptativo para responder a los patógenos invasores. Por lo tanto, los reguladores antiinflamatorios preparan el terreno para la siguiente infección secundaria por patógenos adicionales (fig. 12-9).

## RESPUESTAS FISIOLÓGICAS A LA SIRS/SEPSIS

La respuesta del paciente a la inflamación y a la infección sistémica depende de la gravedad de su condición, que varía de la



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 511 11/10/16 13:59

booksmedicos.org



SIRS a la sepsis, a la sepsis grave, al shock séptico y al MODS. Las alteraciones fisiológicas varían, dependiendo del sitio donde se encuentre el individuo en el espectro. La respuesta al SIRS comprende los signos clínicos de taquicardia, taquipnea e hiper o hipotermia.

La taquicardia es un mecanismo compensador importante para mantener una perfusión adecuada a fin de compensar la pérdida de volumen intravascular, la vasodilatación y la disminución de la contractilidad cardíaca. La taquipnea en la sepsis puede deberse al incremento de la estimulación del centro respiratorio en la médula por mediadores inflamatorios o puede ser una respuesta para contrarrestar la acidosis metabólica. La temperatura del cuerpo es controlada por el hipotálamo, que puede ajustarse a un punto de control más alto debido a una alteración en el equilibrio de calor, causando hipertermia en la sepsis. Los escalofríos también pueden estar presentes con la fiebre, pues las contracciones del músculo esquelético generan calor adicional. Sin embargo, algunos individuos no muestran ninguno de los signos típicos de sepsis. El desarrollo de hipotermia se produce más a menudo en los pacientes que mueren por sepsis que en los que sobreviven. Se asocia con otros efectos adversos, como las infecciones de herida quirúrgica.

La sepsis grave surge en presencia de hipoperfusión o disfunción orgánica, que puede aparecer de manera fisiológica como una alteración aguda en el estado mental o como oliguria. Durante el desarrollo de un shock séptico, la hipotensión (presión sistólica < 90 mm Hg o una disminución > 40 mm Hg en la presión sistólica) se presenta a pesar de la reanimación hídrica adecuada, lo que causa anomalías en la perfusión. Estos signos clínicos individuales no son específicos para la sepsis y pueden desarrollarse en otras circunstancias. En cambio, los indicadores clásicos de inflamación sistémica pueden estar ausentes en la sepsis grave, particularmente en las poblaciones de pacientes de alto riesgo como los ancianos o los pacientes inmunodeprimidos.

Desde el punto de vista virtual, todos los órganos del cuerpo son susceptibles a la alteración durante la respuesta a la sepsis, y el MODS es una complicación de la sepsis que particularmente pone en riesgo la vida. Los sistemas renal, pulmonar, hepático, endocrino, cardiovascular y nervioso central suelen sufrir lesiones en pacientes sépticos (fig. 12-10). Es difícil distinguir el daño orgánico principal de la lesión por una perfusión inadecuada causada por insuficiencia cardiovascular. Son necesarias las mediciones frecuentes de los parámetros fisiológicos y analíticos para controlar la función orgánica final y las intervenciones de soporte directo.

**PATOLOGÍA:** la patología analítica tiene un papel importante en la evaluación de los pacientes con presunta sepsis y en el seguimiento tanto de su evolución clínica como de la eficacia del tratamiento (v. más adelante).

*ANOMALÍAS ANALÍTICAS EN LA SIRS/SEPSIS.* Uno de los criterios de SIRS es la leucocitosis (recuento de leucocitos >12 000/mm$^3$), leucopenia (recuento de leucocitos <4 000/mm$^3$) o más del 10 % de bandas. En un estudio de pacientes con sepsis gramnegativa, la leucopenia se observó con mayor frecuencia entre los que no sobrevivieron a la sepsis que entre los supervivientes, convirtiéndola en un hallazgo que a menudo está relacionado con una mayor gravedad en la sepsis. Para facilitar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes sépticos, deben obtenerse cultivos de los posibles sitios infectados que incluyan, pero que no se limiten a la sangre, orina, esputo y catéteres permanentes. Los pacientes con cultivos positivos deben recibir tratamiento antimicrobiano apropiado; sin embargo, en un subgrupo de pacientes es probable que no se identifique un sitio de infección definitivo, por lo que ante la sospecha de infección, está indicado el tratamiento empírico con cobertura de amplio espectro.

Las mediciones clínicas de mala perfusión en la sepsis grave y el shock séptico incluyen a la acidosis láctica, el déficit de base y la disminución de la saturación venosa central mixta de oxihemoglobina ($ScvO_2$). Los niveles de lactato demasiado elevados, mayores o iguales a 4 mmol/l, aumentan el riesgo de muerte. La normalización inmediata de los valores de lactato en las primeras 6 h de presentación, mediante la reanimación y las medidas de apoyo, refleja la resolución de la hipoxia global de

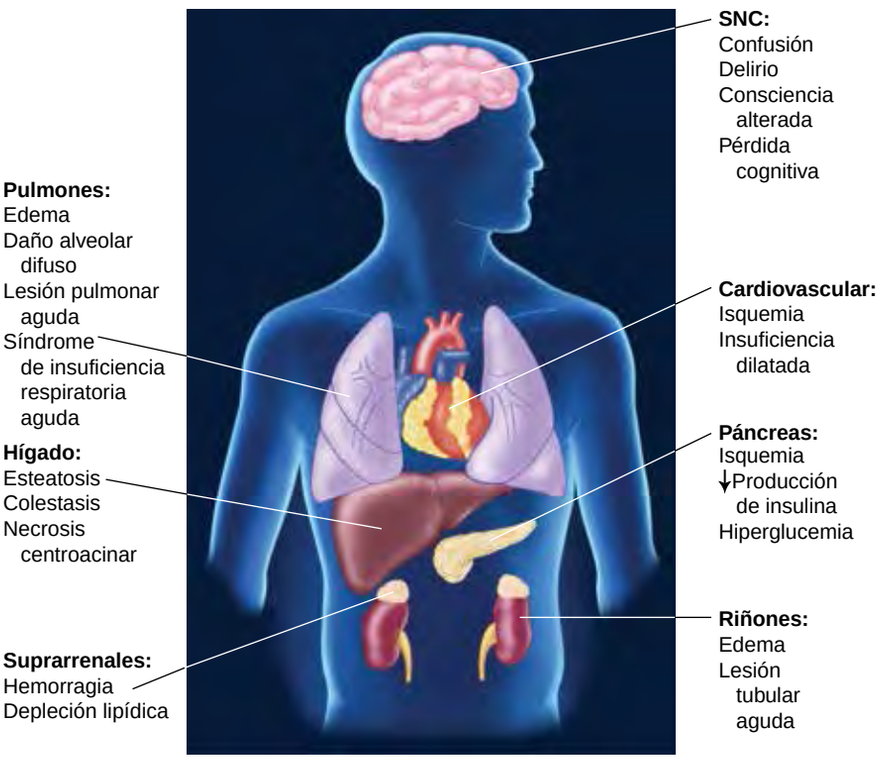



**FIGURA 12-10. Daño orgánico final en los pacientes sépticos.** La insuficiencia de los órganos individuales o multisistémica puede presentarse durante la respuesta humana a la sepsis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 512 11/10/16 13:59

booksmedicos.org



los tejidos y disminuye la disfunción orgánica y la mortalidad en la sepsis. La mejoría en la mortalidad también se asocia con alcanzar rápidamente una $ScvO_2$ mayor al 70 % para mejorar la oxigenación del tejido.

Los pacientes sépticos desarrollan una serie de anomalías en la coagulación, desde un tiempo de sangrado prolongado y trombocitopenia leves hasta una CID potencialmente mortal. La producción de citocinas proinflamatorias regula positivamente al FH (v. anteriormente), suprime la antitrombina, interfiere con la actividad anticoagulante de la proteína C e impide la fibrinólisis. Se presentan microtrombos intravasculares sistémicos y pueden causar isquemia hística, necrosis y MODS. Las plaquetas y los factores de coagulación se consumen mientras que la activación de la fibrinólisis contribuye causando una hemostasia fallida. El aumento del tiempo de sangrado y las alteraciones en la coagulación son habituales. Esta última puede medirse con el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*, que es un valor calculado del cociente del tiempo de protrombina del paciente frente a un tiempo de protrombina normal) y el tiempo de tromboplastina parcial (TTP). Los niveles de plaquetas y fibrinógeno también pueden disminuir.

El daño orgánico final en la sepsis también conduce a anomalías analíticas dependiendo de los órganos que están afectados. La lesión renal eleva la creatinina sérica y también puede alterar los niveles de electrólitos séricos. El daño hepático puede provocar el aumento de transaminasas, hipoglucemia severa y reducción de la síntesis de los factores de coagulación. Este último puede alterar la hemostasia que ya puede ser un problema como resultado de la CID. La disminución de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial ($PaO_2$) es el resultado de la disfunción pulmonar. La alteración de la función suprarrenal en la sepsis puede disminuir de forma importante los niveles de cortisol en la sangre, que pueden causar hipotensión en el shock séptico.

*BIOMARCADORES*. La identificación de los biomarcadores en la sepsis es útil para diagnosticar mejor este trastorno, detectar a los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento inmunomodulador y predecir los resultados. La proteína C reactiva es un marcador bien conocido de inflamación, pero no es suficientemente específico para discriminar a los pacientes sépticos de aquellos que cursan con SIRS no infecciosa. Múltiples citocinas como IL-6 y TNF-α carecen de un valor pronóstico adecuado para ser marcadores útiles en la sepsis.

Otros biomarcadores potenciales, particularmente la procalcitonina (PCT), tienen una posible utilidad en el diagnóstico. La PCT se produce en los pulmones y en el intestino ante una infección bacteriana. Normalmente, no es detectable en la circulación, pero niveles circulantes elevados de PCT en pacientes sépticos ayudan a identificar la sepsis. En general no aumenta en las infecciones que no son de origen bacteriano, por lo que la PCT es un complemento clínico útil para determinar si la infección está presente en un paciente gravemente enfermo que desarrolla una fiebre de reciente inicio. Su medición también parece tener un papel en el tratamiento antibiótico. La aplicación de un algoritmo basado en la PCT para dirigir el tratamiento antimicrobiano ha reducido los días de exposición a los antibióticos y los costes en los pacientes sépticos.

## HALLAZGOS CLÍNICOS

*MANIFESTACIONES DE LOS SISTEMAS ORGÁNICOS EN LA SEPSIS.* Claramente, la presentación clínica de la sepsis depende en parte de la localización(es) anatómica(s) de la infección precipitante. Sin embargo, algunas características clínicas tienden a ser constantes con independencia de la fuente de la infección. El compromiso respiratorio y la disfunción cardiovascular son las más habituales. Es frecuente la insuficiencia pulmonar en forma del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (v. cap. 18), con alteración de la oxigenación sanguínea e infiltrados pulmonares. La insuficiencia circulatoria comprende la presión arterial baja persistente, que contribuye al suministro inadecuado de oxígeno a los tejidos periféricos, a pesar de la taquicardia compensadora.

Como consecuencia, muchos otros sistemas orgánicos presentan una función inadecuada a causa de los efectos de una mala perfusión y un suministro inadecuado de oxígeno. Casi cualquier sistema orgánico puede estar afectado. La función renal disminuye con frecuencia, como lo demuestra la oliguria (gasto urinario bajo) y el aumento de los niveles de creatinina. Tanto el sistema nervioso central como el periférico pueden estar afectado: disminución de la cognición, deterioro del estado mental, miopatías y neuropatías. La sepsis tiene un impacto importante sobre la homeostasis endocrina, pues tanto el control de la glucemia como la función tiroidea se ven comprometidos. La motilidad intestinal y la función hepática pueden disminuir.

*TRATAMIENTO ACTUAL DE LA SEPSIS*. La sepsis grave es una emergencia médica y la prioridad debe ser evaluar y mantener el «A, B, C»: la vía aérea, la ventilación *(breathing)* y la circulación. La ventilación mecánica puede ser necesaria para proporcionar apoyo respiratorio en caso de aumento del esfuerzo respiratorio o para proteger la vía aérea en pacientes sépticos. La presión arterial debe evaluarse con frecuencia para detectar signos de hipoperfusión. El tratamiento siguiente debe continuar tras la estabilización inicial y la evaluación del paciente séptico.

El tratamiento temprano guiado por objetivos (EGDT, *early goal-directed therapy*), los antibióticos y el control de la fuente de infección son efectivos en el tratamiento de la sepsis humana, aunque no existe un tratamiento específico para ella; a pesar de décadas de investigación intensa, el tratamiento continúa siendo principalmente de apoyo. La EGDT es un algoritmo valioso para iniciar la reanimación temprana, agresiva y guiada por criterios, y se ha demostrado que mejora la supervivencia en la sepsis grave y en el shock séptico. La EGDT se ha adaptado en las directrices de práctica clínica *The Surviving Sepsis*, revisadas por última vez en 2012. Las recomendaciones internacionales buscan minimizar el barotrauma de la ventilación mecánica, mantener la perfusión orgánica, controlar la infección y reducir la hiperglucemia. Adicionalmente, los corticoesteroides pueden ser útiles si el estado hemodinámico del paciente no se estabiliza con la reanimación hídrica y los vasopresores.

La hiperglucemia se presenta con muchas infecciones nosocomiales y se correlaciona con una menor supervivencia en la sepsis. Sin embargo, los niveles óptimos de glucosa sérica continúan siendo controvertidos. La hipoglucemia también es perjudicial y conlleva un aumento de la mortalidad. Las directrices *The Surviving Sepsis* 2012 actualmente recomiendan mantener la glucosa por debajo de 180 mg/dl.

Múltiples ensayos farmacológicos en la sepsis que no han tenido éxito subrayan la dificultad en el desarrollo de tratamientos nuevos para los pacientes. Durante muchos años, los esfuerzos de investigación se han centrado en el uso de antiinflamatorios para suprimir las respuestas inflamatorias exageradas del huésped. Estos esfuerzos no han sido fructíferos. Las anomalías complejas y simultáneas de las múltiples vías que probablemente causan la sepsis presentan un reto importante para el desarrollo de tratamientos eficaces. Dada la variabilidad de la respuesta humana a la sepsis, el tratamiento dirigido contra poblaciones específicas de pacientes o fuentes particulares de infección puede ser más exitoso que los tratamientos de investigación previos. Actualmente, no existe ningún agente farmacológico aprobado en EE.UU. para el tratamiento de la sepsis, y la mortalidad y morbilidad continúan siendo elevadas.



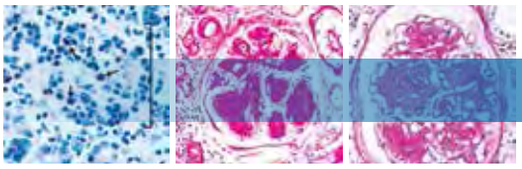
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH012.indd 513 11/10/16 13:59

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org



13

# Obesidad y diabetes mellitus

Kevin Jon Williams ▪ Elias S. Siraj

**OBESIDAD**
Desequilibrio calórico y obesidad
**Consumo y gasto energéticos**
El cerebro como el controlador homeostático central
Otros tejidos como reguladores de la saciedad
**Índice de masa corporal y obesidad**

**SOBRENUTRICIÓN Y RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROMES DE SENSIBILIDAD**
Desequilibrio de la acción de la insulina en la obesidad
Resistencia a la insulina para la glucosa y SEIRR
Complicaciones de la sobrenutrición y la obesidad
**DIABETES MELLITUS**

**Diabetes mellitus tipo 2**
Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina
**Diabetes mellitus tipo 1**
**Complicaciones de la diabetes**
Ateroesclerosis
Enfermedad microvascular
Infecciones
Diabetes gestacional

## Obesidad

Hace tan sólo tres décadas, la obesidad era relativamente rara, no obstante su prevalencia se ha incrementado con rapidez. Es impresionante que en todo el mundo mil millones de adultos puedan ser clasificados en la categoría de sobrepeso, mientras que como mínimo 400 millones cubren los criterios establecidos para obesidad. Un tercio de los adultos americanos tienen sobrepeso y un tercio son obesos. Aunque la prevalencia de obesidad en EE.UU. puede estar estabilizándose, la obesidad extrema continúa aumentando. Es decir, personas que se encuentran en la categoría de obesos están incrementándose. En el mundo desarrollado, la obesidad es más frecuente entre las mujeres y la población pobre, mientras que en los países en desarrollo afecta sobre todo a los que tienen una posición económica buena. La explosión de las tasas de obesidad indica que el problema fundamental es un cambio reciente de tipo ambiental y no genético. Produce particular preocupación que por lo menos uno de cada siete niños en EE.UU. sea obeso; un estudio longitudinal reciente demostró que la obesidad infantil aumenta hasta más del doble el riesgo de muerte por causas endógenas antes de los 55 años.

### Los desequilibrios calóricos positivos crónicos causan obesidad, pero los factores subyacentes son complejos

La obesidad tiene sus raíces en la compleja interacción de los factores genéticos, metabólicos, fisiológicos, sociales, conductuales, tecnológicos, gubernamentales y comerciales que conducen a la sobrealimentación y al sedentarismo. El desequilibrio en la ingesta y el consumo energético puede ser muy pequeño: sólo 35 kcal/día –aproximadamente el 1% del consumo típico de 3500 kcal/día en el mundo desarrollado– se convierte en una ganancia de peso de 14 kg de adiposidad en una década. En comparación, hay 300 kcal en dos latas de refresco de cola o tres porciones de zumo de fruta de 237 ml. Por lo tanto, un niño que consume refrigerios ricos en calorías de camino a la escuela y de la escuela aumenta sustancialmente el riesgo de estar obeso, si no hay cambios que compensen la ingesta o el gasto. Otra forma de ilustrar la precisión del equilibrio energético requerido para mantener el peso corporal y la adiposidad a largo plazo, sería considerar que consumimos y gastamos unas $10^6$ kcal por año. En proporción, pequeños errores acumulativos en esta escala se suman rápidamente. La obesidad clínica grave rara vez conlleva causas monogénicas que alteran la saciedad (v. más adelante), pero la mayoría de las causas se deben a los efectos combinados del estilo de vida y otros factores ambientales, superpuestos con varios rasgos que son parcialmente hereditarios.

En el pasado, la alimentación era una tarea altamente social y cultural, y la actividad física enérgica era necesaria para la vida diaria. Varios factores asociados con las tasas crecientes de obesidad alteran los antiguos patrones de la ingesta y el movimiento. Los hábitos alimenticios alterados aumentan el consumo de azúcar, particularmente las bebidas azucaradas; la sustitución de las comidas regulares con la ingesta de refrigerios no programados; los subsidios agrícolas y de otro tipo que permiten reducir el coste de las calorías provenientes de los carbohidratos, y el crecimiento de una industria sofisticada para la fabricación de alimentos procesados que son sabrosos y ricos en calorías. De forma simultánea, la actividad física ha disminuido a causa de los dispositivos que permiten realizar ciertas tareas, como los lavavajillas y los coches privados; la televisión y otro tipo de entretenimiento electrónico, y los trabajos que se han vuelto más sedentarios. Estos factores, aislados y con moderación, pueden ser muy deseables (p. ej., la disponibilidad de alimentos suficientes para mantener a una población de 7 billones de personas). Sin embargo, combinados y en exceso, pueden ayudar a romper los mecanismos fisiológicos normales que mantienen en equilibrio el peso corporal y la adiposidad. El resultado es el desequilibrio calórico positivo crónico y, por lo tanto, el aumento de la obesidad mundial.

## CONSUMO Y GASTO ENERGÉTICOS

El peso se incrementa cuando el consumo energético excede el gasto: eres lo que comes, menos lo que consumes. El tracto gastro-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 515 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



intestinal normal de los humanos esencialmente absorbe todos los combustibles simples que entran en este. Muchas conductas relacionadas con la ingesta calórica y el gasto tienen un componente hereditario importante. Por ejemplo, los hijos de mujeres con peso corporal alto antes del embarazo tienden a comer en ausencia de apetito y buscan alimentos con densidad energética alta (kcal/g).

El gasto energético diario total lo integran varios componentes regulados:

1. **Tasa metabólica basal (TMB):** la TMB es la energía que se utiliza durante el reposo absoluto en decúbito, en el estado posterior a la absorción. Incluye el mantenimiento de los niveles de respiración, la circulación sanguínea y las funciones metabólicas esenciales. Para los individuos con trabajos sedentarios, esta tasa corresponde a un 60% del gasto energético diario total. Más del 75% de la variación de la TMB refleja las diferencias de la masa corporal magra.
2. **Gasto calórico para la digestión, la absorción y el almacenamiento de las calorías ingeridas** (6-12% del gasto energético diario total).
3. **Coste energético de las emociones, el uso de medicamentos y la termogenia adaptativa en respuesta al ambiente** (es decir, cambios de temperatura, exposición a agentes infectantes).
4. **Termogenia por actividad** que genera el movimiento físico durante el ejercicio extenuante y la termogenia por una actividad distinta al ejercicio. El ejercicio determinado es un elemento clave de los programas exitosos para la pérdida de peso. Excepto los atletas de alto rendimiento, la mayoría de las personas queman relativamente pocas calorías durante un ejercicio determinado, pero sin un aumento compensatorio en la ingesta, incluso los cambios pequeños en el equilibrio energético global se suman. Es importante que los niveles de termogenia por una actividad distinta al ejercicio varíen de forma sustancial entre individuos aparentemente normales, hasta 2000 calorías por día, mientras que cifras menores tienen una relación sólida con la obesidad. Las personas obesas están sentados unas 2,5 h más cada día que sus equivalentes delgados sedentarios. El impacto acumulado sobre el equilibrio energético al pasar los años puede ser sustancial.

## El cerebro es el centro de control principal del peso corporal

El cerebro recibe señales hormonales y neuronales en relación con la deficiencia o el exceso de alimento, así como sobre la tasa de utilización de combustibles. Para mantener la homeostasis, coordina entonces respuestas que modulan el comportamiento y la función de los sistemas endocrino y nervioso autónomo para ajustar el equilibrio energético.

El **hipotálamo** es el procesador principal de las señales que provienen de la periferia, y es crucial para el control del equilibrio energético. Muchos núcleos hipotalámicos regulan el metabolismo, pero el núcleo arqueado desempeña un papel central en la regulación de las señales periféricas gracias a dos poblaciones diferentes de neuronas, que tienen acciones opuestas sobre el consumo de alimentos. Un grupo produce neuropéptidos **anorexígenos** (supresores del apetito), como la proopiomelanocortina (POMC) y el producto de transcripción regulado por cocaína y anfetamina (CART). La POMC se escinde en una hormona tipo α estimulante de melanocitos (α-MSH), que se une a los receptores de melanocortina MC3R y MC4R para disminuir el apetito.

La otra población de neuronas sintetiza dos neuropéptidos **orexígenos** (estimulantes del apetito): el **neuropéptido Y** (NPY) y la **proteína relacionada con agutí** (AgRP). El NPY se encuentra entre los neuropéptidos más abundantes en el cerebro de los mamíferos y es un estimulante potente de la alimentación. Puede unirse a cualquiera de los seis subtipos de receptores de NPY acoplados a proteínas G (Y1 a Y6), no obstante los receptores de NPY Y1 y Y2 parecen ser los que participan en mayor medida en la alimentación. La AgRP antagoniza a los receptores de melanocortina, con lo que bloquea los efectos anorexígenos de la α-MSH, y determina el incremento del consumo de alimentos.

## El tracto GI, los adipocitos y otros tejidos producen hormonas que contribuyen a la regulación del hambre y la saciedad

Los mediadores sistémicos solubles más importantes para estas respuestas incluyen:

- **Leptina:** el descubrimiento de la **leptina** reveló un vínculo clave entre el sistema nervioso y otros para el control del apetito y el gasto energético. La leptina (palabra que deriva del griego y significa 'delgado') es el producto proteico del gen *LEP,* que se conocía como gen *Ob* y se sintetiza principalmente en los adipocitos. Su concentración sérica es proporcional a la masa corporal grasa (es decir, es menor en individuos delgados y se incrementa en la obesidad). Su papel fisiológico principal parece ser el envío de señales hacia el cerebro en relación con la suficiencia de las reservas adiposas corporales. La disminución de las concentraciones séricas de leptina aumenta el apetito y disminuye el gasto energético, en parte al abatir la actividad del eje tiroideo. Este efecto impide la pérdida de peso durante la restricción calórica. En contraste, las concentraciones normales de leptina reducen el consumo de alimentos.

  La leptina entra en el cerebro e interactúa con sus receptores específicos tanto en las neuronas POMC/CART como en las NPY/AgRP, de manera que las regula en sentidos opuestos. La leptina induce activación directa de las neuronas POMC/CART (anorexígenas), a la vez que bloquea la actividad de las neuronas NPY/AgRP (orexígenas). El resultado es la disminución del consumo de alimentos. Las concentraciones sanguíneas de leptina son más altas que las normales en la mayor parte de los individuos obesos, pero por desgracia este incremento no es capaz de detener la acumulación excesiva de grasa. Hay evidencias que apoyan distintas explicaciones para este fenómeno, entre las que se encuentran la incapacidad de la leptina para alcanzar sus blancos neuronales, un fallo en la señalización intracelular que deriva del receptor de leptina a pesar de la unión de su sustrato (desensibilización) y el incremento de la respuesta ante indicadores de consumo alimenticio excesivo que sobrepasan las restricciones fisiológicas. Las inyecciones de leptina para el tratamiento de la obesidad no han tenido éxito hasta el momento.
- Los **ritmos circadianos** afectan, y son modificados por el flujo calórico. Los ratones con alteraciones de origen genético del sistema circadiano desarrollan obesidad, hiperleptinemia, hiperlipidemia e hiperglucemia. Entre los humanos, los trabajadores que cambian de turno y deben alterar sus ritmos de sueño tienen un aumento de la incidencia de índice de masa corporal (IMC) elevado, síndrome metabólico (v. más adelante) y acontecimientos cardiovasculares. La restricción forzada del sueño en el humano altera el control del apetito y la tolerancia a la glucosa, lo que genera una inquietud peculiar dadas las anomalías del sueño que provoca la apnea obstructiva en individuos obesos.
- Los **endocanabinoides** son lípidos endógenos que se unen a los receptores tipo 1 y 2 de canabinoides (CB1, CB2). Los receptores CB1 se ubican en los núcleos talámicos que participan en el control del equilibrio energético y el peso. Los receptores CB1 también se identifican en el tejido adiposo y en el tubo gastrointestinal. Una vez que se activa, el receptor CB1 induce el consumo de alimentos y puede desempeñar un papel en el desarrollo y el mantenimiento de la obesidad. Se demostró que el rimonabant, un bloqueador sintético del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 516 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



receptor CB1, suprime el apetito, disminuye el peso y mejora los parámetros metabólicos en sujetos obesos, no obstante su efecto colateral de depresión impide su uso para el tratamiento de la obesidad.

- El **tubo digestivo** aloja un grupo diverso de mecanorreceptores y quimiorreceptores que reenvían la información por las fibras aferentes del nervio vago que terminan en el núcleo del tracto solitario en el tallo cerebral. Por ejemplo, la activación vagal secundaria a la distensión gástrica induce saciedad y terminación del consumo. Los receptores gustativos para el sabor amargo, dulce y umami (sabor salado transmitido por el glutamato y otros nucleótidos) se han encontrado en otras regiones además de la lengua, particularmente en el estómago, el intestino delgado y el páncreas, donde pueden actuar como sensores de nutrientes y afectar al apetito y a la liberación de insulina. Además, varias hormonas que se sintetizan en el tubo digestivo envían señales al sistema nervioso central (SNC) para regular el consumo energético. El **péptido tipo 1 similar al glucagón** (GLP-1) se sintetiza mediante el procesamiento postransduccional del proglucagón en las células L que se ubican de forma primordial en la mucosa del íleon distal y el colon. El GLP-1 disminuye el consumo de alimentos, retrasa el vaciamiento gástrico, genera una sensación de saciedad, incrementa la secreción posprandial de insulina mediada por glucosa y disminuye la secreción de glucagón, una hormona que se opone a la acción de la insulina (v. cap. 27). Estos efectos combinados reducen la velocidad de aporte calórico al intestino y por ende al resto del organismo, al tiempo que incrementan la secreción y la actividad de la insulina. Los análogos de acción prolongada del GLP-1 (exenatida y liraglutida) se utilizan para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y también inducen una reducción ponderal.
- La **grelina** es una hormona que estimula el apetito. Se sintetiza principalmente en las células endocrinas gástricas, pero también en menor cantidad en el duodeno, el íleon y el colon. La grelina estimula a las neuronas NPY orexígenas en el núcleo arqueado del hipotálamo. Las concentraciones circulantes de grelina aumentan durante el ayuno, y su administración a sujetos normales aumenta el consumo calórico. Los pacientes con anorexia nerviosa muestran concentraciones plasmáticas altas de grelina; a pesar de esto, la administración exógena de grelina para el control de esta condición no ha tenido éxito. Tras el bypass gástrico se observa una reducción de la concentración plasmática de grelina, que puede contribuir a la pérdida ponderal persistente tras el procedimiento. Los pacientes con hiperfagia en el síndrome de Prader-Willi muestran concentraciones plasmáticas de grelina muy elevadas. De manera adicional, las concentraciones séricas de grelina se elevan tras la pérdida ponderal de origen dietético, que puede contribuir al fracaso a largo plazo de los programas clínicos de reducción de peso.
- La **colecistocinina** se sintetiza principalmente en la mucosa duodenal y del yeyuno. Se libera en respuesta al consumo de grasas y proteínas, y actúa sobre los dos diferentes receptores. La colecistocinina estimula la liberación de enzimas a partir del páncreas y la vesícula biliar para facilitar la digestión, reduce la velocidad de vaciamiento gástrico y disminuye el consumo alimentario. La regulación del consumo de alimentos se encuentra mediada por señales aferentes vagales que se dirigen al cerebro.
- El **péptido YY** (PYY) se secreta en todo el tubo gastrointestinal, pero sobre todo en el íleon y el colon. De sus dos variantes, el PYY(3-36) es el principal en la circulación. Se libera en respuesta al consumo de alimentos, y entre sus acciones numerosas se encuentran la postergación de la secreción pancreática y gástrica, el vaciamiento de la vesícula biliar y el vaciamiento gástrico. El PYY(3-36) disminuye el apetito, la duración de la ingesta alimentaria y el consumo calórico total.
- El **polipéptido pancreático** pertenece a la misma familia peptídica que el péptido PYY. Se sintetiza de manera primordial en el páncreas, pero también se encuentra en el colon y el recto. El estímulo principal para su liberación es el consumo de alimentos; actúa para reducir el apetito y disminuir la ingesta de alimentos.
- La **amilina** es un péptido producido sobre todo por las células β del páncreas, pero también se encuentra en las células endocrinas intestinales, las neuronas sensitivas viscerales y el hipotálamo. Es un inhibidor potente del vaciamiento gástrico y disminuye el consumo de alimentos. En la actualidad se encuentra disponible un análogo de la amilina, la pramlintida, para el control de la diabetes mellitus. Se relaciona con la reducción ponderal en estos pacientes y está en los estudios clínicos para el tratamiento de la obesidad.
- La **insulina** se conoce bien por su papel en la captación de la glucosa periférica, pero también tiene efecto sobre el apetito. La inyección de insulina en el tercer ventrículo en ratas disminuye el consumo de alimentos por mediación de receptores de insulina en el núcleo arqueado del hipotálamo, donde incrementa la concentración de ARN mensajero (ARNm) para la síntesis de POMC (anorexígena) y suprime el ARNm para la síntesis de NPY (orexígeno). Sin embargo, desde el punto de vista clínico, la administración de insulina incrementa muchas veces el apetito, lo que puede llevar a los pacientes con sobrepeso a aumentar su ingesta. El origen de este fenómeno pudiera ser en parte la hipoglucemia.
- Se descubrió que **otras sustancias** regulan el apetito, la saciedad, el depósito de lípidos y otros fenómenos en roedores, y entre ellas se encuentran la galanina, la proteína de los adipocitos relacionada con el complemento y los receptores relacionados con el proliferador del peroxisoma.
- La **flora intestinal** tiene efecto sobre el peso corporal. Los ratones libres de gérmenes se encuentran protegidos de la obesidad inducida por la dieta. La colonización de estos animales con flora intestinal obtenida de ratones criados por medios convencionales incrementa su ingesta calórica a par-

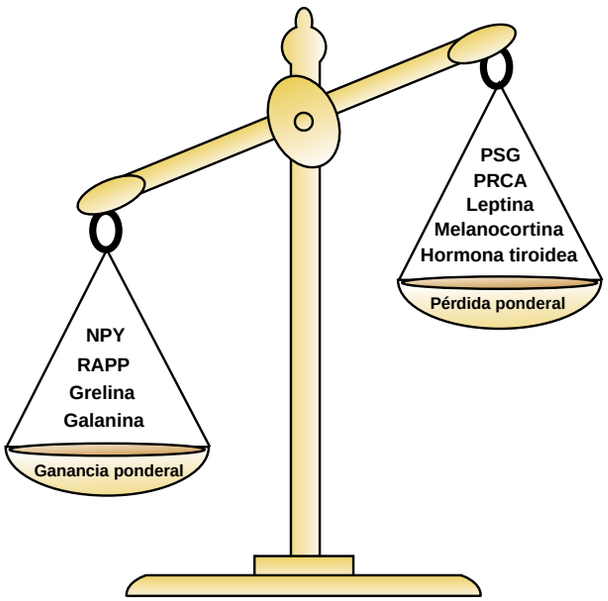



**FIGURA 13-1. Equilibrio entre los mediadores químicos que promueven la acumulación de lípidos (ganancia ponderal) y los que favorecen su eliminación (pérdida ponderal).** NPY, neuropéptido Y; PRCA, proteína relacionada con el complemento de los adipocitos; PSG, péptido similar al glucagón; RAPP, receptor activado del proliferador del peroxisoma.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 517 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



tir de polisacáridos dietéticos complejos de origen vegetal. Esta flora modula la expresión de genes específicos del huésped para aumentar el almacenamiento calórico en el tejido adiposo. La flora intestinal distal en los individuos obesos tiene una composición microbiana distinta a la flora de individuos esbeltos. Las bacterias intestinales de las personas obesas pueden extraer las calorías de los componentes complejos de la dieta de forma más eficaz que la microbiota de sus homólogos delgados. Sin embargo, las comidas modernas de gran densidad calórica contienen carbohidratos y aceites que en su mayoría son simples, son absorbidos fácilmente sin requerir la asistencia microbiana. Es probable que los efectos reguladores del huésped ante las variaciones en la flora intestinal sean importantes y se han propuesto los «trasplantes» de flora intestinal de personas delgadas a obesas.

En la figura 13-1 se ilustran los factores orexígenos y anorexígenos conocidos.

## ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y OBESIDAD

El estándar que se utiliza con más frecuencia para definir la obesidad es el IMC:

$$\text{IMC} = [\text{peso (kg)}] \div [\text{talla (m)}]^2$$

Si bien el IMC es un indicador excelente de la obesidad, no permite establecer una distinción formal entre la masa adiposa y la masa magra. Por ejemplo, una persona musculosa con grasa corporal escasa pudiera clasificarse de manera errónea como obesa, mientras que un individuo con tejido adiposo excesivo y disminución de la masa muscular, como un anciano o un enfermo crónico, pudiera presentar un IMC normal. También pueden existir variaciones étnicas de la cantidad de tejido adiposo relacionada con un IMC específico.

### Morbimortalidad de la obesidad en poblaciones de diferentes etnias

Casi todas las organizaciones de salud definen el sobrepeso como un IMC de 25-29,9 kg/m². Un individuo con un IMC de 30 o más se considera obeso, 30-35 obesidad de clase I, 35-40 obesidad de clase II y mayor de 40 (obesidad de clase III) denota obesidad mórbida. El IMC elevado guarda correlación con un exceso de morbilidad, debido a anomalías metabólicas, en particular dislipoproteinemia, hipertensión, hiperglucemia, hipercoagulabilidad y riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Un IMC superior a 35 (obesidad de clase II y III) se asocia de manera consistente con un incremento en la mortalidad por cualquier causa, mientras que los IMC de 25 a 30 (sobrepeso) o de 30 a 35 (obesidad de clase I) no. La correlación entre la obesidad y la mortalidad en países occidentales se ha debilitado con el tiempo, quizá por los mejores tratamientos para los factores de riesgo cardiovascular y la mejora en las medidas de salud pública.

Varias poblaciones con IMC similares tienen una susceptibilidad distinta a las anomalías metabólicas. Un estudio transversal multiétnico en Canadá encontró el mismo grado de deterioro en el control glucémico en personas de ascendencia europea con un IMC a un punto de corte de 30 –apenas obesos– que para las personas con IMC de tan sólo 21 en aquellos con ascendencia surasiática, de 20,6 en las personas chinas y de 21,8 en los nativos americanos. Con respecto a las dislipidemias se observaron datos similares. En este estudio, y en la experiencia de muchos médicos, los surasiáticos con sobrepeso sufren de una carga particular de alteraciones en la glucemia y dislipidemia. Es aún más importante considerar que los valores apropiados del IMC para definir obesidad –y por lo tanto, la necesidad e intensidad de la intervención– difieren sustancialmente entre las poblaciones. En consecuencia, el uso de un IMC basado en los datos de personas de descendencia europea probablemente subestime los riesgos cardiometabólicos asociados con la ganancia de peso en otros grupos étnicos.

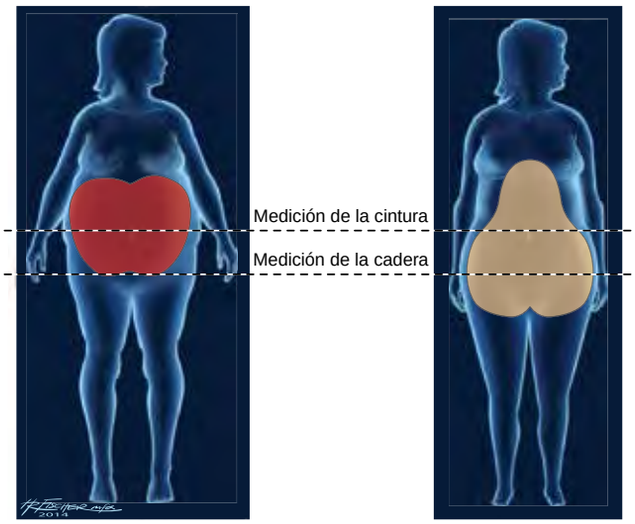



**FIGURA 13-2. Distribución regional del tejido adiposo y riesgo cardiometabólico.** Los individuos que acumulan tejido adiposo en el abdomen («forma de manzana») muestran un incremento del riesgo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, en comparación con quienes muestran acumulación adiposa en torno a las caderas, los glúteos y los muslos («forma de pera»). Los métodos estándares para valorar la obesidad abdominal incluyen la circunferencia de la cintura y el índice cintura:cadera.

La distribución regional de la grasa corporal es determinante del riesgo a la salud que se relaciona con la obesidad. Los depósitos de grasa en distintas regiones del organismo desempeñan papeles diversos, entre los que se encuentran el metabolismo energético, la secreción de proteínas circulantes y metabolitos hacia la circulación, y el amortiguamiento físico y la protección para los órganos internos. La obesidad visceroabdominal (también denominada adiposidad central o centrípeta [«en manzana»]) implica un riesgo más alto de dislipoproteinemia, hipertensión, cardiopatía, diabetes y algunas variedades de cáncer, en comparación con la obesidad gluteofemoral (denominada obesidad del segmento inferior [«en pera»]; fig. 13-2).

El cálculo del IMC no toma en consideración la distribución de la grasa corporal, de tal manera que la obesidad abdominal puede determinarse con más precisión a partir de la cuantificación del perímetro abdominal (cintura) o el índice cintura:cadera. La circunferencia de cintura mayor a 102 cm y un índice cintura:cadera mayor a 0,9 en los hombres se asocian con resultados adversos. Lo mismo sirve para las mujeres con una circunferencia de cintura superior a 88 cm o un índice cintura:cadera mayor a 0,85. En consecuencia, la cantidad de grasa visceral y los factores de riesgo cardiovascular modificables son una mejor guía para el tratamiento que el IMC.

### Estudios sobre las causas hereditarias y los mediadores moleculares de la obesidad

Casi todas las personas que viven en países desarrollados están expuestas a un ambiente sedentario rico en calorías; aun así, los IMC varían de forma considerable, desde extremadamente delgados hasta la obesidad mórbida. Está clara la propensión hereditaria hacia la obesidad, basada en comparaciones de los IMC entre *1)* gemelos monocigóticos y dicigóticos, *2)* entre hermanos o medios hermanos a nivel genético criados por separado después de ser adoptados en la infancia y *3)* en varias generaciones de una familia. Estos informes proporcionan estimaciones sobre la herencia para la obesidad, que varían de un 20-80%.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 518 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



La mayoría de estos estudios se realizaron en personas nacidas antes del reciente incremento de la obesidad. En particular, un estudio de niños gemelos criados durante la epidemia de obesidad encontró que el IMC y la circunferencia de cintura mostraron una herencia del 77%. Las conductas ligadas a la obesidad tienen un componente hereditario sustancial: comer sin tener hambre, respuestas inadecuadas a las señales internas de saciedad, respuestas exageradas a las señales externas de los alimentos, comer muy rápido y los niveles bajos de actividad física, incluyendo la termogenia por actividad distinta al ejercicio.

**PATOGENIA MOLECULAR:** muchos estudios genéticos han identificado variantes genéticas específicas que, en conjunto, contribuyen muy poco al desarrollo de obesidad en toda la población:

- Las **mutaciones del gen de la leptina** se vinculan con síndromes monogénicos raros de obesidad intensa en el humano. Los homocigotos presentan hiperfagia y obesidad intensa de inicio temprano. Mueren con más facilidad tras infecciones propias de la niñez y desarrollan hipogonadismo hipotalámico, resistencia a la insulina y diabetes durante la edad adulta. Los heterocigotos muestran una disminución de las concentraciones sanguíneas de leptina e incremento del peso corporal en comparación con los hermanos no afectados. La terapia de restitución con leptina recombinante inyectada resulta muy efectiva.
- Se encontraron **mutaciones del gen del receptor de la leptina** en escasas familias con obesidad intensa de inicio temprano. El fenotipo es similar al que se observa en los individuos con mutaciones del gen de la leptina, excepto porque los pacientes con la mutación del receptor muestran una elevación marcada de las concentraciones séricas de leptina. También padecen hipogonadismo hipotalámico, fallo del desarrollo puberal, retraso del crecimiento e hipotiroidismo secundario. Como puede esperarse, la administración complementaria de leptina carece de efecto en estas personas.
- Las **mutaciones del gen del receptor tipo 4 de la melanocortina *(MC4R)*,** tanto dominantes como recesivas, son la causa principal de la obesidad monogénica intensa de inicio durante la niñez, se calcula que en un 5% de estos casos. Puesto que este síndrome es infrecuente, las mutaciones del *MC4R* tienen un efecto menor sobre la prevalencia poblacional de obesidad. Los pacientes no suelen tener un fenotipo distinto a la ingesta excesiva, la obesidad y las secuelas cardiometabólicas bien conocidas de la obesidad.
- Las **mutaciones o las deficiencias de POMC/MSH-α,** la prohormona convertasa 1 y el factor de transcripción hipotalámico SIM1 pueden causar casos aislados de obesidad.
- Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado varios genes que codifican las proteínas cerebrales/hipotalámicas y están asociadas con las variaciones en el IMC. Sin embargo, todos los polimorfismos génicos específicos identificados hasta la fecha contabilizan menos del 1% de la base genética de la obesidad.
- La **programación epigenética** durante la vida fetal o la posnatal inmediata pudiera influir sobre la fisiología del adulto. Los niños nacidos de madres obesas muestran tasas elevadas de obesidad, pero cabe destacar que aquellos nacidos de la misma mujer que se ha sometido a la cirugía de derivación biliopancreática y pierde un peso considerable antes de los siguientes embarazos no tienden a la obesidad. No se sabe si la pérdida de peso materna debida a los métodos más ampliamente utilizados de cirugía bariátrica, como la gastrectomía vertical en manga o la derivación en Y de Roux, proporcionan una protección similar para los niños nacidos después de la cirugía.

Se piensa que los mecanismos para controlar el peso corporal han evolucionado para evitar la pérdida de peso en tiempos de escasez y no para promover la obesidad en tiempos de abundancia. Los ejemplos notables de la influencia ambiental en la predisposición genética incluyen a los nativos americanos Pima de Arizona y a la población aborigen del norte de Australia. Actualmente, los Pimas son sedentarios en gran parte y consumen una dieta donde el 50% de la energía deriva de la grasa, a diferencia de sus dietas tradicionales bajas en grasa. Ellos han experimentado grandes incrementos en la obesidad y la diabetes. En cambio, los Pimas genéticamente relacionados de las montañas de la Sierra Madre del norte de México realizan más actividad física, mantienen una dieta tradicional baja en grasa y tienen tasas mucho más bajas de obesidad y diabetes tipo 2.

Los aborígenes urbanizados de Australia tienen una prevalencia elevada de diabetes e hipertrigliceridemia en comparación con sus homólogos no urbanizados. La exposición repetida de los urbanizados con diabetes e hipertrigliceridemia al estilo de vida tradicional (con menor ingesta y mayor actividad), tan corta como 7 semanas, dio lugar a la pérdida de peso y a una mejoría en la tolerancia a la glucosa, la glucosa sérica, la insulina y los triglicéridos.

En relación con la predisposición hereditaria, el riesgo de diabetes entre la comunidad Pima varía de modo inverso con el grado de herencia europea en cada uno. Esto es consistente con una diferencia de 3 veces en la prevalencia entre las dos poblaciones de los padres (es decir, Pima y Europea).



# Sobrenutrición, resistencia a la insulina y síndromes de sensibilidad

## El desequilibrio del efecto de la insulina a menudo está causado por la sobrenutrición y la obesidad, y produce complicaciones metabólicas que incluyen a la diabetes mellitus tipo 2

El **receptor de insulina** es una glucoproteína tetramérica compuesta por dos subunidades α extracelulares que se unen a la insulina, y dos subunidades β transmembrana que tienen actividad tirosina cinasa. La activación del receptor de la cinasa induce a la fosforilación de tirosina de varias proteínas de acoplamiento como el **sustrato del receptor de insulina** (SRI)-1, SRI2 y la proteína homóloga a Scr y similar al colágeno (SHC) (fig. 13-3). Los sitios recientemente fosforilados en SRI1, SRI2 y SHC reclutan otras cinasas de transducción de señales o proteínas adaptativas. Estas, en cambio, activan las cinasas corriente abajo. En consecuencia, los sustratos lipídicos y proteicos se fosforilan, provocando la translocación de proteínas transportadoras de glucosa del interior de la célula hacia la membrana plasmática. Este efecto facilita la entrada de glucosa, particularmente al músculo esquelético, y en menor grado en los adipocitos.

La insulina tiene varias funciones adicionales que no se relacionan con el paso de glucosa:

- Supresión de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, lo que inhibe la producción hepática de glucosa en el estado posprandial.
- Inducción de la biosíntesis hepática de ácidos grasos y triglicéridos (lipogénesis *de novo*) para exportar y almacenar calorías de una forma compacta y osmóticamente inactiva.
- Activación de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) para producir óxido nítrico (NO), un vasodilatador que aumenta el flujo sanguíneo y, por lo tanto, la disponibilidad de glucosa en el músculo esquelético.
- Activación de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), una proteína cinasa activada por mitógenos (MAP).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 519 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



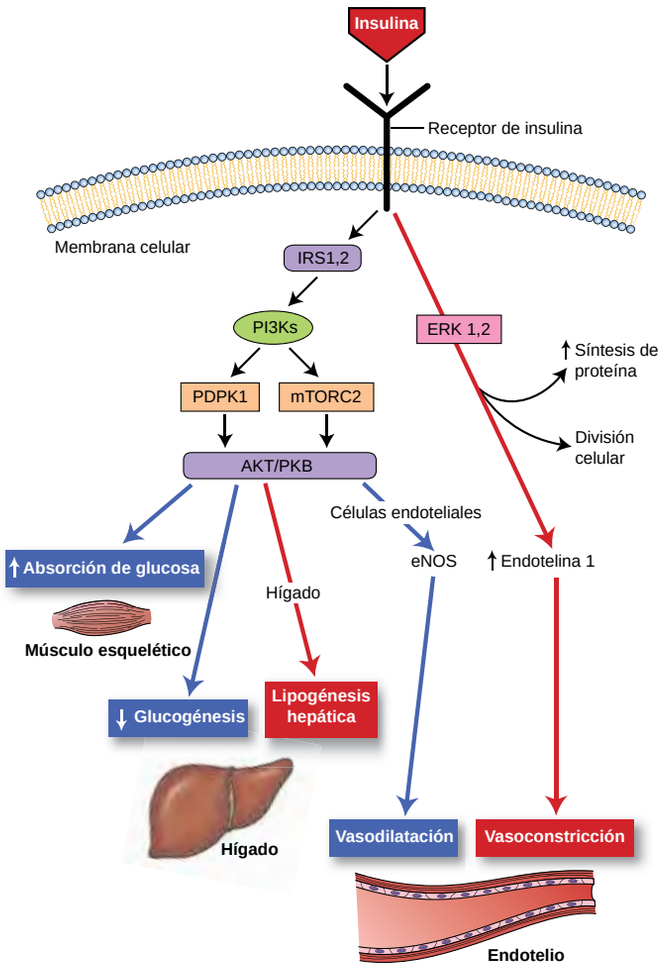



**FIGURA 13-3. Ramas principales de la señalización de insulina y su efecto.** En la fisiología normal, la insulina activa todas las vías, pero la vasodilatación producida por la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) predomina sobre la vasoconstricción a través de ERK. Las vías beneficiosas evocadas con la administración terapéutica de insulina se indican en *azul* (hipoglucemiantes), mientras que aquellas potencialmente dañinas se muestran en *rojo* (lipogénesis hepática y la proteína cinasas activadas por mitógenos ERK [MAP]). De manera sorprendente, en la obesidad, la DM2 y otras condiciones asociadas con la resistencia a la insulina aislada a esta vía y la sensibilidad (SEIRR), todas las vías mostradas en azul se vuelven resistentes a la insulina, mientras que las que se muestran en rojo continúan respondiendo. *Desde el punto de vista de la salud humana, es la peor combinación posible de estos efectos.* Abreviaturas de las proteínas: AKT/PKB, proteína cinasa B; ERK, cinasa extracelular regulada por señales; Gluc, glucosa; ISR1, 2, sustratos del receptor de insulina 1 y 2; mTORC2, objetivos mamíferos del complejo de rapamicina 2; PDPK1, proteína cinasa 1 dependiente de 3'-fosfoinositol; PI3K, isoformas de fosfatidilinositol-3-cinasa; SHC, proteína homóloga al Src y similar al colágeno.

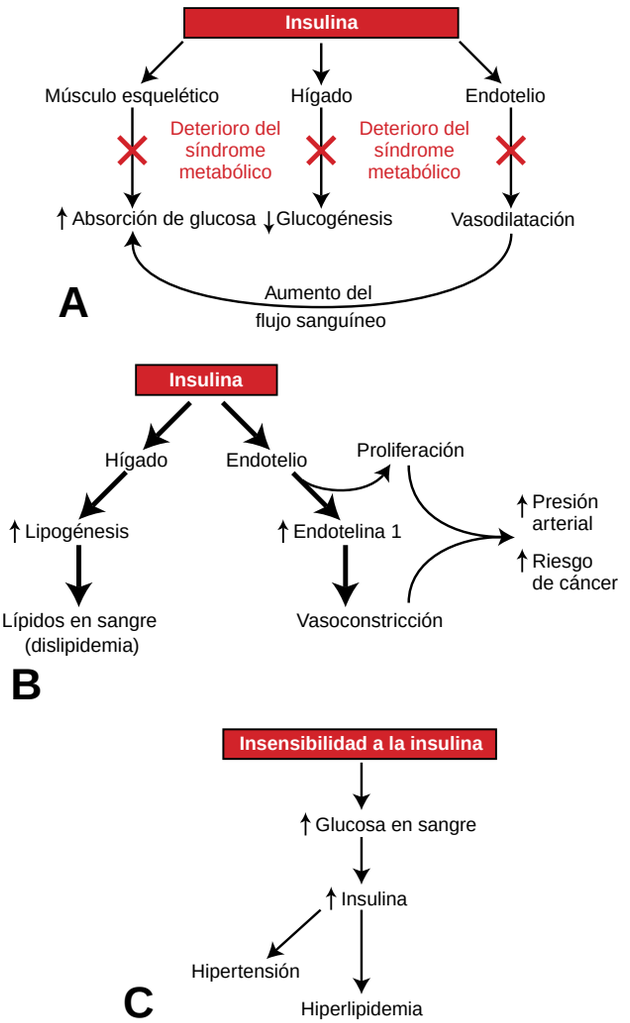



**FIGURA 13-4. Mecanismos del efecto de la insulina que están alterados e intactos en el síndrome metabólico. A.** Los efectos de la insulina están alterados en el síndrome metabólico. **B.** Efectos de la insulina que permanecen intactos en el síndrome metabólico. **C.** Resumen de la resistencia a la insulina para la glucosa y sus consecuencias.

Esta cinasa dirige la síntesis de proteínas y la división celular, y aumenta la producción endotelial de endotelina 1, un vasoconstrictor que puede regular la vasodilatación mediada por eNOS.

*Todos estos efectos son respuestas saludables para lidiar con el contenido calórico de una comida normal*.

La obesidad generalmente se asocia con los efectos hipoglucemiantes de la resistencia a la insulina, o de manera más simple, la resistencia a la insulina para la glucosa [RIg] (fig. 13-4). Sin embargo, muchos otros efectos de la insulina permanecen totalmente intactos en sujetos obesos. De ahí que estas personas muestran un desequilibrio entre los efectos de la insulina. Por ejemplo, con la sobrealimentación se altera la capacidad de la insulina para aumentar el flujo sanguíneo en el músculo, dirigir la captación de glucosa en los miocitos esqueléticos y bloquear la producción posprandial de glucosa en el hígado. Paradójicamente, la insulina aún estimula la biosíntesis hepática de triglicéridos, que contribuye al desarrollo de hígado graso e hipertrigliceridemia. Aún más, la activación de ERK inducida por insulina no se ve afectada, activando la vasoconstricción mediante la producción de endotelina 1 y la mitogénesis, contribuyendo posiblemente a la hipertensión y al riesgo de cáncer. A esta constelación de efectos se le ha llamado vía selectiva de resistencia a la insulina y sensibilidad (SEIRR, *selective insulin resistance and responsiveness*). Para controlar las concentraciones plasmáticas de glucosa, las personas con SEIRR tienen hiperinsulinemia, ya sea por la sobreproducción pancreática de insulina endógena o por la administración terapéutica de insulina exógena. El aumento de los niveles de insulina no puede hacer que estas personas tengan un metabolismo normal, *incluso si se encuentran normoglucémicos*, puesto que la hiperinsulinemia dirige la síntesis de lípidos en el hígado y hace que la ERK MAP cinasa se vuelva más activa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 520 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



### La resistencia a la insulina para la glucosa y el SEIRR aún no se comprenden

Actualmente se han sugerido varios mecanismos para explicar la RIg y la SEIRR. Cada vía potencial explica algunos aspectos de estos fenómenos pero no deja claros otros.

- **Lipotoxicidad:** en las personas obesas, las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos no esterificados (NEFA) suelen estar elevadas, en parte debido a que la supresión posprandial normal de la lipólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo se vuelve resistente a la insulina. Un exceso de ácidos grasos no esterificados en el plasma puede conducir a la acumulación ectópica de triglicéridos, diacilglicerol y ceramidas en el hígado y las células musculares. Estas moléculas activan la proteína cinasas C para inducir la resistencia a la insulina para la glucosa al bloquear la cascada de señales de tirosina cinasas del receptor de insulina (v. arriba). Los niveles plasmáticos de ácidos grasos no esterificados se incrementan sobre todo en la adiposidad visceral abdominal (fig. 13-2). Sin embargo, esta hipótesis parece ser inconsistente con alguna información más reciente. Por ejemplo, la activación de la proteína cinasa C produce un bloqueo proximal en la señalización de insulina, pero esta inhibición no puede explicar la lipogénesis continua dependiente de insulina en la vía selectiva para la activación de ERK en el hígado. Además, el hígado graso en las personas con ciertos defectos genéticos en la eliminación de triglicéridos (y en el hígado graso en los animales con manipulaciones moleculares análogas) no causa resistencia a la insulina para la glucosa, incluso cuando el hígado también muestra niveles notablemente altos de diacilglicerol y ceramida.
- **Inflamación:** el tejido adiposo en la obesidad a menudo contiene un infiltrado inflamatorio, sobre todo de macrófagos. Los niveles circulantes de citocinas, particularmente del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la interleucina 1β (IL-1β), están elevados en la obesidad abdominal visceral. Estas citocinas también pueden inducir la resistencia a la insulina para la glucosa en animales experimentales y células cultivadas. Sin embargo, en las etapas tempranas de los síndromes de sobrenutrición humana, el TNF-α y otras citocinas no son elevadas; a pesar de ello, estas personas ya tienen resistencia a la insulina para la glucosa. Un reciente ensayo clínico prospectivo donde se utilizó el salicilato en dosis altas como agente antiinflamatorio produjo sólo pequeñas mejoras en el control glucémico. Además, los bloqueos inducidos por TNF-α en la señalización de insulina pueden ser demasiado proximales para explicar la selectividad de la vía corriente abajo.
- **Estrés del retículo endoplasmático** (RE): en modelos animales de obesidad y resistencia a la insulina para la glucosa se activan vías de estrés sobre el RE, como parte de la respuesta de la proteína desdoblada (v. cap. 1). La inducción química del estrés en el RE en células cultivadas deteriora la señalización de la insulina, mientras que el alivio del estrés en el RE de animales obesos mejora su manejo de glucosa. Sin embargo, la evidencia de esta vía en humanos obesos ha sido desigual.
- **NAD(P)H oxidasa 4 (NOX 4):** NOX 4, una molécula activada por insulina, afecta al equilibrio entre otras ramas corriente abajo de la cascada de señalización de insulina. Sin embargo, continúa siendo una conjetura si existe algún papel de NOX4 en SEIRR.

El desequilibrio en la acción de la insulina en los tejidos diana y la hiperinsulinemia compensadora están estrechamente ligados a un conjunto diverso de factores de riesgo cardiovascular que son frecuentes en personas obesas, sedentarias y pacientes con diabetes. Estos factores de riesgo, que en conjunto se denominan **síndrome metabólico,** incluyen: *1)* la adiposidad abdominal con aumento de la circunferencia en la cintura, *2)* hipertensión leve (probablemente relacionada con el fracaso en la relajación vascular dependiente del endotelio), *3)* niveles alterados de glucosa plasmática en ayunas y *4)* dislipoproteinemia con triglicéridos plasmáticos elevados y colesterol plasmático HDL (lipoproteínas de alta densidad) bajo (tabla 13-1).

**TABLA 13-1**
**FENÓMENOS CONCOMITANTES FRECUENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO**

| |
|---|
| **Signos clínicos** |
| Obesidad central (segmento superior) con incremento del perímetro abdominal |
| Acantosis nigricans (cambios cutáneos por hipertrofia e hiperpigmentación) |
| **Anomalías de laboratorio** |
| Aumento de la glucemia preprandial, posprandial o ambas |
| Resistencia a la insulina para la glucosa con hiperinsulinemia con permanencia de la sensibilidad y, por lo tanto, sobreactividad de otras vías corriente abajo del receptor de insulina |
| Dislipidemia que se caracteriza por el incremento de triglicéridos y la reducción del colesterol en lipoproteínas de alta densidad |
| Hipercoagulabilidad y trombólisis anómala |
| Hiperuricemia |
| Disfunción endotelial y del músculo liso vascular |
| Albuminuria |
| **Afecciones comórbidas** |
| Hipertensión |
| Ateroesclerosis |
| Hiperandrogenismo con síndrome de ovario poliquístico |

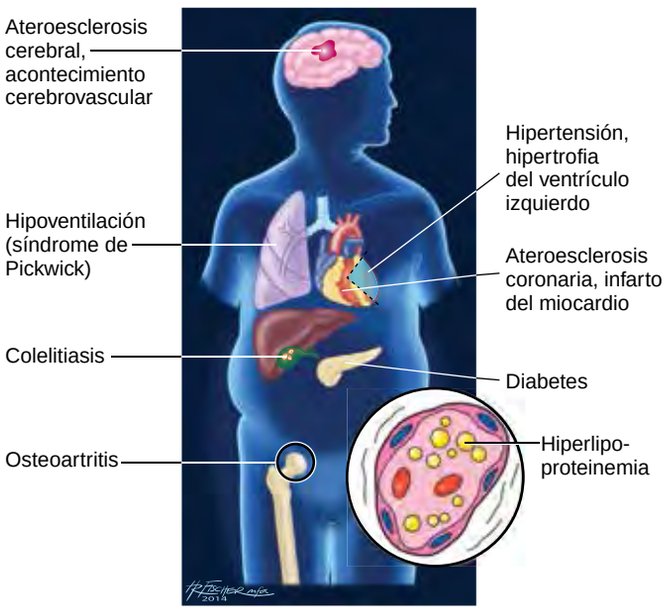



**FIGURA 13-5. Complicaciones médicas de la obesidad.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 521 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



## Las complicaciones de la sobrenutrición y la obesidad afectan a la mayoría de los órganos

La obesidad y la adiposidad central están asociadas con una mayor morbilidad y, para la obesidad de clase II y III, también con un aumento en la mortalidad (fig. 13-5). Las células adiposas cursan con hiperplasia e hipertrofia. El exceso derivado del desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético se almacena en los adipocitos que crecen, aumentan en número o ambos. Un adulto extremadamente obeso puede tener cuatro veces el número de adipocitos en comparación con uno delgado, y cada célula contiene el doble de lípidos.

### Complicaciones endocrinas

- **Diabetes mellitus tipo 2** (DM2): este trastorno tiene relación intensa con la obesidad: más del 80% de los casos de DM2 se atribuye a la obesidad. El riesgo de diabetes se incrementa de forma lineal con el IMC, a la vez que con los incrementos de la masa adiposa abdominal, el perímetro abdominal o el índice cintura:cadera. Por el contrario, la pérdida ponderal y el ejercicio reducen el riesgo de DM2 y pueden prevenir la transformación de la resistencia a la insulina en diabetes. En una población estadounidense amplia con trastornos de la tolerancia a la glucosa, el simple hecho de caminar con rapidez durante 150 min por semana y perder el 7% del peso corporal redujo la tasa de conversión de la hiperglucemia en DM2 franca en el 60% de los sujetos. A partir del uso de medidas más drásticas para el tratamiento de la obesidad mórbida (p. ej., la pérdida de peso tras el bypass gástrico quirúrgico) permitió la resolución completa de la diabetes en el 80% de los individuos. Así, estos efectos negativos parecen ser reversibles.
- **Dislipidemia y dislipoproteinemia:** la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica es por mucho el asesino principal en la obesidad y la diabetes. Es frecuente que en la obesidad se presenten distintas anomalías nocivas de los lípidos plasmáticos y las lipoproteínas, entre las que se encuentran la elevación preprandial de los triglicéridos y los ácidos grasos no esterificados y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Estas alteraciones guardan un vínculo estrecho con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, en particular en individuos con obesidad central. Además, las concentraciones plasmáticas posprandiales de triglicéridos predicen de manera independiente los infartos cardíacos y los acontecimientos cerebrovasculares subsecuentes. Estas reflejan la persistencia de una clase particular de lipoproteínas dañinas, denominadas remanentes, que aparecen en la circulación después de cada comida o refrigerio. Al igual que las lipoproteínas de baja densidad, estas partículas contienen apolipoproteína B y colesterol, y pueden quedar atrapadas en las paredes arteriales para desencadenar y acelerar la vasculopatía ateroesclerótica (v. cap. 16). A medida que aumenta la prevalencia de la obesidad, las dislipoproteinemias distintas a las elevaciones plasmáticas simples del colesterol en lipoproteínas de baja densidad han contribuido cada vez más al riesgo cardiovascular.
- **Otras complicaciones endocrinas:** la obesidad también se relaciona con el síndrome de ovario poliquístico, irregularidad menstrual, amenorrea, infertilidad e hipogonadismo.

### Complicaciones cardiovasculares

- **Hipertensión:** la obesidad supone un riesgo elevado de padecer hipertensión y se relaciona con un aumento de la actividad simpática. Las concentraciones altas de insulina en obesos con resistencia a la insulina actúan sobre vías metabólicas que no tienen relación con la importación de la glucosa, como el aumento de la reabsorción renal de sodio, que contribuye a la hipertensión, y la estimulación de la síntesis endotelial del vasoconstrictor endotelina 1. Además, el tejido adiposo que genera obesidad también secreta sustancias que producen vasoconstricción de manera directa e incrementan la presión arterial, entre las que se encuentran la angiotensina II y sus precursores. Al interferir con la acción de los agentes antihipertensivos, la obesidad dificulta el control de la hipertensión. Incluso una reducción ligera del peso puede disminuir la presión arterial en esta población.
- **Cardiopatía coronaria:** el IMC muestra una asociación modesta y proporcional con el infarto del miocardio, no obstante la distribución corporal del tejido adiposo, en particular el índice cintura:cadera, es un indicador más fiable del riesgo. La dislipoproteinemia y la hipertensión son los factores de predicción más precisos de la enfermedad cardiovascular ligada a la obesidad.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:** la obesidad se relaciona con un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca secundaria a la dilatación cardíaca excéntrica. También, la combinación de obesidad e hipertensión conduce al engrosamiento de la pared ventricular y al aumento del volumen cardíaco. Los pacientes obesos también muestran un incremento del riesgo de fibrilación y aleteo auriculares.
- **Enfermedad tromboembólica:** la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son más frecuentes en pacientes obesos. La enfermedad tromboembólica venosa en las extremidades inferiores puede tener relación con la elevación de la presión abdominal, los trastornos de la fibrinólisis y el aumento de la concentración de citocinas circulantes, en particular en el caso de la obesidad abdominal.

### Complicaciones adicionales de la obesidad

- **Neurológicas:** la obesidad incrementa el riesgo de un acontecimiento cerebrovascular isquémico a la vez que aumenta el IMC.
- **Pulmonares:** la obesidad puede generar una interferencia mecánica con la función pulmonar. El aumento del peso, en particular la obesidad abdominal excesiva, disminuye el impulso ventilatorio, la distensibilidad del aparato respiratorio y la ventilación, con predominio en las bases pulmonares. Así, contribuye a un desequilibrio ventilación-perfusión. La obesidad constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de **apnea obstructiva del sueño,** en la que los pacientes tienden al desarrollo de apnea e hipopnea mientras duermen. El **síndrome de obesidad-hipoventilación** consiste en la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia o la hipoxia. Esta enfermedad afecta a las respuestas de las crecientes demandas ventilatorias impuestas por los efectos mecánicos de la obesidad. La variante grave de este síndrome se denomina **síndrome de Pickwick.** Se caracteriza por obesidad extrema, respiración irregular, cianosis, policitemia secundaria y disfunción del ventrículo derecho, que genera una hipertensión pulmonar persistente.
- **Hepatobiliares:** los individuos obesos, en particular las mujeres, presentan un aumento de la incidencia de litiasis biliar. Es interesante que la pérdida ponderal también pueda precipitar la formación de piedras biliares por efecto de la sobresaturación biliar con colesterol, el incremento de la formación de núcleos de cristales de colesterol y la disminución de la contractilidad de la vesícula. La obesidad también puede complicarse con muchas anomalías hepáticas, que se manifiestan por un aumento de enzimas séricas hepáticas, hepatomegalia y anomalías histológicas del órgano. Todas ellas corresponden al espectro de una patología, la **esteatosis hepática no alcohólica,** que se caracteriza por la acumulación de lípidos en los hepatocitos (v. vía selectiva de resistencia a la insulina y sensibilidad, anteriormente, y cap. 20).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 522 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



Un subgrupo de pacientes con esteatosis simple desarrolla esteatohepatitis no alcohólica, y los cambios inflamatorios adaptativos inapropiados que se producen en el hígado pueden inducir fibrosis, cirrosis e hipertensión portal. La esteatohepatitis no alcohólica se considera la causa principal de la denominada cirrosis «idiopática».

- **Gastrointestinal:** el reflujo gastroesofágico es más frecuente en individuos obesos.
- **Neoplásicas:** ciertos tipos de cáncer se presentan con más frecuencia en personas obesas. De manera específica, se incrementa el riesgo de cáncer de esófago, vesícula biliar, páncreas, mama, riñón, útero, cuello uterino y próstata. Una vez que se diagnostica cáncer, la obesidad se relaciona con un pronóstico más negativo. La activación de ERK (v. anteriormente) puede proporcionar un estímulo mitógeno que predispone a las personas obesas a ciertos tumores. La obesidad también se ha asociado con la sobreexpresión de la aromatasa en el tejido adiposo en la mama, la producción local de estrógenos y el aumento del riesgo de cáncer mamario.
- **Musculoesqueléticas:** la hiperuricemia y la gota son más habituales en personas obesas. La obesidad intensifica el riesgo de osteoartritis, en particular en las articulaciones que soportan el peso, como las rodillas. A pesar de esto, también puede afectarse el resto de las articulaciones, lo que sugiere que existen mecanismos adicionales a los que se derivan de la acentuación de la carga mecánica. La pérdida ponderal disminuye el riesgo de osteoartritis.
- **Piel:** la obesidad da origen a **estrías,** que dependen del estiramiento y adelgazamiento de la epidermis en un patrón similar a listones. La **acantosis nigricans** es una alteración epidérmica que se caracteriza por hiperpigmentación, hipertrofia y textura aterciopelada cutánea, en particular en las regiones de los pliegues (axilas, región de la nuca). Se piensa que se trata de una respuesta a las concentraciones circulantes elevadas de insulina en individuos obesos con resistencia a esta hormona. Puede presentarse un desarrollo excesivo del vello, **hirsutismo,** ante el incremento de los andrógenos circulantes en mujeres susceptibles.
- **Psicológicas y sociales:** la obesidad también se relaciona con la afectación de la calidad de vida, el aumento de la frecuencia de incapacidades laborales y reclamos por discapacidad, así como depresión.

# Diabetes mellitus

Hace casi un siglo, Sir William Osler definió la diabetes mellitus como «un síndrome debido a la alteración del metabolismo de los carbohidratos que tiene distintas causas, en el que el azúcar aparece en la orina, y se asocia a sed, poliuria, desgaste y oxidación imperfecta de las grasas». No obstante, con el advenimiento de la insulina y de otros agentes terapéuticos estas características extremas son inusuales en pacientes diabéticos con tratamiento apropiado.

A pesar de esto, se siguen presentando las complicaciones a largo plazo. De esta manera, la diabetes mellitus se redefine en las condiciones actuales como «un estado de muerte cardiovascular prematura que se asocia a la hiperglucemia crónica y pudiera también relacionarse con ceguera e insuficiencia renal».



**TABLA 13-2**
**COMPARACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPOS 1 Y 2**

| | Diabetes tipo 1 | Diabetes tipo 2 |
|---|---|---|
| **Edad al inicio** | Por lo general, menor de 20 años | Por lo general, mayor de 30 años |
| **Tipo de inicio** | Abrupto; sintomático (poliuria, polidipsia, deshidratación); muchas veces grave, con cetoacidosis | Gradual; suele ser sutil; con frecuencia asintomático |
| **Peso corporal usual** | Normal; la pérdida ponderal reciente es común | Sobrepeso |
| **Antecedente familiar** | <20 % | >60 % |
| **Gemelos monocigotos** | Concordancia del 50 % | Concordancia del 90 % |
| **Asociación con ALH** | + | No |
| **Anticuerpos contra antígenos de las células de los islotes (insulina, [DAG]-65, IA-2)** | + | No |
| **Lesiones del islote** | Tempranas: inflamación<br>Tardías: atrofia y fibrosis | Tardías: fibrosis, amiloide |
| **Masa de células β** | Reducción intensa | Normal o reducción discreta |
| **Nivel circulante de insulina** | Reducción intensa o ausente | Elevado (temprano) |
| **Resistencia a la insulina para la glucosa (es decir, resistencia selectiva a los efectos hipoglucemiantes de la insulina)** | Sensibilidad normal a los efectos hipoglucemiantes de la insulina | Resistencia significativa de la insulina para la glucosa, con permanencia de la sensibilidad a la insulina en otras vías |
| **Tratamiento clínico** | Administración de insulina exógena absolutamente necesaria | La insulina exógena no suele requerirse al inicio; pudiera ser necesaria la complementación de insulina en fases posteriores; la pérdida ponderal mejora de manera característica la condición |

ALH, antígeno leucocitario humano; DAG-65, descarboxilasa del ácido glutámico; IA-2, antígeno 512 de la célula del islote.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 523 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



**TABLA 13-3**
**CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS**

| |
|---|
| I. Diabetes tipo 1 (destrucción de células β, deficiencia absoluta de insulina)<br>– A. De mediación inmunitaria<br>– B. Idiopática |
| II. Diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina para la glucosa, con deficiencia relativa de la hormona) |
| III. Otros síndromes genéticos<br>– Los defectos genéticos de la función celular beta (p. ej., la diabetes cuando comienza la madurez de los jóvenes)<br>– Los defectos genéticos en la acción de la insulina (p. ej., resistencia a la insulina tipo A, etc.)<br>– Enfermedades exocrinas del páncreas<br>– Endocrinopatías (p. ej., enfermedad de Cushing, acromegalia, etc.)<br>– Inducida por el medicamento o sustancia química (p. ej., los glucocorticoides)<br>– Infecciones (p. ej., el citomegalovirus, rubéola)<br>– Formas poco frecuentes de la inmunidad mediada por la diabetes (p. ej., «síndrome del hombre rígido»)<br>– Otros síndromes genéticos (p. ej., el síndrome de Turner, síndrome de Down) |
| IV. Diabetes mellitus gestacional |

Derechos reservados 2013 American Diabetes Association. De: *Diabetes Care,* Vol. 36, 2013. Modificado con autorización de The American Diabetes Association.

El énfasis de esta definición refleja el hecho de que la enfermedad cardiovascular sigue siendo la causa de muerte en casi el 70 % de los individuos con diabetes, en comparación con la cifra del 50 % que corresponde a la población general. También los afecta más temprano en la vida, con una mayor morbilidad. Los adultos con diabetes tienen una probabilidad dos a cuatro veces mayor de tener una enfermedad cardíaca o un accidente cerebrovascular que las personas sin diabetes.

La diabetes es un problema de salud importante que afecta a un número creciente de personas en todo el mundo. Se reconocen dos tipos principales de diabetes mellitus, que se distinguen a partir de su fisiopatología. La **diabetes mellitus tipo 1** (DM1), llamada **diabetes mellitus dependiente de insulina** o de **inicio juvenil,** que se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células β productoras de insulina en los islotes de Langerhans del páncreas. Se observa en menos del 10 % de todos los individuos con diabetes. En contraste, la **DM2,** conocida como **diabetes mellitus no dependiente de insulina** o de **inicio durante la madurez**, suele relacionarse con la obesidad. Deriva de una interrelación compleja entre la resistencia a la actividad metabólica de la insulina en sus tejidos diana y la secreción excesiva de insulina por el páncreas (v. anteriormente). Este equilibrio puede, o no, ser suficiente para controlar las concentraciones plasmáticas de glucosa. La tabla 13-2 compara las características principales de la diabetes tipo 1 y 2.

La diabetes gestacional se desarrolla en algunas mujeres embarazadas debido a la resistencia de las acciones hipoglucemiantes de la insulina en el embarazo, combinadas con un defecto de las células β en el páncreas.

Casi siempre disminuye después del parto. La diabetes también puede ser secundaria a otras afecciones endocrinas o a la terapia medicamentosa, en particular en el síndrome de Cushing o durante el tratamiento con glucocorticoides. Otros síndromes clínicos infrecuentes se relacionan con anomalías del metabolismo de la glucosa o **hiperglucemia.** Puesto que estas condiciones son raras y cuentan con una etiología genética bien definida que difiere de las variantes más frecuentes de diabetes, no se analizan aquí en detalle. La clasificación que recomienda la American Diabetes Association (ADA) para la diabetes se muestra en la tabla 13-3.

Los criterios actuales para el diagnóstico de la diabetes mellitus se basan en niveles umbral anómalos de glucosa o hemoglobina glucosilada ($HbA_{1c}$), para los que se demostró una asociación estrecha con las complicaciones que derivan del trastorno. En particular, la hiperglucemia induce los cambios microvasculares de la retinopatía diabética y el daño al glomérulo renal. En pacientes más jóvenes con hiperglucemia de inicio abrupto y elevación de las cetonas en el plasma o cetoacidosis franca, el diagnóstico de DM1 por deficiencia absoluta de insulina resulta evidente. En contraste, la DM2 se desarrolla de manera gradual en el transcurso de varios años antes de su reconocimiento, con más frecuencia en un individuo de edad mediana con sobrepeso que tiene predisposición genética.

La ADA sugiere el uso de uno de estos cuatro criterios para el diagnóstico de la diabetes (tabla 13-4). Debe cumplirse uno de los cuatro criterios para establecer el diagnóstico, aunque algunos requieren la repetición de las pruebas para obtener la confirmación. Además, la ADA reconoce tres categorías de aumento de riesgo para diabetes (tabla 13-5). Algunas de estas categorías se denominan con frecuencia «prediabetes», no obstante este término debe usarse con prudencia porque sólo la mitad de los individuos con esta clasificación desarrolla diabetes.

**TABLA 13-4**
**CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES**

| |
|---|
| 1. $HbA_{1c}$[a] ≥ 6,5 % |
| O |
| 2. GPre ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). El ayuno se define como la ausencia de consumo calórico durante por lo menos 8 h |
| O |
| 3. Glucosa plasmática a las 2 h ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una PTOG |
| O |
| 4. En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, glucosa plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) |

GPre, glucemia preprandial; $HbA_{1C}$, hemoglobina glucosilada; PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa.
[a] En ausencia de hiperglucemia inequívoca, deben confirmarse los criterios 1 a 3 mediante repetición del estudio.
Derechos reservados 2013 American Diabetes Association. De: *Diabetes Care,* Vol. 36, 2013. Modificado con autorización de The American Diabetes Association.

**TABLA 13-5**
**CATEGORÍAS DEL INCREMENTO DEL RIESGO PARA DIABETES (PREDIABETES)[a]**

| |
|---|
| GSA de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) a 125 mg/dl (6,9 mmol/l) (GAA) |
| GS de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) a 199 mg/dl (11,0 mmol/l) 2 h después de una CTOG con 75 g (ITG) |
| $HbA_{1c}$ 5,7-6,4 % |

CTOG, curva de tolerancia a la glucosa; GAA, glucosa alterada en ayunas; GS, glucosa sérica; GSA, glucosa sérica en ayunas; $HbA_{1c}$, hemoglobina glucosilada; ITG, intolerancia a la glucosa.
[a] Para las tres pruebas, el riesgo es continuo, extendiéndose por debajo del límite inferior del intervalo y desproporcionadamente mayor en los extremos superiores.
Copyright 2013. American Diabetes Association. De *Diabetes Care,* Vol. 36, 2013. Modificado con autorización de The American Diabetes Association.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 524 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



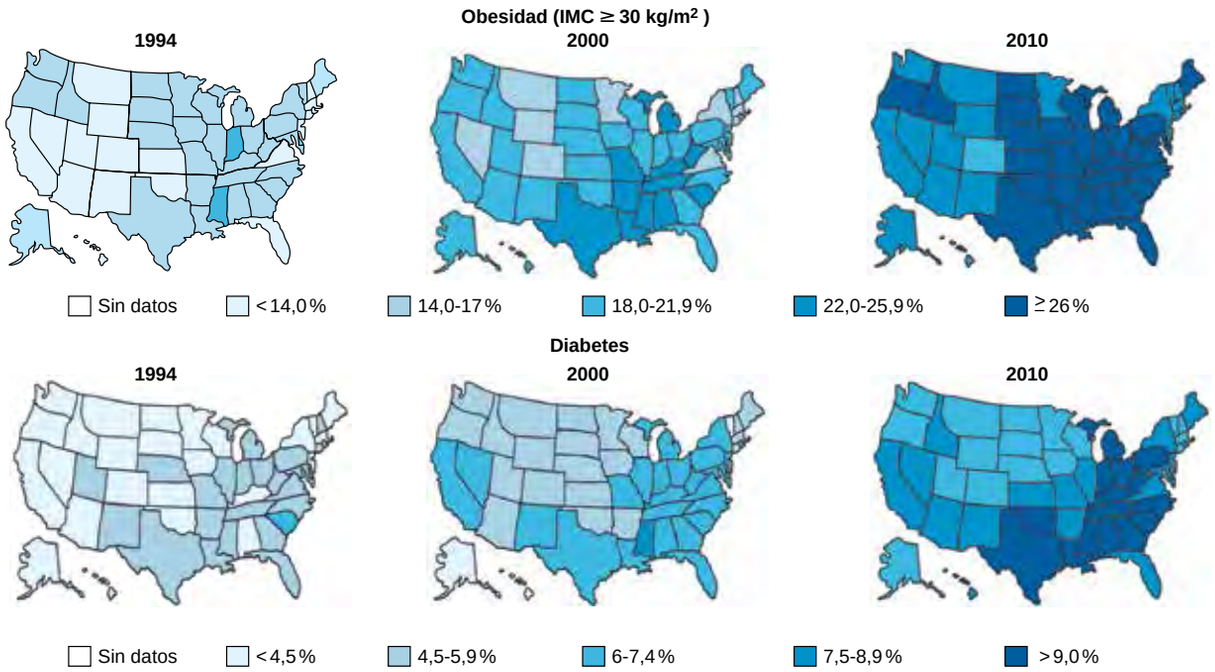



**FIGURA 13-6. El aumento de la prevalencia de la obesidad y la diabetes en los EE.UU.**

## DIABETES MELLITUS TIPO 2

***La DM2 se caracteriza por una combinación de disminución de la sensibilidad hística a la glucosa y de la insulina, y por la secreción excesiva de insulina en el páncreas, causando un control inadecuado de las concentraciones de glucosa plasmática.***

La DM2 se desarrolla en general en adultos, en su mayoría personas obesas y ancianos. Recientemente, ha estado apareciendo cada vez más en adultos jóvenes y adolescentes, pues la obesidad grave y la falta de ejercicio se vuelven más severas y habituales en este grupo de edad. Los pacientes con DM2 muestran hiperinsulinemia en términos de concentraciones absolutas, pero estas concentraciones excesivas de insulina no alcanzan a controlar los niveles séricos de glucosa. Cuando los pacientes con DM2 requieren la administración de insulina exógena, sus dosis diarias totales son mucho mayores que en los pacientes delgados con DM1 (con deficiencia de insulina). Debido a una serie de acciones sin la insulina en la obesidad, como la lipogénesis hepática y la activación de ERK, la prediabetes y la DM2 aún siguen siendo sensibles, por lo que algunos investigadores atribuyen el daño metabólico a la hiperinsulinemia.

**EPIDEMIOLOGÍA:** en 2010, un 8% de la población estadounidense y/o el 11% de los mayores de 20 años tenían DM2. Más de una cuarta parte no fueron diagnosticados. Más del 25% de las personas mayores de 60 años tienen diabetes, y se cree que el 35% de los adultos tienen prediabetes. La DM2 es más frecuente en las mujeres, especialmente en las de estratos económicos más bajos. Todos los grupos étnicos no caucásicos están más afectados que los americanos caucásicos. La diabetes también se está incrementando a nivel mundial; en China, por ejemplo, afecta a un 10% de los adultos.

La diabetes es la causa principal de insuficiencia renal, amputaciones no traumáticas de los miembros y casos nuevos de ceguera entre los adultos americanos. También es un factor importante en la enfermedad cardíaca y el accidente cerebrovascular, y es la séptima causa de muerte. La figura 13-6 muestra un aumento dramático en la prevalencia de diabetes en EE.UU. de 1994 a 2010.

### La DM2 se debe a la resistencia a la insulina y a la incapacidad para secretar más insulina

La DM2 es una enfermedad de dos golpes (de acuerdo con la teoría genética). El primero es la resistencia a las acciones hipoglucemiantes de la insulina en los tejidos diana (hígado, músculo esquelético, tejido adiposo). Por sí mismo, este defecto provoca un aumento en la producción total de insulina en el páncreas y después puede ir seguido por defectos moderados en el manejo de glucosa, indicativos de prediabetes. El segundo ocurre cuando el aumento de la producción de insulina en el páncreas ya no puede compensar el gran aumento de la demanda de insulina para controlar los niveles séricos de glucosa. A menudo, los islotes pancreáticos muestran cambios degenerativos en estos pacientes. La progresión a la diabetes manifiesta ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con ambos resultados (fig. 13-7).

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** existen varios factores de riesgo que se relacionan con claridad con la DM2. Los tres más importantes son la **obesidad,** la **sobrenutrición** y la **falta de actividad física.** Como se señaló anteriormente, el riesgo de padecer DM2 se incrementa en relación lineal con el IMC. Más del 80% de los casos de DM2 puede atribuirse a la obesidad. La obesidad visceroabdominal («en forma de manzana») está más asociada con la resistencia a la insulina para la glucosa y la DM2 en comparación con la obesidad gluteofemoral («en forma de pera»). En consecuencia, la pérdida de peso reduce el riesgo de DM2 y puede impedir el progreso de pacientes de alto riesgo a una diabetes franca.

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***la herencia multifactorial y poligénica es un factor clave en el desarrollo de la DM2.*** Distintas observaciones demuestran la influencia de la genética sobre el desarrollo de la DM2:

- Más de un tercio de los individuos con DM2 tiene por lo menos un progenitor con la misma enfermedad.
- Entre gemelos monocigotos, la concordancia para DM2 se aproxima al 100%.
- La prevalencia de DM2 en distintos grupos étnicos que habitan en ambientes similares muestra una variación importante.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 525 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



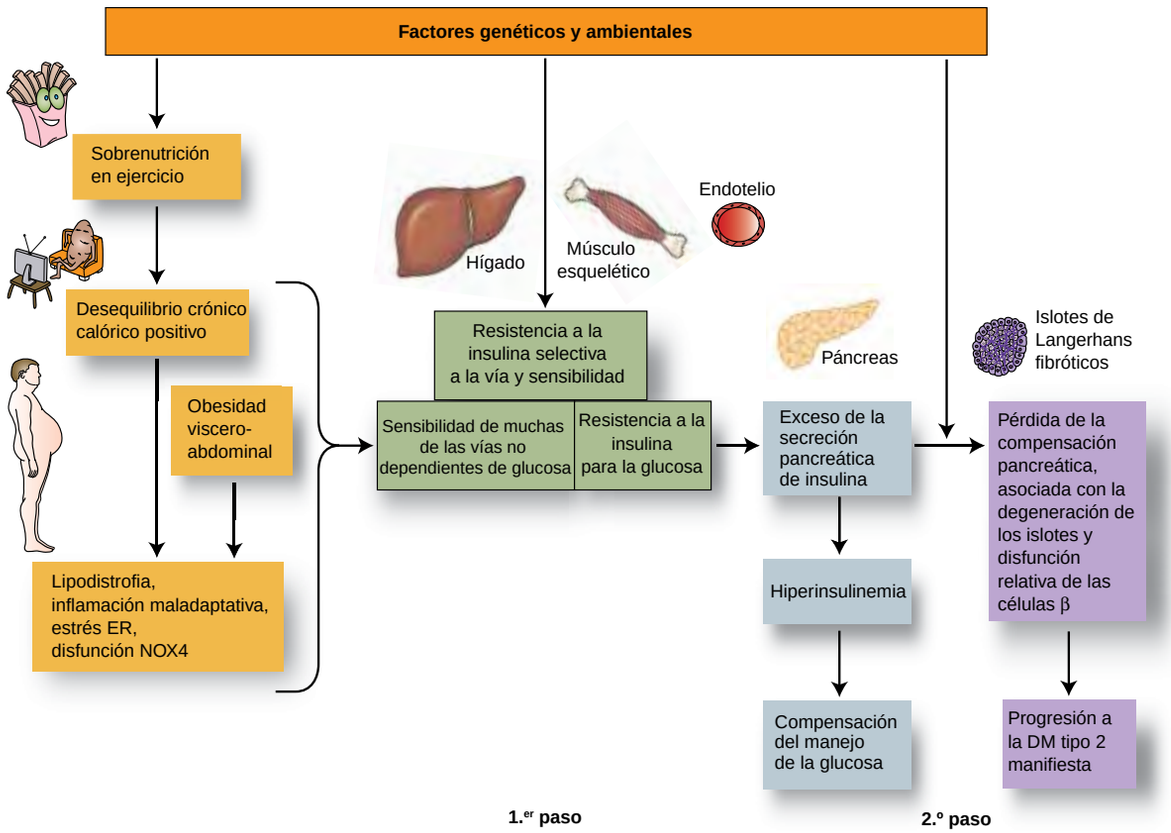



**FIGURA 13-7. Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) relacionada con obesidad.** La masa adiposa visceral aumentada en la obesidad del segmento superior sintetiza varios factores que contribuyen a la resistencia a la insulina para la glucosa. Entre otros se encuentran en los ácidos grasos libres (no esterificados; AGL) circulantes en mayor concentración, y otras citocinas y proteínas que inhiben la actividad de la insulina, que coincide con una disminución de los factores que favorecen la señalización de esta hormona, como la adiponectina. Estos cambios generan un bloqueo a la acción de la insulina en el hígado y el músculo esquelético, en el nivel del receptor de la insulina y en puntos de señalización distales al receptor, lo que genera una incapacidad de la hormona para suprimir las síntesis hepática de glucosa y promover la captación de este azúcar en el músculo. La hiperglucemia que deriva de este mecanismo normalmente se contrarresta por medio del incremento de la secreción de insulina a partir de las células β del páncreas. La permanencia de la sensibilidad de las vías corriente abajo del receptor de insulina que no están relacionadas con el control glucémico, como la lipogénesis en el hígado y la activación de la proteína cinasas activada por mitógenos (MAP) de la cinasa extracelular regulada por señales (ERK), puede contribuir al hígado graso, a la dislipoproteinemia y a la hipertensión. En algunos individuos con la combinación de resistencia a la acción de la insulina y la disfunción de origen genético de la respuesta de las células β a la hiperglucemia trae consigo la hiperglucemia, tras lo cual se desarrolla la DM2.

- Los familiares de primer grado de los pacientes con DM2 tienen un riesgo vitalicio significativamente más alto de DM2 en comparación con sujetos comparables que carecen del antecedente familiar.

A pesar de la prevalencia familiar alta de la enfermedad, la herencia es compleja e implica la interacción de muchos genes de susceptibilidad. Al igual que la obesidad, la DM2 de origen monogénico sólo representa una fracción pequeña de los casos, y los polimorfismos que se heredan con frecuencia contribuyen de manera individual con un grado discreto al riesgo de desarrollar DM2, o de protección contra ella. Factores como la obesidad (que en sí misma tiene determinantes genéticos sólidos, como se indicó anteriormente), la hipertensión y el ejercicio influyen sobre la expresión fenotípica de la DM2 y complican el análisis genético.

Se descubrió que una variante autosómica dominante rara de diabetes hereditaria, que se conoce como **diabetes del adulto de inicio en la juventud,** está relacionada con distintos defectos genéticos que afectan a la función de las células β, entre los que se encuentran el gen de la glucocinasa, un sensor importante para el metabolismo de la glucosa al interior de la célula β. Se han descrito distintas mutaciones de genes que controlan el desarrollo y la función de las células β. Las mutaciones de estos genes no explican, sin embargo, la DM2 típica.

## Resistencia a la insulina para la glucosa

Después de una comida rica en carbohidratos, el intestino absorbe la glucosa. Esto aumenta la glucosa sérica, que estimula la secreción de insulina por las células β del páncreas. A su vez, la insulina aumenta la captación de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo (fig. 13-4). Al mismo tiempo, la insulina suprime la síntesis hepática de glucosa al *1)* inhibir la glucogenólisis y la luconeogenia, *2)* intensificar la síntesis de glucógeno, *3)* bloquear los efectos del glucagón sobre el hígado y *4)* antagonizar la liberación pancreática del glucagón.

Todos estos efectos de la insulina se reducen cuando existe resistencia a RIg. En un inicio, la resistencia a la insulina es subclínica. A la vez que la enfermedad avanza, aumenta la glucosa en ayunas o se desarrolla la intolerancia a la glucosa. De forma eventual el paciente desarrolla la hiperglucemia franca y es posible establecer el diagnóstico de DM2 (fig. 13-8). La resistencia a la insulina determina el incremento de la producción hepática de glucosa y la disminución de la captación de este azúcar en los tejidos periféricos, en particular los músculos y el tejido adiposo.

Por sí misma, la resistencia a la insulina rara vez causa DM2, puesto que el aumento de la secreción de la hormona (hiperinsulinismo) a partir de las células β compensa para estos defectos e impide que los niveles de glucosa sérica aumenten. Sólo cuando el páncreas ya no puede mantener esta demanda

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 526 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



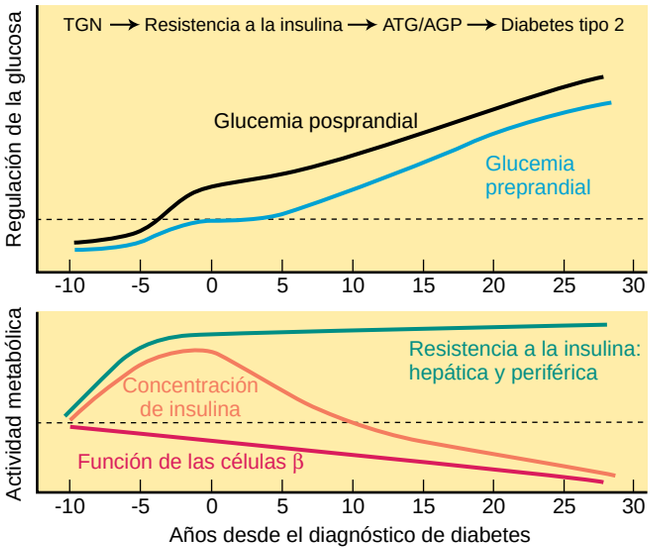



**FIGURA 13-8. Regulación de la glucosa y actividad metabólica durante el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.** AGP, anomalías de la glucemia preprandial; ATG, anomalías de la tolerancia a la glucosa; TNG, tolerancia normal a la glucosa.

elevada, los niveles de glucosa comienzan a aumentar (fig. 13-8). En muchos obesos y con prediabetes, la disfunción subclínica de las células β está presente antes de la diabetes manifiesta.

### Disfunción de la célula β

Al inicio, esta disfunción se caracteriza por trastornos de la primera fase de la secreción de insulina tras la estimulación con glucosa, que pudiera preceder al establecimiento de la intolerancia a la glucosa en la DM2 (fig. 13-9). Más adelante, en la segunda fase de la enfermedad, la liberación de insulina de síntesis reciente es defectuosa. Este efecto puede revertirse, al menos en algunos pacientes, al restaurar un control adecuado de la glucemia. Esta reducción en parte reversible de la secreción de insulina deriva del efecto inhibidor paradójico que ejerce la glucosa sobre la liberación de insulina, que en ocasiones se observa cuando existe hiperglucemia («toxicidad por glucosa»).

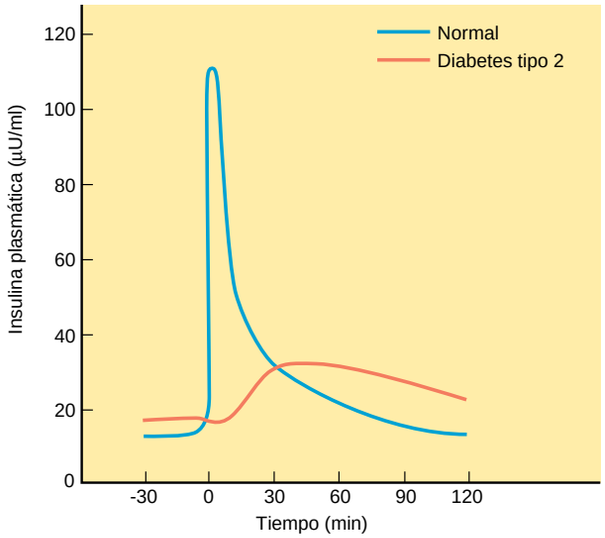



**FIGURA 13-9. Respuesta de la insulina en la diabetes.** Patrones típicos de síntesis de insulina en respuesta al reto con glucosa en pacientes normales *(azul)* y en diabéticos tipo 2 *(rojo)*.

Los trastornos de la primera fase de la secreción de la insulina pueden servir como marcadores de riesgo para DM2 en familiares de sujetos que padecen la enfermedad, y pueden observarse en mujeres con diabetes gestacional previa. Al transcurrir un período prolongado, disminuye de manera gradual la secreción de insulina en la DM2. También existe una disminución de la masa de células β.

### Papel de las incretinas

Durante la década de 1960 se descubrió que la capacidad de una carga oral de glucosa para estimular la secreción de insulina era bastante mayor que la que podía evocarse mediante una infusión intravenosa de glucosa. Esta discrepancia se denominó **efecto de la incretina** (fig. 13-10 A). Las incretinas son péptidos que secreta el intestino en respuesta a los alimentos que incrementan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón. En la actualidad se cree que gran parte de este efecto se debe al péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y al péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1). Las incretinas se inactivan con rapidez en la circulación por la acción de la enzima peptidasa tipo 4 del dipeptidilo (DPP-4). Entre las acciones de las incretinas se encuentran: *1)* la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa a partir de las células β, *2)* la inhibición de la secreción de glucagón por las células α, *3)* la inhibición del apetito y *4)* un vaciamiento gástrico más lento.

En los pacientes con DM2, el efecto de la incretina se encuentra muy abatido (fig. 13-10 B), un efecto que se atribuye a defectos de la secreción de GLP-1 y GIP. No se ha comprobado que estos cambios de las incretinas desempeñen algún papel en la patogenia de la DM2.

### Implicaciones terapéuticas

En una fase temprana de la DM2, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son las manifestaciones predominantes. Ambas pueden mejorar dramáticamente con una pérdida de peso y ejercicio modestos, y las intervenciones en el estilo de vida son el centro del tratamiento clínico. Además, los sensibilizadores de insulina son útiles en esos pacientes. La metformina se considera un «sensibilizador de insulina», porque mejora la captación de glucosa por el músculo e inhibe la producción hepática de glucosa, aunque su mecanismo de acción a nivel molecular aún es motivo de discusión. Las tiazolidinedionas, un tipo de agonistas de PPAR-γ, también se clasifican con sensibilizadores de insulina porque disminuyen las necesidades de insulina y mejoran el hígado graso. Algunos de sus efectos adversos, como la retención hídrica, el aumento del apetito y otros han limitado su uso.

Más tarde en el curso de la diabetes, conforme se establece la disfunción de las células β, los sensibilizadores de insulina no pueden controlar la DM2 por sí solos. Se requieren otros agentes (p. ej., secretagogos como las sulfonilureas, los agentes basados en incretina [análogos de GLP-1 e inhibidores de DPP4] y, en última instancia, la insulina exógena). La cirugía bariátrica también se ha convertido en una opción terapéutica, pues reduce la ingesta calórica, el IMC y la necesidad de medicamentos. Sorprendentemente, algunos pacientes con DM2 previo a la cirugía bariátrica no necesitan tomar medicamentos después de someterse a esta intervención.

**PATOLOGÍA:** es posible encontrar lesiones microscópicas en los islotes de Langerhans en muchos pacientes con DM2, pero no en todos. A diferencia de lo que ocurre en la DM1 (v. más adelante), el número de células β no muestra disminución constante en la DM2, y no se han identificado lesiones morfológicas en ellas mediante microscopía óptica o electrónica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 527 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



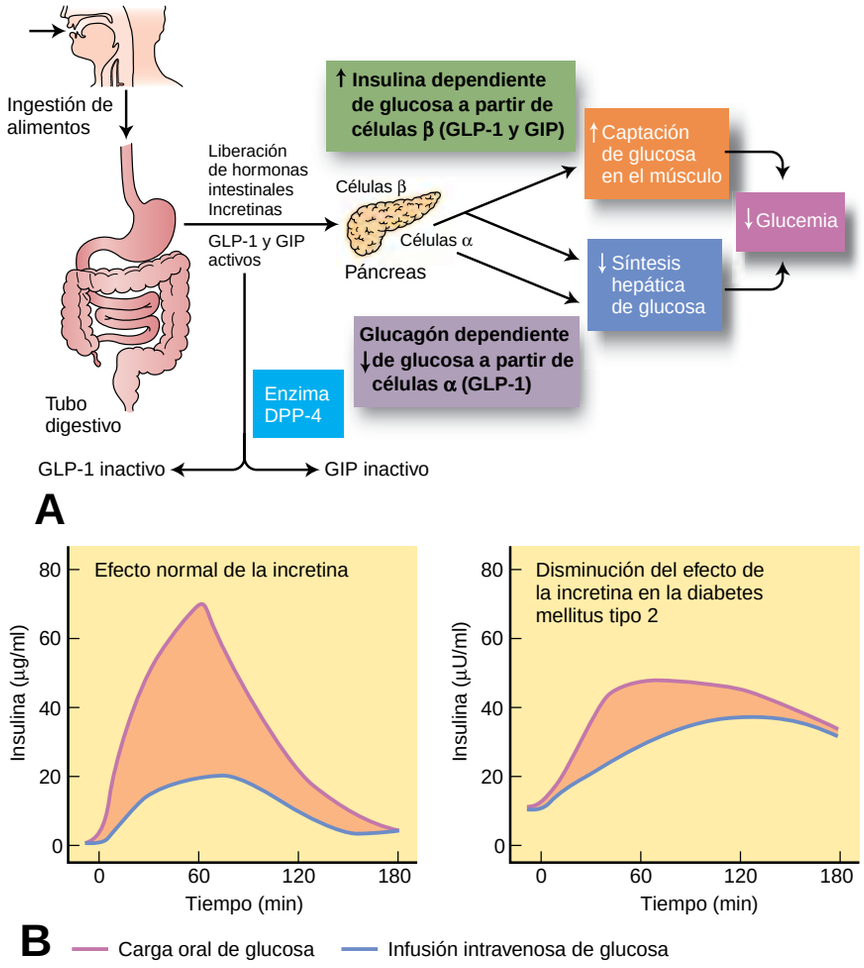



**FIGURA 13-10. Incretinas. A.** Papeles fisiológicos de las incretinas en el metabolismo de la glucosa. Participación de las incretinas en la regulación de las respuestas del organismo a una carga calórica. DPP-4, peptidasa tipo 4 del dipeptidilo; GIP, péptido insulinotrópico dependiente de glucosa; GLP-1, péptido tipo 1 similar al glucagón. **B.** Disminución de la capacidad de respuesta a la incretina en la diabetes mellitus tipo 2.

En algunos islotes se acumula tejido fibroso, en ocasiones a un grado tal que los islotes se obliteran. Es frecuente identificar amiloide en los islotes (fig. 13-11), en particular en individuos mayores de 60 años. Este tipo de amiloide se compone de una molécula polipeptídica conocida como **amilina,** que se secreta junto con la insulina a partir de la célula β. Resulta relevante que hasta el 20% de los no diabéticos de edad avanzada también cuenta con depósitos de amiloide en el páncreas, hallazgo que se atribuye al proceso mismo de envejecimiento.

## DIABETES MELLITUS TIPO 1

***La DM1 es un trastorno vitalicio de la homeostasis de la glucosa que depende de la destrucción autoinmunitaria de las células β en los islotes de Langerhans.*** En contraste con la DM2, la DM1 es una enfermedad de un solo resultado que está causada por la destrucción autoinmune de células β-pancreáticas. Los desencadenantes de esta reacción autoinmunitaria siguen siendo desconocidos (v. más adelante). Debido a que la DM1 refleja la deficiencia absoluta de insulina, en lugar de defectos complejos en la acción de insulina, estos pacientes pueden ser casi normales a nivel metabólico al controlar estrechamente las cantidades, el momento de aplicación y los preparados de insulina exógena. Gran parte de la investigación está dedicada a dos enfoques independientes para el suministro de insulina de una manera sumamente regulada en los pacientes con DM tipo 1 –a saber, el trasplante de células de los islotes y las máquinas de «circuito cerrado» que monitorizan de forma simultánea las concentraciones de glucosa y administran insulina exógena. El tratamiento de la DM1 puede ser complicado si los pacientes se vuelven obesos; históricamente, los pacientes con DM1 casi siempre son delgados.

La DM1 se caracteriza por la carencia o la escasez de células β funcionales, a la que acompaña una secreción en extremo limitada o nula de insulina. Sin insulina, el cuerpo cambia el uso de energía a un patrón que asemeja la inanición, independientemente de la disponibilidad de los alimentos. Por lo tanto, para obtener energía se metabolizan preferentemente las reservas adiposas, en lugar de la glucosa exógena. La oxidación de los lípidos genera una producción excesiva de **cuerpos cetónicos** (ácido acetoacético y ácido β-hidroxibutírico) que se liberan hacia la sangre desde el hígado y desencadenan cetoacidosis metabólica. La hiperglucemia se debe a una excreción irrestricta de glucosa hepática y a la disminución de la disposición del azúcar en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Los niveles séricos de glucosa exceden la capacidad renal para reabsorberla, causando glucosuria. Esto, a su vez, causa diuresis osmótica, que puede producir deshidratación por la pérdida de agua corporal que lo acompaña. Si no se corrigen, la acidosis progresiva y la deshidratación conducen al coma y a la muerte (fig. 13-12).

**EPIDEMIOLOGÍA:** se estima que más de un millón de norteamericanos sufren de DM1. La mayoría desarrolla la enfermedad en las primeras dos décadas de la vida, pero se están detectando cada vez más casos en personas mayores. En algunos pacientes mayores la destrucción autoinmunitaria de las células β desarrolla con lentitud a lo largo de varios años. A estos pacientes se aplica el concepto clínico de diabetes autoinmunitaria latente del adulto.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 528 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



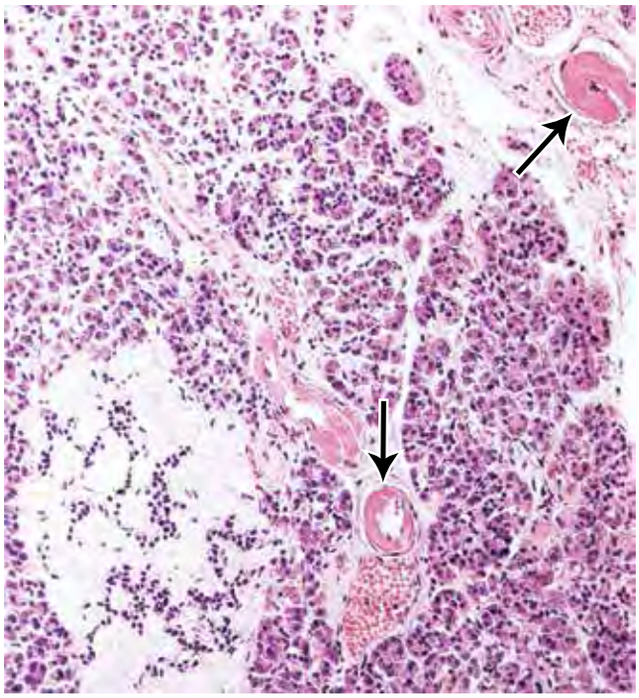


**FIGURA 13-11. Amiloidosis *(hialinización)* de un islote en el páncreas de un individuo con diabetes mellitus tipo 2 *(abajo izquierda).*** Vasos sanguíneos adyacentes al islote que muestran arterioloesclerosis hialina avanzada *(flechas)* característica de la diabetes.

La DM1 es más frecuente en europeos del norte y sus descendientes, y se observa con una frecuencia más baja en otros grupos étnicos. Por ejemplo, la incidencia de DM1 en Finlandia es entre 20 y 40 veces mayor que en Japón. Aunque se puede desarrollar a cualquier edad, la edad máxima de aparición coincide con la pubertad. En muchas áreas geográficas, la mayor incidencia a finales del otoño y a principios del invierno sugiere que las infecciones estacionales son los desencadenantes autoinmunitarios (v. más adelante).

## PATOGENIA MOLECULAR

*AUTOINMUNIDAD:* el concepto de una patogenia autoinmunitaria en la DM1 se sugiere de la observación de que los islotes pancreáticos de los pacientes que mueren poco después del inicio de la enfermedad suelen mostrar un infiltrado de células mononucleares, al que se denomina **insulitis** (fig. 13-13). Entre las células inflamatorias predominan los linfocitos T $CD8^+$. Las células infiltrantes también elaboran citocinas proinflamatorias, como por ejemplo IL-1, IL-6, interferón α y óxido nítrico, que pudieran contribuir de forma adicional a la lesión de la célula β.

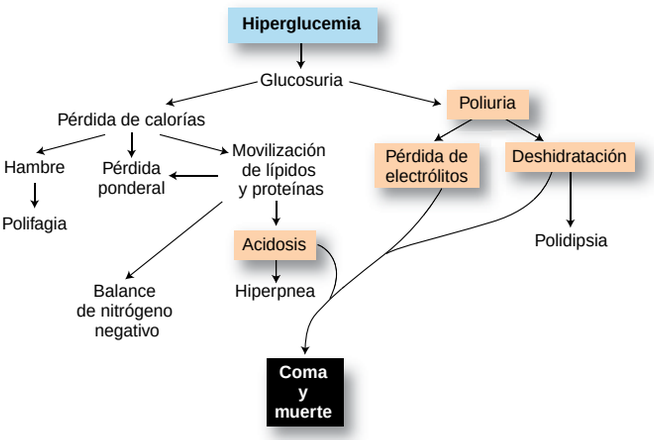



**FIGURA 13-12. Síntomas y signos de la hiperglucemia descontrolada en la diabetes mellitus.**

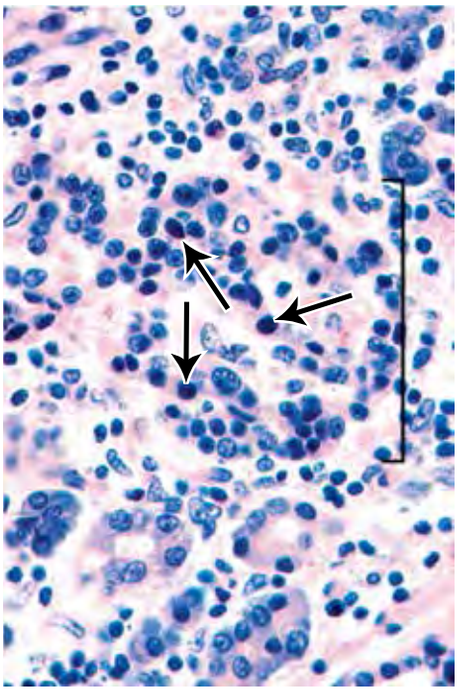


**FIGURA 13-13. Insulitis en la diabetes mellitus tipo 1.** Infiltrado inflamatorio linfocítico *(flechas)* que se distribuye dentro y en torno al islote *(a la izquierda del corchete).*

La mayoría de los niños recientemente diagnosticados con esta enfermedad tienen anticuerpos circulantes contra los componentes de las células β. Entre los antígenos diana principales se encuentran la insulina, descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y la proteína tipo 2 asociada al insulinoma (IA-2), que también se conoce como antígeno 512 de las células del islote (ICA-512). Muchos pacientes desarrollan anticuerpos contra las células del islote meses o años antes de que disminuya la producción de insulina y aparezcan los síntomas clínicos, fase que se conoce como «prediabetes tipo 1» (fig. 13-14). Sin embargo, estos anticuerpos se consideran una respuesta contra antígenos de las células β que se liberan durante su destrucción por mecanismos inmunitarios de mediación celular, más que una causa de la depleción de células β. A pesar de esto, la detección de anticuerpos séricos contra las células del islote y los antígenos diana del islote es un instrumento clínico útil para diferenciar a la DM1.

***Los mecanismos inmunitarios mediados por células son fundamentales en la patogenia de la DM1.*** Los linfocitos T citotóxicos sensibilizados contra células β en la DM1 persisten de manera indefinida, quizá durante toda la vida. A los pacientes a quienes se les trasplanta el páncreas o una preparación purificada de islotes se les debe tratar con fármacos inmunodepresores. De los individuos con DM1, el 10% manifiesta por lo menos una enfermedad autoinmunitaria adicional contra algún órgano específico, como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, miastenia grave, enfermedad de Addison o anemia perniciosa. Es interesante saber que casi todos los pacientes con síndromes poliendocrinos inmunitarios (v. cap. 27) también tienen los antígenos leucocitarios humanos HLA-DR3 y DR4.

Los estudios en familiares de primer grado de los pacientes con DM1 han demostrado que varios anticuerpos contra las células de los islotes están presentes muchos años antes del



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 529 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



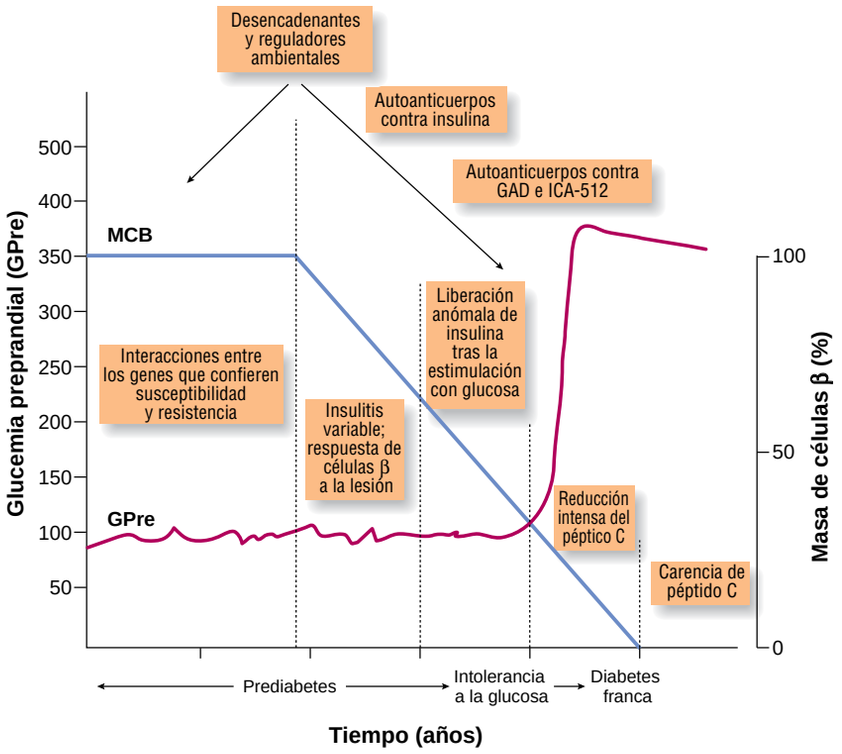



**FIGURA 13-14. Etapas patogénicas del desarrollo de la diabetes tipo 1 (DM1).** La enfermedad se desarrolla a partir de la susceptibilidad genética al reconocimiento defectuoso de los epítopes de las células β, y termina con una destrucción en esencia completa de las células β en la mayor parte de los individuos. Se piensa que algún acontecimiento ambiental desencadena el ataque inmunitario y las personas con ciertos marcadores genéticos (antígeno leucocitario humano [HLA]-DR3 y DR4) son en particular susceptibles a la enfermedad autoinmunitaria. Se considera que los individuos con anticuerpos contra las células del islote y concentraciones normales de glucemia se encuentran en un estado de «prediabetes tipo 1». La velocidad de disminución de la masa de las células β *(línea azul)* determina el período que transcurre entre el inicio de la destrucción de las células β y la hiperglucemia eventual *(línea roja,* glucemia preprandial), que depende de la pérdida de más del 90% de las células β funcionales. En el suero se identifica la aparición temprana de los anticuerpos contra la insulina, a la que siguen los anticuerpos contra el antígeno descarboxilasa del ácido glutámico de las células β (GAD-65) y el antígeno contra las células del islote (ICA-512). MCB, masa de células β.

inicio de la enfermedad. Por lo tanto, la destrucción de las células β en la DM1 en general se desarrolla lentamente a lo largo de los años. Se han descrito etapas específicas de la enfermedad (fig. 13-14). Sólo cuando el 80% o más de las células secretoras de insulina son eliminadas y la privación de insulina es grave en la DM1, la hiperglucemia y la cetoacidosis se vuelven clínicamente evidentes.

*FACTORES GENÉTICOS:* la evidencia que existe en cuanto al papel de los factores genéticos en la patogenia de la DM1 incluye lo siguiente:

1. Los familiares de los pacientes con DM1 muestran un aumento del riesgo de desarrollo del padecimiento. En la población general estadounidense, el riesgo vitalicio de padecer DM1 es del 0,4%; no obstante es del 3-8% en los parientes en primer grado de los individuos con DM1. Un gemelo idéntico a un paciente con DM1 tiene un riesgo del 30-50% de desarrollar la enfermedad. Es interesante saber que los niños cuyos padres padecen DM1 tienen una probabilidad tres veces mayor de desarrollar la afección que quienes tienen una madre con DM1, lo que sugiere que existe una impronta genética de los genes de susceptibilidad paterna o una protección intrauterina u otras influencias maternas.
2. Existen diferencias en cuanto al riesgo entre distintos grupos étnicos que habitan en ambientes similares.
3. Existe un vínculo intenso entre la DM1 y las moléculas de reconocimiento inmunitario del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II, DR y, más tarde, DQ, que muestran gran polimorfismo y cuyos genes se ubican en el cromosoma 6. Mientras que sólo el 45% de la población en EE.UU. tiene DR3 o DR4, el 95% de las personas que desarrollan DM1 expresa estos haplotipos. Como consecuencia del papel conocido de las moléculas HLA en la presentación de antígenos, la vinculación y la asociación al HLA respaldan la hipótesis de que la DM1 tiene un componente autoinmunitario.
4. Muchas otras regiones cromosómicas independientes (varias de ellas independientes del HLA) también se asocian con la susceptibilidad a la DM1, pero su contribución a la incidencia global de DM1 es modesta.

## FACTORES ETIOLÓGICOS

*FACTORES AMBIENTALES:* entre la evidencia del papel que desempeñan los factores ambientales en la patogenia de la DM1 se encuentran los datos siguientes:

- Sólo un tercio o la mitad de los gemelos monocigóticos de pacientes con DM1 desarrolla la enfermedad.
- El repunte reciente de la incidencia de DM1 en ciertas poblaciones sugiere un papel etiológico potencial del ambiente.
- El 80-90% de los individuos con DM1 carece de antecedente familiar de la enfermedad.
- Existen diferencias estacionales en la incidencia de DM1.

Los **virus** se han implicado en algunos casos como agentes causales. De esta manera, la enfermedad se desarrolla ocasionalmente tras la infección por el virus coxsackie tipo B y, con menos frecuencia por el virus de la parotiditis. Es posible que algunas proteínas virales compartan epítopes antigénicos con las proteínas de superficie de las células humanas y desencadenen un proceso patológico autorreactivo mediante mimetismo molecular. Por ejemplo, una proteína del virus coxsackie tipo B tiene homología intensa con la proteína humana GAD-65 de los islotes.

Se ha sugerido que los factores dietéticos tienen un papel en la patogénesis de la DM1. Sin embargo, hay poco sustento para esta posibilidad.

**PATOLOGÍA:** como se señaló anteriormente, la lesión temprana más característica del páncreas en la DM1 es un infiltrado mononuclear en los islotes (insulitis), que se compone más que nada de linfocitos, que en algunos casos se acompañan de macrófagos y neutrófilos escasos (fig. 13-13). Al tiempo que la enfermedad se vuelve crónica, se produce la depleción de las células β del islote; de manera eventual ya no es posible identificar células productoras de insulina. La pérdida de las células β determina la existencia de islotes de tamaño variable, muchos de los cuales se observan como cordones parecidos a listones, a los que pudiera ser difícil diferenciar del tejido acinar circundante. La fibrosis de los islotes es rara.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 530 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



A diferencia de la DM2, en la DM1 no se observa depósito de amiloide en los islotes pancreáticos. En la DM1 crónica el páncreas exocrino suele mostrar fibrosis interlobulillar e interacinar difusa, que se acompañan de atrofia de las células de los ácinos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el cuadro clínico de la DM1 deriva de la carencia de insulina, que desempeña un papel único en el metabolismo energético del organismo. La enfermedad debuta de forma característica con una descompensación metabólica aguda caracterizada por hiperglucemia y cetoacidosis. Según el grado de deficiencia absoluta de insulina, la cetoacidosis grave puede ir precedida durante semanas o meses por un aumento del gasto urinario **(poliuria)** y el incremento de la sed **(polidipsia).** La diuresis excesiva se debe a la glucosuria. A pesar del incremento del apetito **(polifagia)** se presenta una pérdida ponderal, que depende del catabolismo descontrolado de las reservas corporales de lípidos, proteínas y carbohidratos, y de la utilización ineficiente de la energía. Es frecuente que el inicio clínico de la DM1 coincida con otra enfermedad aguda, como un cuadro febril de origen viral o bacteriano (fig. 13-12).

## COMPLICACIONES DE LA DIABETES

El descubrimiento de la insulina en los primeros años del s. xx parecía promisorio para la curación de la diabetes, no obstante al tiempo que se prolongó la vida de los pacientes diabéticos, éstos desarrollaron complicaciones numerosas. ***La gravedad y la persistencia de la hiperglucemia, tanto en la DM2 como en la DM1, son los factores patogénicos principales de las complicaciones «microvasculares» de la diabetes, que incluyen la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. De esta manera, el control de la glucemia sigue siendo el medio principal por el cual resulta posible limitar al mínimo el desarrollo de las complicaciones microvasculares en la diabetes.*** Ha sido más difícil demostrar que el control de la glucemia tiene capacidad para prevenir las complicaciones «macrovasculares» (vasos de gran calibre), que hacen referencia a la ateroesclerosis y sus secuelas (arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica y vasculopatía cerebral). Estas complicaciones macrovasculares son en particular habituales en personas con resistencia a la insulina y DM2, en parte porque los pacientes suelen ser mayores y con frecuencia tienen otros factores de riesgo cardiovascular, en particular dislipidemia, hipertensión e hipercoagulabilidad.

**FISIOPATOLOGÍA:** se proponen varios mecanismos bioquímicos para explicar el desarrollo de los cambios patológicos en la diabetes.

*EFECTOS ADVERSOS DE LOS FACTORES CONOCIDOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR ATEROESCLERÓTICO:* en la DM2, el patrón perjudicial de la resistencia a la insulina selectiva a esta vía y la sensibilidad promueve *1)* el hígado graso, *2)* la sobreproducción de lipoproteínas apoB ricas en triglicéridos, *3)* la alteración en la eliminación hepática de lipoproteínas aterogénicas posprandiales de la circulación, *4)* vasoconstricción, *5)* sobreexpresión del factor hístico y *6)* posiblemente la retención de sal. La mayor producción o el efecto de la angiotensina II también puede tener un papel. Se han demostrado los beneficios de los agentes hipolipidemiantes (estatinas), del tratamiento de la hipertensión, particularmente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), y las administración diaria de ácido acetilsalicílico en dosis bajas para inhibir la función plaquetaria. En la DM1 puede desarrollarse la hiperglucemia significativa en el contexto de un mal control glucémico, pero a menudo se corrige con rapidez una vez que las dosis de insulina y la dieta se manejan adecuadamente.

*EXCESO DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO:* en distintos tipos de células en cultivo, la hiperglucemia incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) como productos de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. Entre los mediadores propuestos para explicar el daño oxidativo inducido por glucosa se encuentran el óxido nítrico, los aniones superóxido y la reductasa de la aldosa (v. cap. 1). No obstante, los suplementos antioxidantes no afectan al curso de la diabetes y la ateroesclerosis en las personas. Por lo tanto, no existe evidencia clínica de que el exceso de ROS contribuya a la diabetes o sus complicaciones.

*GLUCOSILACIÓN DE LAS PROTEÍNAS:* la glucosa forma un enlace covalente con distintas proteínas por vía no enzimática, proceso que se denomina **glucosilación** (al igual que **glucosilación no enzimática**). La glucosilación se produce en general de manera proporcional a la intensidad de la hiperglucemia. Por este mecanismo se modifican numerosas proteínas celulares, entre otras la hemoglobina, componentes del cristalino y proteínas de la membrana basal celular. De manera rutinaria se utiliza una fracción específica de hemoglobina glucosilada en los eritrocitos circulantes ($HgA_{1C}$) para vigilar el grado general de hiperglucemia durante las 6-8 semanas precedentes. La glucosilación de la hemoglobina es irreversible, de tal manera que las concentraciones de $HgA_{1C}$ sirven como marcador del control glucémico.

Los productos iniciales de la glucosilación (cuya denominación química es bases de Schiff) son lábiles y pueden disociarse con rapidez. Al pasar el tiempo, estos compuestos lábiles sufren reacomodos químicos complejos para constituir los **productos terminales de la glucosilación avanzada** (PTGA), que son estables y están conformados por un derivado de la glucosa en unión covalente al grupo amino de las proteínas. El resultado es que la estructura de la proteína sufre una modificación permanente y su función puede afectarse. Por ejemplo, la albúmina y la inmunoglobulina G (IgG) no se unen habitualmente al colágeno, no obstante se adhieren al colágeno glucosilado. Los enlaces químicos inestables en las proteínas que contienen PTGA pueden determinar la formación de enlaces cruzados físicos entre proteínas cercanas, lo que puede contribuir al engrosamiento característico de las membranas basales vasculares en la diabetes. Resulta relevante que, a diferencia de los productos lábiles iniciales de la glucosilación, los PTGA pueden seguir formando enlaces cruzados con las proteínas incluso si la glucemia retorna a la normalidad. Los pacientes con retinopatía diabética muestran concentraciones mayores de PTGA que los diabéticos que no padecen esta complicación. Sin embargo, la función de los PTGA en la microvasculopatía diabética es incierta. Los compuestos que inhiben la formación de PTGA (p. ej., aminoguanidina) no protegen a las personas contra las complicaciones de la diabetes, como pasa en modelos animales.

*VÍA DE LA REDUCTASA DE LA ALDOSA:* por un efecto de masa, la hiperglucemia también aumenta la captación de glucosa en los tejidos que no dependen de la insulina. Cierta porción del flujo elevado de glucosa lo metaboliza la reductasa de la aldosa, que cataliza la reacción:

$$\text{Glucosa} + \text{NADPH} \rightarrow \text{sorbitol} + \text{NADP}$$

Esta reacción depleta los equivalentes reductores de la célula, de manera que altera el estado redox y permite la acumulación de sorbitol. El papel del sorbitol en las complicaciones de la diabetes, si lo hay, no se ha definido. La reductasa de aldosa ha mostrado una afinidad baja por la glucosa, pero



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 531 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



genera considerables cantidades de sorbitol en los tejidos cuando la glucosa sérica es elevada. En el cristalino, el exceso de sorbitol puede crear con facilidad un gradiente osmótico que da origen al flujo de ingreso de líquidos y al edema secundario. El incremento del sorbitol intracelular se vincula con la disminución de las concentraciones de mioinositol (un precursor de los fosfatidilinositoles), la disminución de la actividad de la proteína cinasa C, y la inhibición de la bomba de sodio de la membrana plasmática. Sin embargo, la inhibición de la reductasa de aldosa no muestra un beneficio en los ensayos clínicos en humanos, por lo que la función de la reductasa de aldosa y el sorbitol en las complicaciones de la diabetes no está clara.

## La ateroesclerosis es una complicación mortal de la diabetes

***La enfermedad cardíaca ateroesclerótica y los accidentes cerebrovasculares isquémicos representan más de la mitad de todas las muertes entre los adultos con diabetes.*** La extensión y la intensidad de las lesiones ateroescleróticas en las arterias de calibre mediano y grande se incrementa en individuos con diabetes de larga evolución. La diabetes elimina el efecto protector usual que confiere el sexo femenino, y la arteriopatía coronaria se desarrolla a una edad menor que en personas no diabéticas. Por otra parte, la mortalidad por infarto del miocardio es más alta en personas con diabetes que en quienes no la presentan. Como se indicó, los individuos con DM2 muestran con frecuencia numerosos factores de riesgo del síndrome metabólico, que contribuyen al desarrollo de la ateroesclerosis.

La vasculopatía periférica ateroesclerótica, en particular en las extremidades inferiores, es una complicación frecuente de la diabetes. La insuficiencia vascular conduce a la formación de úlceras y a la gangrena de los ortejos y los pies mismos, complicaciones que por último hacen necesaria una amputación. ***De hecho, la diabetes es la causa de más del 60% de las amputaciones de extremidades de origen no traumático en EE.UU.***

Incluso si los análisis epidemiológicos sugieren que existe una correlación entre la hiperglucemia crónica y las tasas más altas de enfermedad cardiovascular, las concentraciones de glucosa en sí mismas no son las responsables. En la mayor parte de los estudios clínicos aleatorizados, la disminución de las concentraciones de $HbA_{1C}$ no permite mejorar la evolución macrovascular en la DM2.

**FISIOPATOLOGÍA:** el mecanismo por el cual la diabetes promueve la ateroesclerosis no está claro. Existen por lo menos tres escuelas generales de pensamiento:

1. **Efectos directos de la diabetes o la hiperglucemia sobre la pared arterial.** Como se señaló anteriormente, ninguna de las terapias que tienen como base esta idea (control

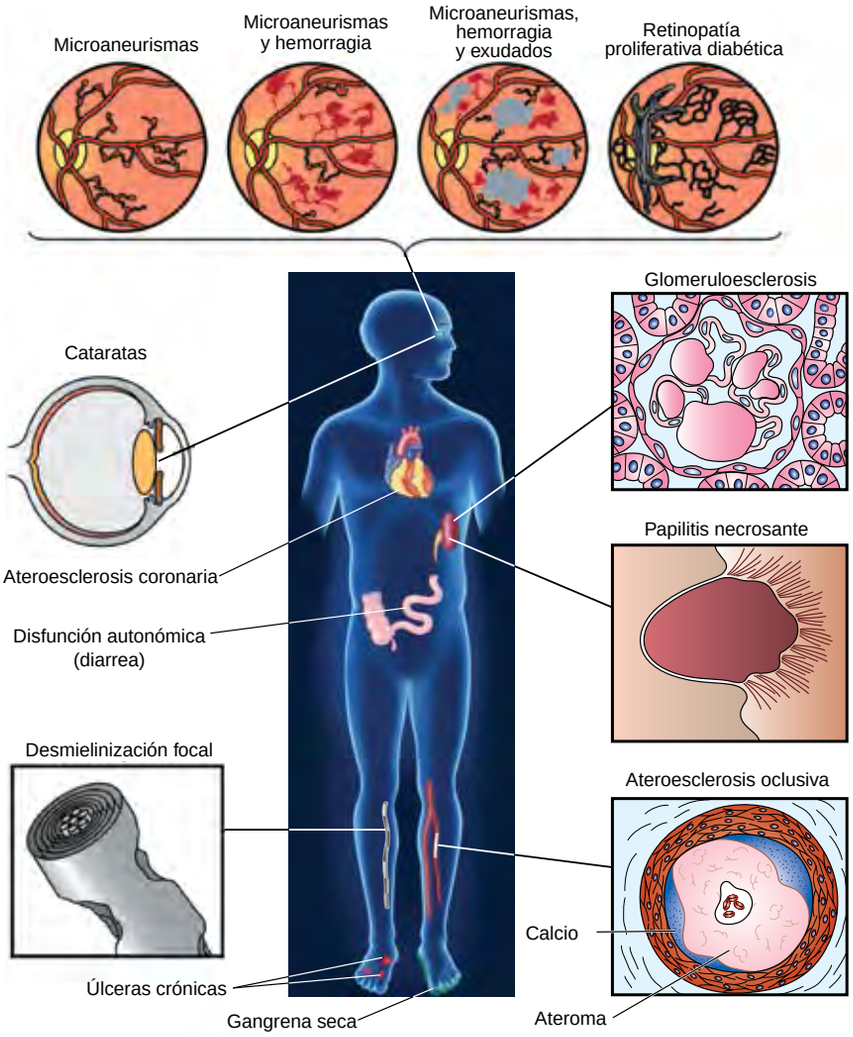



**FIGURA 13-15. Complicaciones secundarias de la diabetes.** Los efectos de la diabetes sobre distintos órganos vitales inducen complicaciones que pudieran ser incapacitantes (vasculopatía cerebral y periférica), dolorosas (neuropatía), o poner en riesgo la vida (arteriopatía coronaria, pielonefritis con papilitis necrosante).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 532 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



glucémico intensivo, inhibidores de la reductasa de la aldosa, antioxidantes) han limitado este tipo de complicación en la DM2.

2. **Efectos colaterales de la terapia diabética,** como las concentraciones elevadas de insulina relacionadas con ciertas opciones terapéuticas.
3. **Exacerbación de los factores de riesgo generales para la ateroesclerosis** (p. ej., dislipoproteinemia, hipertensión e hipercoagulabilidad). La dislipoproteinemia de la DM2 deriva en parte de la sobreproducción de lipoproteínas hepáticas e intestinales apoB ricas en triglicéridos. Un defecto de la lipasa de las lipoproteínas, que compromete la eliminación de quilomicrones y conduce a la hipertrigliceridemia posprandial. La captación hepática de las partículas lipoproteicas remanentes aterógenas posprandiales se deteriora. Hasta este momento, las estrategias más exitosas para reducir los acontecimientos cardiovasculares en la DM2 implican el control de estos factores de riesgo (p. ej., administración de estatinas, fármacos antihipertensivos y ácido acetilsalicílico). La cirugía para bypass gástrico que busca la reducción ponderal se relaciona con una disminución sustancial de la tasa de mortalidad de origen cardiovascular.

## La microvasculopatía diabética es responsable de muchas de las complicaciones de la diabetes

***La arterioloesclerosis y el engrosamiento de la membrana basal capilar son cambios vasculares característicos en la diabetes*** (v. cap. 16). El desarrollo frecuente de hipertensión contribuye a la producción de lesiones arteriolares. El depósito de proteínas de la membrana basal, que también pudieran glucosilarse, se incrementa en la diabetes. La agregación plaquetaria en los vasos sanguíneos de menor calibre y la alteración de los mecanismos fibrinolíticos también pueden participar en la patogenia de la microvasculopatía diabética.

Sea cual sea su desarrollo, los efectos de la microvasculopatía sobre la perfusión hística y la cicatrización de las heridas son profundos. Se reduce el flujo sanguíneo hacia el corazón, ya comprometido por la enfermedad de los vasos de gran calibre (ateroesclerosis coronaria). La cicatrización de las úlceras crónicas que se desarrollan como consecuencia de traumatismos e infecciones en los pies en los individuos diabéticos suele ser deficiente, en parte por la enfermedad microvascular. Las complicaciones principales de la microvasculopatía diabética afectan al riñón y a la retina (fig. 13-15).

### Nefropatía diabética

La diabetes es la causa primordial de insuficiencia renal en EE.UU., y supone alrededor de la mitad de los casos nuevos. Un tercio de pacientes con DM1 desarrolla por último insuficiencia renal como lo hacen hasta un 20% de pacientes con DM2. Algunos pacientes con DM1 mueren por uremia, pero la mayor parte de los que desarrolla nefropatía fallece por enfermedad cardiovascular, cuyo riesgo es 40 veces más alto en personas con DM1 que padecen nefropatía en fase terminal. La prevalencia de la nefropatía diabética aumenta con la intensidad y la duración de la hiperglucemia. ***La nefropatía diabética es la causa más frecuente de trasplante renal en adultos.***

Al inicio del cuadro, la hiperglucemia induce hipertensión glomerular e hiperperfusión renal (fig. 13-16). El incremento de la presión glomerular favorece el depósito de proteínas en el mesangio, lo que desencadena glomeruloesclerosis y, de manera eventual, insuficiencia renal. Los productos avanzados de la glucosilación y las anomalías de las lipoproteínas pudieran contribuir a los cambios de la composición química de la

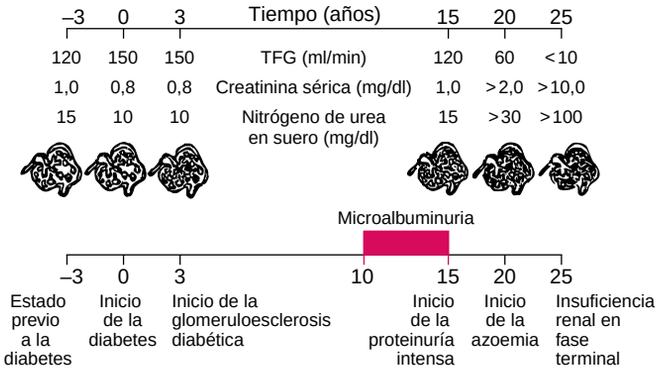



**FIGURA 13-16. Historia natural de la nefropatía diabética. En un inicio, la hipertrofia renal y la hiperfiltración inducen un incremento de la tasa de filtración glomerular (TFG).** Una vez que comienza a disminuir la función renal, en promedio por lo menos 10 años después del inicio de la diabetes, la primera anomalía que se cuantifica con facilidad y confianza es la fuga de una cantidad escasa de albúmina sérica hacia la orina (microalbuminuria). La elevación de la creatinina sérica y la proteinuria intensa se producen mucho después.

membrana basal glomerular. El riñón diabético produce factores de crecimiento, en particular el factor de crecimiento transformador β (TGF-β), que se encuentran implicados en ciertas anomalías celulares. La inhibición del TGF-β en modelos animales de diabetes atenúa la enfermedad renal. De manera independiente al mecanismo subyacente, el control estricto de los niveles de glucemia y la presión arterial retrasa el desarrollo de la nefropatía diabética. El tratamiento con inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina, que reducen la presión arterial sistémica, la hipertensión glomerular y la perfusión renal, retrasa el avance de la nefropatía diabética.

De manera eventual, se desarrolla una lesión única que se denomina **enfermedad de Kimmelstiel-Wilson** o **glomeruloesclerosis nodular** (v. cap. 22), que asume dos patrones microscópicos. En el más frecuente, se acumulan masas esféricas de material semejante al de la membrana basal en los lobulillos glomerulares (fig. 13-17). Con menos frecuencia, este material se deposita de forma más difusa y un tanto irregular a través de los glomérulos. Clínicamente, el inicio de la glomerulopatía es la

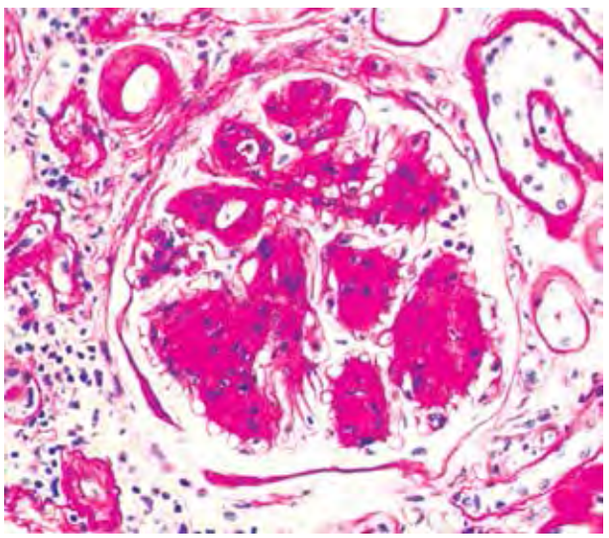


**FIGURA 13-17. Glomeruloesclerosis diabética.** La tinción con ácido peryódico de Schiff revela cúmulos nodulares de material similar a la membrana basal en el glomérulo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 533 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



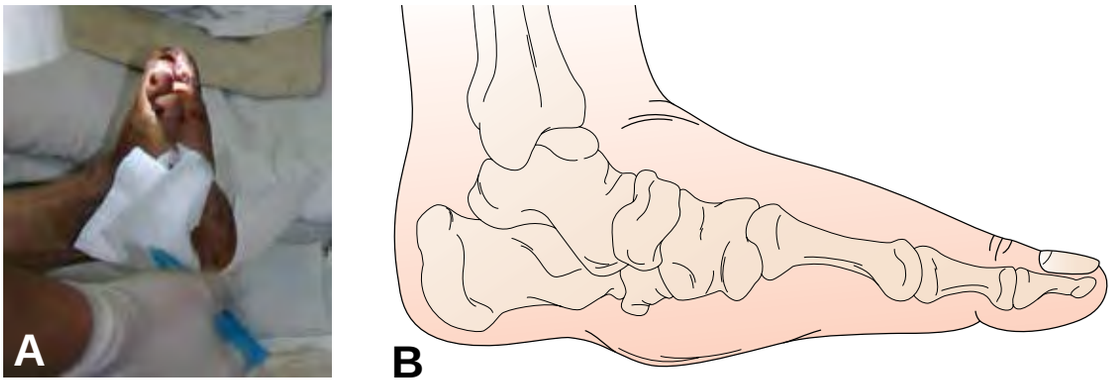



**FIGURA 13-18. Complicaciones del pie en la diabetes mellitus. A.** Úlcera del pie. **B.** Pie de Charcot.

aparición de cantidades escasas de albúmina sérica en la orina, lo que se denomina **microalbuminuria.** La proteinuria se incrementa al transcurrir el tiempo y por la disminución progresiva de la función renal.

### Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es la etiología principal de amaurosis en EE.UU. en adultos menores de 74 años. El riesgo es más alto en la DM1 que en la DM2. De hecho, el 10% de los pacientes con DM1 con 30 años de evolución desarrolla ceguera legal. De manera independiente a esto, existen muchos más pacientes con DM2, de manera que forman la mayoría entre los que padecen retinopatía diabética. La retinopatía es la complicación oftalmológica más devastadora de la diabetes, no obstante también se incrementa la incidencia de glaucoma, cataratas y queratopatía. Al igual que la nefropatía, la prevalencia de la retinopatía diabética corresponde a la duración y a la intensidad del control glucémico (v. cap. 33).

### La neuropatía diabética afecta la inervación sensitiva y autónoma

***La disfunción sensitiva periférica y la de los nervios autónomos se encuentran entre las complicaciones más frecuentes e inquietantes de la diabetes.*** Los cambios que sufren los nervios son complejos, y se han encontrado anomalías en los axones, la capa de mielina y las células de Schwann. La microvasculopatía que afecta a los vasos sanguíneos de pequeño calibre de los nervios contribuye al trastorno. La evidencia sugiere que la hiperglucemia incrementa la percepción del dolor, de manera independiente a cualquier lesión estructural que presenten las fibras nerviosas.

La neuropatía periférica se caracteriza al inicio por dolor y sensaciones anómalas en las extremidades. Sin embargo, por último también se pierden el tacto fino, la sensibilidad al dolor y la propiocepción. El resultado es que los diabéticos tienden a ignorar la irritación y los traumatismos menores en los pies, las articulaciones y las piernas y desarrollan úlceras en los pies (fig. 13-18), que son habituales en los pacientes con diabetes grave. La neuropatía periférica también contribuye a la artropatía de Charcot, una enfermedad común destructiva sin dolor que ocurre en ocasiones (fig. 13-18).

Las anomalías en la regulación autónoma de las funciones cardiovasculares y gastrointestinales a menudo causan hipotensión postural y alteraciones en la motilidad intestinal (p. ej., gastroparesia y diarrea). La disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada son complicaciones comunes de la disfunción autónoma, aunque la vasculopatía es muchas veces un factor contribuyente. En ocasiones se desarrolla hipotonía vesical, lo que induce retención urinaria y predispone a la infección.

### Las infecciones bacterianas y micóticas complican la hiperglucemia

Las respuestas del huésped a los patógenos microbianos son anómalas en los pacientes con diabetes mal controlada. La función leucocitaria se compromete y las respuestas inmunitarias se trastocan. Antes del advenimiento de la insulina, las infecciones tuberculosas y purulentas ponían con frecuencia en riesgo la vida. En la actualidad, los pacientes con diabetes bien controlada son mucho menos susceptibles a las infecciones. A pesar de esto, las **infecciones de las vías urinarias** siguen siendo problemáticas, puesto que la glucosa de la orina da origen a un medio de cultivo enriquecido. Esto se complica en mayor medida si los individuos cursan con neuropatía autónoma, que induce retención urinaria. La infección ascendente de la vejiga al riñón (p. ej., **pielonefritis**) es así una preocupación constante. La **necrosis papilar renal** puede ser una consecuencia devastadora de la infección vesical.

Una complicación infecciosa temida de la diabetes con control deficiente es la **mucormicosis.** Esta infección micótica con frecuencia mortal tiende a originarse en la nasofaringe o en los senos paranasales, y se disemina con rapidez hacia la órbita y el cerebro (v. cap. 9).

### La diabetes gestacional pone en riesgo a la madre y al feto

La diabetes gestacional se desarrolla sólo en un porcentaje bajo de mujeres en apariencia saludables, durante el embarazo. Puede persistir tras el parto en un número escaso de pacientes. El embarazo es un estado en que existe resistencia a la insulina, pero sólo las embarazadas con trastornos de la secreción de insulina a partir de las células β desarrollan diabetes. Las anomalías relacionadas con la cantidad y la oportunidad de la secreción de insulina hacen a estas mujeres muy susceptibles al desarrollo de DM2 franca en una fase posterior de la vida.

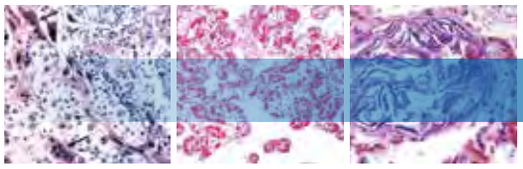
***El control deficiente de la diabetes (tanto gestacional como ya existente) puede dar origen al nacimiento de neonatos de gran tamaño, lo que dificulta el trabajo de parto y el parto mismo, y pudiera hacer necesaria una cesárea.*** El páncreas del feto intenta compensar el control deficiente de la diabetes materna durante la gestación. Estos fetos desarrollan hiperplasia de las células β, que puede dar lugar a hipoglucemia tras el nacimiento y en el período posnatal temprano.

Los neonatos de mujeres diabéticas tienen una incidencia del 5-10% de anomalías importantes del desarrollo, entre las que se encuentran las malformaciones cardíacas y de los grandes vasos, y también los defectos del tubo neural, como la anencefalia y la espina bífida. La incidencia de estas lesiones depende del control de la diabetes materna durante la gestación temprana.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH013.indd 534 11/10/16 14:01

booksmedicos.org



14

# La patología del embarazo

David A. Schwartz

**Patología obstétrica y del embarazo**

**Placenta**
Anatomía

**Tolerancia inmunitaria en el embarazo**
El feto y la placenta como aloinjertos

**Infecciones placentarias**
Corioamnionitis
Síndrome de infección amniótica
Villitis infecciosa
Eritrovirus
VIH
Malaria

**Trastornos no infecciosos que afectan a las vellosidades coriónicas**
Villitis de etiología desconocida
Edema velloso

**Trastornos vasculares de la placenta**
Vasculopatía trombótica fetal
Endovasculopatía hemorrágica
Desprendimiento de placenta
Trombosis intervellosa
Placenta acreta
Perfusión uteroplacentaria deficiente crónica
Hipoplasia vellosa
Aumento de la fibrina
Infartos
Corioangiosis
Incremento de los nudos sincitiales

**Trastornos causados por meconio**
Paso del meconio
Necrosis vascular causada por meconio

**Retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer**
Tamaño pequeño y grande para la edad gestacional
Peso bajo al nacer
Peso extremadamente bajo al nacer
Macrosomía

**Aborto espontáneo**

**Pérdida gestacional recurrente**

**Gestaciones múltiples**

**Trastornos hipertensivos del embarazo**

**Síndrome de HELLP**

**Embolia de líquido amniótico**

**Colestasis intrahepática del embarazo**

**Diabetes gestacional**

**Hígado graso agudo del embarazo**

**Enfermedad cardíaca materna**
Cardiomiopatía periparto

**Enfermedad trofoblástica gestacional**
Mola hidatiforme completa
Mola hidatiforme parcial
Mola hidatiforme invasiva
Coriocarcinoma gestacional
Tumor trofoblástico del sitio placentario

## PATOLOGÍA OBSTÉTRICA Y DEL EMBARAZO

El embarazo normal se caracteriza por cambios profundos en casi cualquier sistema orgánico de la madre con el objetivo de adaptarse a las demandas de la unidad fetoplacentaria. Un componente importante de la patología obstétrica es el estudio de la placenta, que tiene los suministros vasculares separados de dos individuos distintos a nivel genético. Bajo circunstancias normales, la placenta invade al huésped, pero también puede causar cáncer potencialmente mortal.

## PLACENTA

### Anatomía

La placenta está compuesta del **disco placentario,** el **cordón umbilical** y las **membranas extraplacentarias** (fig. 14-1). Es un órgano discoide plano con dos superficies. El feto está en contacto con una cara (**superficie fetal** o **coriónica**), que está cubierta por membranas, el **amnios** y el **corion.** Estas contienen el **líquido amniótico** que rodea al feto. La cara opuesta es la **superficie fetal** (o la **superficie decidua,** ya que el endometrio se encuentra decidualizado durante el embarazo).

La sangre fetal entra en la placenta a través de dos arterias umbilicales que forman un espiral alrededor de la vena umbilical. Cada arteria irriga a la mitad de la placenta. El cordón umbilical se inserta en la superficie coriónica de la placenta. Las ramas principales de las arterias y la vena umbilical (los vasos sanguíneos de la placa coriónica) posteriormente se ramifican a lo largo de la superficie del disco y penetran dentro del mismo para formar el árbol de vellosidades coriónicas. Las vellosidades primarias troncales se originan en la placa coriónica y contienen las ramas principales de las arterias y las venas umbilicales. Estos troncos vellosos se subdividen progresivamente en ramas más pequeñas y finalizan en las vellosidades terminales (o terciarias), donde se lleva a cabo el transporte de oxígeno y nutrientes. Al término del embarazo, las vellosidades terminales constituyen un 40% del volumen velloso y el 60% de los cortes transversales de las vellosidades.

La **decidua** forma la frontera entre el tejido fetal componiendo los árboles vellosos y el útero subyacente. La decidua contiene de 80-100 arterias uterinas pequeñas (**arteriolas espirales,** ramas de las arterias miometriales), que irrigan la placenta



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 535 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



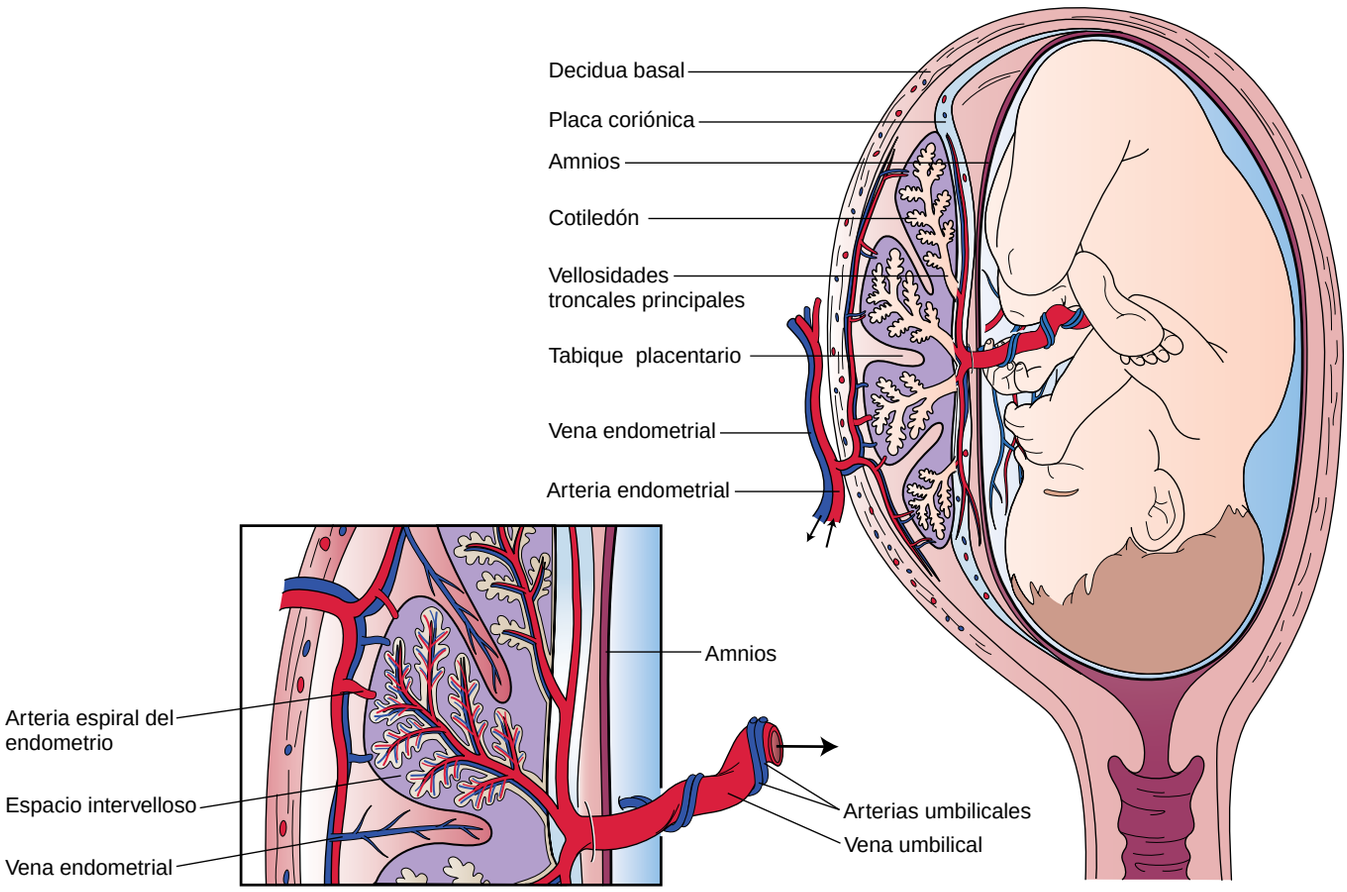



**FIGURA 14-1. Diagrama actual del útero con embarazo que incluye al feto, la placenta y la circulación.**

con sangre materna (fig. 14-2). Estas arterias sufren una serie de cambios de **remodelación** que disminuyen la resistencia vascular al flujo sanguíneo uterino y apoyan el desarrollo de la placenta y el feto. Cada arteriola espiral suministra sangre materna al centro de una subunidad anatómica de la placenta, el **cotiledón.** La sangre materna que entra en el disco placentario ya no está confinada a un vaso, sino que ocupa una cavidad, el **espacio intervelloso,** donde intercambia oxígeno y nutrientes. Las circulaciones materna y fetal en la placenta son sistemas completamente separados (fig. 14-3).

***La vellosidad terminal es la unidad funcional de intercambio de la placenta.*** El árbol de las vellosidades coriales está cubierto por la capa trofoblástica (del griego *trephein,* 'para alimentar' y *blastos,* 'germinador'). Consiste en una capa interna de **citotrofoblasto (células de Langhans),** una capa intermedia de **trofoblasto intermedio** y una capa externa de **sincitiotrofoblasto.** El estroma de las vellosidades es el mesénquima suelto que contiene macrófagos embrionarios, denominados **células de Hofbauer.** En el tercer trimestre, los núcleos de sincitiotrofoblasto se unen para formar protrusiones multinucleadas **(nudos sincitiales).** En otras áreas a lo largo de la superficie vellosa, el sincitio entre los nudos se adelgaza notablemente. En estos puntos, el citoplasma trofoblástico entra en contacto directo con el endotelio de los capilares fetales para formar la membrana vasculosincitial. Estas zonas especializadas facilitan el intercambio de gases y nutrientes a través de la placenta.

Además de liberar desechos y absorber nutrientes y oxígeno, las vellosidades son hormonalmente activas. El sincitiotrofoblasto secreta **gonadotropina coriónica humana** (hCG), que impide la degeneración del cuerpo lúteo. También secreta **progesterona** para mantener la integridad de la decidua y **lactógeno placentario humano** (hPL, *human placental lactogen*), que eleva los niveles de glucosa maternos y de este modo promueve la nutrición fetal adecuada.

## Tamaño de la placenta

La placenta aumenta de tamaño conforme la gestación avanza. Por ejemplo, el peso placentario promedio a las 30 semanas de gestación es de 316 g, a la semana 35 es de 434 g y a término (40 semanas), 537 g. Una placenta anormalmente pequeña (≤percentil 10 para la edad gestacional) se asocia con enfermedad hipertensiva del embarazo en la madre y bajo peso al nacer. Puede causar un desarrollo fetal deficiente, que comprende anomalías neurológicas y muerte perinatal. Las placentas anormalmente grandes (≥percentil 90 para la edad gestacional) también pueden presentarse y están causadas por edema velloso, hidropesía fetal, hemorragia placentaria, sífilis, tumores placentarios y diabetes materna. Al término, cada gramo de placenta oxigena 7 g de tejido fetal. Esta relación, denominada el **cociente de peso feto-placenta,** determina la manera en que puede ocurrir la mala perfusión uteroplacentaria o la insuficiencia placentaria. Si el feto es muy grande para su placenta, o la placenta es demasiado pequeña, el cociente de peso feto-placenta puede contribuir a un resultado obstétrico adverso. Las placentas anormalmente delgadas (<2 cm de grosor al término del embarazo) también pueden asociarse con problemas neonatales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 536 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



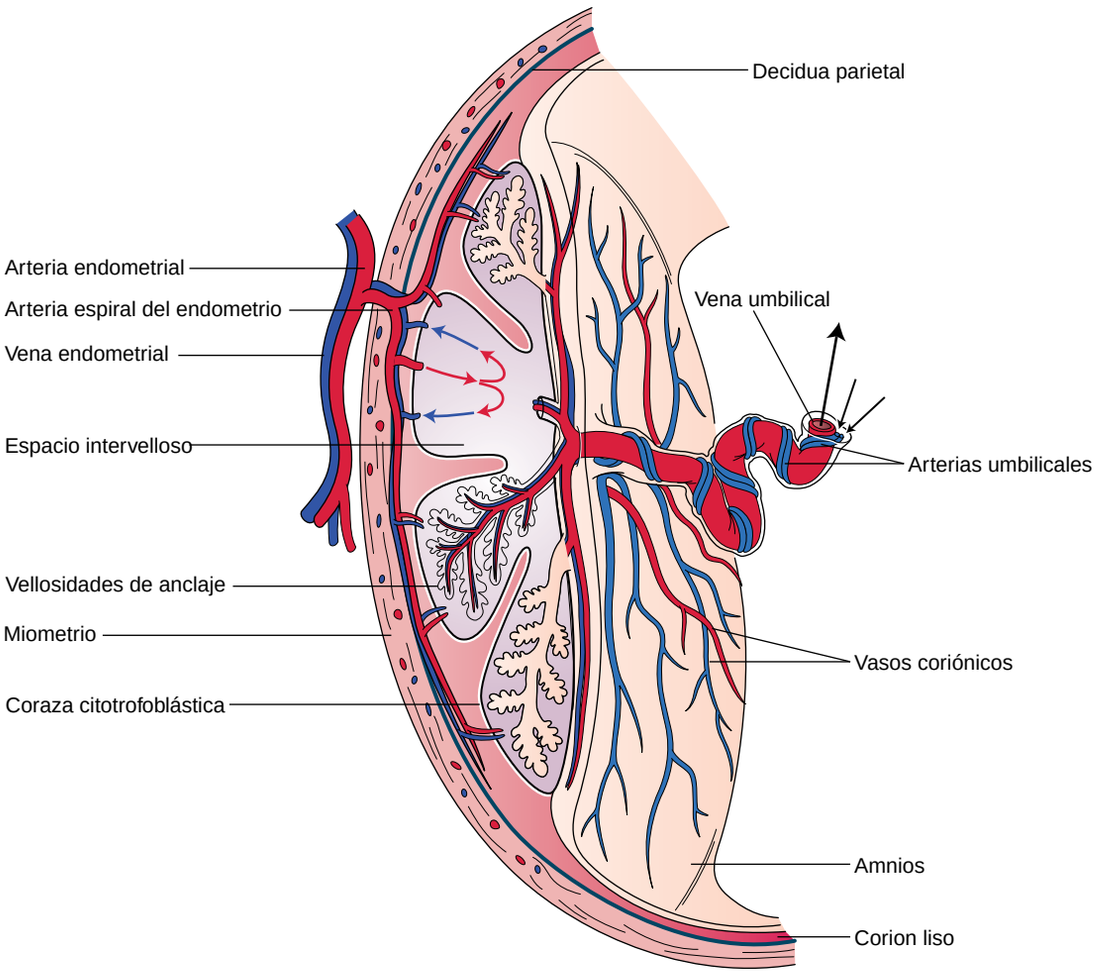



**FIGURA 14-2. Diagrama que muestra un corte transversal de la placenta y su circulación.**



## Forma placentaria

Un disco placentario típico es redondo u ovoide.

- La **placenta bilobulada** (2-8%) tiene el aspecto de dos discos de igual tamaño, separados por membranas.
- La **placenta succenturiada** (5%) es bilobulada, con un lóbulo más pequeño que el otro. Las placentas bilobulada y succenturiada tienen vasos sanguíneos membranosos que conectan con cada lóbulo y pueden ser susceptibles al daño por compresión, trombosis o rotura.
- Los **vasos previos** (1 de cada 2500) se refieren a los vasos membranosos situados entre el feto y el canal cervical interno. La rotura de estos vasos antes o durante el parto produce sangrado fetal y puede provocar rápidamente la exanguinación fetal.
- La **placenta circunvalada** (1-6%) tiene membranas que se extienden fuera del margen, hacia el centro del disco placentario. El margen muestra fibrina y sangre coagulada. Se cree que es el resultado de una hemorragia marginal al inicio del desarrollo o de la implantación profunda del feto en la decidua.
- La **placenta circunmarginada** (4%) se diferencia de la placenta circunvalada porque no tiene las membranas reflejadas plegadas hacia atrás.

## Implantación placentaria

La placenta normalmente se implanta en la pared uterina por encima del orificio cervical interno. Se puede implantar en la porción inferior del útero y cubrir parcial o totalmente el orificio cervical interno, un trastorno que se denomina **placenta previa** (0,3-1% de los embarazos). Los factores de riesgo incluyen el tabaquismo, la edad avanzada, múltiples embarazos previos, cesáreas y abortos anteriores. La placenta previa debe detectarse antes del nacimiento para evitar que el feto nazca a través de su propia placenta, provocando una hemorragia que pone en peligro la vida. La placenta previa es una de las causas más frecuentes de hemorragia del tercer trimestre y supone un riesgo alto de desprendimiento, hemorragia puerperal, prolapso de cordón umbilical, presentación fetal anómala, retraso del crecimiento intrauterino y mortalidad fetal y perinatal. La placenta previa se asocia a menudo con otra condición anormal, la placenta acreta (v. más adelante), en cuyo caso se conoce como **placenta previa acreta.**

El **embarazo ectópico** ocurre cuando la placenta se implanta fuera de la cavidad uterina. En general ocurre en la trompa de Falopio, pero un 2% de los embarazos ectópicos se producen en el ovario, el cuello uterino o en el abdomen. A menos que sean extirpados quirúrgicamente, el embarazo abdominal supone una mortalidad materna elevada.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 537 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



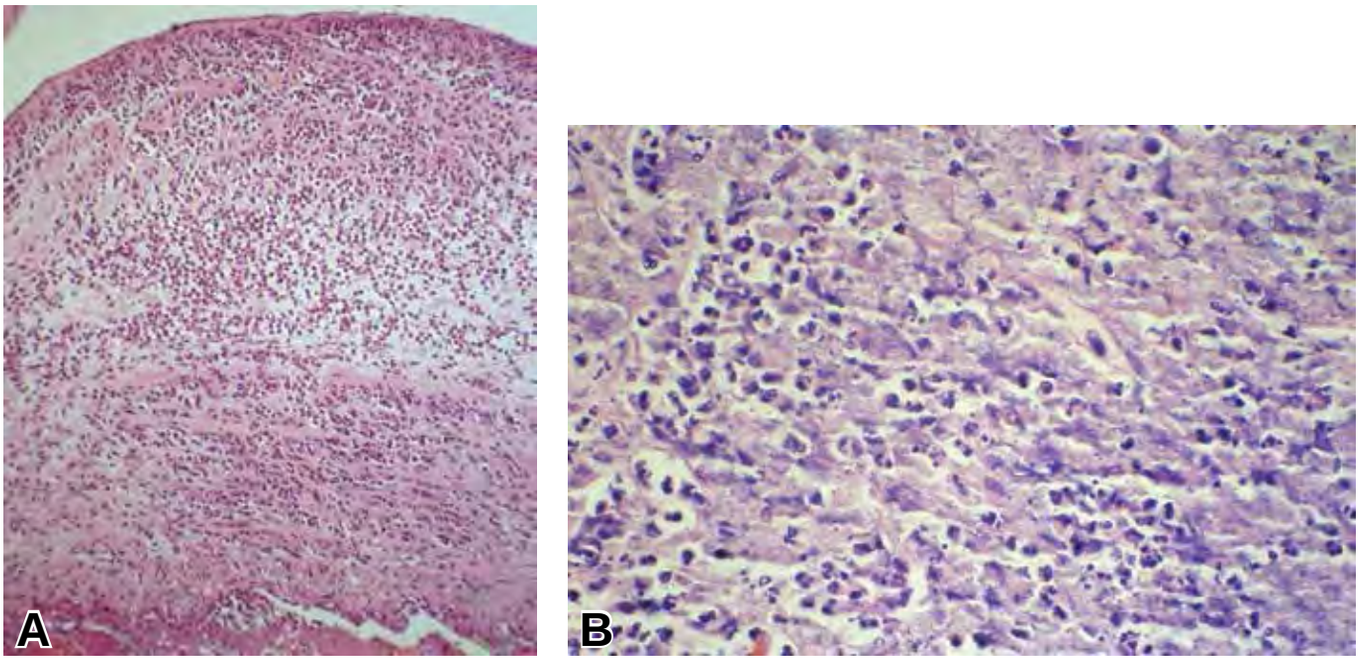



**FIGURA 14-3. Respuestas inflamatorias maternas a la infección ascendente. A. Corioamnionitis aguda (respuesta inflamatoria materna.** El corion contiene muchas células inflamatorias agudas, reclutadas del espacio intervelloso materno. **B. Deciduitis necrosante aguda.** La decidua contiene muchas células inflamatorias de origen materno y es necrótica.

### Anomalías del cordón umbilical

Al término del embarazo, el cordón umbilical suele medir 35-100 cm de largo. Los cordones umbilicales anormalmente largos se asocian con una mayor morbilidad perinatal, sufrimiento fetal intrauterino y retraso del crecimiento intrauterino. El sitio de inserción del cordón generalmente es en el centro del disco placentario o cerca de este, pero un 7% muestra una **inserción marginal** en el borde placentario. Aproximadamente el 1% de los cordones umbilicales se insertan dentro de las membranas, lo que se conoce como **cordón velamentoso** o **inserción membranosa.** La inserción velamentosa o marginal del cordón se observa a menudo en abortos espontáneos y en fetos con anomalías congénitas. Una posible complicación grave de los vasos velamentosos es los **vasos previos** (v. anteriormente).

## TOLERANCIA INMUNITARIA DEL EMBARAZO

### La madre tolera al feto y a la placenta como aloinjertos

El producto de la concepción es genéticamente diferente de la madre y, por lo tanto, representa un aloinjerto. Entonces, ¿por qué la madre no rechaza a su feto como un tejido extraño, como lo haría con el trasplante de otros tejidos genéticamente diferentes? La **tolerancia inmunitaria del embarazo** describe la ausencia de una respuesta inmunitaria materna contra el feto y su placenta.

**FISIOPATOLOGÍA:** la placenta es la principal barrera inmunitaria entre la madre y los productos de la concepción, y forma un sitio inmunitariamente privilegiado.

- El trofoblasto placentario no expresa los isotipos del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I, el antígeno leucocitario humano (HLA-A y HLA-B, *human leukocyte antigen*). La ausencia de estas moléculas impide el reconocimiento del feto como un «tejido extraño».
- El trofoblasto expresa isotipos atípicos de CPH clase I, HLA-E y HLA-G, que pueden evitar el ataque de los linfocitos citolíticos (NK, *natural killer*) de la madre.
- El trofoblasto forma un sincitio continuo, carente de espacios intercelulares o conexiones entre las células. Esta situación sirve para restringir el paso de las células inmunitarias migratorias entre el torrente sanguíneo de la madre y el feto.
- La placenta permite que algunas inmunoglobulinas maternas de tipo G (IgG) crucen la barrera vasculosincitial y entren a la circulación fetal para proporcionar protección inmunitaria contra las enfermedades infecciosas.
- Las células fetales que han entrado en la circulación materna promueven la producción de anticuerpos contra los antígenos fetales. Si existe una diferencia importante del grupo sanguíneo entre la madre y el feto, pueden desarrollarse anticuerpos maternos contra los antígenos fetales ABO y causar destrucción de los eritrocitos fetales mediada por anticuerpos, causando la **enfermedad hemolítica del recién nacido** (EHRN). Sin embargo, la EHRN por ABO es rara porque los anticuerpos maternos anti-A y anti-B son del tipo IgM, que no atraviesan la placenta.
- La placenta produce **neuroquinina B,** un péptido que se une a la **fosfocolina,** una molécula de camuflaje inmunitaria.
- Se cree que los linfocitos T reguladores ($T_{reg}$; v. caps. 4 y 11) y las células NK juegan un papel en evitar el rechazo materno inmunitario de los tejidos fetales, pero los mecanismos aún son inciertos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 538 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



## INFECCIONES PLACENTARIAS

### La corioamnionitis es el sello distintivo de la infección ascendente

Los organismos infecciosos, casi exclusivamente las bacterias, pueden ascender desde el canal de parto materno, atravesar el orificio cervical e infectar la decidua y los tejidos placentarios, el líquido amniótico y, potencialmente, al feto.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la corioamnionitis aguda por lo general está causada por bacterias que normalmente están presentes en el canal cervicovaginal materno. Las causas bacterianas más habituales de corioamnionitis son *Streptococcus* sp. del grupo B, *Escherichia coli, Enterococcus*, otras especies de estreptococos, *Staphylococcus* sp., bacilos gramnegativos, *Bacteroides, Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma.*

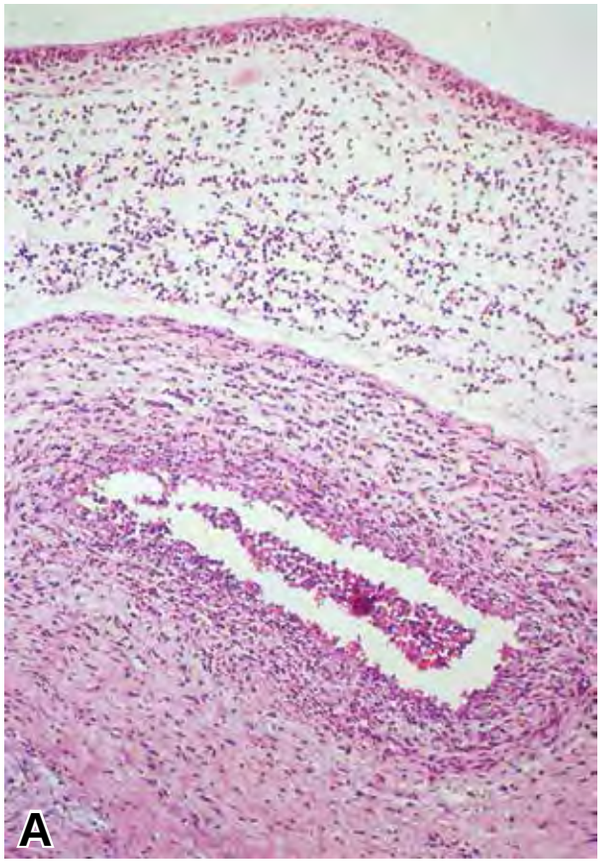
**PATOLOGÍA:** al llegar a la cavidad uterina, las bacterias activan la respuesta inflamatoria materna. Los neutrófilos circulantes en el espacio intervelloso migran hacia la superficie fetal, o la placa coriónica, causando **subcorionitis aguda.** Posteriormente, los neutrófilos migran hacia arriba desde el subcorion hacia el corion. Los neutrófilos maternos son reclutados desde los vasos sanguíneos deciduales y entran en el corion de las membranas extraplacentarias (fig. 14-3 A). La infiltración de neutrófilos maternos, ya sea del corion placentario o de las membranas, se denomina **corioamnionitis aguda.** Las células inflamatorias maternas también pueden migrar de las arterias deciduales y espirales hacia la decidua subyacente a las membranas extraplacentarias o al disco placentario, lo que causa **deciduitis aguda.** La deciduitis puede ser tan grave como para causar necrosis de la decidua **(deciduitis necrosante)** (fig. 14-3 B) o bien puede formar pequeñas colecciones de neutrófilos, lo que se conoce como **microabscesos deciduales.** Dado que las arterias espirales maternas que irrigan la placenta con sangre materna oxigenada están en la decidua, la infección decidual puede poner en riesgo el embarazo.

**PATOLOGÍA:** también se puede producir una respuesta inflamatoria fetal (RIF). La **vasculitis coriónica aguda,** un componente de la RIF, se produce cuando los neutrófilos fetales migran del torrente sanguíneo fetal hacia las paredes de los grandes vasos de la placa coriónica (ramas de los vasos del cordón umbilical) en la superficie del disco placentario (fig. 14-4 A). Los neutrófilos fetales también migran de la luz de los vasos sanguíneos del cordón umbilical hacia las paredes musculares de los vasos, causando vasculitis de los vasos del cordón, lo que se conoce como **funisitis aguda** (fig. 14-4 B). Los neutrófilos fetales pueden migrar completamente a través de los vasos sanguíneos umbilicales e infiltrar el mesénquima (gelatina de Wharton). La parálisis cerebral tiene una asociación estadística con la RIF grave, pero no con la respuesta inflamatoria materna leve a moderada (v. más adelante).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la corioamnionitis aguda (10% de las placentas) puede causar parto prematuro, rotura prematura de membranas, infecciones fetales y neonatales e hipoxia intrauterina. La madre puede tener fiebre, hipersensibilidad uterina y líquido amniótico turbio y maloliente. Los riesgos principales son la endometritis puerperal y la sepsis pélvica con trombosis venosa.

En los niños prematuros con bajo peso al nacer (<2500 g), especialmente en los que tienen un peso muy bajo (<1500 g), la corioamnionitis aguda a menudo causa una enfermedad neurológica grave, sepsis neonatal y muerte. Sin embargo, también puede causar morbilidad en los recién nacidos a término. Los riesgos de la corioamnionitis para el feto son: *1)* la neumonía





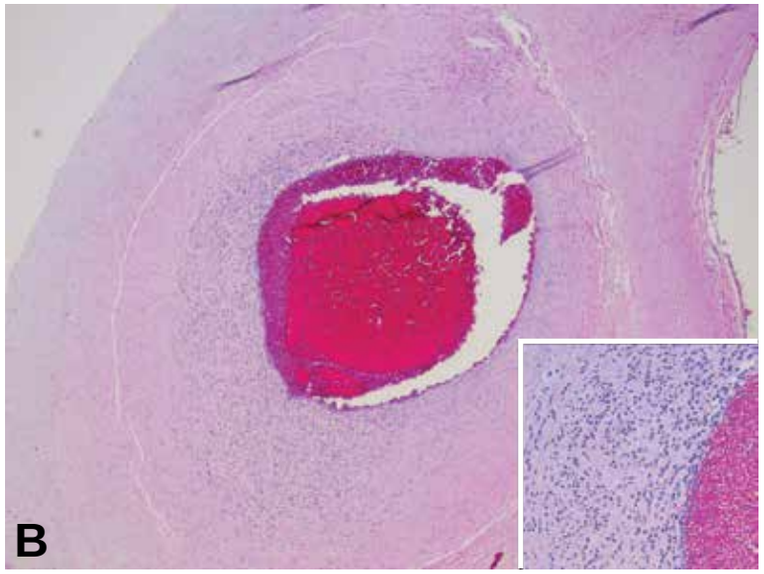




**FIGURA 14-4. Respuesta inflamatoria fetal a la infección ascendente. A. Vasculitis coriónica aguda (respuesta inflamatoria fetal).** La pared de este gran vaso sanguíneo de la placa coriónica está infiltrada por neutrófilos fetales. El corion subyacente muestra una corioamnionitis aguda. **B. Funisitis aguda.** La pared muscular de este vaso umbilical contiene numerosas células inflamatorias fetales (*recuadro:* mayor aumento).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 539 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



después de la inhalación de líquido amniótico infectado; *2)* las infecciones de la piel o los ojos por contacto directo con los microorganismos en el líquido, y *3)* la gastritis neonatal, la enteritis o la peritonitis por la ingesta del líquido infectado.

## El síndrome de infección amniótica puede causar infección fetal intrauterina

### Líquido amniótico

El líquido amniótico inicialmente está formado por un trasudado de líquidos maternos y posteriormente por la combinación del amnios, los pulmones fetales y los riñones contribuyen a su formación. El feto también inhala y exhala el líquido amniótico durante los movimientos respiratorios antes del nacimiento.

### Infección intraamniótica

El líquido amniótico normalmente es estéril, pero en algunos casos puede estar sembrado con bacterias. La infección del líquido amniótico proporciona a los microorganismos una puerta de entrada al feto, con mayor frecuencia hacia el tracto respiratorio y desde aquí la infección intrauterina puede entrar en el torrente sanguíneo y extenderse a otros órganos fetales. Estos niños pueden nacer con infecciones «congénitas» o infecciones neonatales de inicio temprano, incluyendo la neumonía, la sepsis y la meningitis. Las placentas de estos niños generalmente muestran corioamnionitis aguda, que a menudo es un componente de la RIF. Las infecciones amnióticas pueden presagiar un resultado grave o mortal para el neonato.

## La villitis puede indicar una infección materna

La villitis es un infiltrado inflamatorio que afecta a las vellosidades coriónicas. Los microorganismos en la sangre materna, generalmente virus u otras bacterias menos habituales, pueden tener acceso a la placenta. La villitis también puede ser de etiología desconocida. Los posibles agentes incluyen: *1)* bacterias (*Listeria, Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma* sp., *Chlamydia* sp.), *2)* virus (rubéola, citomegalovirus, herpes), *3)* parásitos y protozoos (*Toxoplasma* sp., *Trypanosoma cruzi*) y *4)* hongos (*Candida* sp.). La villitis puede interferir con el transporte de oxígeno al feto y la transmisión del agente etiológico a través de las vellosidades puede infectar al feto.

### Citomegalovirus

El **citomegalovirus** (CMV) es uno de los agentes del STORCH (v. cap. 6) que puede causar infección congénita en el neonato. La infección intrauterina puede ocurrir cuando la madre adquiere una infección primaria (por primera vez) mientras está embarazada (esta forma de infección transplacentaria es posiblemente la más grave para el feto). La reactivación de la infección materna latente por CMV durante el embarazo es menos dañina para el feto. En los países occidentales, el 8% de las mujeres desarrollan infección primaria durante el embarazo, y la mitad de ellas trasmitirán el virus al feto. En las naciones desarrolladas y en los grupos socioeconómicos más pobres, las infecciones congénitas por CMV son menos habituales, porque estas mujeres con gran probabilidad estuvieron expuestas previamente a CMV.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** entre los fetos infectados por CMV, el 25% nace con síntomas clínicos. Alrededor del 5-10% de los neonatos no tendrá síntomas al nacer, pero posteriormente desarrollará pérdida auditiva, deterioro visual y retraso mental. En los casos más graves, pueden presentarse infecciones generalizadas en el niño, incluyendo el peso bajo al nacer, microcefalia, convulsiones y manifestaciones en la piel. La diseminación multiorgánica se caracteriza por anomalías cerebrales, esplenomegalia y hepatitis. Ocasionalmente, la infección congénita por CMV puede ser mortal para el niño.

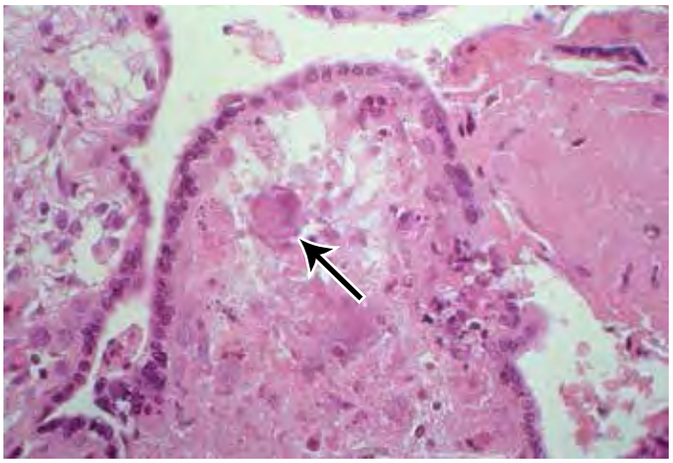


**FIGURA 14-5. Villitis crónica causada por citomegalovirus (CMV).** Las vellosidades están infiltradas por células inflamatorias crónicas. Está presente una célula agrandada con una inclusión por CMV *(flecha).*

**PATOLOGÍA:** el CMV entra a la placenta desde la sangre materna y causa villitis crónica. La infección endotelial causa edema celular, oclusión luminal, necrosis endotelial y destrucción vascular final. Estos efectos causan trombosis, necrosis vellosa isquémica y, con el tiempo, vellosidades avasculares con cicatrización vellosa (fibrosis). Los macrófagos del estroma velloso (células de Hofbauer) pueden ser numerosos. La infección remota por CMV puede reflejarse en microcalcificaciones vellosas. Cuando la infección por CMV se produce al acercarse el momento del nacimiento, pueden identificarse las inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas características (fig. 14-5), pero son raras o están ausentes en los casos de infección intrauterina a distancia.

### Sífilis

El agente de la sífilis, *T. pallidum* (v. cap. 9), puede pasar de la circulación materna a la fetal a través de las vellosidades coriónicas, con mayor frecuencia durante la fase secundaria.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la sífilis es una causa importante de muerte, y los recién nacidos vivos con sífilis congénita temprana pueden ser prematuros. A pesar de ello, más de la mitad de los recién nacidos con sífilis congénita son asintomáticos. Los niños sintomáticos sufren de hepatomegalia, resoplidos, linfadenopatía, lesiones mucocutáneas, neumonía, edema, erupción, anemia hemolítica o trombocitopenia al nacer o durante las primeras 4-8 semanas de edad. Los niños con sífilis congénita tardía muestran numerosos defectos faciales o de otro tipo (v. cap. 6).

**PATOLOGÍA:** la placenta en los niños con sífilis congénita puede ser inusualmente pesada y alcanzar 1000 g o más. Las vellosidades pueden ser hipercelulares y alargadas, en general con hiperplasia de las células de Hofbauer y fibrosis del estroma. La villitis crónica suele estar presente y las células plasmáticas también pueden ser abundantes en la decidua. El cordón umbilical puede mostrar un hallazgo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 540 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



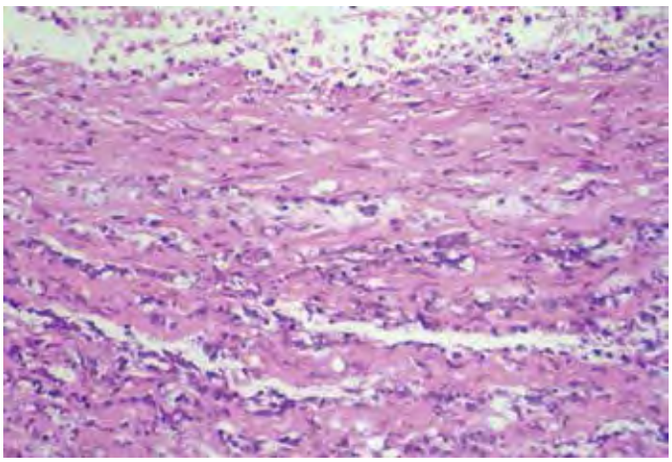


**FIGURA 14-6. Funisitis necrosante causada por la sífilis.** Las células del músculo liso de los vasos umbilicales son necróticas y las células «borrosas» de inflamación crónica están causando una funisitis.

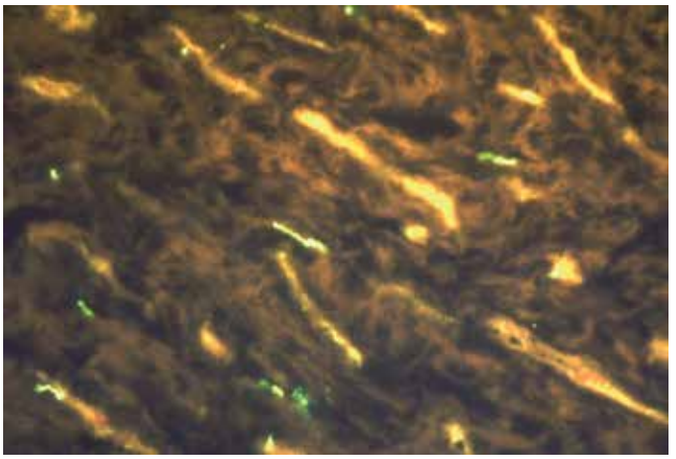


**FIGURA 14-7. Espiroquetas del *Treponema pallidum* en la pared de un vaso sanguíneo del cordón umbilical con funisitis necrosante.** Los organismos son visibles utilizando una tinción de anticuerpos fluorescentes.

inicial, denominado **funisitis necrosante.** Este trastorno se parece enormemente a un «poste de barbero» y a nivel microscópico se muestra la necrosis del músculo liso de las paredes musculares de los vasos umbilicales y anillos concéntricos perivasculares de células inflamatorias crónicas con apariencia borrosa, residuos necróticos o depósitos de calcio (fig. 14-6). Se pueden observar espiroquetas en los tejidos placentarios utilizando la tinción de plata de Warthin-Starry o anticuerpos fluorescentes (fig. 14-7).

### *Listeria*

La listeriosis es una infección potencialmente grave que se adquiere con mayor frecuencia al ingerir comida contaminada con el bacilo grampositivo *Listeria monocytogenes*. Las mujeres embarazadas y sus hijos tienen mayor riesgo de *listeriosis*. La bacteria puede circular en la sangre materna e infectar la placenta y el feto, provocando aborto espontáneo, muerte y parto prematuro. En los niños, la infección por *Listeria* se caracteriza por una erupción granulomatosa y granulomas piógenos en todo el cuerpo. También es responsable del 5% de los casos de meningitis neonatal.

**PATOLOGÍA:** las placentas infectadas con *Listeria* contienen numerosos microabscesos que destruyen las vellosidades y producen intervellositis aguda (fig. 14-8). La corioamnionitis necrosante y la funisitis grave son frecuentes.

### *Toxoplasma*

*Toxoplasma gondii,* un parásito de los gatos, es un protozoo que puede ser un problema de salud durante el embarazo. Es más probable que las infecciones adquiridas por el feto al inicio del embarazo sean más graves que las que se adquieren posteriormente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la tríada clásica de toxoplasmosis congénita, integrada por hidrocefalia, calcificaciones intracraneales y coriorretinitis, es bien conocida, pero no se presenta en la mayoría de los niños infectados *in utero*. Las manifestaciones graves de la toxoplasmosis congénita incluyen la encefalitis, la infección orgánica múltiple, la epilepsia, el retraso mental, la ceguera y la muerte.



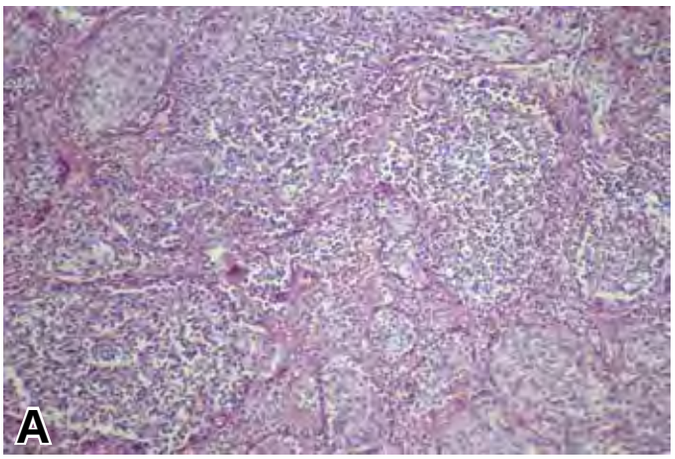



**FIGURA 14-8. Infección por *Listeria.* A. Villitis necrosante e intervellositis con microabscesos causados por *Listeria monocytogenes.* B. Una mayor amplificación de la villitis aguda causada por *L. monocytogenes.*** Las vellosidades centrales han sido destruidas por la inflamación aguda y tienen la apariencia de microabscesos. Los neutrófilos se extienden desde la vellosidad inflamada hacia el espacio intervelloso y las vellosidades adyacentes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 541 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



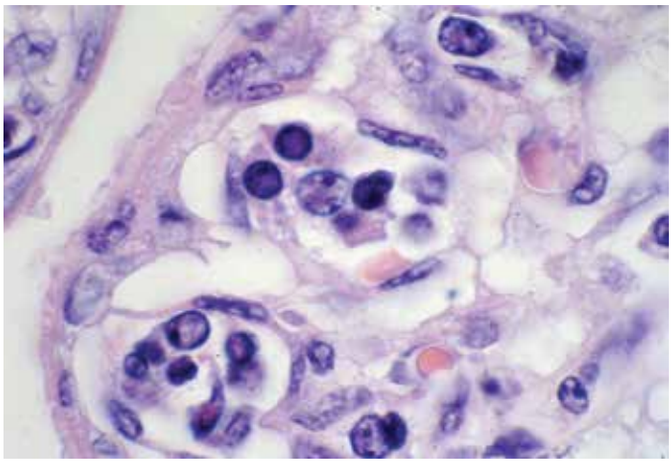


**FIGURA 14-9. Inclusiones intranucleares («células en linterna») del eritrovirus (parvovirus) en los eritrocitos fetales nucleados de la placenta.**

**PATOLOGÍA:** los quistes característicos de *Toxoplasma* pueden estar presentes en el tejido conjuntivo subamniótico, las vellosidades coriónicas, el trofoblasto y el cordón umbilical. Al igual que en la sífilis y el CMV, también puede presentarse la hiperplasia de las células de Hofbauer en la toxoplasmosis. En algunos casos se presenta la trombosis de los vasos placentarios, con o sin calcificaciones.

### El eritrovirus (parvovirus B19) causa hidropesía fetal y muerte intrauterina

El eritrovirus, antes llamado parvovirus B19, es un virus de ADN que causa el eritema infeccioso, una enfermedad benigna con fiebre y erupción cutánea en niños. Cuando una mujer embarazada se infecta, el riesgo de muerte intrauterina aumenta, especialmente si la infección se produce en el primer o segundo trimestre. Las madres transmiten el agente al feto en un 30% de los casos de infección materna aguda. El virus produce las características inclusiones intranucleares en vidrio esmerilado, denominadas «células en linterna», que son más evidentes en los eritrocitos nucleados fetales (fig. 14-9). Las placentas generalmente son más grandes y las vellosidades son edematosas. Los recién nacidos tienden a ser hidrópicos (fig. 14-10) y anémicos, y además pueden tener afectación cardíaca.

### El virus de la inmunodeficiencia humana puede transmitirse de la madre al feto

Cuando una mujer infectada por VIH se queda embarazada, su hijo puede infectarse por tres vías principales: el virus puede atravesar la placenta; puede infectar al recién nacido en el momento del nacimiento, o la infección puede transmitirse mediante la lactancia. Los factores de riesgo para la transmisión del VIH de la madre al feto se muestran en la tabla 14-1.

### La malaria continúa siendo una infección perinatal en áreas endémicas

La malaria que se presenta durante el embarazo continúa siendo un problema importante en las partes del mundo donde las infecciones por *Plasmodium* son endémicas. Las mujeres embarazadas sin inmunidad preexistente tienen alto riesgo de malaria

**FIGURA 14-10. Muerte fetal causada por eritrovirus (parvovirus).** El feto está hidrópico (edematoso).

**TABLA 14-1**

**FACTORES DE RIESGO PARA LA TRANSMISIÓN PERINATAL DEL VIH**

| |
|---|
| **Factores maternos** |
| Recuento bajo de linfocitos $CD4^+$ (linfocitos T) |
| Niveles elevados de ARN de VIH-1 (carga viral) |
| Síndrome retroviral agudo durante el embarazo |
| Presencia de otras infecciones (hepatitis C, vaginosis bacteriana, CMV) |
| Consumo de drogas intravenosas |
| Falta de tratamiento o profilaxis antirretroviral |
| Falta de atención prenatal |
| **Factores obstétricos** |
| Duración de la rotura de membranas placentarias y/o corioamnionitis |
| Procedimientos invasivos |
| Parto vaginal |
| **Factores del neonato** |
| Nacimiento prematuro |
| Lactancia |

CMV, citomegalovirus.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 542 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



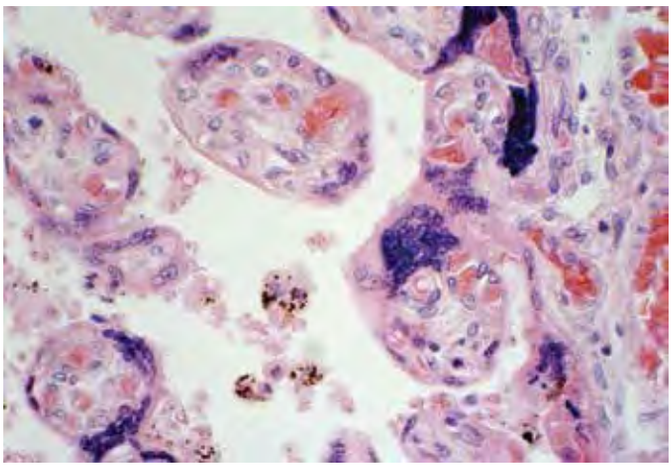


**FIGURA 14-11. Placenta de una madre con malaria.** Existe un abundante pigmento intracelular marrón (hemosiderina) en el espacio intervelloso.

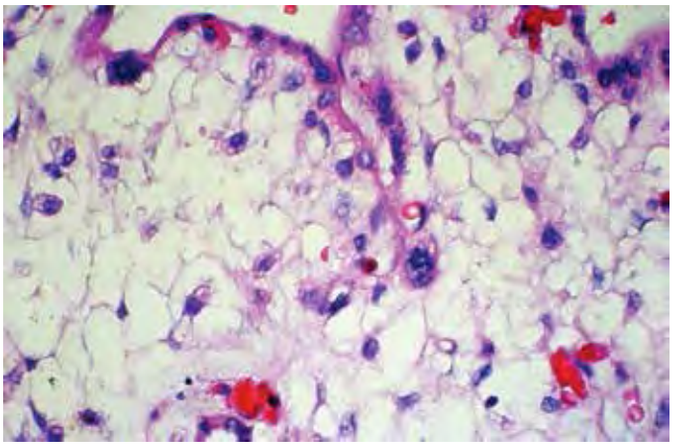


**FIGURA 14-12. Edema velloso.** Esta vellosidad es más grande e hidrópica, y los capilares fetales parecen estar comprimidos. Especialmente en niños prematuros, el edema del estroma puede inhibir la transferencia de oxígeno de la circulación materna a la fetal.

cerebral, hipoglucemia, edema pulmonar, anemia hemolítica grave y muerte. La infección por malaria puede causar bajo peso al nacer, y posiblemente abortos y muertes. En los países africanos donde la malaria es endémica, el 15% de todas las muertes infantiles pueden atribuirse al bajo peso al nacer.

**PATOLOGÍA:** las placentas de las madres con malaria pueden mostrar eritrocitos maternos infectados con *Plasmodium* en el espacio intervelloso. El pigmento de malaria puede ser abundante en el espacio intervelloso, el estroma velloso y los depósitos de fibrina (fig. 14-11). La intervellositis crónica es habitual.

## TRASTORNOS NO INFECCIOSOS QUE AFECTAN A LAS VELLOSIDADES CORIÓNICAS

### La villitis de etiología desconocida causa pérdida reproductiva, daño cerebral y recurrencia en un embarazo subsecuente

La villitis de etiología desconocida (VED) es un proceso inflamatorio anómalo de las vellosidades coriónicas en el que no se encuentra ningún agente infeccioso. Los casos graves de VED se asocian con una tasa elevada de recurrencia y con pobres resultados obstétricos. La pérdida del embarazo ocurre en un 60% de los embarazos complicados por VED recurrente.

**PATOLOGÍA:** la VED puede ser focal o difusa. Si destruye las vellosidades coriónicas se denomina *villitis necrosante de etiología desconocida*, con un pronóstico ominoso para el feto. Las anomalías crónicas y la insuficiencia en la perfusión uteroplacentaria a menudo coexisten con otros hallazgos patológicos, como la vasculopatía trombótica fetal y las vellosidades coriónicas avasculares.

### El edema velloso está causado por el estrés fetal

El edema velloso, derivado de la circulación coriónica fetal, es una de las causas más frecuentes de una placenta más grande, especialmente en los nacimientos prematuros.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el edema velloso tiene muchas causas. Cuando acompaña a las reacciones inmunitarias y a ciertas enfermedades infecciosas, es hidropesía vellosa y a menudo está asociada con hidropesía fetal (v. cap. 6), como la que ocurre en la incompatibilidad materno-fetal al Rh y en la infección intrauterina por eritrovirus (v. más arriba). Sin embargo, el edema velloso también puede presentarse sin un feto edematoso, donde el estrés fetal intrauterino a menudo es el factor desencadenante. Otras causas de edema velloso incluyen el desprendimiento de placenta, la corioamnionitis, los accidentes del cordón umbilical, las malformaciones fetales y los trastornos genéticos. Si el edema es severo, puede comprimir los vasos fetales vellosos, causando hipoxia y muerte fetal.

**PATOLOGÍA:** las vellosidades terminales están alargadas y son edematosas (fig. 14-12). El líquido edematoso puede ser fagocitado por las células vellosas de Hofbauer, donde aparece como microgotas intracelulares. Conforme el edema se acumula en las vellosidades coriónicas, puede causar hendiduras o lagunas en el intersticio velloso, causando un aspecto de «burbujas». El edema velloso tiende a ser más grave en las placentas inmaduras y en los niños prematuros.

## TRASTORNOS VASCULARES DE LA PLACENTA

### La vasculopatía trombótica fetal refleja la coagulación en los vasos placentarios

La trombosis que ocurre en cualquier parte de la circulación de la placenta se llama *vasculopatía trombótica fetal* (VTF) e indica un ambiente intrauterino desfavorable para el feto. Los coágulos pueden aparecer en la circulación arterial o venosa de la placenta y el cordón umbilical, aunque a menudo la circulación venosa es la más afectada. Los factores de riesgo para desarrollar VTF son la villitis y los trastornos de la coagulación, particularmente los síndromes de hipercoagulabilidad (v. cap. 26). Una gran variedad de resultados adversos se asocian con la VTF, incluyendo la muerte intrauterina, la muerte neonatal, el retraso del crecimiento uterino y, en los niños supervivientes, el daño neurológico. La VTF puede presentarse con coágulos similares en los órganos fetales.

**PATOLOGÍA:** a menudo se observan trombos de diferente antigüedad en los vasos sanguíneos de las vellosidades coriónicas. En los casos de VTF aguda,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 543 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



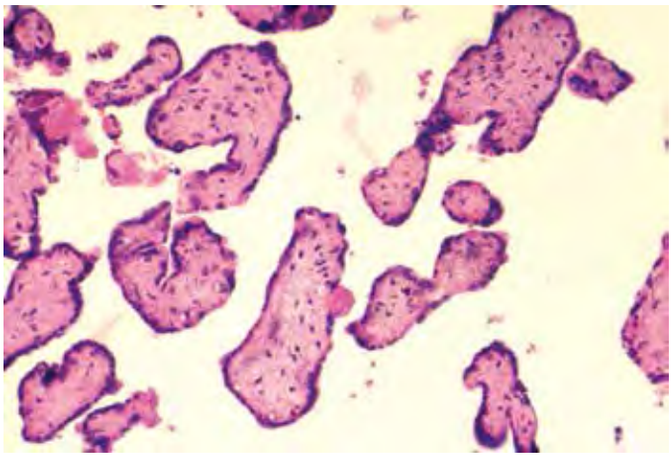


**FIGURA 14-13. Vellosidades avasculares.** Los capilares vellosos han sido rápidamente reemplazados por tejido fibroso a causa de un trombo crónico en las vellosidades troncales superiores más grandes.

pueden estar presentes grandes trombos en los vasos del cordón umbilical o en los vasos de gran tamaño de la placa coriónica. A nivel microscópico, los trombos agudos pueden afectar a vasos fetales pequeños, incluyendo los de las vellosidades secundarias y terciarias. En la VTF crónica, las vellosidades coriónicas posteriores a los vasos trombosados cursan con fibrosis progresiva, lo que da una apariencia distintiva de acúmulos de **vellosidades avasculares** con cicatrices (fig. 14-13). Un trombo se puede incorporar a la pared del vaso para formar un trombo parietal o un **defecto de encojinado.** Las microcalcificaciones, la fibrosis del estroma y el depósito de hemosiderina son el resultado de la degeneración de los eritrocitos.

La VTF en los vasos del cordón umbilical (fig. 14-14) puede ser catastrófica y puede afectar a los cordones anormalmente largos o demasiado retorcidos, al cordón velamentoso, al cordón entrelazado y a los cordones con nudos.

## La endovasculopatía hemorrágica es la lesión isquémica en los vasos sanguíneos coriónicos

La **endovasculopatía hemorrágica** (EVH, antes conocida como **endovasculitis hemorrágica**) causa daño irreversible en las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos fetales en las vellosidades coriónicas. Se asocia con un aumento de la morbimortalidad perinatal, deterioro mental y anomalías del crecimiento y el desarrollo fetal. La EVH a menudo se presenta junto a otras anomalías placentarias, incluyendo la vasculopatía trombótica fetal, la villitis de origen desconocido, los infartos, la eritroblastosis y la tinción por meconio. La enfermedad hipertensiva del embarazo es el único factor de riesgo conocido.

**FIGURA 14-14. Trombo dentro de un vaso sanguíneo del cordón umbilical.**

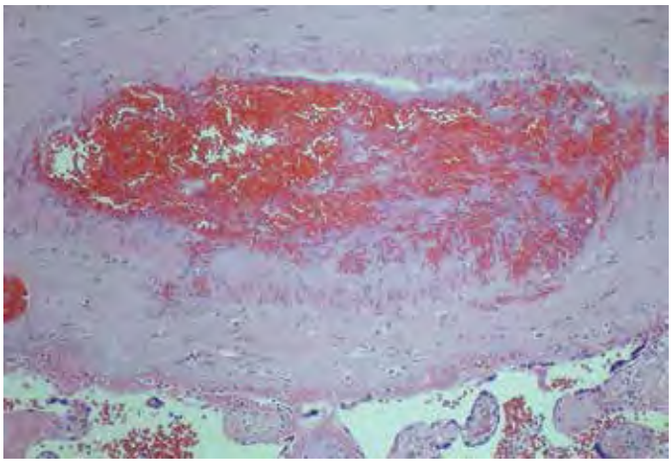


**FIGURA 14-15. Endovasculopatía hemorrágica.** Los eritrocitos fetales en los grandes vasos de las vellosidades coriónicas se extienden desde la luz a través del endotelio isquémico y dentro del estroma velloso adyacente.

**PATOLOGÍA:** la EVH puede afectar a cualquier vaso en el árbol velloso coriónico. Los eritrocitos fetales extravasados se extienden desde la luz a través del revestimiento de la íntima y en la pared o el estroma de los vasos sanguíneos adyacentes (fig. 14-15). La pared del vaso puede ser necrótica. Los eritrocitos fetales pueden estar fragmentados y la cariorrexis de los eritrocitos fetales endoteliales y nucleados es habitual. La EVH puede acompañar a los infiltrados inflamatorios en las vellosidades, en cuyo caso se denomina villitis hemorrágica.

## El desprendimiento placentario produce un hematoma retroplacentario

***El hematoma retroplacentario se presenta entre la placa basal de la placenta y la pared uterina*** y representa el 8% de las muertes perinatales. La hemorragia deriva de una arteria materna rota (espiral) o de la separación prematura de la placenta. La hemorragia retroplacentaria puede deberse a desprendimiento placentario ***(abruptio placentae),*** pero en una tercera parte de los casos ocurre sin desprendimiento clínico, y lo contrario también es cierto. Aunque el desprendimiento de placenta a menudo es la consecuencia dramática final de un trastorno placentario crónico, la mayoría de los casos se deben a una enfermedad vascular materna. Los factores de riesgo más importantes para el hematoma retroplacentario son el tabaquismo materno, la enfermedad hipertensiva del embarazo, la edad materna avanzada, la corioamnionitis aguda, la malformación uterina, la placenta previa, el antecedente de desprendimiento previo, el cordón umbilical corto, la trombofilia, la multiparidad y el consumo de cocaína.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el desprendimiento placentario complica el 1% de los embarazos en todo el mundo. Los síntomas dependen del grado de desprendimiento e incluyen el sangrado vaginal, la hipersensibilidad uterina, el dolor abdominal o lumbar, las contracciones uterinas tetánicas, el sufrimiento fetal, el shock materno, la hipofibrinogenemia, la coagulopatía y la muerte fetal o materna.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 544 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



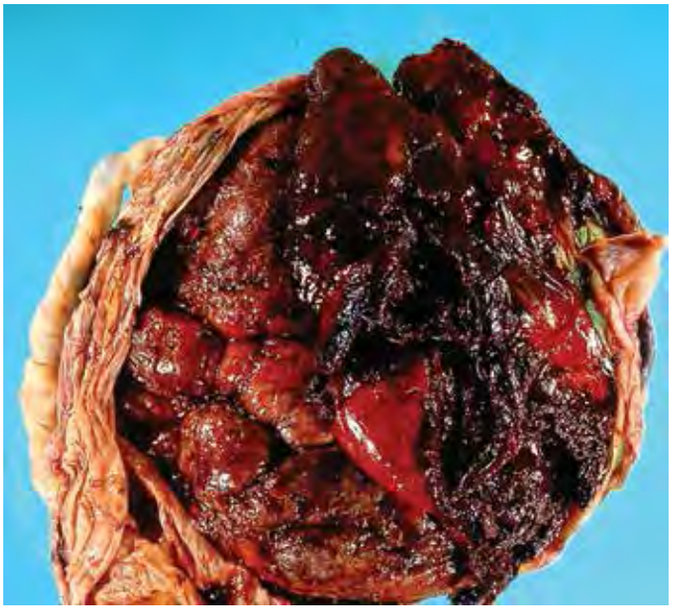


**FIGURA 14-16. Hematoma retroplacentario.** La aparición de una hemorragia retroplacentaria como este gran hematoma puede correlacionarse con la presencia de un desprendimiento clínico.

**PATOLOGÍA:** el desprendimiento prematuro de la placenta o la rotura de los vasos sanguíneos uterinos hace que la sangre se acumule entre la placenta y la decidua basal, formando un hematoma (fig. 14-16). Cuando un hematoma retroplacentario está presente durante algún tiempo, el tejido velloso que lo recubre puede mostrar un infarto isquémico.

En la mitad de los desprendimientos leves, ni el feto ni la madre sufren consecuencias patológicas. Sin embargo, muchos desprendimientos causan resultados perinatales adversos, incluyendo el shock neonatal por hipoxia y anemia, el daño neurológico irreversible y la muerte perinatal. En algunos casos, la sangre fuerza su camino hacia el miometrio subyacente, causando un «**útero de Couvelaire**». En dichos casos, las madres pueden desarrollar anemia, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), shock y la muerte. La muerte materna por desprendimiento de placenta es rara en países desarrollados (0,4 por cada 1 000 casos de desprendimiento), pero continúa siendo una causa importante de muerte en las regiones con bajos recursos a nivel mundial.

## Los trombos intervellosos representan la hemorragia fetomaterna

***La rotura de los vasos sanguíneos vellosos coriónicos hace que la sangre se acumule en la placenta y forme un trombo intervelloso o un hematoma.*** Dado que la presión de la circulación fetal en la placenta es mayor que la de la circulación materna, esto representa una **hemorragia fetomaterna.** La entrada de sangre fetal hacia la circulación materna puede tener consecuencias clínicas si hay incompatibilidad de los grupos sanguíneos entre la madre y el feto. Los trombos intervellosos pequeños se presentan en más del 20 % de las placentas en una gestación a término y generalmente son insignificantes a nivel clínico. Un trombo más grande o múltiples trombos causan la pérdida sanguínea fetal o la hipoxia. Los trombos intervellosos pueden desarrollarse debido a la preeclampsia o a las trombofilias maternas, y cuando se presenta trombosis en la circulación materna.

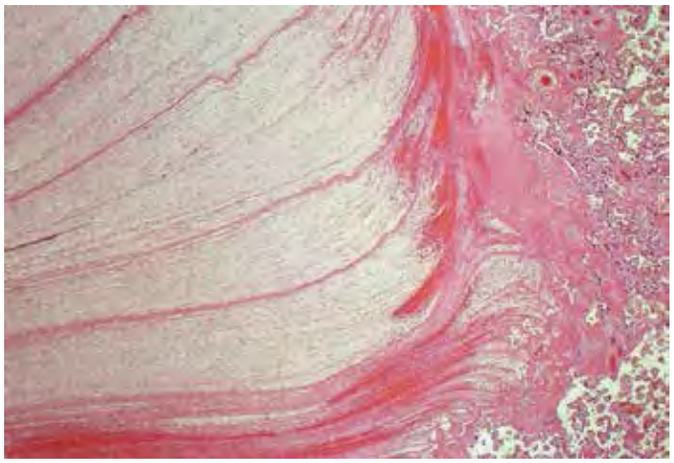


**FIGURA 14-17. Trombo intervelloso (hematoma).** Este hematoma intraplacentario representa un área de hemorragia fetomaterna. Está rodeada por una zona de fibrina y vellosidades isquémicas.

**PATOLOGÍA:** los trombos intervellosos son áreas rojas firmes bien demarcadas, muy diferentes del parénquima placentario esponjoso que las rodea. La hemorragia comprime las vellosidades adyacentes (fig. 14-17). Cuando los trombos intervellosos se producen mucho antes del momento del nacimiento, el borde de las vellosidades adyacentes comprimidas muestra infartos o cicatrización avascular. Si entran grandes cantidades de sangre fetal en el torrente sanguíneo materno desde un trombo intervelloso, los eritrocitos fetales pueden ser detectados utilizando la **prueba de Kleihauer-Betke,** que se basa en la sensibilidad diferente al ácido entre la hemoglobina fetal y la del adulto.

## La placenta acreta es la adherencia anómala de la placenta al útero

***La placenta acreta está causada por la incapacidad para formar decidua.*** Normalmente, la decidua endometrial separa la base de la placenta del músculo uterino subyacente. Se presenta cuando la capa decidua está parcial o totalmente ausente y, en consecuencia, las vellosidades están en contacto directo con la decidua subyacente o el músculo uterino. En este caso, la placenta no se separa normalmente de la pared uterina en el momento del nacimiento, lo que puede causar una hemorragia que pone en peligro la vida. Los factores de riesgo para la placenta acreta son la placenta previa, las cesáreas anteriores, la edad materna avanzada, varios partos y los defectos del endometrio.

**PATOLOGÍA:** la placenta acreta se clasifica según la profundidad de la invasión miometrial por las vellosidades:

- La **placenta acreta** se refiere a la fijación de las vellosidades a la superficie de la pared uterina sin una mayor invasión.
- La **placenta increta** ocurre cuando las vellosidades invaden el miometrio subyacente, penetrando superficial o profundamente dentro del miometrio (fig. 14-18 B).
- La **placenta percreta** describe las vellosidades que penetran en toda la profundidad de la pared uterina. En algunos casos, la placenta percreta penetra a través de la serosa uterina e invade los órganos adyacentes como el colon o la vejiga urinaria; también puede causar rotura uterina.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 545 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



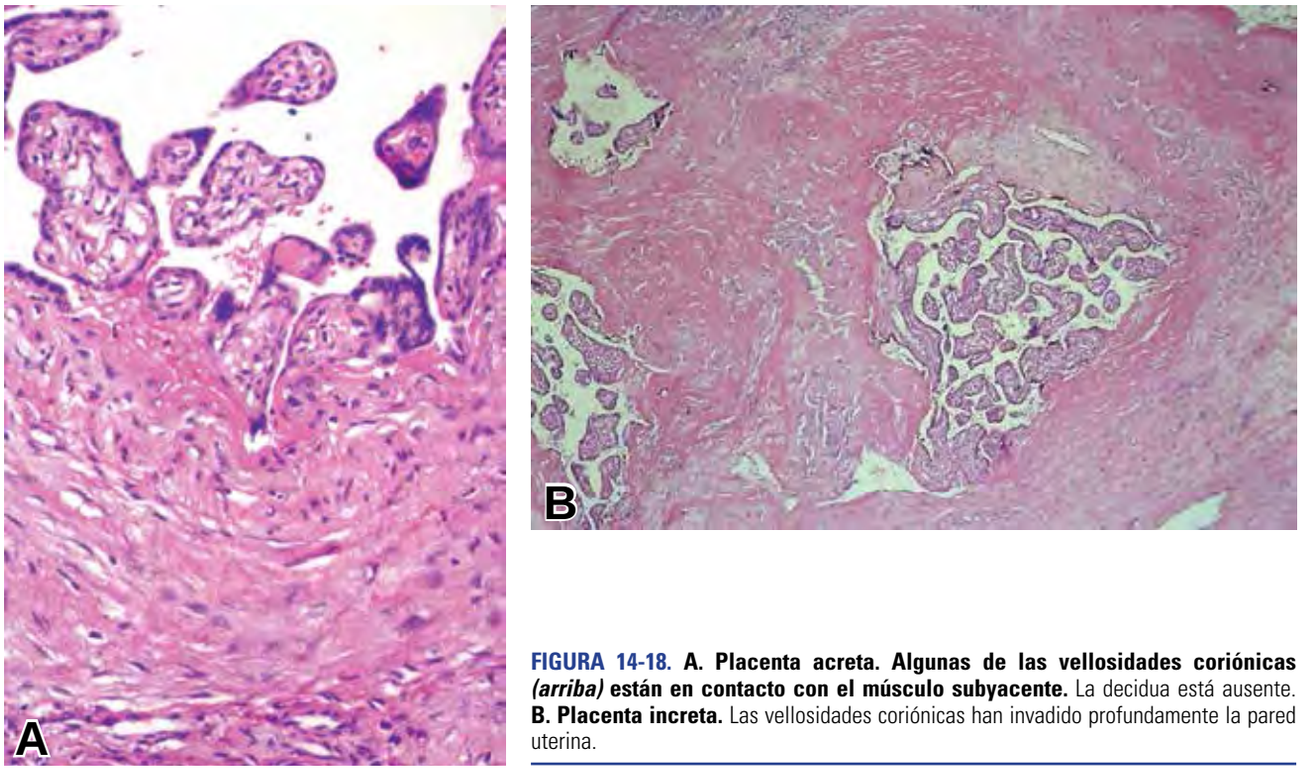



**FIGURA 14-18. A. Placenta acreta. Algunas de las vellosidades coriónicas *(arriba)* están en contacto con el músculo subyacente.** La decidua está ausente. **B. Placenta increta.** Las vellosidades coriónicas han invadido profundamente la pared uterina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con placenta acreta pueden tener un embarazo y nacimiento normales. Sin embargo, pueden ocurrir complicaciones durante el embarazo, durante el nacimiento o especialmente en el período puerperal inmediato. La hemorragia del tercer trimestre es el signo de presentación más frecuente; muchos fragmentos de placenta pueden continuar adheridos después del nacimiento y causar hemorragia, endometritis y coagulación intravascular diseminada. La hemorragia puede poner en peligro las vidas de la madre y el bebé, y puede ser necesaria la histerectomía de urgencia.

## La mala perfusión uteroplacentaria crónica puede causar resultados obstétricos adversos

La oxigenación adecuada del feto durante el embarazo requiere que las circulaciones fetal y materna entre las estructuras uteroplacentarias y fetales funcionen correctamente. La mala perfusión uteroplacentaria crónica y la insuficiencia son causas importantes de morbimortalidad perinatal. Pueden provocar muerte intrauterina, muerte neonatal, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y, si el neonato vive, daño neurológico. Algunas de las causas más frecuentes incluyen la hipoplasia vellosa, el infarto del lecho materno, el depósito perivelloso masivo de fibrina, la diabetes, las enfermedades autoinmunitarias, la villitis, los infartos placentarios, el desprendimiento crónico, la vasculopatía trombótica fetal, las placentas anormalmente pequeñas o delgadas, los corioangiomas, los trombos intervellosos grandes y distantes, y las anomalías crónicas del cordón umbilical.

## La hipoplasia vellosa está causada por el flujo sanguíneo materno insuficiente hacia la placenta

La hipoplasia vellosa (también denominada maduración acelerada irregular) está causada por una enfermedad crónica subyacente de las arteriolas espirales, incluyendo la estenosis, la vasoconstricción fluctuante o bien, como ocurre en la preeclampsia, por la remodelación defectuosa (v. más adelante). La disminución de la perfusión materna en el espacio intervelloso de la placenta provoca la degeneración isquémica de las vellosidades coriónicas (fig. 14-19 A y B). La hipoxia fetal resultante puede causar muerte intrauterina, muerte neonatal, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro y lesión neurológica en los niños que sobreviven.

## El aumento de la fibrina causa un espectro de trastornos placentarios

Pequeñas cantidades de fibrina provenientes de la circulación materna se depositan en la placenta en circunstancias normales. La **fibrina de Rohr** es un componente necesario de la placa basal de la placenta, donde está en contacto con la placa intervellosa. La **fibrina de Nitabuch** se deposita en la parte profunda de la placa basal. La deficiencia de esta fibrina causa la placenta acreta.

### Aumento de la fibrina perivellosa

***El exceso en el depósito de fibrina alrededor de la vellosidad puede causar insuficiencia placentaria*** al interferir con la perfusión de las vellosidades. Puede producirse la necrosis isquémica de las vellosidades (fig. 14-20) y causar insuficiencia placentaria.

***El depósito perivelloso masivo de fibrina (DPMF) puede causar la muerte perinatal.*** La causa del DPMF se desconoce. La fibrina se extiende sobre la parte basal (decidua) de la placenta hasta la superficie fetal (coriónica). La fibrina densa llena el espacio intervelloso y causa necrosis isquémica de las vellosidades (fig. 14-21). El DPMF a menudo provoca resultados adversos en el embarazo.

### Infarto del lecho materno

El infarto del lecho materno (ILM) no es un infarto verdadero, pero comparte algunas características morfológicas con

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 546 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



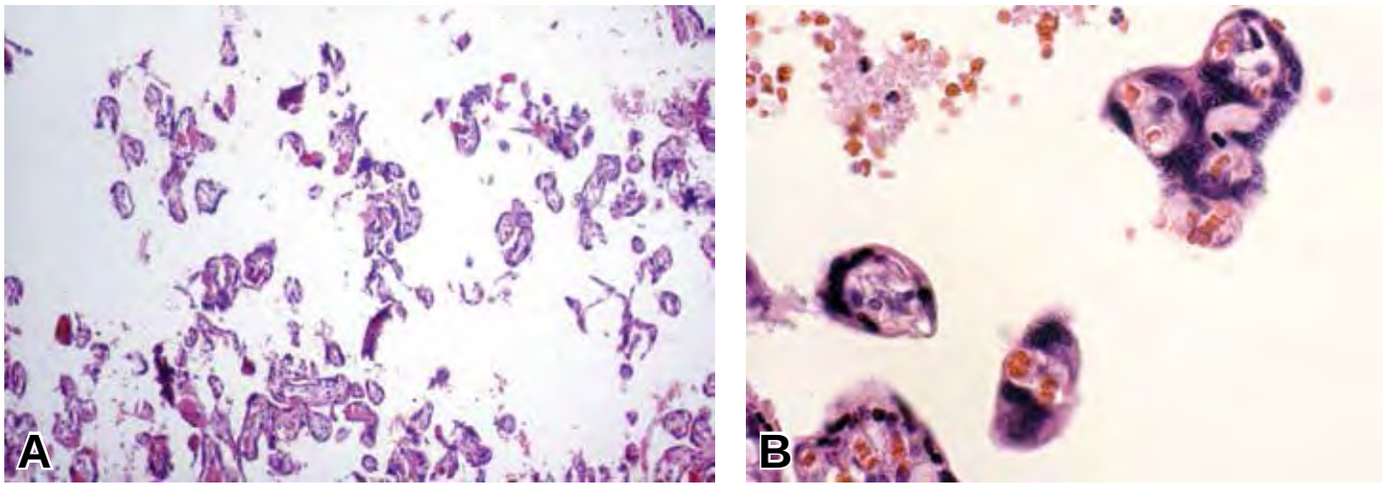



**FIGURA 14-19. Hipoplasia vellosa. A.** El diámetro de las vellosidades es menor, lo que causa un aumento aparente del espacio intervelloso entre las vellosidades. **B. Mayor ampliación de la hipoplasia vellosa.** Los hallazgos característicos de la isquemia crónica están presentes, incluyendo las vellosidades pequeñas y encogidas con fibrosis del estroma y trofoblasto agrupado.

el DPMF. La fibrina excesiva se extiende de forma confluente por todo el ancho de la placenta. Afecta sobre todo a la superficie basal y la decidua y se extiende hacia arriba hasta afectar a las vellosidades. El suelo de la placenta es firme, grueso y de un amarillo dorado descolorido. Al igual que el DPMF, las vellosidades afectadas por el ILM están embebidas en fibrina densa y son necróticas. El ILM tiene los mismos resultados perinatales que el DPMF.

## Los infartos son el trastorno vascular placentario que se diagnostica con mayor frecuencia

Los infartos placentarios son un área de tejido placentario que ha sufrido una lesión isquémica irreversible y muerte debido a la interrupción completa de la irrigación vascular materna en el área infartada. Las causas más frecuentes de infarto placentario son la hemorragia entre la base de la placenta y la pared uterina (hemorragia retroplacentaria y desprendimiento placentario) y la oclusión o trombosis de las arterias espirales uterinas.

Los infartos placentarios a menudo acompañan a las enfermedades hipertensivas del embarazo, incluyendo la preeclampsia, la trombofilia materna y el tabaquismo. Los infartos múltiples, especialmente si son grandes o están en la parte central de la placenta, pueden causar insuficiencia placentaria y retraso del crecimiento intrauterino, daño neurológico y muerte perinatal.

**PATOLOGÍA:** los infartos son áreas rojo oscuro más firmes que el tejido placentario que las rodea. Con el envejecimiento se vuelven más firmes, pasan de rojo oscuro a amarillo, y luego a dorado, y finalmente se vuelven blancos y más claramente delimitados del tejido adyacente.

## La corioangiosis es el aumento de los vasos coriónicos

Las vellosidades coriónicas terminales tienen un marcado incremento del número de vasos. Esta proliferación endotelial aumenta el área de la superficie capilar de las vellosidades ante la hipoxia intrauterina crónica. La corangiosis no causa daño fetal, pero es un marcador microscópico de insuficiencia uteroplacentaria significativa y de la hipoxia fetal que puede surgir por múltiples causas.

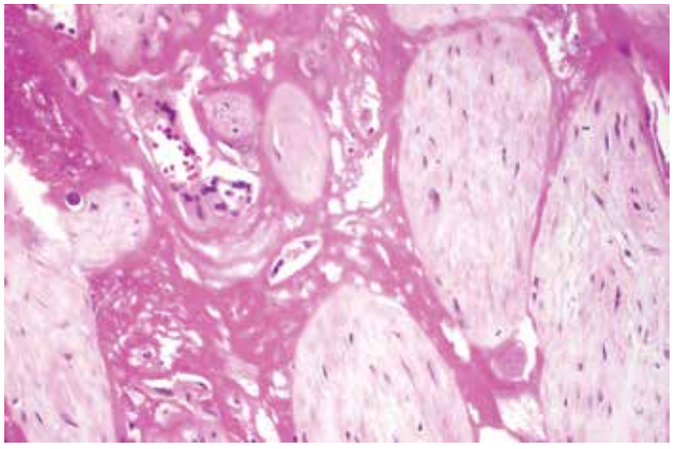


**FIGURA 14-20. Aumento de la fibrina en las vellosidades.** La fibrina ha cubierto las vellosidades coriónicas, obstruyendo el espacio intervelloso y causando necrosis vellosa.

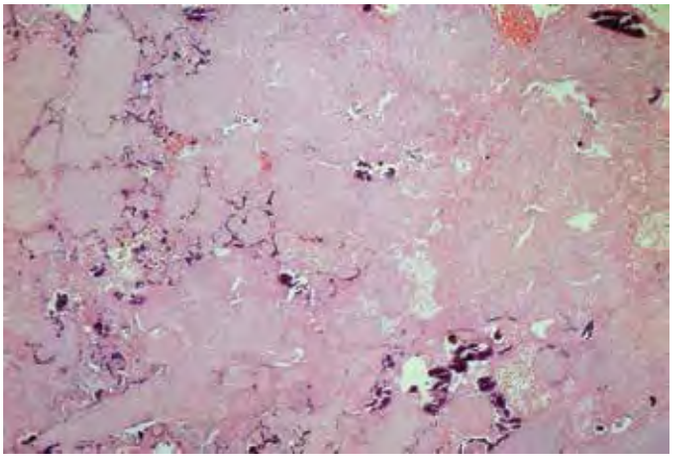


**FIGURA 14-21. Depósito perivelloso masivo de fibrina.** A bajos aumentos se observa la necrosis confluente de las vellosidades y el depósito de fibrina en el espacio intervelloso. Las microcalcificaciones pequeñas de color púrpura oscuro acreditan la cronicidad de este proceso.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 547 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



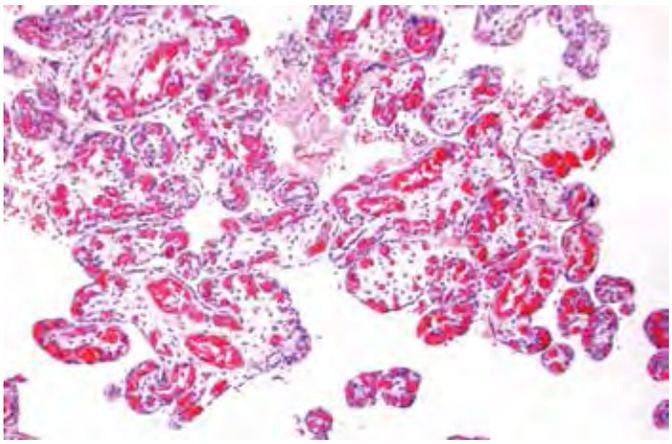


**FIGURA 14-22. Corioangiosis.** La corioangiosis está causada por la hipoxia fetal crónica. Las vellosidades coriónicas normales contienen 5 capilares o menos. Las vellosidades coriónicas en estas vellosidades son hipervasculares (la mayoría contiene más de 10 capilares en una sección transversal y pocas vellosidades contienen 20 vasos o más).

**PATOLOGÍA:** las vellosidades corioangióticas contienen 10 vasos o más que afectan a numerosas vellosidades. El aumento de la vascularidad puede ser tan marcado que algunas vellosidades tienen de 30 a 40 vasos fetales o más (fig. 14-22).

### El aumento de los nudos sincitiales indica una mala perfusión uteroplacentaria

Las vellosidades coriónicas están cubiertas por una capa de células multinucleadas, el sincitiotrofoblasto (v. arriba). En presencia de una mala perfusión uteroplacentaria crónica, el sincitiotrofoblasto forma nudos o pliegues bulbosos prominentes que a menudo se comunican con el espacio intervelloso y tocan el trofoblasto de las vellosidades adyacentes (fig. 14-23). Esta anomalía, denominada *hiperplasia del sincitiotrofoblasto,* con frecuencia afecta a las placentas con mala perfusión crónica por cualquier causa.

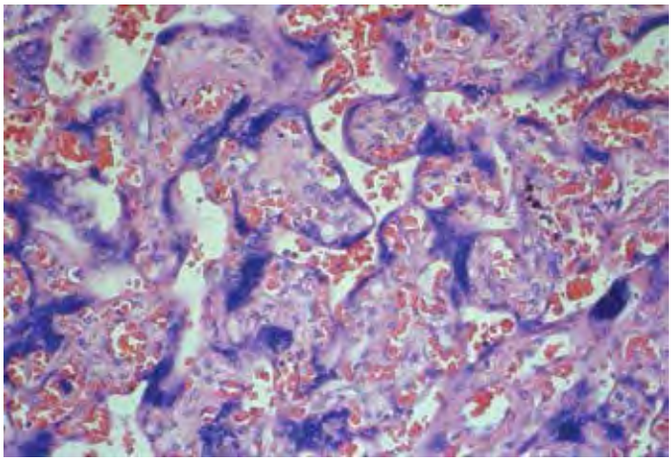


**FIGURA 14-23. Cambios de Tenney-Parker (hiperplasia del sincitiotrofoblasto).** El sincitiotrofoblasto presenta nudos, es hiperbasófilo y se une al espacio intervelloso para conectarse a las vellosidades adyacentes. Esto está causado por una mala perfusión uteroplacentaria crónica de origen materno o fetal.

## TRASTORNOS CAUSADOS POR MECONIO

El **meconio** son las primeras heces del feto o del recién nacido. El término deriva del griego *mekon,* o 'semilla de amapola', refiriéndose a su aspecto alquitranado. Se almacena en el intestino del feto hasta que es expulsado, lo que puede ocurrir antes del nacimiento, durante el parto y el nacimiento, o después del parto. Su composición es diferente de las heces que se forman posteriormente durante la vida: el meconio está compuesto de materiales ingeridos por el feto mientras está dentro del útero. Está formado por agua (80%), líquido amniótico, mucopolisacáridos, enzimas intestinales, bilis, lanugo y células epiteliales de la piel y los intestinos. Por lo general, es pegajoso y alquitranado, verde oliva oscuro y normalmente inodoro.

### La expulsión fetal de meconio puede indicar sufrimiento fetal

La expulsión fisiológica de meconio puede verse facilitada en fetos a término por la maduración del tracto gastrointestinal fetal. También puede ser liberado en el feto a término a consecuencia de la hipoxia fetal o el sufrimiento fetal. La corioamnionitis y el síndrome de infección amniótica, la compresión de la cabeza fetal o el cordón umbilical, la asfixia fetal y la acidosis y la colestasis gestacional en la madre pueden provocar la liberación de meconio. En los niños prematuros (<37 semanas), la expulsión de meconio siempre es anómala.

**PATOLOGÍA:** después del nacimiento, la cara fetal de la placenta, las membranas o el cordón umbilical tienen un aspecto descolorido que varía del café al verde hasta el amarillo dorado. Después de 1-3 h de la expulsión de meconio, el amnios se teñirá. Más de 3 h antes del nacimiento, el meconio intracelular es evidente dentro de los macrófagos residentes en las membranas o en la superficie coriónica de la placenta (fig. 14-24). Cuando el meconio ha estado presente durante más de 24 h, se puede observar en el mesénquima del cordón umbilical (gelatina de Wharton), en el trofoblasto o en las capas deciduales de las membranas extraplacentarias. Si la expulsión de meconio ocurrió mucho tiempo atrás, el epitelio amniótico está engrosado o crece formando proyecciones digitiformes debido a la irritación, lo que se conoce como **hiperplasia papilar amniótica.**

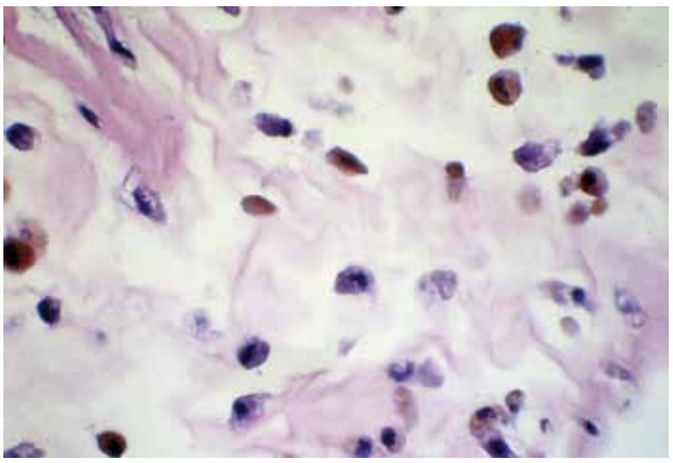


**FIGURA 14-24. Meconio abundante presente en los macrófagos coriónicos en un neonato prematuro.** Se requieren al menos de 3-4 h para que el meconio pueda absorberse dentro del corion y los macrófagos del líquido amniótico después de que el feto lo ha expulsado.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 548 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



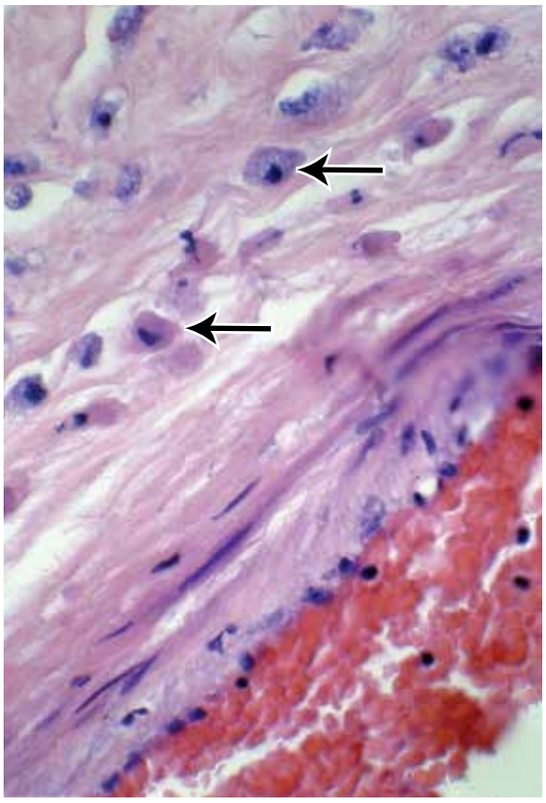


**FIGURA 14-25. Necrosis vascular inducida por meconio.** Las células del músculo liso de los vasos sanguíneos fetales han experimentado una degeneración isquémica y necrosis, y tienen un aspecto redondeado e hipercromático *(flechas)*.

### La necrosis vascular inducida por meconio puede poner en peligro la vida del feto o causar daño cerebral

Una complicación potencial importante de la expulsión de meconio es la necrosis vascular inducida por meconio (NVIM). En la NVIM, el meconio expulsado por el feto mucho antes del nacimiento tiene suficiente tiempo para penetrar en el tejido conjuntivo del cordón umbilical o a través de la placa coriónica, para alcanzar y penetrar las paredes musculares del cordón umbilical o los grandes vasos sanguíneos de la placa coriónica. Esto provoca la necrosis de los vasos sanguíneos, que afecta al flujo sanguíneo fetal y causa resultados obstétricos adversos.

**PATOLOGÍA:** los vasos del cordón umbilical y los grandes vasos sanguíneos de la placa coriónica pueden estar afectados por la NVIM (fig. 14-25). En los vasos sanguíneos afectados, sólo continúan siendo visibles los remanentes eosinófilos del citoplasma. En los casos de NVIM que ocurren mucho antes del nacimiento, las paredes musculares de los vasos afectados están adelgazadas. A menudo se identifica el meconio dentro de los tejidos conjuntivos cercanos a los vasos dañados.

## RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y BAJO PESO AL NACER

El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) es una anomalía del crecimiento y desarrollo fetal que afecta al 3-10 % de los nacimientos y refleja la insuficiencia uteroplacentaria crónica. La RCIU puede ser asimétrica (70-80 %) o simétrica (20-30 %). En la forma más habitual de retraso asimétrico, el tamaño de la cabeza, la talla y el peso a menudo son normales, pero la grasa subcutánea, la masa muscular y la circunferencia abdominal están disminuidos (v. más adelante).

El recién nacido con RCIU asimétrica tiene un riesgo de 5 a 10 veces mayor de morbimortalidad perinatal. La RCIU asimétrica también se asocia con hipoglucemia neonatal, aspiración de meconio, circulación fetal persistente y daño neurológico por hipoxia fetal crónica. Las placentas de los neonatos con RCIU asimétrico casi siempre son anormales. ***El tabaquismo materno es la causa prevenible más importante de RCIU asimétrico.*** El RCIU simétrico tiene como resultado un bebé excesivo y proporcionalmente pequeño, con bajo peso al nacer, cabeza pequeña y talla baja. Comienza al inicio del embarazo y generalmente se debe a trastornos genéticos, infecciones fetales tempranas y anomalías cromosómicas y congénitas. La morbimortalidad es mayor en neonatos con RCIU simétrico, y el 30 % de los niños que sobreviven tiene problemas del desarrollo neurológico.

### Los neonatos pequeños o grandes para la edad gestacional pueden tener un desarrollo normal

Los neonatos que son **pequeños para la edad gestacional,** o PEG, tienen un peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y el género. De forma similar, los neonatos **grandes para la edad gestacional,** o GEG, tienen un peso al nacer por encima del percentil 90. El peso promedio al nacer varía de acuerdo con la geografía, la etnia y los factores socioeconómicos. Sin embargo, los neonatos PEG o GEG también pueden serlo debido a una exposición intrauterina anómala o a una enfermedad. Los términos relacionados con el peso de un bebé al nacer son los siguientes:

- **Peso bajo al nacer** (PBN): un recién nacido que pesa menos de 2 500 g sin importar la edad gestacional.
- **Peso muy bajo al nacer** (PMBN): neonatos que pesan menos de 1 500 g.
- **Peso extremadamente bajo al nacer** (PEBN): neonatos que pesan menos de 1 000 g.

### El PBN causa morbilidad neonatal

El **PBN** es la principal causa de morbimortalidad neonatal en el mundo. En algunos países, representa más del 70 % de las muertes neonatales. Los lactantes con PBN tienen una probabilidad de morir 20 veces mayor que los lactantes con peso normal al nacer. Suelen continuar desnutridos y tienen coeficiente intelectual menor y discapacidades cognitivas. Más del 95 % de los bebés con PBN nacen en países en vías de desarrollo. El RCIU es la forma más habitual de PBN en estos países, mientras que la mayoría de los neonatos con PBN en los países desarrollados se debe a prematuridad.

### Los neonatos con PEBN tienen complicaciones perinatales

La mayoría de los neonatos con **PEBN** nace antes de las 27 semanas de gestación y representa menos del 1 % de los recién nacidos vivos en los países occidentales. Para los neonatos que pesan menos de 500 g al nacer, la tasa de supervivencia en el primer año es del 14 %; entre 500 g y 749 g, el 51 % sobreviven el primer año; los neonatos que pesan entre 750 g y 1 000 g al nacer tienen una supervivencia de 85 % al año. En las naciones pobres, los datos sobre los neonatos con PEBN son escasos y es muy probable que la supervivencia sea rara.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 549 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



### La macrosomía puede ser constitucional o estar causada por la enfermedad intrauterina

Dependiendo del criterio que se utilice, los neonatos macrosómicos pesan más de 4000 g o más de 4500 g, sin importar la edad gestacional o el género. Se diferencian de ser grandes para la edad gestacional en que la clasificación de GEG se basa en un peso al nacer mayor al percentil 90.

La macrosomía fetal puede causarle problemas tanto a la madre como al bebé. Las posibles complicaciones maternas incluyen la dificultad durante el parto, las laceraciones del tracto genital, la hemorragia puerperal y la rotura uterina. Las complicaciones que afectan al bebé comprenden la distocia de hombros y las lesiones del plexo braquial, las alteraciones de la tolerancia a la glucosa y la obesidad infantil. La tasa de muerte en los bebés macrosómicos es el doble que para los bebés de peso normal, sin importar si la madre tiene diabetes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la causa más frecuente de macrosomía neonatal es la diabetes materna. La diabetes gestacional aumenta los niveles séricos de glucosa en la madre, lo que aumenta la insulina fetal que, a su vez, estimula el crecimiento fetal. Los bebés varones tienen mayor riesgo que las niñas. Los factores de riesgo adicionales para la macrosomía incluyen la obesidad materna, la ganancia de peso excesivo a la madre, el antecedente de un hijo macrosómico, el embarazo prolongado (>41 semanas) y la edad materna avanzada.

## ABORTO ESPONTÁNEO

***Un embarazo que termina con la expulsión de los productos de la concepción antes de las 20 semanas de gestación se denomina aborto espontáneo.*** Alrededor del 15% de los embarazos reconocidos se abortan de forma espontánea. Además, un 30% de las mujeres abortan sin haberse percatado de que estaban embarazadas. Por lo tanto, cerca de la mitad de los embarazos se abortan, convirtiéndose en la complicación más habitual del embarazo temprano. El síntoma más habitual del aborto espontáneo es el sangrado.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mayoría de los abortos espontáneos ocurren antes de las 12 semanas de gestación. Las anomalías del cariotipo están presentes en el 50% de los abortos espontáneos y hasta en el 70% de los que se producen antes de la séptima semana de gestación. Los principales factores responsables del aborto espontáneo son:

- Infección temprana del embarazo (p. ej., *Listeria*, CMV, *Toxoplasma*, coxsackievirus).
- Factores mecánicos (p. ej., leiomiomas uterinos, útero septado, incompetencia del cuello uterino).
- Factores endocrinos (p. ej., diabetes materna, ovario poliquístico, defectos de la fase lútea, deficiencia de progesterona, hipotiroidismo).
- Factores inmunitarios.
- Tabaquismo.
- Consumo de cocaína.
- Malformaciones congénitas fetales (p. ej., defectos del tubo neural).
- Anomalías cromosómicas.
- Edad materna avanzada.
- Gestación múltiple (p. ej., gemelos, trillizos, etc.).

**PATOLOGÍA:** un saco gestacional vacío con hinchazón hidrópica de las vellosidades coriónicas (óvulo deteriorado) sugiere una pérdida fetal temprana. El embrión puede estar desorganizado en exceso o tener defectos como espina bífida, anencefalia o labio hendido. Las vellosidades coriónicas pueden ser histológicamente normales o mostrar fibrosis intravellosa o cambios hidrópicos. Si la infección precedió al aborto, a menudo existe evidencia microscópica de un agente infeccioso (v. cap. 9).

## PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE

***La pérdida del embarazo es la complicación más habitual del embarazo humano y afecta al 10-15% de todas las concepciones humanas.*** Para la mayoría de las parejas fértiles el aborto es un evento esporádico, pero el 1-5% de las parejas fértiles sufren **pérdida gestacional recurrente** (PGR; también llamada **aborto habitual**).

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el **síndrome antifosfolípido** representa el 3-15% de las pérdidas gestacionales recurrentes. Otra causa importante de PGR es la **trombofilia,** en su mayoría debida a las mutaciones del **factor V de Leiden** y de la **protrombina G20210A** (factor II). En el 4% de las parejas con PGR existen aberraciones cromosómicas en uno o ambos padres. Diversos factores endocrinos pueden causar PGR, incluyendo el hipotiroidismo, el ovario poliquístico, la diabetes y la producción inadecuada de progesterona. Los trastornos anatómicos, como la incompetencia del cuello uterino y las malformaciones uterinas, o los factores inmunitarios que involucran a los anticuerpos antitiroideos y a la inmunización materna contra los antígenos menores de histocompatibilidad específicos del varón (H-Y) también están involucrados en algunos casos. Ciertos factores ováricos son factores de riesgo para PGR. Estos comprenden los defectos en la fase lútea y la edad materna avanzada, con disminución de la reserva ovárica y la menor calidad del ovocito.

## GESTACIONES MÚLTIPLES

Un poco menos del 1% de los embarazos normales producen gemelos dicigóticos o monocigóticos (fig. 14-26).

***GEMELOS DICIGÓTICOS:*** la fecundación de dos óvulos separados produce gemelos genéticamente diferentes, del mismo o de diferente sexo. La gemelaridad dicigótica tiene un fuerte componente hereditario, que está limitado al lado materno. La gemelaridad dicigótica y las gestaciones múltiples ocurren con mayor frecuencia en mujeres que han utilizado hormonas para inducir artificialmente la ovulación o en las que se han quedado embarazadas después de la fecundación *in vitro*.

Cuando dos óvulos fecundados se implantan separados el uno del otro se desarrollan placentas separadas. Si se implantan cercanos entre sí, las dos placentas pueden mostrar diferentes grados de fusión y puede parecer que sólo hay una placenta. Si los cigotos se implantan separados entre sí, hay dos productos de la concepción diferenciados, y cada placenta tiene su propio saco amniótico. En los casos en que se fusiona la placenta, las membranas entre los dos fetos muestran dos amnios y dos corion (gestación dicoriónica diamniótica).

***GEMELOS MONOCIGÓTICOS:*** la división temprana de un solo cigoto fertilizado produce gemelos genéticamente idénticos del mismo sexo. Si un óvulo fertilizado se divide a los 2 días de la fecundación, antes de que el trofoblasto se haya diferenciado, se desarrollan dos embriones, cada uno con su propia placenta y saco amniótico (gemelos dicoriales diamnióticos). Por lo tanto, las placentas dicoriales pueden ser tanto mono como dicigóticas, mientras que las placentas monocoriónicas siempre son monocigóticas. Si la división se produce del tercer al octavo día después de la concepción, el trofoblasto ya se ha

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 550 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



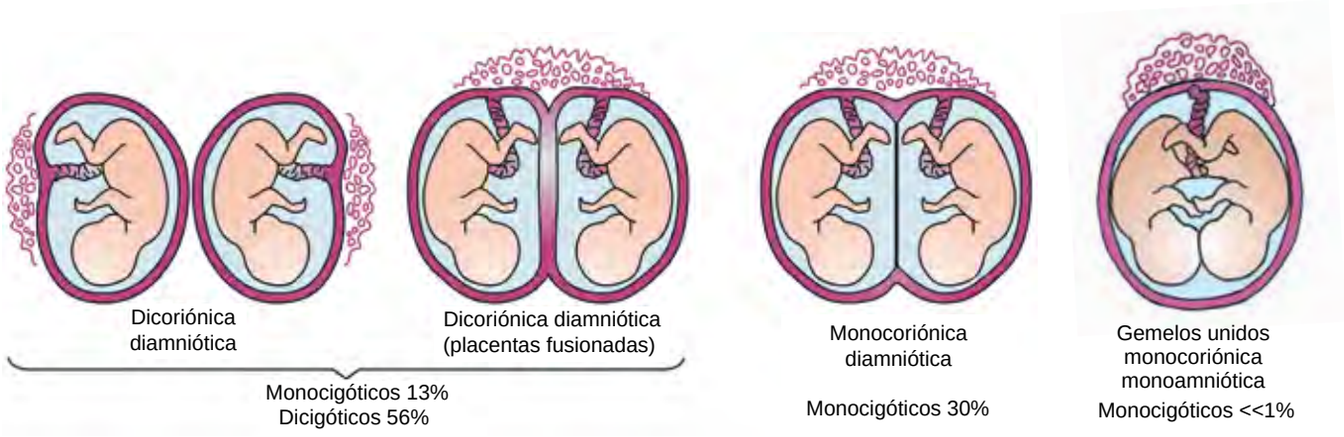



**FIGURA 14-26. Estructura de la placenta en los embarazos gemelares.** Los porcentajes en la figura se refieren a la proporción de los embarazos gemelares totales (100 %) contabilizando cada variante.

diferenciado (pero no la cavidad amniótica). Se desarrolla una sola placenta con dos sacos amnióticos (gemelaridad monocoriónica diamniótica). Una placenta monocoriónica monoamniótica se forma por la división entre el octavo y el treceavo día después de la concepción. La separación incompleta de los gemelos monocigóticos causa los **gemelos unidos** (anteriormente conocidos como **siameses**) con una placenta monocoriónica monoamniótica.

## TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

***La preeclampsia y la eclampsia definen un síndrome integrado por hipertensión, proteinuria y edema y, en los casos más graves, convulsiones.*** La preeclampsia se presenta en el 6 % de las mujeres embarazadas en su último trimestre, especialmente con el primer hijo. Si aparecen convulsiones, el síndrome se denomina *eclampsia.* (El término arcaico «toxemia» rara vez se usa en la actualidad.) La preeclampsia causa unas 50 000 muertes maternas en el mundo cada año.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la preeclampsia probablemente surge por la remodelación defectuosa de las arterias espirales uterinas que suministran la sangre materna a la placenta. Los factores inmunitarios y genéticos, así como la reactividad vascular alterada, el daño endotelial y las anomalías de la coagulación, también pueden contribuir. Las características de la preeclampsia son (fig. 14-27):

- El flujo de sangre materna a la placenta está sumamente reducido debido a la remodelación ineficaz de las arterias espirales maternas en la decidua.
- La afección renal contribuye a la hipertensión y a la proteinuria.
- La coagulación intravascular diseminada puede presentarse en la preeclampsia.
- El riesgo de preeclampsia en un primer embarazo es mucho más elevado que en los embarazos siguientes.
- En raras ocasiones, puede ser que la preeclampsia no aparezca hasta el momento del parto y del nacimiento, o poco después (preeclampsia puerperal).
- La eclampsia es un trastorno cerebrovascular caracterizado por convulsiones, hipertensión progresiva y edema cerebral. Puede preceder a otros síntomas y no necesariamente evoluciona a partir de la preeclampsia.

**FISIOPATOLOGÍA:** se cree que la remodelación defectuosa de las arterias uterinas maternas (espirales) por el citotrofoblasto en el embarazo temprano (fig. 14-27) está causada por la expresión anómala de integrinas por el citotrofoblasto derivado del feto, así como la apoptosis generalizada del citotrofoblasto. Esta situación limita la invasión de la decidua y las arterias espirales, en cuyo caso las arterias espirales no pueden irrigar adecuadamente al feto en crecimiento. La isquemia placentaria resultante promueve la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la interleucina 6 (IL-6).

La regulación positiva y la producción de factores angiogénicos placentarios como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y la endoglina soluble pueden tener un papel en el inicio de las características clínicas de la preeclampsia, incluyendo la hipertensión y la proteinuria. El papel de otros factores, si los hay, no está claro.

La fisiopatología fundamental de la preeclampsia refleja la reducción del flujo sanguíneo materno a la unidad uteroplacentaria, pues las arterias espirales del lecho uteroplacentario nunca se dilatan por completo.

Al inicio del embarazo normal, las células del citotrofoblasto fetal se extienden hacia dentro de la decidua y el útero, para invadir las arterias uterinas espirales y reemplazar progresivamente el endotelio derivado de la madre, el tejido elástico medial, la capa muscular y el tejido nervioso. Al final del segundo trimestre, las arterias espirales normalmente estrechas son tubos dilatados revestidos por el citotrofoblasto derivado del feto. Este circuito arterial de baja resistencia satisface la creciente demanda de oxígeno y nutrientes del feto en desarrollo.

En la preeclampsia, muchas arterias espirales escapan de la invasión del tejido trofoblástico, por lo que nunca se dilatan. La combinación de la vasoconstricción y los cambios estructurales en las arterias espirales contribuye al flujo sanguíneo inadecuado, la isquemia placentaria, la hipoplasia vellosa y la hipoxia fetal. La efectividad de los vasodilatadores para tratar la preeclampsia, incluyendo el óxido nítrico (NO•), la prostaciclina ($PGI_2$) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, es una evidencia más de la disfunción endotelial en la preeclampsia.

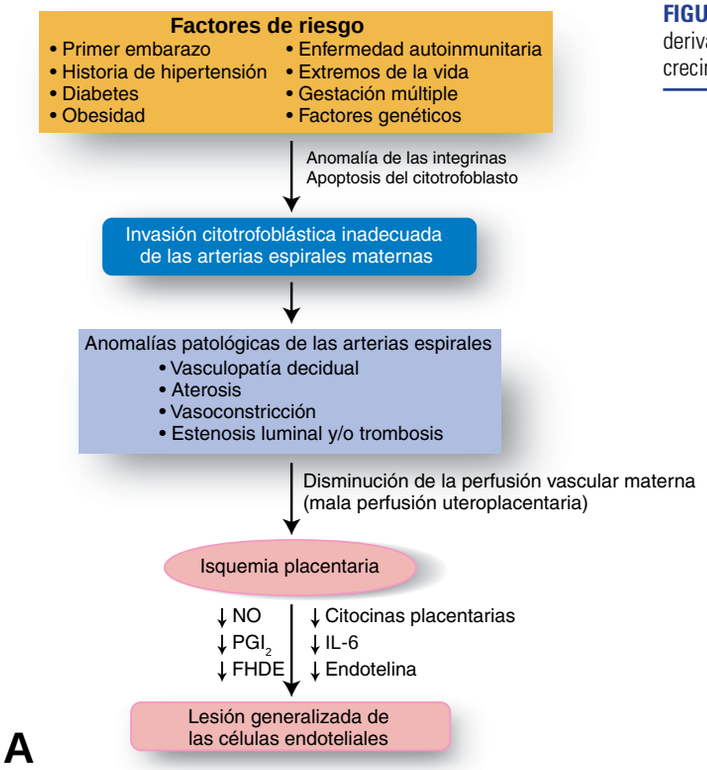


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 551 11/10/16 14:03

booksmedicos.org





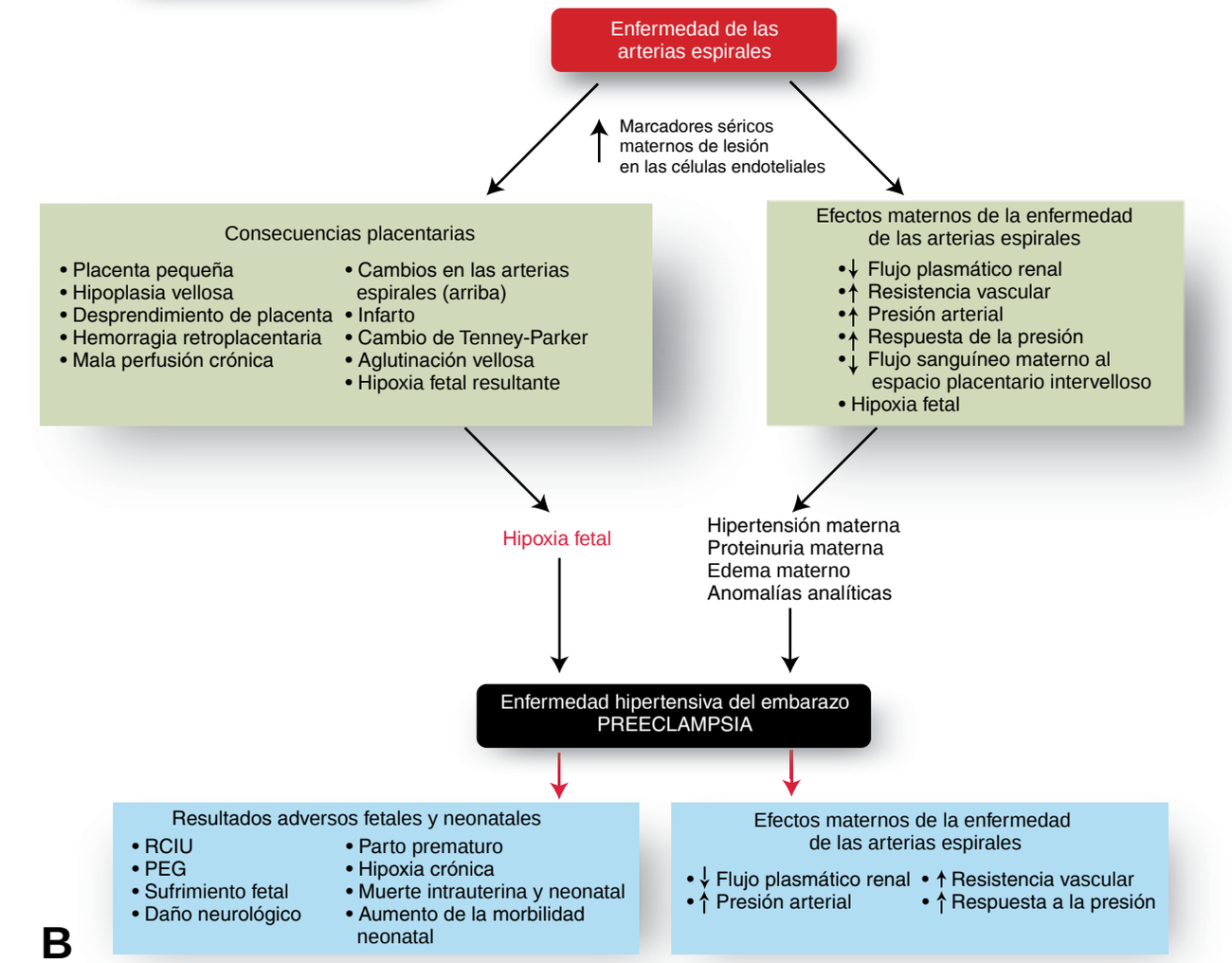




**FIGURA 14-27. Patogenia de la preeclampsia.** FHDE, factor hiperpolarizante derivado del endotelio; PEG, pequeños para la edad gestacional; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 552 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



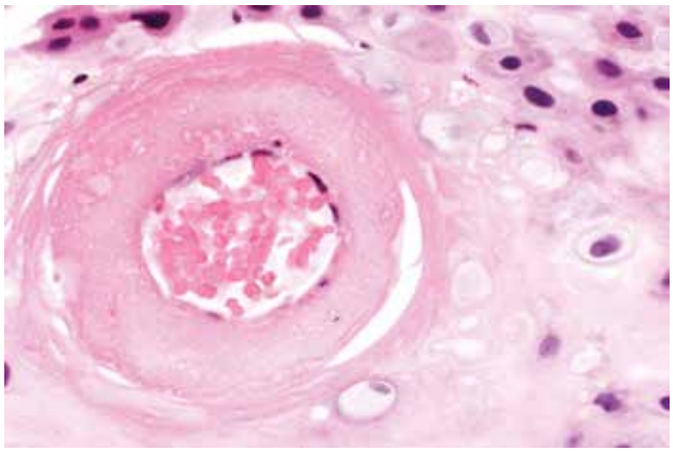


**FIGURA 14-28. Aterosis decidual en la preeclampsia.** Una pequeña arteria decidual muestra el engrosamiento fibrinoide de la pared del vaso.

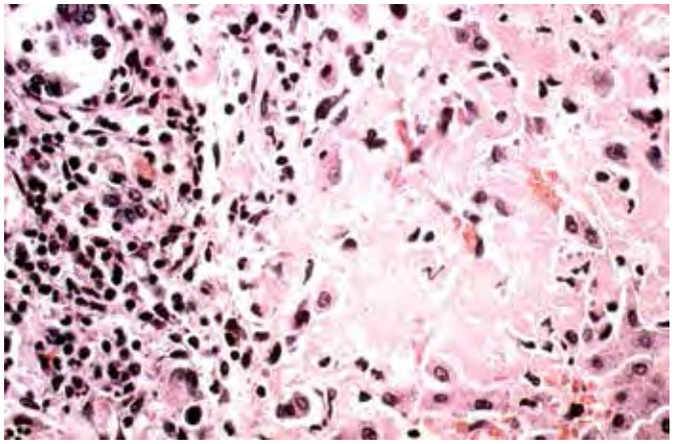


**FIGURA 14-30. Hígado en una mujer con síndrome de HELLP.** El área periportal (zona 1) muestra el depósito de fibrina.

**PATOLOGÍA:** ***la patología placentaria generalmente precede al inicio clínico de la hipertensión materna.*** El infarto extenso de la placenta se observa en un tercio de las mujeres con preeclampsia grave, aunque a menudo es insignificante en la preeclampsia leve. La hemorragia retroplacentaria o el desprendimiento placentario se produce en el 15% de los casos, y las placentas anormalmente pequeñas (<percentil 10) en el 10% (fig. 14-16). Las vellosidades coriónicas muestran signos de hipoperfusión materna crónica, que consiste en la degeneración isquémica de las vellosidades coriónicas (hipoplasia vellosa; fig. 14-19), fibrina (fig. 14-20), una mayor cantidad de células gigantes en el lecho placentario, hiperplasia sincitiotrofoblástica (cambios de Tenney-Parker) (fig. 14-23) e hipertrofia parietal de las arteriolas de la membrana. Las arterias espirales generalmente muestran necrosis fibrinoide, acúmulos de macrófagos ricos en lípidos y un infiltrado perivascular de células mononucleares; esta constelación de hallazgos se denomina **aterosis aguda** (fig. 14-28). Estos vasos a menudo están trombosados, lo que causa infartos placentarios focales.

***Los riñones maternos siempre muestran cambios glomerulares.*** Los glomérulos están agrandados y las células endoteliales están hinchadas, formando los glomérulos «sin sangre», clásicos de la preeclampsia (endoteliosis glomerular) (fig. 14-29). Hay depósitos de fibrina entre las células endoteliales y la membrana basal de los capilares glomerulares. La hiperplasia de las células mesangiales es la norma. Estos cambios renales maternos pueden revertirse con el tratamiento o después del parto.

Los casos mortales de eclampsia a menudo muestran hemorragias cerebrales, que van desde petequias hasta grandes hematomas. ***Las anomalías hepáticas están presentes en el 60% de las mujeres que mueren por preeclampsia,*** incluyendo los depósitos periportales de fibrina y la necrosis (fig. 14-30), la hemorragia lobular y el infarto hepático.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la preeclampsia generalmente inicia de manera insidiosa después de la semana 20 de gestación, con una ganancia de peso excesiva debido a la retención hídrica, el aumento de la presión arterial materna y la proteinuria. Conforme la preeclampsia progresa de leve a grave, la presión diastólica constantemente excede los 110 mm Hg, la proteinuria es superior a 3 g/día y la función renal disminuye. La coagulación intravascular diseminada (CID) se produce a menudo. La preeclampsia se trata con fármacos antihipertensivos y antiplaquetarios, pero el tratamiento definitivo requiere la extracción de la placenta. La eclampsia se trata con sulfato de magnesio, que reduce el tono cerebrovascular.

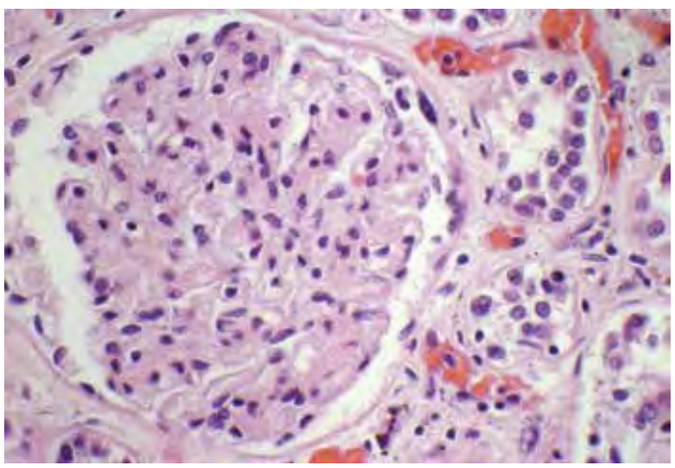


**FIGURA 14-29. Endoteliosis glomerular.** Este es el «glomérulo sin sangre» en una mujer que está muriendo por preeclampsia.

## SÍNDROME DE HELLP

***El síndrome de HELLP es un trastorno potencialmente mortal en las mujeres embarazadas y sus bebés que con mayor frecuencia sigue al diagnóstico de preeclampsia en el tercer trimestre.*** Su nombre es un acrónimo de sus hallazgos principales: anemia hemolítica, enzimas hepáticas elevadas y recuento plaquetario bajo *(Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count).* Ocurre en el 0,2-0,6% de todos los embarazos y en el 4-12% de las mujeres con preeclampsia o eclampsia. Un 70% de los casos suceden antes del parto y el 30% se desarrollan en el período puerperal.

**FISIOPATOLOGÍA:** se desconoce el factor desencadenante para el desarrollo del síndrome de HELLP, pero se cree que el problema principal es la activación generalizada de la cascada de coagulación. El síndrome es la manifestación final de un episodio que causa daño endotelial microvascular y activación intravascular de las plaquetas. Esta última causa vasoespasmo, aglutinación y agregación plaquetaria, lo que produce un mayor daño



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 553 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



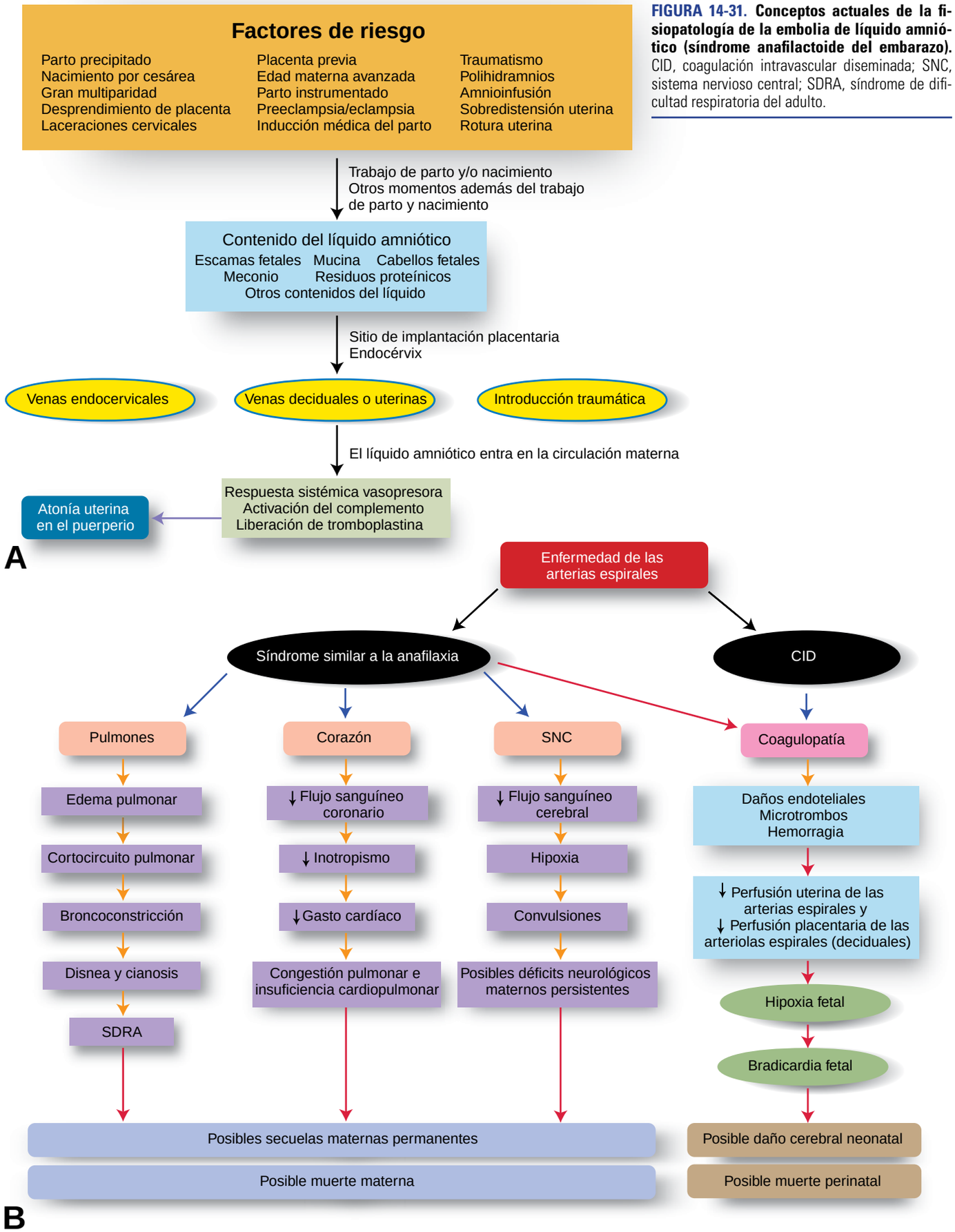



**FIGURA 14-31. Conceptos actuales de la fisiopatología de la embolia de líquido amniótico (síndrome anafilactoide del embarazo).** CID, coagulación intravascular diseminada; SNC, sistema nervioso central; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 554 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



endotelial. El consumo excesivo de plaquetas provoca CID y anemia microangiopática en el 20% de las mujeres con síndrome de HELLP. La obstrucción del flujo sanguíneo hepático por depósitos de fibrina en los sinusoides provoca isquemia hepática, causando necrosis periportal, aumento de los niveles de enzimas hepáticas y, en los casos graves, hemorragia intrahepática, formación de un hematoma subcapsular o rotura hepática. Las complicaciones adicionales incluyen hemorragia por CID, edema pulmonar, desprendimiento de placenta, SDRA, insuficiencia hepatorrenal aguda y muerte fetal. La mortalidad materna es del 1%. Las tasas de morbimortalidad del feto varían de 10-60%, dependiendo de la gravedad de la enfermedad materna.

## EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

***La embolia de líquido amniótico (ELA), también llamada síndrome anafilactoide del embarazo, es una emergencia obstétrica rara que pone en peligro la vida*** y causa un síndrome similar a la anafilaxia. Se presenta cuando el líquido amniótico, las células escamosas fetales, el cabello, el *vernix* y otros materiales amnióticos entran en la circulación materna a través de las venas uterinas en el lecho decidual en la base de la placenta. La mortalidad materna ha disminuido al 25%, pero representa el 5-10% de las muertes maternas en EE.UU. Un 20% de los neonatos mueren después de que sus madres desarrollen ELA.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** se cree que la entrada de los elementos del líquido amniótico en el torrente sanguíneo materno activa el inicio agudo de los síntomas de la ELA. Sin embargo, los elementos celulares del líquido amniótico no siempre se identifican en las mujeres con ELA, y pueden estar presentes en mujeres que no desarrollan el trastorno. Los materiales del líquido amniótico que entran en el torrente sanguíneo materno en el momento del parto y nacimiento activan una reacción anafiláctica, la activación del complemento o ambas. La fisiopatología de la embolia de líquido amniótico se resume en la figura 14-31.

**PATOLOGÍA:** en los casos mortales de ELA, los pulmones muestran una lesión alveolar difusa (v. cap. 18). Los agregados de plaquetas y fibrina están presentes en los vasos pulmonares, y con frecuencia se observa una mayor cantidad de megacariocitos en los alvéolos, lo que indica el inicio de la CID. A menudo están presentes las células distintivas del epitelio escamoso fetal en los capilares alveolares y en los vasos sanguíneos de mayor tamaño (fig. 14-32 A). En raras ocasiones, otros elementos fetales están presentes, incluido el cabello fetal (fig. 14-32 B).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** inicialmente, el vasoespasmo arterial pulmonar, la hipertensión pulmonar y la elevación de la presión del ventrículo derecho causan hipoxia. Se produce el daño capilar miocárdico y pulmonar. Se desarrolla insuficiencia cardíaca izquierda y SDRA, lo que pone a la paciente en mayor riesgo. Las mujeres que sobreviven a la primera fase de la ELA pueden desarrollar una segunda fase, que incluye la atonía uterina, la hemorragia y la CID. La presentación inicial puede ser la coagulopatía mortal por consumo.

## COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

***La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la segunda causa más importante de ictericia durante el embarazo y puede poner en riesgo la salud del feto.*** La CIE se presenta sólo en 1 o 2 mujeres de cada 1000 embarazos. En general se presenta en el tercer trimestre, pero puede ocurrir en cualquier momento del embarazo. Puede causar sufrimiento fetal, parto prematuro espontáneo, síndrome de aspiración de meconio, muerte fetal intrauterina y muerte neonatal.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la etiología de la CIE se desconoce, pero las hormonas del embarazo y los factores genéticos probablemente están involucrados. La CIE ocurre con mayor frecuencia en el tercer trimestre, cuando los niveles de hormonas maternas están más elevados y se presenta con mayor frecuencia en los embarazos múltiples, que se asocian con mayores niveles de hormonas. Los estrógenos y los glucurónidos pueden causar colestasis, y los anticonceptivos orales en dosis elevadas pueden dar lugar a las características de la CIE en mujeres no embarazadas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la molestia materna más habitual es el prurito intenso sin erupción, que con mayor frecuencia afecta a las palmas y



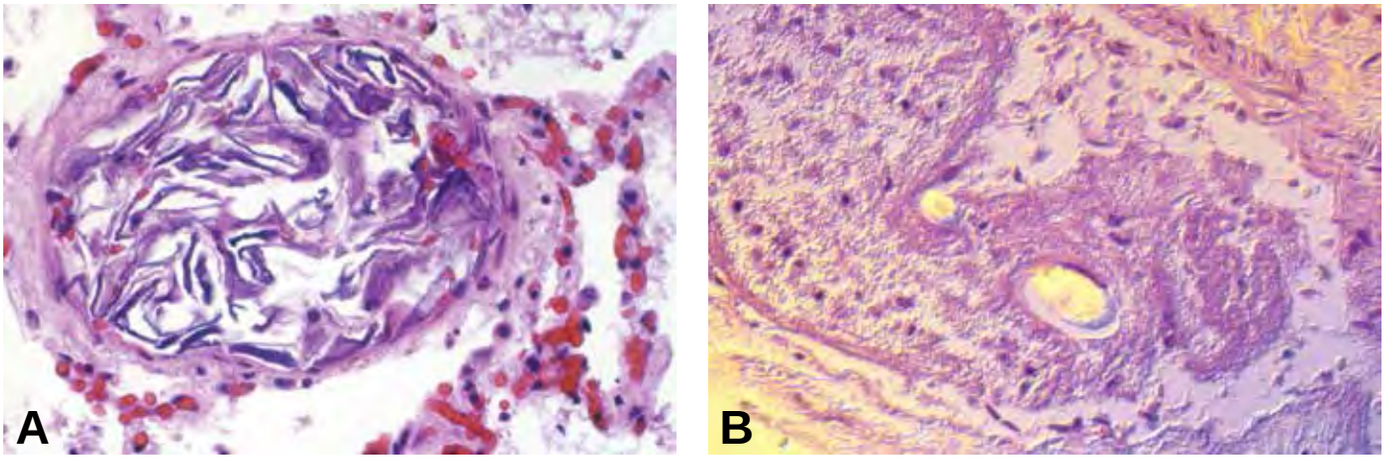



**FIGURA 14-32. Embolia de líquido amniótico. A.** Pulmón de una mujer que falleció por embolia de líquido amniótico. Numerosas células del epitelio escamoso fetal firmemente empaquetadas obstruyen la luz de este vaso sanguíneo pulmonar. **B.** Embolia de líquido amniótico en otra mujer que murió por este trastorno. El contraste de interferencia de Nomarski destaca dos cortes transversales marrón dorado de cabello fetal en la circulación pulmonar materna.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 555 11/10/16 14:03

booksmedicos.org



a las plantas. Los niveles de enzimas hepáticas y ácidos biliares en el suero pueden estar elevados. Los síntomas menos habituales son la ictericia, la orina oscura (coluria), el dolor en el cuadrante superior derecho y las heces más claras (acolia). El riesgo de recurrencia pueden ser hasta del 90% en los embarazos siguientes.

## DIABETES GESTACIONAL

***En la diabetes gestacional, una mujer embarazada sin diabetes previa desarrolla niveles anormalmente elevados de glucosa sérica.*** Este trastorno se presenta en el 3-10% de los embarazos. La diabetes gestacional generalmente remite después del nacimiento, pero entraña un mayor riesgo (30-80%, dependiendo de la etnia) de recurrencia en los embarazos futuros. También hay un riesgo del 50% de diabetes durante los 6 años posteriores al parto, que es mayor en las mujeres que fueron tratadas con insulina durante el embarazo, que tuvieron anticuerpos (p. ej., los anticuerpos antiislote) asociados con la diabetes, con más de dos embarazos previos y que son obesas.

**FISIOPATOLOGÍA:** la característica distintiva de la diabetes gestacional es la resistencia a la insulina materna (fig. 14-33). Las hormonas del embarazo y otros factores interfieren con la unión de insulina a su receptor, causando hiperglucemia.

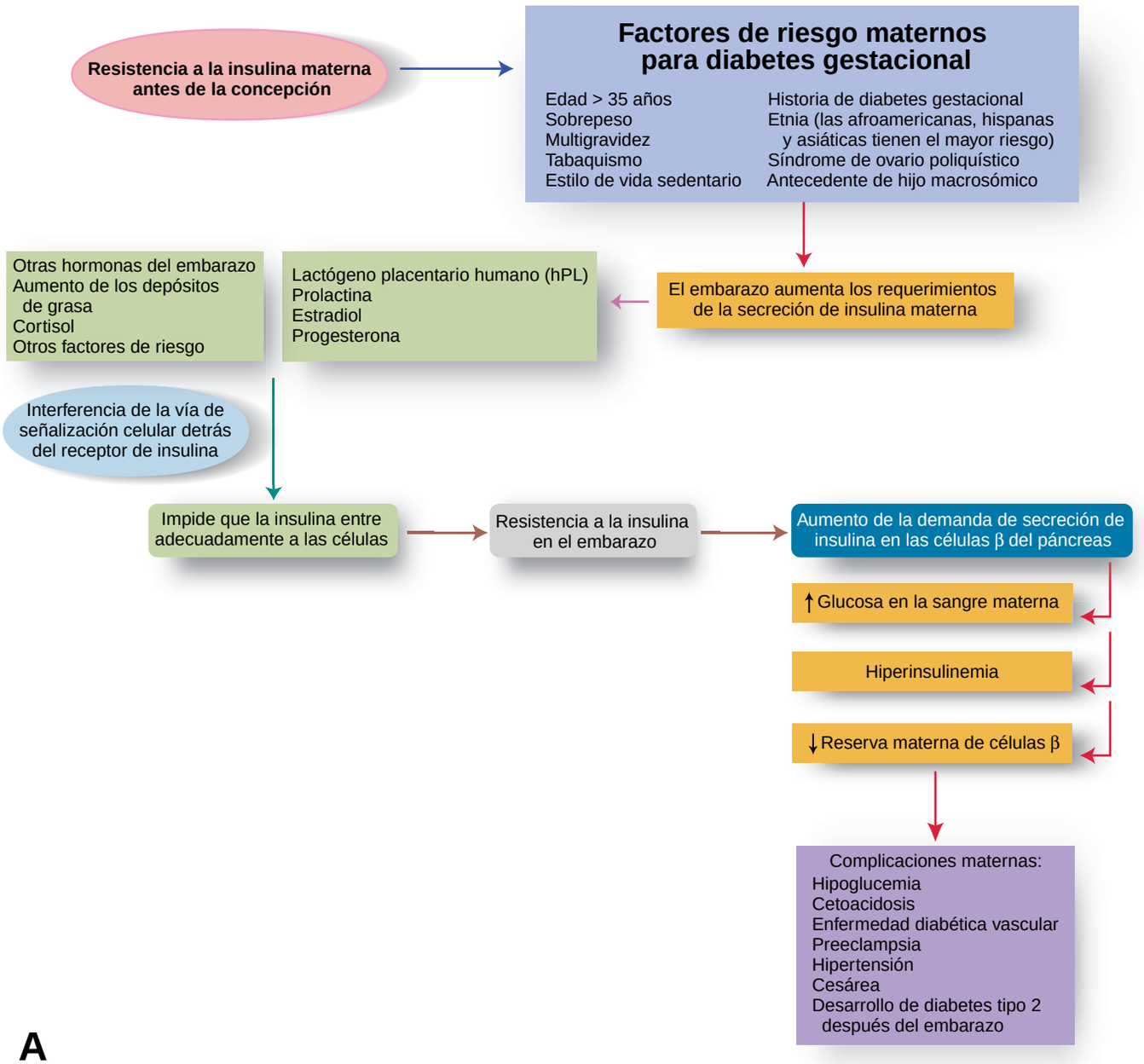



**FIGURA 14-33. Conceptos actuales de la fisiopatología de la diabetes gestacional** *(Continúa.).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 556 11/10/16 14:04

booksmedicos.org



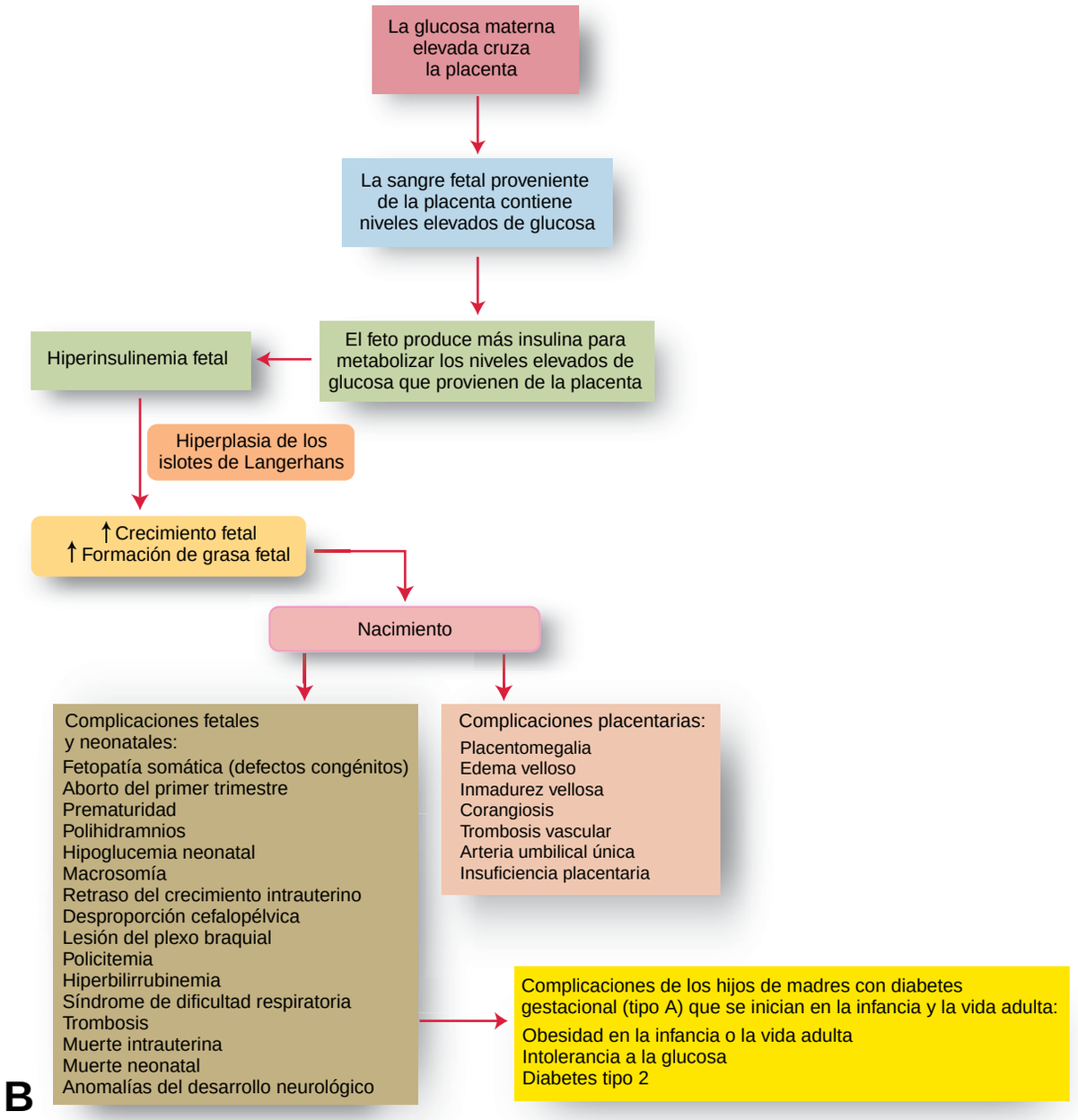



**FIGURA 14-33.** *(Cont.)*



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** como se mencionó anteriormente, los neonatos de mujeres con diabetes gestacional pueden ser anormalmente grandes (macrosomía), inusualmente pequeños o con retraso del crecimiento. Las malformaciones congénitas fetales aumentan con la diabetes gestacional, al igual que la trombosis fetal y placentaria. Los neonatos están en riesgo de una gran variedad de anomalías metabólicas, que incluyen la hipoglucemia, la ictericia, la policitemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia.

## HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO

El **hígado graso agudo del embarazo** (HGAE) es una complicación rara del embarazo que pone en riesgo la vida, causada por un trastorno del metabolismo de los ácidos grasos por las mitocondrias maternas. Por lo general (50-100%) se asocia con preeclampsia y puede recurrir en embarazos siguientes. El HGAE se produce casi exclusivamente en el tercer trimestre y se caracteriza por el inicio de dolor abdominal, ictericia y anorexia, con niveles elevados de enzimas hepáticas y bilirrubina. La CID puede presentarse en los casos graves. Las complicaciones adicionales incluyen la pancreatitis y la encefalopatía. El HGAE se asocia con una mortalidad materna del 18% y con una mortalidad fetal del 23%.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el hígado graso agudo del embarazo está causado por una disfunción mitocondrial, que generalmente se contempla como una deficiencia en la 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadenas largas (LCHAD). Cuando la oxidación de los ácidos grasos es deficiente en el feto, los ácidos grasos no metabolizados vuelven a entrar en el torrente sanguíneo materno a través de la placenta, superando las enzimas de la β-oxidación

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 557 11/10/16 14:04

booksmedicos.org



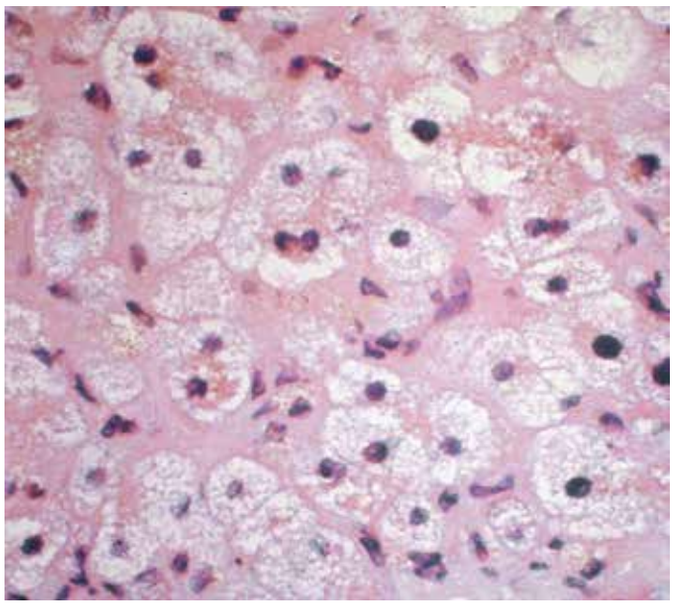


**FIGURA 14-34. Hígado graso agudo del embarazo.** Los hepatocitos contienen gotitas microvesiculares de grasa.

materna. La esteatosis microvesicular en el hígado materno es el resultado de estos cambios.

**PATOLOGÍA:** los hígados afectados por el HGAE muestran gotitas microvesiculares de grasa en el citoplasma de los hepatocitos agrandados (v. cap. 20) (fig. 14-34). Por lo general, la necrosis hepatocelular está ausente, pero en los casos graves puede haber una disminución de hepatocitos, colapso de las fibras de reticulina e inflamación del tracto portal.

## ENFERMEDAD CARDÍACA MATERNA

En los países desarrollados, la enfermedad cardíaca materna se ha convertido en una de las causas más frecuentes, y en algunos estudios en la causa principal, de morbilidad y muerte materna. La probabilidad de muerte en las mujeres con enfermedad cardíaca preexistente que se quedan embarazadas es del 1%. La enfermedad cardíaca materna preexistente también incrementa el riesgo de muerte neonatal hasta 10 veces. El embarazo está contraindicado en mujeres con enfermedades cardíacas graves, pues hay una probabilidad del 25-50% de muerte materna.

### La cardiomiopatía periparto rara vez se diagnostica antes del parto

Este tipo de cardiomiopatía representa sólo el 1% de los episodios cardíacos durante el embarazo, pero es la causa de un número cada vez mayor de muertes maternas relacionadas con el embarazo. Sólo el 10% de los casos se diagnostican antes del parto y el 75% se detectan en el período puerperal. Aunque la causa exacta de la cardiomiopatía periparto se desconoce, se asocia con la edad materna avanzada, la obesidad, la hipertensión, la multiparidad, la tocólisis con β-agonistas, la preeclampsia, el bajo nivel socioeconómico y la raza negra. La mortalidad es del 25-50%.

La gran mayoría (65%) de embarazadas que mueren por trastornos cardíacos preexistentes tienen una enfermedad cardíaca congénita. La segunda causa principal de muerte es la enfermedad cardíaca vascular (25%); el 6% tienen cardiomiopatía.

## ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

El espectro de la enfermedad trofoblástica gestacional refleja la proliferación y la maduración anómala del trofoblasto y comprende a las neoplasias derivadas del trofoblasto (fig. 14-35).

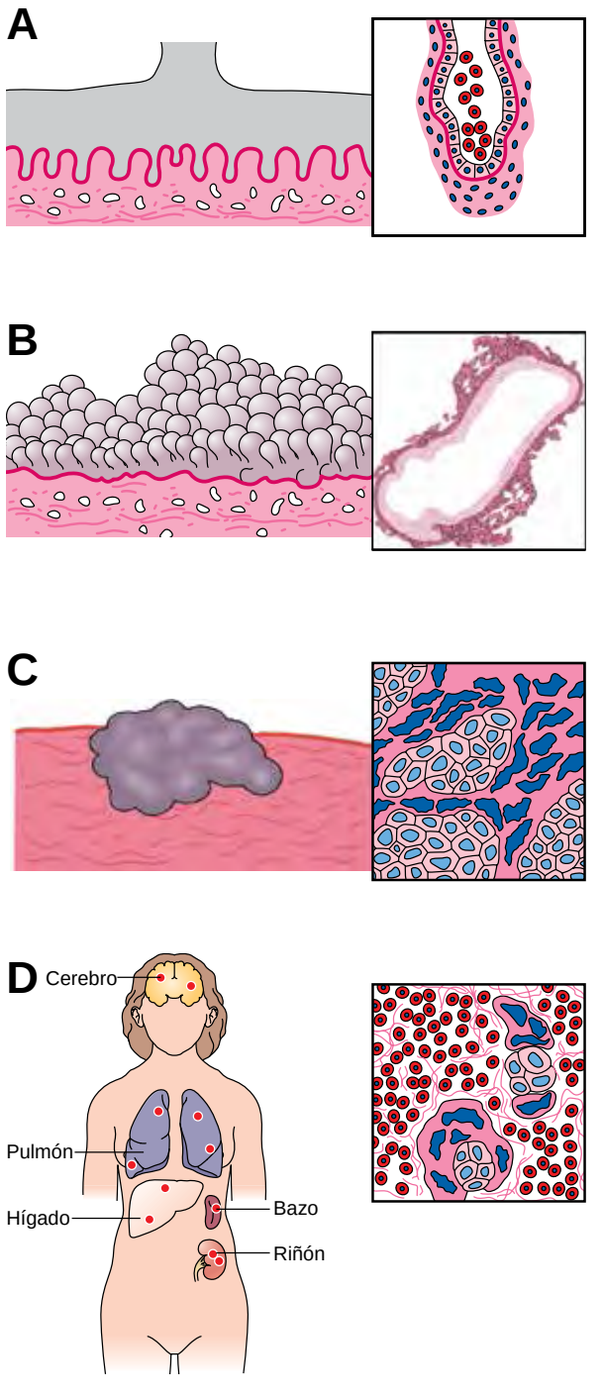



**FIGURA 14-35. Trastornos proliferativos del trofoblasto. A.** Vellosidades coriónicas normales de un feto de 8 semanas, con vasos sanguíneos que contienen eritrocitos nucleados. **B.** Mola hidatiforme completa con vellosidades hidrópicas (v. también fig. 14-38). Las vellosidades se agrandan por un estroma edematoso desprovisto de vasos sanguíneos. El epitelio trofoblástico es hiperplásico y muestra atipia variable. **C.** El coriocarcinoma que ha surgido en un embarazo molar invade el miometrio y se compone de elementos mezclados del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto. **D.** Sitios habituales de metástasis del coriocarcinoma.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 558 11/10/16 14:04

booksmedicos.org



### La mola hidatiforme completa no contiene un embrión

***La mola hidatiforme completa es una placenta con vellosidades coriónicas extremadamente edematosas que parecen racimos de uvas y muestran varios grados de proliferación trofoblástica.*** Las vellosidades a menudo están agrandadas y con frecuencia exceden los 5 mm de diámetro (fig. 14-36).

**PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mola completa resulta de la fecundación de un ovocito vacío que carece de ADN materno funcional. Habitualmente, un par haploide (23,X) de cromosomas paternos introducidos por la monospermia se duplican a 46,XX, pero también se presentan molas dispérmicas 46,XX y 46,XY. ***Una característica de las molas es que carecen de cromosomas maternos.*** Los genes con impronta parental, como *p57*, que sólo expresan el alelo materno, no se expresan en el trofoblasto velloso de las molas completas de origen androgénico. Dado que el embrión muere muy pronto, antes del desarrollo de la circulación placentaria, pocas vellosidades coriónicas desarrollan vasos sanguíneos, y las partes fetales están ausentes.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el riesgo de mola hidatiforme se relaciona con la edad materna y tiene dos valores máximos. Las niñas menores de 15 años de edad tienen un riesgo 20 veces mayor que las mujeres de 20-35 años. El riesgo aumenta progresivamente en las mujeres mayores de 40 años. De hecho, la mujeres mayores de 50 años tienen un riesgo 200 veces mayor que las de 20-40 años. La incidencia es muy superior en mujeres asiáticas que en las caucásicas. En Taiwán,

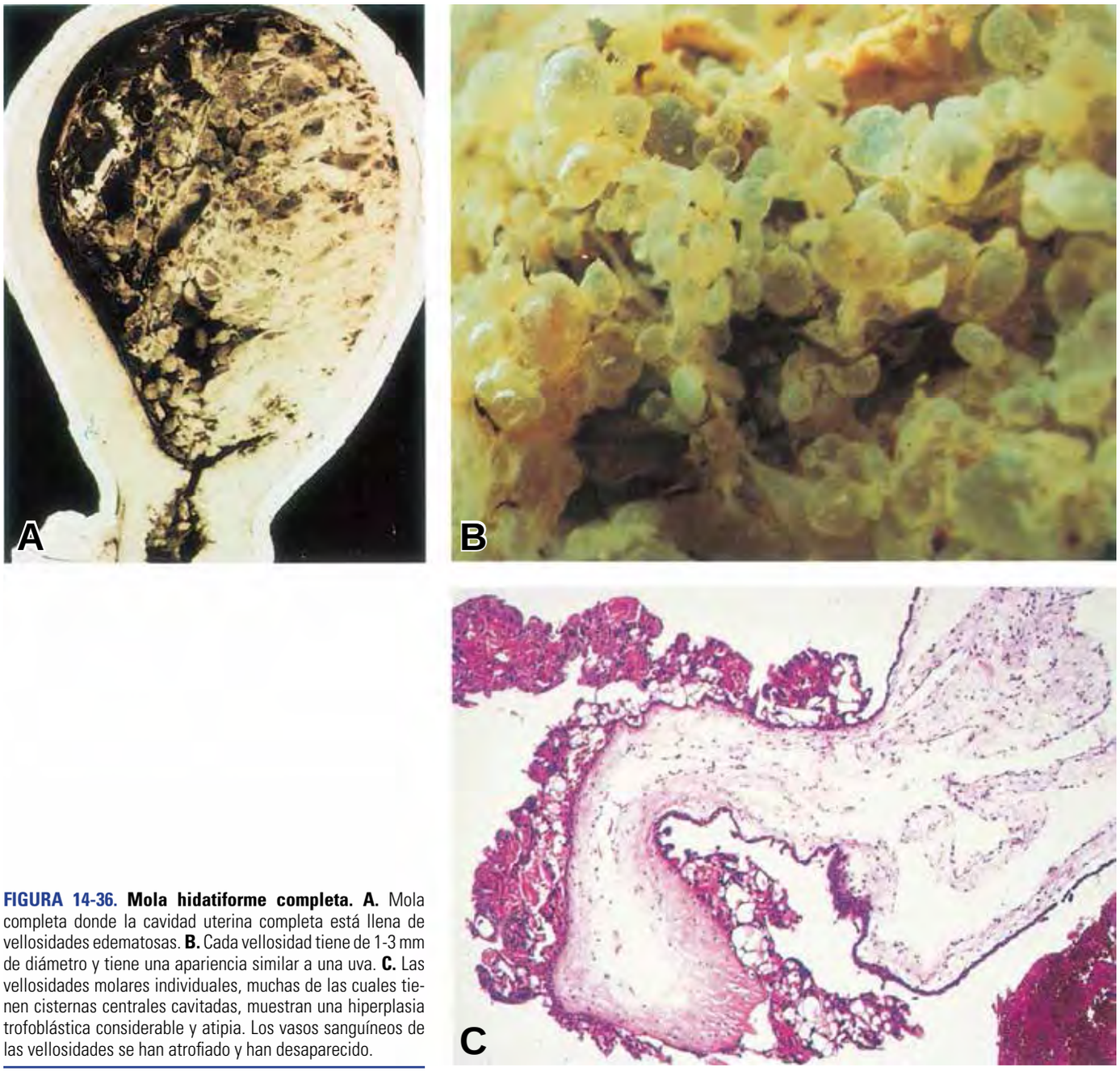



**FIGURA 14-36. Mola hidatiforme completa. A.** Mola completa donde la cavidad uterina completa está llena de vellosidades edematosas. **B.** Cada vellosidad tiene de 1-3 mm de diámetro y tiene una apariencia similar a una uva. **C.** Las vellosidades molares individuales, muchas de las cuales tienen cisternas centrales cavitadas, muestran una hiperplasia trofoblástica considerable y atipia. Los vasos sanguíneos de las vellosidades se han atrofiado y han desaparecido.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 559 11/10/16 14:04

booksmedicos.org



el riesgo es 25 veces mayor que el riesgo en EE.UU. Las mujeres con una mola hidatiforme previa tienen un riesgo 20 veces mayor de presentar un embarazo molar subsecuente que la población general.

**PATOLOGÍA:** el tejido molar es voluminoso y está formado por vellosidades visibles a nivel macroscópico que obviamente están edematosas (fig. 14-36). Muchas vellosidades individuales tienen cisternas, que son espacios centrales, acelulares, llenos de líquido desprovistos de células mesenquimatosas. El trofoblasto es hiperplásico y está compuesto por sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto y trofoblasto intermedio. Hay atipia celular considerable.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con molas completas generalmente se presentan entre las 11 y 25 semanas de embarazo con un útero excesivamente agrandado y con sangrado uterino frecuente. Es habitual la expulsión de fragmentos de tejido, que parecen masas similares a pequeñas uvas. Los niveles séricos de hCG están sumamente elevados y aumentan con rapidez.

Las complicaciones de la mola completa son la hemorragia, la CID, la perforación uterina, la embolia trofoblástica y la infección. La complicación más importante es el desarrollo de coriocarcinoma, que se presenta en el 2 % de las pacientes cuyas molas fueron evacuadas.

El tratamiento consiste en el legrado por succión del útero y la monitorización subsecuente de los niveles séricos de hCG. Más del 20 % de las pacientes requieren quimioterapia adyuvante para la enfermedad persistente, a juzgar por los niveles estables o crecientes de hCG. Con este tratamiento, la supervivencia se acerca al 100 %.

### La mola hidatiforme parcial presenta células triploides

La mola hidatiforme parcial es una entidad distinta que casi nunca evoluciona a coriocarcinoma (tabla 14-2). Las molas hidatiformes parciales tienen 69 cromosomas (triploidía), con un juego haploide materno y dos paternos. Este complemento cromosómico anormal resulta de la fecundación de un óvulo normal (23,X) por dos espermatozoides, cada uno con 23 cromosomas, o por un solo espermatozoide cuya reducción meiótica fracasó y tiene 46 cromosomas. Los fetos asociados con la mola parcial suelen morir tras 10 semanas de gestación. Las molas son abortadas poco tiempo después. Por lo tanto, pueden estar presentes partes fetales.

**PATOLOGÍA:** las molas parciales tienen dos poblaciones de vellosidades coriónicas. Algunas son normales, mientras que otras son más grandes por edema hidrópico y muestran una cavitación central, evidenciada en los cortes histológicos tangenciales de epitelio superficial invaginado («similares a un fiordo») (fig. 14-37). La proliferación trofoblástica es focal y menos pronunciada que en la mola completa. Los vasos sanguíneos generalmente se hallan dentro de las vellosidades coriónicas y contienen eritrocitos fetales (nucleados).

### La mola hidatiforme invasiva penetra en el miometrio subyacente

**PATOLOGÍA:** las vellosidades de la mola hidatiforme pueden estar limitadas al miometrio superficial o invadir el útero, e incluso el ligamento ancho. Tienden a entrar en los canales venosos del miometrio, y un tercio se disemina a sitios distantes, con mayor frecuencia a los pulmones. A diferencia del coriocarcinoma (v. más adelante), los depósitos distantes de la mola invasiva permanecen en los vasos sanguíneos donde se alojan, aunque es inusual la muerte por dicha diseminación. A menudo es difícil distinguir la mola invasiva y el coriocarcinoma a nivel clínico.

A nivel histológico, las molas invasivas muestran menos cambios hidrópicos que las molas completas. La proliferación

**TABLA 14-2**
**CARACTERÍSTICAS COMPARATIVAS DE LA MOLA HIDATIFORME COMPLETA Y PARCIAL**

| Características | Mola completa | Mola parcial |
|---|---|---|
| Cariotipo | 46,XX | 47,XXY o 47,XXX |
| Origen parental de los conjuntos del genoma haploide | Ambos progenitores | 1 materna, 2 paternas |
| Diagnóstico prequirúrgico | Mola | Aborto diferido |
| Hemorragia vaginal profusa | 3+ | 1+ |
| Útero | Mola | Pequeño |
| hCG sérica | Grande | Menos elevado |
| Vellosidades hidrópicas | Completa | Algunas |
| Proliferación trofoblástica | Difusa | Focal |
| Atipia | Difusa | Mínimo |
| hCG en el tejido | 3+ | 1+ |
| Embrión presente | No | Ocasionalmente |
| Vasos sanguíneos | No | Habituales |
| Eritrocitos nucleados | No | Algunas veces |
| Persiste después del tratamiento inicial | 20 % | 7 % |
| Coriocarcinoma | 2 % después de una mola | Sin coriocarcinoma |

hCG, gonadotropina coriónica humana.

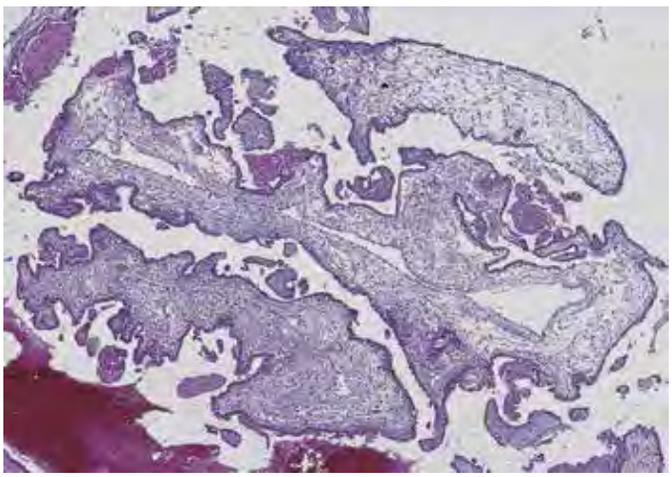


**FIGURA 14-37. Mola hidatiforme parcial.** Dos poblaciones de vellosidades coriónicas son evidentes. Algunas son normales; otras están visiblemente edematosas. La proliferación trofoblástica es focal y menos llamativo que en una mola completa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 560 11/10/16 14:04

booksmedicos.org



trofoblástica suele ser prominente. La perforación uterina es una complicación importante, pero ocurre sólo en una minoría de los casos. Los quistes tecaluteínicos (v. cap. 24), que pueden ocurrir con cualquier forma de enfermedad trofoblástica como resultado de la estimulación por hCG, son prominentes en las molas invasivas.

## El coriocarcinoma gestacional deriva del trofoblasto

**EPIDEMIOLOGÍA:** el coriocarcinoma se presenta en 1 de cada 30 000 embarazos en EE.UU.; en Asia Oriental, la frecuencia es mucho mayor. La incidencia parece estar relacionada con las anomalías del embarazo. En las personas de raza blanca, el 25% surge de embarazos a término, el 25% de abortos espontáneos y el 50% de molas hidatiformes completas. Aunque el riesgo de que una mola hidatiforme completa se transforme a coriocarcinoma es sólo del 2%, aún es mayor que si el embarazo fuera normal.

**PATOLOGÍA:** las lesiones uterinas del coriocarcinoma varían desde focos microscópicos hasta grandes tumores necróticos y hemorrágicos. El tumor viable generalmente está confinado al borde de la neoplasia porque, a diferencia de la mayoría de los otros tipos de cáncer, los coriocarcinomas carecen de vasos intrínsecos para el tumor. Estos tumores contienen una población dimórfica de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, con grados variables de trofoblasto intermedio (fig. 14-38). El tumor se parece al trofoblasto de un blastocisto de implantación temprana. Los bordes de sincitiotrofoblasto rodean al núcleo central de citotrofoblasto, además de estar dispuestos alrededor de los espacios de sangre materna, que se parecen al espacio intervelloso de la placentación normal. La hCG está limitada al elemento del sincitiotrofoblasto. ***Por definición, los tumores que contienen cualquier estructura vellosa, incluso si son metastásicos, se consideran una mola hidatiforme y no un coriocarcinoma.***

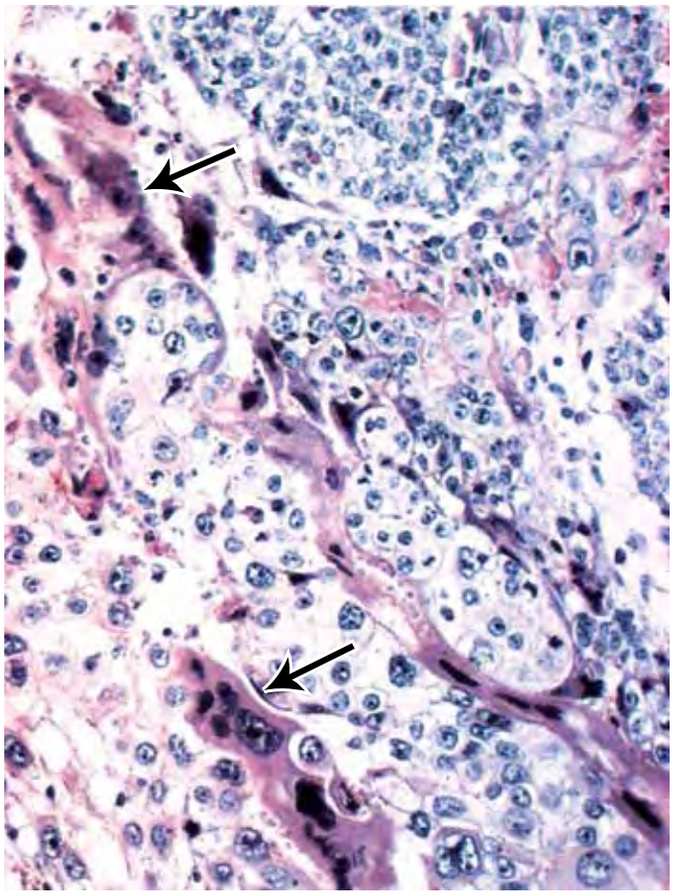


**FIGURA 14-38. Coriocarcinoma.** Están presentes el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto malignos *(flechas).*

**TABLA 14-3**
**ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES**

| | |
|---|---|
| I | Confinado al útero |
| Ia | Sin factores de riesgo |
| Ib | 1 factor de riesgo |
| Ic | 2 factores de riesgo |
| II | Se extiende fuera del útero, pero se limita a las estructuras genitales |
| III | Se extiende a los pulmones |
| IV | Todos los demás sitios de metástasis |

Los factores de riesgo que afectan a la etapa incluyen: *1)* gonadotropina coriónica humana >100 000 mIU/ml y *2)* duración de la enfermedad >6 meses desde la finalización del embarazo previo.

Los coriocarcinomas invaden el miometrio principalmente a través de los senos venosos. Tienen una metástasis amplia por vía hematógena, sobre todo en los pulmones (>90%), cerebro, tracto gastrointestinal, hígado y vagina (tabla 14-3).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el sangrado uterino anómalo es el primer síntoma más habitual del coriocarcinoma. A veces, el tumor se presenta primero por las metástasis a los pulmones o al cerebro. En algunos casos, sólo puede hacerse evidente 10 años o más después del último embarazo.

Con la quimioterapia actual, las tasas de supervivencia exceden el 70% incluso para los tumores que han producido metástasis. Si el tumor está localizado, se espera una remisión virtualmente del 100%. Los niveles séricos seriados de hCG se utilizan para vigilar la efectividad del tratamiento.

## Los resultados del tumor trofoblástico del sitio placentario son impredecibles

Los tumores trofoblásticos del sitio placentario son los tumores trofoblásticos menos habituales. Están compuestos principalmente de células trofoblásticas intermedias.

**PATOLOGÍA:** la apariencia macroscópica del tumor trofoblástico del sitio placentario es más variable que la del coriocarcinoma. A menudo, el miometrio muestra un tumor amarillento mal definido sin hemorragia importante. La extensión de la invasión miometrial varía, y los patrones de infiltración se parecen a los del trofoblasto normal en el lecho placentario. Dado que el trofoblasto intermedio en un embarazo normal se ancla al miometrio superficial, la apariencia microscópica de estos tumores por lo general es la de un sitio o lecho placentario exagerado. El trofoblasto mononucleado o multinucleado puede estar presente en forma de células únicas o en cordones, islas o capas de células intercaladas entre las células miometriales. No están presentes la necrosis ni vellosidades coriónicas. El tumor trofoblástico del sitio placentario también puede distinguirse del coriocarcinoma por su proliferación trofoblástica monomórfica (intermedia), a diferencia del patrón dimórfico del trofoblasto en el coriocarcinoma. La



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 561 11/10/16 14:04

booksmedicos.org



mayoría de las células trofoblásticas expresan hPL, pero unas cuantas expresan hCG.

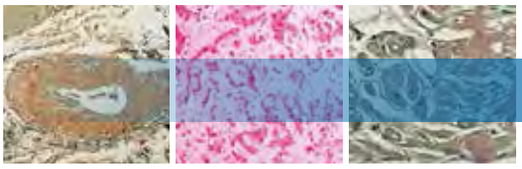
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la edad y la paridad de las pacientes con tumor trofoblástico del sitio placentario son similares a las de las pacientes con coriocarcinoma. La mitad de las pacientes refieren amenorrea, mientras que en el coriocarcinoma generalmente hay hemorragia vaginal. El antecedente de un embarazo molar es mucho menos habitual que en las mujeres con coriocarcinoma (5 % frente a 50 %).

Los tumores trofoblásticos del sitio placentario deben ser extirpados completamente (histerectomía) para prevenir la recurrencia local. Algunas veces pueden dar metástasis y ser mortales. Los tumores grandes con índices mitóticos altos se asocian con un pronóstico adverso. Debido a la vida media breve del hPL, los niveles séricos de hCG son mucho más útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento. El tratamiento conservador habitualmente es suficiente. Si la hCG persiste, incluso en niveles bajos, o el recuento mitótico es elevado, está indicado el tratamiento agresivo con histerectomía o quimioterapia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505_CH014.indd 562 11/10/16 14:04

booksmedicos.org



15

# Las amiloidosis

Philip Hawkins

**Constituyentes del amiloide**

**Propiedades de tinción de los depósitos de amiloide**

**Clasificación clínica de las amiloidosis y de las proteínas fibrilares**

Amiloidosis adquirida

Amiloidosis hereditaria

**Características morfológicas de la amiloidosis**

**Características clínicas y afectación orgánica en la amiloidosis**

**Tratamiento de la amiloidosis**

## CONSTITUYENTES DEL AMILOIDE

***El término amiloide hace referencia a un grupo de depósitos extracelulares diversos de proteínas que cuentan con:* 1) *propiedades morfológicas en común;* 2) *afinidad por tinciones específicas, y* 3) *un aspecto característico bajo la luz polarizada.*** Todas las proteínas que constituyen el amiloide se pliegan de tal forma que tienen propiedades ultraestructurales y físicas comunes, independientemente de sus secuencias distintas de aminoácidos. El concepto de **amiloidosis** engloba los trastornos clínicos que derivan directamente del depósito localizado o sistémico de amiloide.

Los trastornos que se relacionan con el depósito de amiloide se conocen desde hace más de 300 años, pero no fue hasta mediados del s. XIX cuando se hicieron esfuerzos para identificar estos depósitos hísticos a partir de sus propiedades de tinción. El amiloide se tiñe de azul si se le aplica yodo acidificado, método que permite demostrar la existencia de celulosa o almidón. A partir de este fenómeno se acuñó el término **amiloide** (que en griego significa 'similar al almidón'), que se ha conservado, aunque desde hace más de 100 años se ha identificado la naturaleza proteica de estos depósitos. El plegado anómalo y la acumulación de proteínas se observan cada vez con más frecuencia en otras afecciones, aunque la amiloidosis (la enfermedad que se debe directamente al depósito extracelular de amiloide) es un término preciso con consecuencias críticas para los pacientes que padecen cierto grupo específico de afecciones que ponen en peligro su vida.

Más de 25 proteínas distintas que carecen de relación entre sí pueden generar amiloide *in vivo*, y las amiloidosis clínicas se clasifican a partir de la identidad de la proteína fibrilar. El depósito de amiloide es especialmente diverso: puede ser sistémico o localizado, adquirido o hereditario, y poner en peligro la vida o ser tan sólo un signo incidental. Se producen complicaciones clínicas cuando el amiloide se acumula en cantidad suficiente como para alterar la estructura de los tejidos o los órganos y afectar a su función. Los patrones de afectación orgánica varían entre las amiloidosis, aunque los fenotipos clínicos se superponen en gran medida. En la **amiloidosis sistémica** se puede ver afectado casi cualquier tejido. Esta variante de la enfermedad suele ser mortal, aunque el pronóstico ha mejorado gracias a los tratamientos más apropiados para muchas de las enfermedades subyacentes. Los **depósitos localizados de amiloide** se limitan a un órgano o tejido específico y su comportamiento puede variar desde el silencio clínico hasta ser una amenaza para la vida (p. ej., la amiloidosis cardíaca). Además de los trastornos clínicos que se clasifican como amiloidosis, se identifican depósitos locales de amiloide en otras afecciones importantes, como la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 32), los trastornos por priones y la diabetes mellitus tipo 2, en la que se identifica amiloide en los islotes pancreáticos (v. cap. 13).

**PATOGENIA MOLECULAR:** la amiloidosis desafía al dogma que indica que la estructura terciaria de las proteínas se determina tan sólo por la secuencia primaria de aminoácidos. Las proteínas que forman amiloide pueden encontrarse en dos estructuras estables completamente distintas: *1)* una **forma nativa,** y *2)* una transformación por plegado masivo de la variante nativa en principalmente **láminas β,** capaces de autoagregarse en una disposición muy ordenada para dar origen a las fibrillas características. Este tipo de fibrillas de amiloide son rígidas, carecen de ramificaciones y tienen 10-15 nm de diámetro y una longitud indeterminada. Las propiedades biofísicas adquiridas comunes a todas las fibrillas de amiloide incluyen su insolubilidad en soluciones fisiológicas, su resistencia relativa a la proteólisis y su capacidad para captar la **tinción rojo Congo** con un patrón de ordenamiento espacial que genera una birrefringencia verde diagnóstica bajo la luz de polaridad cruzada (fig. 15-1).

Existen varias circunstancias en las cuales tiene lugar el depósito de amiloide (fig. 15-2):

- ***La abundancia anómala sostenida de ciertas proteínas, que de ordinario se encuentran en concentraciones bajas***, como la proteína sérica tipo A del amiloide (SAA) en la inflamación crónica y la microglobulina $\beta_2$ en la insuficiencia renal, que subyacen a la susceptibilidad a las amiloidosis por proteína A (AA) y por microglobulina $\beta_2$ ($A\beta_2M$), respectivamente (v. más adelante).
- ***Concentraciones normales de una proteína normal, aunque con propiedades amiloidógenas inherentes, durante un período prolongado,*** como en el caso de la transtiretina (TTR) en la amiloidosis senil (amiloidosis por transtiretina, ATTR) y la proteína β en la enfermedad de Alzheimer.
- ***Presencia de una variante proteica adquirida o hereditaria con estructura anómala y amiloidogenicidad intensa,*** como ciertas cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulina



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 563 11/10/16 14:05

booksmedicos.org



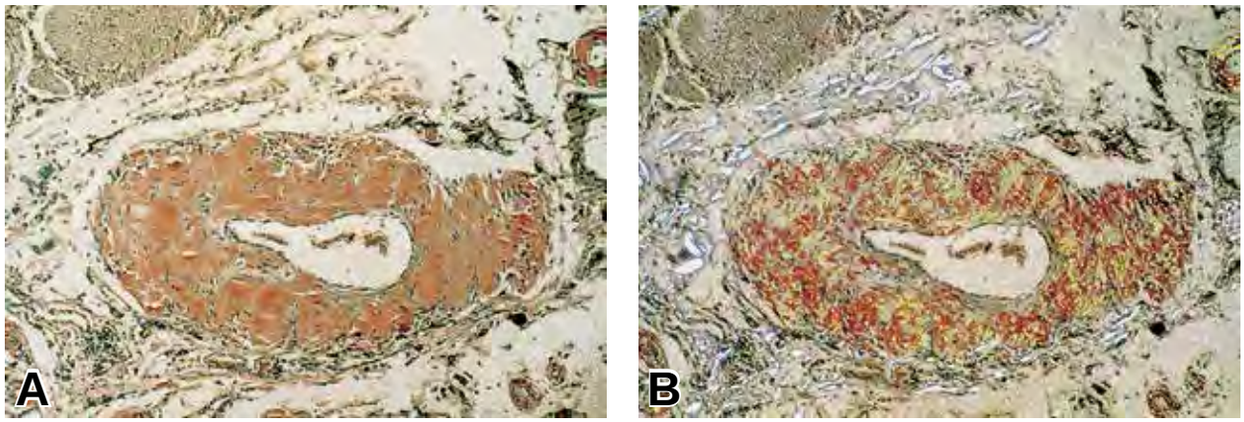



**FIGURA 15-1. Amiloide AL** que afecta a la pared de una arteria teñida con rojo Congo, que se observa bajo **(A)** luz ordinaria y **(B)** luz polarizada. Obsérvese la birrefringencia roja y verde del amiloide. El colágeno tiene un aspecto plateado.

en la amiloidosis por cadenas ligeras (amiloidosis AL), y las variantes amiloidógenas genéticas de transtiretina, lisozima, apolipoproteína AI y la cadena α del fibrinógeno tipo A en la amiloidosis hereditaria.

***Si bien no está claro porque sólo la veintena de proteínas amiloidógenas conocidas adoptan el plegado propio del amiloide y se conservan como fibrillas*** in vivo, ***un punto en común es que los precursores del amiloide muestran inestabilidad relativa.*** Incluso en condiciones fisiológicas normales estas proteínas pueden mostrar un desdoblamiento parcial que implica la pérdida de la estructura terciaria, pero permite la conservación de la estructura secundaria en láminas β, que pueden autoagregarse para constituir protofilamentos y, a partir de estos, fibrillas amiloides maduras.

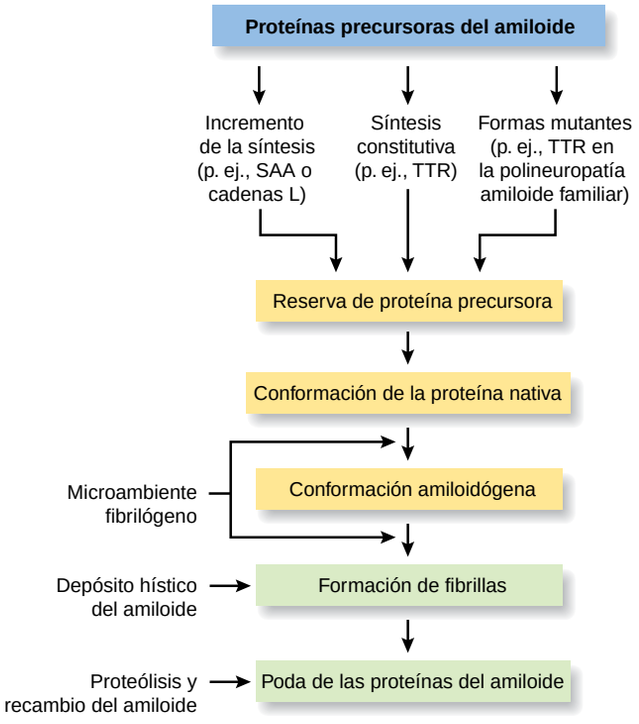



**FIGURA 15-2. Esquema general de la amiloidogénesis.** SAA, proteína sérica tipo A del amiloide; TTR, transtiretina.

Los depósitos de amiloide están formados sobre todo por estas fibrillas proteicas, pero también contienen ciertos componentes menores, entre otros ciertos **glucosaminoglucanos,** la proteína plasmática normal denominada **componente P del amiloide sérico** (SAP, *serum amyloid P component*) y varias trazas de proteínas, como la **apolipoproteína E** (apoE), la **laminina** y el **colágeno tipo IV** (fig. 15-3).

- El SAP se une por un mecanismo dependiente del calcio específico a un dominio que existe en todas las fibrillas amiloides, pero del que carecen las proteínas precursoras respectivas. Este fenómeno define la base para la utilización del SAP en la gammagrafía, tanto para la obtención de imágenes diagnósticas como para la vigilancia cuantitativa de los depósitos de amiloide. Los estudios en animales indican que el SAP contribuye a la amiloidogénesis y también es un componente estructural menor de las membranas basales normales.
- Los glucosaminoglucanos relacionados con las fibrillas amiloides son ante todo los sulfatos de heparano y dermatano. Su presencia universal, su heterogeneidad restringida y su relación íntima con las fibrillas son congruentes con su contribución al desarrollo de los depósitos de amiloide o su estabilidad. Esta hipótesis encuentra respaldo en el efecto inhibidor de los análogos de glucosaminoglucanos de peso molecular bajo en la inducción experimental de amiloidosis AA en ratones y humanos.

Los factores genéticos y/o ambientales que determinan la susceptibilidad individual y el momento de desarrollo del depósito de amiloide no están definidos, aunque es posible que sean varios los que intervienen:

- Una vez que se desencadena el proceso, la acumulación adicional de amiloide no remite mientras exista una provisión continua de la proteína precursora respectiva. El inicio de la acumulación de amiloide puede implicar un proceso de «siembra», lo que coincide con las observaciones de que el depósito de amiloide puede producirse con rapidez notable una vez que comienza. La siembra puede constituir un suceso aleatorio. La noción de siembra recibe el respaldo de las observaciones realizadas en la amiloidosis en ratones de laboratorio tipo AA, en la que la administración de algunos nanogramos de material amiloide por vía parenteral provoca el depósito masivo de amiloide en el transcurso de 24 h después de la instauración de una respuesta de fase aguda mediada por SAA. Se ha propuesto la existencia de un «factor potenciador del amiloide».
- Tanto el incremento de la edad como el sexo masculino parecen ser factores de susceptibilidad poderosos para el depó-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 564 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



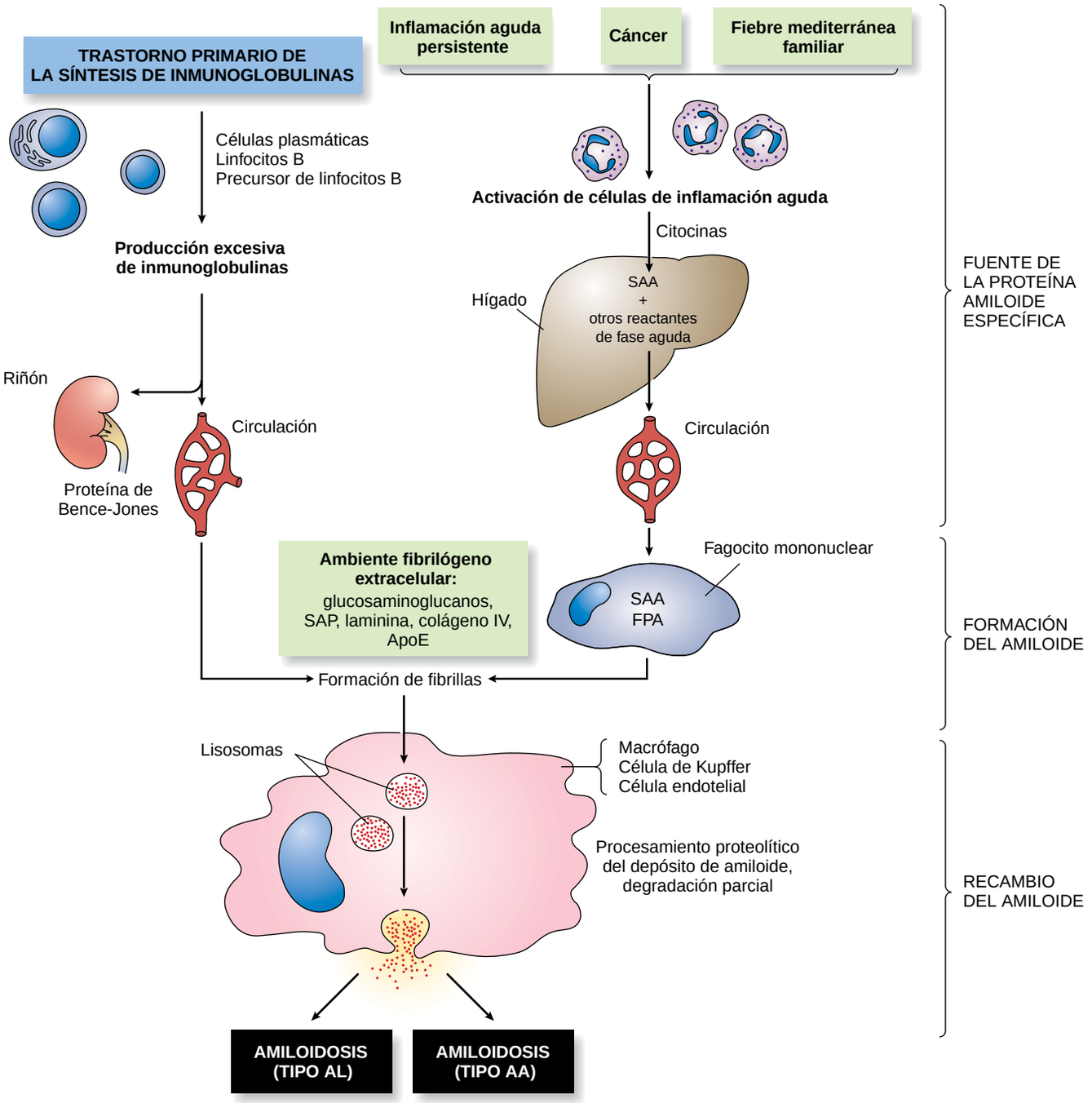



**FIGURA 15-3. Mecanismos para el depósito de amiloide. Amiloide AL:** ciertas cadenas ligeras de inmunoglobulinas derivadas de linfocitos y células plasmáticas son amiloidógenas cuando se encuentran en un ambiente fibrilógeno. **Amiloide AA:** existen distintas enfermedades relacionadas con la activación de los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos, que a su vez conduce a la síntesis y la liberación de reactantes de la fase aguda por el hígado, entre los que se encuentran la proteína sérica tipo A del amiloide (SAA). La SAA puede sufrir escisión por la acción de los macrófagos, y el factor potenciador del amiloide promueve su conversión en fibrillas AA. En un ambiente fibrilógeno, los productos liberados forman complejos con los glucosaminoglucanos y el componente P del amiloide sérico (SAP). Los macrófagos también participan en el recambio del amiloide. ApoE, apoproteína E, FPA, factor potenciador del amiloide.

sito de amiloide TTR natural. Las secuelas clínicas relacionadas con este tipo de amiloide casi no se presentan antes de los 60 años, y más del 90% de los pacientes son hombres.

- Los factores que influyen en la distribución anatómica de los depósitos de amiloide tampoco están claros, pero existe una congruencia razonable en cuanto a la afectación orgánica relacionada con la amiloidosis AA y la mayor parte de las amiloidosis de tipo hereditario, en las que la proteína fibrilar tiene la misma estructura en todos los afectados. Por el contrario, la distribución orgánica de la amiloidosis AL es extremadamente heterogénea, lo que quizá refleja la secuencia única de la cadena ligera monoclonal de inmunoglobulina involucrada en cada paciente.

Los efectos patológicos del amiloide derivan de su presencia física. Los depósitos abundantes pueden pesar en conjunto



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 565 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



varios kilogramos, generan alteración estructural y afectan a la funcionalidad, al igual que los depósitos pequeños con ubicación estratégica (p. ej., en los glomérulos o en los nervios). Es posible que las fibrillas de amiloide o los agregados prefibrilares ejerzan en ocasiones un efecto citotóxico directo, a pesar de que los depósitos de amiloide provocan una reacción hística inflamatoria escasa o nula. La relación que existe entre la cantidad de amiloide depositada y la intensidad de la disfunción orgánica secundaria difiere en gran medida entre individuos y entre los distintos órganos, y existe una fuerte creencia de que la velocidad de depósito de amiloide adicional podría ser un determinante tan importante de la insuficiencia orgánica progresiva como la carga absoluta de amiloide.

Los tratamientos que reducen la provisión de proteínas precursoras amiloidógenas pueden permitir la estabilización o la involución de los depósitos existentes de amiloide y conservar o mejorar la función de los órganos infiltrados, aunque los mecanismos mediante los que los depósitos de amiloide se eliminan no se conocen con precisión.

## PROPIEDADES DE TINCIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE AMILOIDE

Las propiedades de tinción y el aspecto general del amiloide se encuentran controlados más que nada por su naturaleza compacta y proteinácea. Debido a esto, el amiloide cuenta con pocas características morfológicas perceptibles en la microscopía óptica. Al utilizarse tinciones de rutina (hematoxilina y eosina), el amiloide adquiere un aspecto amorfo, vidrioso y casi cartilaginoso, y se parece en gran medida a muchas otras proteínas. Sin embargo, la naturaleza y la organización de los depósitos de amiloide le permiten teñirse con técnicas específicas.

***ROJO CONGO:*** todos los tipos de amiloide adquieren color rojo cuando se utiliza la tinción rojo Congo, aunque muestran birrefringencia rojo-verde cuando se observan bajo luz con polarización cruzada (fig. 15-1). Los depósitos fibrilares organizados en un plano muestran un color, mientras los que se encuentran en un plano opuesto manifiestan otro. La tinción con rojo Congo es la que se utiliza con más frecuencia para el diagnóstico de la amiloidosis, aunque la sensibilidad y la especificidad de las técnicas publicadas son variables.

***TIOFLAVINA T:*** Si bien no es del todo específica para el amiloide, la tinción con tioflavina T permite al amiloide mostrar fluorescencia cuando se ilumina con luz ultravioleta.

***AZUL ALCIÁN:*** la presencia de glucosaminoglucanos en todos los depósitos de amiloide resulta evidente al utilizar distintas técnicas de tinción con azul alcián, que hacen que los glucosaminoglucanos se vean azules.

***ANTICUERPOS ESPECÍFICOS:*** la inmunohistoquímica es la mejor opción para identificar el amiloide, si bien el éxito que tiene varía según el tipo de proteína fibrilar y depende de la disponibilidad de una muestra hística apropiada que contenga una cantidad ni muy pequeña ni muy grande de amiloide. Los anticuerpos contra el SAA casi siempre muestran afinidad por los depósitos de AA, como en el caso de los anticuerpos contra la microglobulina $\beta_2$ en el amiloide relacionado con la hemodiálisis. En el amiloide AL los depósitos en especímenes fijados se tiñen de manera fiable con anticuerpos contra las cadenas ligeras $\kappa$ o $\lambda$ de inmunoglobulina en sólo unos dos tercios de los casos, en cierta medida porque las fibrillas de AL son en su mayoría dominios variables de la cadena ligera con secuencias específicas en cada caso. La tinción inmunohistoquímica de la TTR y de otras proteínas fibrilares del amiloide hereditario puede requerir el tratamiento previo de los cortes con ácido fórmico, guanidina alcalina o desglucosilación, e incluso entonces no siempre generan resultados definitivos. La demostración de SAP, la proteína no fibrilar más abundante en todos los tipos de amiloide, ayuda a corroborar que los depósitos son de hecho amiloide, y puede ser en particular útil para excluir la enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

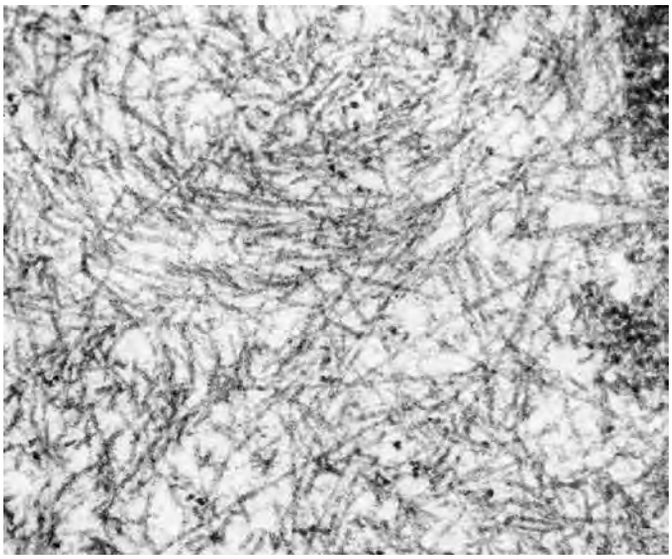


**FIGURA 15-4. Depósitos de amiloide en el tejido.** En esta microfotografía electrónica son evidentes las disposiciones de las fibrillas en paralelo y entrelazadas.

***MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA:*** en la microscopía electrónica, el amiloide se aprecia como fibrillas rectas y rígidas carentes de ramificaciones y con longitud indeterminada, de 10-15 nm de diámetro (fig. 15-4). La microscopía electrónica debe utilizarse como complemento de otras herramientas diagnósticas, puesto que existen otras enfermedades que derivan del depósito de fibrillas. La tinción inmunitaria con oro de las biopsias amiloides puede identificar en ocasiones el tipo de proteína fibrilar cuando la inmunoquímica microscópica óptica no arroja resultados definitivos.

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS AMILOIDOSIS Y DE LAS PROTEÍNAS FIBRILARES

La clasificación antigua de las amiloidosis, que se basaba en su presentación clínica, como primaria (para la AL) y secundaria (para la AA), se abandonó en favor de una clasificación que se fundamenta en la identidad de las proteínas amiloides (tabla 15-1). ***La enfermedad puede clasificarse según su distribución sistémica o localizada, y su etiología adquirida o hereditaria, aunque los depósitos de amiloide de un tipo particular no generan complicaciones clínicas en todos los casos y podrían constituir tan sólo un signo incidental.***

### La amiloidosis adquirida deriva de fuentes diversas

Se cree que la amiloidosis sistémica adquirida es la causa de la muerte en 1 de cada 1 000 individuos en los países occidentales, y quizá se subdiagnostique en los ancianos, que probablemente presentan un riesgo más alto de desarrollarla. La amiloidosis AL sistémica es el tipo más frecuente y grave, y genera más del 60 % de los casos. Si bien es menos grave, la amiloidosis relacionada con la diálisis por microglobulina $\beta_2$ afecta a cerca de un millón de pacientes que reciben terapia de reemplazo renal a largo plazo en todo el mundo. La amiloidosis senil por transtiretina, que afecta predominantemente al corazón, se identifica en casi una cuarta parte de los individuos mayores de 80 años, un sector poblacional en crecimiento.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 566 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



**TABLA 15-1**
**CLASIFICACIÓN DE LOS AMILOIDES HUMANOS**

| Proteína amiloide | Proteína precursora | Situación clínica |
|---|---|---|
| AL | Cadena ligera de inmunoglobulinas $\kappa$ o $\lambda$ | Mieloma múltiple, discrasia de células plasmáticas y amiloidosis primaria |
| AH | Cadena de inmunoglobulinas $\gamma$ | Macroglobulinemia de Waldenström |
| A$\beta_2$M | Microglobulina $\beta_2$ | Paciente en hemodiálisis |
| ATTR | Transtiretina | Polineuropatía amiloide familiar, TTR normal en la amiloidosis sistémica senil |
| AA | AA sérica | Inflamación aguda persistente; fiebre mediterránea familiar; ciertas neoplasias |
| AApoAI | Apolipoproteína AI | Amiloidosis sistémica hereditaria |
| AApoAII | Apolipoproteína AII | Familiar |
| AApoAIV | Apolipoproteína AIV | Esporádica, relacionada con la edad |
| A$\beta$ | Precursor de la proteína $\beta$ | Enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, HCHA, holandeses |
| ABri | ABriPP | Demencia familiar, ingleses |
| ADan | ADanPP | Demencia familiar, daneses |
| APrP | Proteína de priones | ECJ, EEB, SGSS, kuru |
| ACys | Cistatina C | HCHA, islandeses |
| ALys | Lisozima | Amiloidosis sistémica hereditaria, tipo Ostertag |
| AFib | Fibrinógeno | Amiloidosis renal hereditaria |
| AGel | Gelsolina | Amiloidosis familiar, finlandeses |
| ACal | (Pro)calcitonina | Carcinoma medular de tiroides |
| AANF | Factor auricular natriurético | Amiloidosis auricular aislada |
| AIAPP | Polipéptido amiloide de los islotes | Diabetes mellitus tipo 2, insulinomas |
| AIns | Insulina | Yatrogenia |
| APro | Prolactina | Hipofisaria, relacionada con la edad |
| AMed | Lactadherina | Aórtica senil, media |
| AKer | Queratoepitelina | Córnea, familiar |
| ALac | Lactoferrina | Córnea |

ECJ, enfermedad Creutzfeldt-Jakob; EEB, encefalopatía espongiforme bovina; HCHA, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis; SGSS, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker; TTR, transtiretina.



### Amiloidosis sistémica reactiva o amiloidosis AA

***La amiloidosis AA es una complicación de las infecciones crónicas y los trastornos inflamatorios, o de cualquier enfermedad que conduzca a la síntesis excesiva y a largo plazo del reactante de fase aguda SAA.*** Las fibrillas amiloides están compuestas por un fragmento de escisión N-terminal del SAA (es decir, la proteína AA). La amiloidosis AA se verifica en el 1-5% de los individuos con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y enfermedad de Crohn, y es más habitual en aquellos con trastornos autoinflamatorios no tratados que persisten toda la vida, como la fiebre mediterránea familiar. La mayor parte de los pacientes se presentan con proteinuria, y si bien en una fase posterior pueden verificarse la enfermedad hepática y la gastrointestinal, la afectación cardíaca o neuropática con relevancia clínica son muy infrecuentes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***la proteína AA consiste en una cadena polipeptídica única no glucosilada que suele tener una masa cercana a 8 kD, que corresponde a los 76 residuos del segmento N-terminal del SAA, que tiene 104 residuos.*** Existen fragmentos AA de mayor y menor tamaño. El SAA es una apolipoproteína del grupo de las partículas de lipoproteínas de alta densidad, y es el producto polimórfico de una serie de genes ubicados en el cromosoma 11. Muestra conservación evolutiva intensa y es un reactante de la fase aguda importante. La mayor parte del SAA en el plasma se produce por los hepatocitos bajo la regulación transcripcional

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 567 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



de las citocinas, en particular interleucina 1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF-α). Después de su secreción, el SAA se asocia con rapidez a las lipoproteínas de alta densidad, a partir de las cuales desplaza a la apolipoproteína AI. El SAA circulante puede aumentar desde sus concentraciones normales (≤3 mg/l) hasta más de 2000 mg/l en el transcurso de 24-48 h tras un estímulo agudo, y permanece elevado indefinidamente en presencia de inflamación crónica.

Los macrófagos y varias proteinasas pueden efectuar la escisión del SAA circulante en proteína AA, aunque se desconoce si la lisis se produce antes y/o después de la agregación de los monómeros en el proceso de la génesis de fibrillas AA. La sobreproducción crónica de SAA es un prerrequisito para el depósito del amiloide AA, pero se desconoce la razón por la cual esto último sólo se produce en algunos individuos. Las isoformas de SAA son complejas, pero el genotipo homocigótico para ciertas variantes específicas parece favorecer la amiloidogénesis, de la misma forma que algunas diferencias étnicas afectan a la susceptibilidad.

Se desconoce la función del SAA, pero podría modular los efectos del transporte inverso de colesterol y actuar sobre las funciones lipídicas en el microambiente de los focos inflamatorios. Con independencia de su papel fisiológico, el SAA es una proteína de fase aguda extremadamente sensible, con un intervalo dinámico enorme, lo que lo convierte en un marcador clínico empírico muy valioso. Puede utilizarse para controlar el grado y la actividad de muchos trastornos infecciosos, inflamatorios, necróticos y neoplásicos. La cuantificación frecuente de la SAA a largo plazo es vital para el tratamiento de todos los pacientes con amiloidosis AA, ya que el proceso inflamatorio primario debe controlarse en grado suficiente para permitir la reducción de la síntesis del SAA si se pretende detener el depósito de amiloide o permitir su involución. Se cuenta con estandarizaciones de los inmunoanálisis automatizados para SAA disponibles en los Estándares de referencia de la Organización Mundial de la Salud.

La amiloidosis AA se desarrolla en asociación con los trastornos inflamatorios crónicos, las infecciones microbianas locales o sistémicas crónicas y, en ocasiones, con las neoplasias. En el mundo occidental las enfermedades predisponentes más frecuentes son las afecciones inflamatorias crónicas, en particular la artritis reumatoide. La amiloidosis es extremadamente rara en la colitis ulcerosa o en el lupus eritematoso sistémico y sus trastornos relacionados del tejido conjuntivo, puesto que estas afecciones provocan únicamente respuestas de fase aguda modestas. La tuberculosis y la lepra son causas importantes de amiloidosis AA en algunas partes del mundo. La osteomielitis crónica, las bronquiectasias, las quemaduras con infección crónica y las úlceras por decúbito, así como la pielonefritis crónica en pacientes con paraplejía son otras enfermedades relacionadas bien identificadas. La enfermedad de Hodgkin y el carcinoma renal causan muchas veces una respuesta intensa de fase aguda y son las neoplasias que se vinculan con más frecuencia con el amiloide sistémico AA. La enfermedad inflamatoria crónica asociada en un 7% de los pacientes con amiloidosis AA podría no ser evidente en el análisis clínico, y podría asumirse erróneamente que estos individuos padecen amiloidosis AL.

Los depósitos de amiloide AA muestran distribución amplia, de manera que es frecuente la realización de biopsias aleatorias del recto y otros tejidos para establecer el diagnóstico. Sin embargo, la amiloidosis clínica AA se encuentra dominada por la proteinuria progresiva. El tratamiento implica medidas para inhibir el trastorno inflamatorio subyacente. El pronóstico es frecuentemente excelente en la actualidad en personas en las que la respuesta causal de fase aguda puede inhibirse de forma sustancial, pero casi el 50% de los pacientes con inflamación descontrolada persistente mueren en el transcurso de 10 años desde el diagnóstico.

### Amiloidosis relacionada con discrasias monoclonales de los linfocitos B o amiloidosis AL

La amiloidosis AL sistémica, antes conocida como amiloidosis «primaria», se desarrolla en casi el 2% de las personas con discrasias monoclonales de los linfocitos B. Las fibrillas AL derivan de inmunoglobulinas de cadena ligera monoclonales. Son específicas en cada paciente, de manera que la amiloidosis AL es muy heterogénea en cuanto a la afectación orgánica y la evolución clínica general. Puede verse afectado casi cualquier órgano excepto el cerebro, aunque los riñones, el corazón, el hígado y los nervios periféricos afrontan las consecuencias clínicas más graves. Debido a que el diagnóstico de la gammapatía monoclonal subyacente suele pasarse por alto con las técnicas de detección de rutina, es posible que se requieran métodos muy sensibles, como el análisis sérico de cadenas ligeras libres, para identificar las discrasias sutiles de linfocitos B que provocan el trastorno.

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***las fibrillas de amiloide AL suelen derivar de la región N-terminal de las cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulinas, y consisten en una parte o todo el dominio variable.*** El peso molecular de la subunidad proteica de la fibrillas varía así entre 8 kd y 30 kd. Las cadenas ligeras monoclonales son distintas en cada individuo y sólo un porcentaje bajo es amiloidógeno, aunque es imposible predecir qué cadenas ligeras darán origen al amiloide AL.

La propiedad «amiloidógena» es inherente a ciertas cadenas ligeras monoclonales. Así, cuando se inyectaron proteínas humanas purificadas de Bence-Jones (proteínas de cadena ligera en orina) a ratones, los animales que recibieron cadenas ligeras de personas con amiloide AL desarrollaron depósitos típicos de amiloide, mientras que aquellos que recibieron cadenas ligeras de pacientes con mieloma pero sin amiloide no lo hicieron. Las fibrillas AL se desarrollan con más frecuencia a partir de las cadenas ligeras λ que a partir de las κ, a pesar de que estas últimas son más frecuentes entre las inmunoglobulinas normales y en las gammapatías monoclonales. En comparación con las cadenas ligeras que no forman amiloide, algunas cadenas ligeras amiloidógenas cuentan con sustituciones o inserciones específicas de aminoácidos capaces de favorecer su agregación e insolubilidad, entre otras la sustitución de los residuos del marco hidrófilo por otros con cualidad hidrófoba. Ciertos tipos de cadena ligera, en particular la $V\lambda_{VI}$, son en especial amiloidógenas, y algunas tienden a depositarse como amiloide en órganos específicos. Por ejemplo, las cadenas ligeras $V\lambda_{VI}$ se depositan muchas veces en el riñón, mientras que las $V\lambda_{II}$ muestran predilección por el corazón.

Las discrasias de linfocitos B que subyacen a la amiloidosis AL sistémica también son heterogéneas e incluyen casi cualquier proliferación clonal de linfocitos B diferenciados: mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y, en ocasiones, otros linfomas o leucemias. Sin embargo, más del 80% de los casos se relacionan con gammapatías monoclonales «benignas» y de bajo grado, que podrían ser difíciles de detectar. En el análisis histológico se identifican depósitos de amiloide menores y que carecen de significado clínico hasta en el 10% de los individuos con mieloma, así como en una proporción menor de personas con gammapatía monoclonal con relevancia indeterminada. Las anomalías citogenéticas habituales en el mieloma múltiple y la gammapatía monoclonal con relevancia indeterminada, como las translocaciones 14q y la deleción 13q, también se observan en la amiloidosis AL, pero su relevancia en el pronóstico aún se desconoce.

### Amiloidosis AL localizada

Una discrasia monoclonal localizada de linfocitos B podría conducir al desarrollo de depósitos de AL en el sitio que ocupa la lesión, casi en cualquier estructura del organismo. Algunas

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 568 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



ubicaciones características son la piel, las vías aéreas, los pulmones, la conjuntiva y el sistema urogenital. Los depósitos pueden ser nodulares o confluentes, aunque el infiltrado clonal más importante de linfocitos B, que da origen a las cadenas L amiloidógenas, podría no ser evidente. Se distinguen variantes liquenoides y maculares de amiloide cutáneo y se cree que derivan de la queratina o de proteínas relacionadas. Los depósitos cutáneos nodulares de amiloide suelen corresponder al tipo AL localizado, pero podrían formar parte de un cuadro de amiloidosis AL sistémica. Los depósitos localizados de amiloide AL pueden ejercer efectos de masa importantes o causar alguna hemorragia grave, pero en otros sentidos son benignos y crecen con lentitud.

### Amiloidosis relacionada con la diálisis o amiloidosis por microglobulina $\beta_2$

***El depósito de amiloide de microglobulina $\beta_2$ se produce en pacientes con insuficiencia renal crónica que dependen de la diálisis, afecta en particular a estructuras articulares y periarticulares , y causa una característica artralgia en hombros, rodillas, muñecas y articulaciones pequeñas de la mano, así como tumefacción articular y síndrome del túnel carpiano.*** La proteína precursora de las fibrillas amiloides es la microglobulina $\beta_2$, que es la cadena constante de la molécula de clase I del complejo principal de histocompatibilidad, que se expresa en todas las células nucleadas. Se sintetiza a una velocidad media de 150-200 mg/día y normalmente sufre filtración libre en el glomérulo, para luego reabsorberse y catabolizarse en las células del túbulo proximal. La disminución de la función renal provoca una elevación proporcional de su concentración. La amiloidosis por microglobulina $\beta_2$ se describió por vez primera en 1980 y afecta a pacientes que se someten durante varios años a hemodiálisis, o a diálisis peritoneal durante 5-10 años. En raras ocasiones se produce en individuos con disfunción renal crónica grave. La amiloidosis relacionada con la diálisis se identifica en el 20-30 % de los pacientes en el transcurso de 3 años desde el inicio de la diálisis por insuficiencia renal en fase terminal. Si bien se trata de un trastorno sistémico, no son usuales sus manifestaciones independientes del sistema musculoesquelético: existen informes llamativos de amiloidosis relacionadas con la diálisis que provoca insuficiencia cardíaca congestiva, así como hemorragia, perforación o seudoobstrucción gastrointestinales.

### Amiloidosis senil por transtiretina o amiloidosis ATTR

En los ancianos son habituales los depósitos sistémicos asintomáticos naturales de amiloide TTR «senil», que afectan al corazón y a las paredes de los vasos sanguíneos, al músculo liso y estriado, al tejido adiposo, a las papilas renales y a las paredes alveolares. A diferencia de prácticamente el resto de variantes de amiloidosis sistémica, entre las que se encuentra la amiloidosis hereditaria por transtiretina que deriva de mutaciones puntuales del gen de esa proteína, rara vez afecta al bazo y a los glomérulos renales. Tampoco se ve afectado el cerebro, aunque en ocasiones es posible identificar depósitos leptomeníngeos sintomáticos en la amiloidosis TTR de tipo familiar. La amiloidosis senil por transtiretina casi siempre se manifiesta por cardiomiopatía restrictiva y, excepto por el síndrome del túnel carpiano, los depósitos en otras ubicaciones rara vez adquieren relevancia clínica. En una cuarta parte de los individuos afectados es posible demostrar la existencia de depósitos gastrointestinales de amiloide mediante una biopsia de recto. Casi todos los pacientes tienen al menos 70 años, y se observa un predominio muy intenso en el varón. La insuficiencia cardíaca avanza y la muerte suele presentarse en el transcurso de 5 años.

### Amiloidosis endocrina

Muchos tumores productores de hormonas constituidos por células APUD muestran depósitos amiloides en su estroma (v. cap. 27). Es probable que estén compuestos por los péptidos hormonales, y en el caso del carcinoma medular de tiroides, las subunidades fibrilares derivan de la procalcitonina.

En los insulinomas, la proteína fibrilar amiloide se denomina polipéptido amiloide de los islotes (o **amilina**), y muestra una homología importante con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Se ha demostrado en fecha más reciente que se trata de la misma proteína que se identifica en el amiloide de los islotes de Langerhans en la diabetes tipo 2. El amiloide polipeptídico de los islotes casi siempre se identifica en los islotes pancreáticos en la diabetes tipo 2 y se hace más abundante al incrementarse la duración y la gravedad del trastorno. El amiloide mismo quizá no dé inicio al trastorno metabólico en la diabetes tipo 2, aunque su depósito podría facilitar la destrucción de los islotes.

### El amiloide y el cerebro

El cerebro es un lugar habitual e importante para el depósito de amiloide, aunque nunca existen depósitos en el parénquima cerebral en las variantes de amiloidosis visceral sistémica adquirida. A pesar de esto, en ocasiones se desarrollan depósitos de amiloide cerebrovasculares y oculoleptomeníngeos en la amiloidosis TTR hereditaria, que podrían adquirir relevancia clínica.

Las variantes frecuentes y más importantes de amiloide cerebral se relacionan con la enfermedad de Alzheimer, el tipo más habitual de demencia (v. cap. 33). En breve, los depósitos intracerebrales y cerebrovasculares de amiloide que derivan de la proteína β (Aβ), un producto de escisión de 39 a 43 residuos de la gran proteína precursora amiloide, son marcos de referencia neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer. No está claro si la proteína Aβ en sí misma, los agregados prefibrilares pequeños o las fibrillas amiloides que genera contribuyen a la pérdida neuronal que subyace a la demencia, ni la forma en que podrían hacerlo.

En las encefalopatías espongiformes adquiridas y hereditarias se identifican en ocasiones placas amiloides intracerebrales que derivan de la proteína celular de los priones ($PrP^C$) normal de tipo fisiológico. El significado patogénico del amiloide en estos trastornos no está claro. Sin embargo, la isoforma conformacional resistente a las proteinasas y similar al amiloide de la $PrP^C$, que se denomina $PrP^{Sc}$, es el factor transmisible en estas encefalopatías espongiformes. El daño neuronal puede derivar de la interacción citotóxica que se establece entre los cúmulos prefibrilares de $PrP^{Sc}$ y $PrP^C$ normal, o por otros mecanismos del todo independientes.

### En la amiloidosis hereditaria se depositan como amiloide proteínas con modificación genética

En la amiloidosis sistémica hereditaria, ciertas mutaciones en los genes de la transtiretina, la cistatina C, la gelsolina, la lisozima, la cadena α del fibrinógeno tipo A, la apolipoproteína AI y, en ocasiones extremadamente raras, la apolipoproteína AII, conducen al depósito de estas proteínas mutantes en forma de amiloide. Todos estos trastornos se heredan con un patrón dominante con penetración variable y se manifiestan desde la adolescencia hasta la vejez, aunque suelen hacerlo a la mitad de la edad adulta. La amiloidosis hereditaria por transtiretina es la más frecuente, y la mayoría de las veces se presenta un síndrome de polineuropatía amiloide familiar, que cursa con neuropatía periférica y autónoma, con o sin cardiomiopatía. La amiloidosis por cistatina C se manifiesta por una angiopatía amiloide cerebral con hemorragia cerebral recurrente y formación asintomática de depósitos sistémicos, y sólo se ha observado en familias de origen islandés. La amiloidosis por gelsolina se caracteriza por una neuropatía craneal, pero también es extremadamente rara. Las amiloidosis por apolipoproteína AI, lisozima y cadena α



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 569 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



del fibrinógeno tipo A suele presentarse como amiloidosis sistémica no neuropática capaz de afectar a cualquiera o a todas las vísceras principales, en el que la afectación renal suele ser prominente. Puesto que es habitual que se carezca de antecedentes familiares, estas últimas condiciones se diagnostican erróneamente como amiloidosis AL «primaria» adquirida, y son mucho menos raras de lo que se pensaba. ***De los pacientes que presentan una amiloidosis sistémica distinta a la AA, el 5-10% cuentan con variantes hereditarias de la enfermedad.*** Es imperativo que se diagnostique de forma precisa la amiloidosis hereditaria, puesto que su pronóstico, tratamiento e implicaciones para los miembros de la familia difieren sustancialmente, en comparación con la amiloidosis adquirida.

### Polineuropatía amiloide familiar o amiloidosis variable por transtiretina (ATTR)

La polineuropatía amiloide familiar se relaciona con mutaciones puntuales heterocigóticas del gen de la TTR. Se trata de un síndrome autosómico dominante que se manifiesta entre la tercera y la séptima décadas de la vida. Existen más de 100 variantes de TTR que se relacionan con la polineuropatía amiloide familiar, y las fibrillas de amiloide son una mezcla de proteína TTR variante y natural. Es probable que existan varios miles de personas con polineuropatía amiloide familiar en todo el mundo. La enfermedad se caracteriza por una neuropatía progresiva discapacitante, periférica y autónoma, así como por grados variables de afectación visceral amiloide, que incluyen principalmente la amiloidosis cardíaca, que podría constituir la única característica clínica en algunos casos. Los depósitos oftálmicos en el humor vítreo se encuentran bien identificados y son patognomónicos, mientras que los depósitos en riñones, tiroides, bazo y glándulas suprarrenales suelen ser asintomáticos. Existe una variación fenotípica considerable en relación con la edad de inicio, la velocidad de avance, la afectación de distintos sistemas y la penetración de la enfermedad, incluso en una misma familia. De manera característica, la enfermedad evoluciona inexorablemente y produce la muerte en el transcurso de 5-15 años.

### Polineuropatía amiloide familiar con predominio de la neuropatía craneal

Se trata de una variante dominante muy infrecuente de amiloidosis hereditaria que se manifiesta en los años intermedios o tardíos de la edad adulta por neuropatía craneal, distrofia reticular de la córnea (en empalizada) y neuropatía periférica distal leve. Se describió en primer lugar en Finlandia, pero desde entonces se ha detectado en otros grupos étnicos. Pueden existir manifestaciones cutáneas, renales y cardíacas, pero suelen estar encubiertas, y la esperanza de vida se aproxima a la normal. No hay tratamiento específico y el trastorno provoca de manera progresiva desfiguración, y se vuelve muy inquietante en las fases avanzadas. El gen mutante responsable codifica una variante de la gelsolina, que es una proteína que modula la actina. El papel funcional de la gelsolina circulante se desconoce, pero podría tener relación con la eliminación de los filamentos de actina que se liberan a partir de las células apoptóticas.

### Variantes no neuropáticas de la amiloidosis sistémica hereditaria

La amiloidosis sistémica hereditaria por lisozima se adjudica a seis variantes de la lisozima, todas ellas muy infrecuentes. Casi todos los pacientes presentan a mediana edad proteinuria, síndrome de Sjögren o afectación gastrointestinal proximal y hepática. La hemorragia o la perforación gastrointestinales agudas, así como la rotura hepática espontánea, son complicaciones bien identificadas, que tienen potencial mortal.

La apolipoproteína AI es un constituyente importante de las lipoproteínas de alta densidad. Entre sus variantes amiloidógenas conocidas se encuentran las que derivan de sustituciones de un solo aminoácido, las que se producen por deleciones, y las que se producen por deleción/inserción. Los síndromes clínicos que desencadenan son variables, aunque con frecuencia implican la formación de depósitos sustanciales de amiloide en el hígado, el bazo y los riñones; algunas mutaciones provocan cardiomiopatía, y los pacientes con la variante arginina 26 podrían desarrollar polineuropatía. En distintas variantes del segmento C-terminal, los depósitos laríngeos de amiloide causan ronquera. Otras manifestaciones que se identifican en mutaciones específicas incluyen la esterilidad masculina y las lesiones cutáneas. Muchos pacientes desarrollan finalmente insuficiencia renal, pero la función hepática suele conservar la normalidad pese a la existencia de depósitos amiloides hepáticos abundantes. El amiloide ordinario natural que deriva de la apolipoproteína AI es en sí mismo poco amiloidógeno, y es el precursor de depósitos de amiloide escasos que se identifican con cierta frecuencia en las placas ateroescleróticas aórticas.

El amiloide hereditario de la cadena α del fibrinógeno tipo A da origen a la variedad más frecuente de amiloidosis renal hereditaria, y deriva de alrededor de 10 mutaciones distintas, siendo la más habitual la sustitución de la valina en posición 526 por ácido glutámico. La penetrancia en casi todas las familias es baja y suele carecerse de antecedente familiar. Casi todos los pacientes de mediana edad avanzada presentan proteinuria o hipertensión, y evolucionan a la insuficiencia renal en fase terminal en el transcurso de más o menos 5 años. Se presenta depósito de amiloide en los riñones y el bazo, y en ocasiones en el hígado, pero suele ser asintomático en estas últimas dos estructuras.

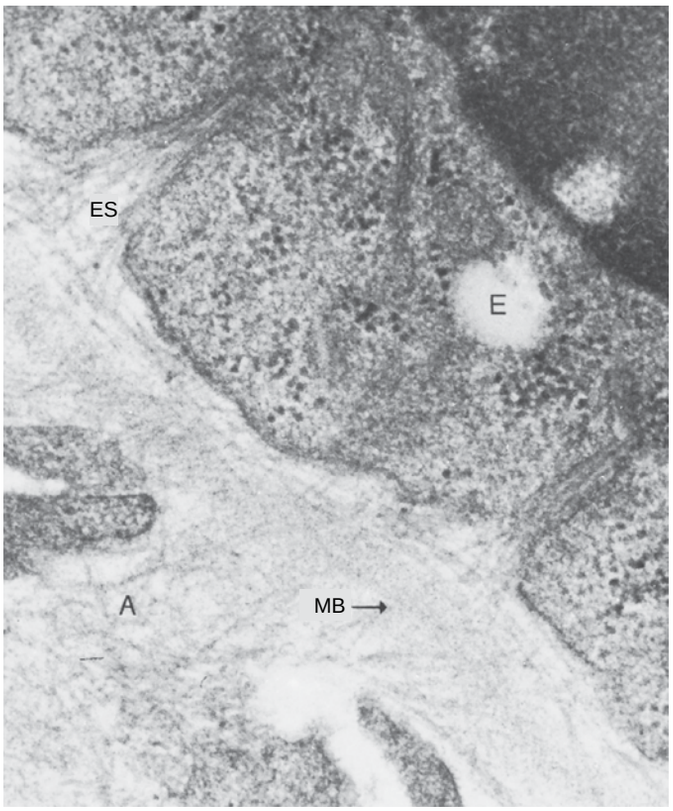



**FIGURA 15-5. Microfotografía electrónica del amiloide glomerular** (A) en la que se ilustra su disposición relativa respecto de la membrana basal (MB). La espículas de amiloide (ES) se extienden hacia el interior del citoplasma de las células del epitelio glomerular (E).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 570 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



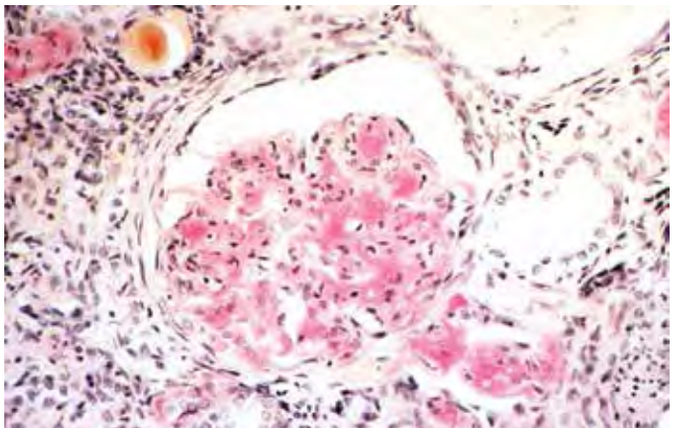


**FIGURA 15-6. Aspecto microscópico del amiloide AA en el glomérulo.** Obsérvese el patrón lobular del depósito de amiloide y la afectación de la arteriola aferente.

**FIGURA 15-8. Amiloide cerebrovascular en un paciente con enfermedad de Alzheimer.** El corte se tiñó con rojo Congo y se examinó bajo luz polarizada.

## CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA AMILOIDOSIS

Las fibrillas de amiloide suelen depositarse primero cerca de las membranas basales subendoteliales (fig. 15-5). Puesto que el amiloide se acumula siguiendo las redes del estroma, los depósitos adquieren la configuración de los órganos afectados. Las diferencias morfológicas del depósito de amiloide en los distintos órganos tan sólo reflejan diferencias de la organización del estroma en esas estructuras. Por ejemplo, en la médula renal el amiloide se deposita con orientación longitudinal, en paralelo a los túbulos y los vasos rectos, mientras que en los glomérulos (fig. 15-6) sigue la arquitectura lobular de esas estructuras. En el bazo, el amiloide puede distribuirse en mayor medida en el estroma de la pulpa roja o de la pulpa blanca. En la inspección macroscópica, el amiloide que se ubica en la pulpa roja determina un aspecto pálido y seroso difuso, del que deriva el concepto de bazo lardáceo. En el bazo que contiene amiloide en la pulpa blanca se aprecian focos pálidos múltiples diseminados en todo el órgano y en ese caso se denomina *bazo en sagú*. Los depósitos en el hígado se distribuyen a lo largo de las arterias de la tríada porta o las venas centrales, e irradian hacia el parénquima siguiendo las placas de hepatocitos (fig. 15-7).

El amiloide aumenta el volumen intersticial en los lugares en que se deposita, con lo que aumenta el tamaño de los órganos afectados. El depósito de amiloide en los vasos sanguíneos podría contraponerse a ese aumento de volumen (fig. 15-8), puesto que tiene la capacidad de afectar a la circulación y causar atrofia del órgano. Así, el tamaño de los órganos afectados puede aumentar o disminuir. Los depósitos de amiloide son esencialmente avasculares, de tal manera que las estructuras afectadas suelen tener coloración pálida y textura firme.

Independientemente de si el amiloide se deposita con un patrón sistémico o local, tiende a ubicarse entre las células del parénquima y sus vasos de irrigación, e interferir en la nutrición normal y el intercambio de gases. El amiloide finalmente podría atrapar las células del parénquima. Alternativamente, podría ejercer un efecto tóxico adicional sobre estas células por efecto de la interacción de las protofibrillas y las membranas celulares. En cada caso, los depósitos de amiloide pueden provocar la constricción de las células, su atrofia y su muerte (fig. 15-9).

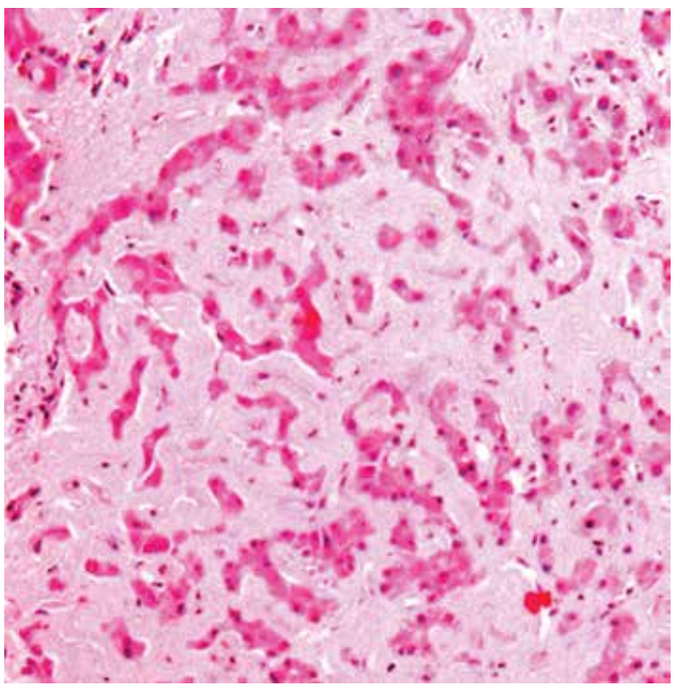


**FIGURA 15-7. Amiloidosis hepática.** El amiloide se deposita a lo largo de los sinusoides. Obsérvense los hepatocitos atróficos.

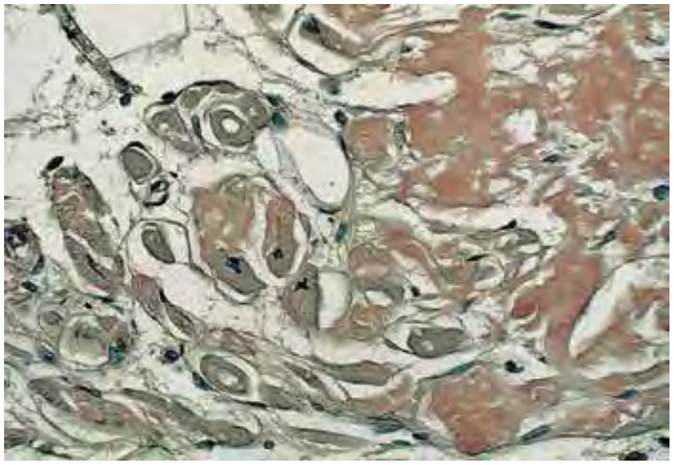


**FIGURA 15-9. Amiloide miocárdico (tipo AL).** Microfotografía que muestra su acumulación en torno a fibras miocárdicas independientes, a las que comprime.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 571 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y AFECTACIÓN ORGÁNICA EN LA AMILOIDOSIS

No existe una serie específica de síntomas que sugieran de manera inequívoca el diagnóstico de amiloidosis. Los síntomas que provoca dependen de la enfermedad subyacente, del tipo de depósitos de amiloide y de su ubicación en el organismo. La amiloidosis también puede diagnosticarse inesperadamente en el transcurso de una valoración por un cuadro independiente, carente de manifestaciones clínicas atribuibles a la amiloidosis en sí. En otros casos, por ejemplo, la disfunción renal y cardíaca inexplicable podría dar origen a los síntomas de presentación.

***RIÑÓN:*** en los pacientes con mieloma múltiple y otras discrasias clonales de linfocitos B, o con trastornos inflamatorios crónicos que desarrollan **síndrome nefrótico,** debe sospecharse la existencia de amiloidosis. La proteinuria, en particular en individuos con discrasias de células plasmáticas, podría pasarse por alto si el individuo ya excreta proteína de Bence-Jones. La obliteración progresiva de los glomérulos puede causar por último insuficiencia renal y uremia.

***CORAZÓN:*** la afectación del miocardio por el amiloide debe sospecharse en todas las personas con amiloidosis AL y TTR, así como en cualquier individuo con hipertrofia miocárdica concéntrica inexplicable, en particular si esta última no se relaciona con complejos electrocardiográficos con aumento del voltaje anómalos. Los depósitos de amiloide en el miocardio inducen **cardiomiopatía restrictiva,** en la que la disfunción diastólica se relaciona con frecuencia con la conservación de la función sistólica. Cuando no es posible realizar una biopsia, la ecocardiografía bidimensional y los estudios con Doppler pueden resultar útiles en la indicación del diagnóstico. Se ha señalado que también son útiles las imágenes de resonancia magnética del corazón con refuerzo tardío con gadolinio. Al parecer, las concentraciones séricas de troponina cardíaca y N-terminal proBNP son marcadores de predicción poderosos de la afectación cardíaca, así como del pronóstico y la supervivencia tras la quimioterapia en la amiloidosis AL. La amiloidosis cardíaca también se vincula con anomalías de la circulación que causan arritmias y muerte súbita.

***APARATO GASTROINTESTINAL:*** el amiloide puede afectar a los ganglios, el músculo liso y la vasculatura y la submucosa del tubo digestivo. Los depósitos en estas localizaciones pueden alterar la motilidad y la absorción gastrointestinales, aunque muchas veces son asintomáticos. Los pacientes se quejan de estreñimiento o diarrea, y es frecuente la desnutrición progresiva. La macroglosia es casi patognomónica de la amiloidosis AL, y la interferencia que genera con su función motora podría tener intensidad suficiente para alterar el habla y la deglución.

***HÍGADO:*** las variantes AL, AA y familiares de amiloidosis suelen causar la formación de depósitos en el hígado, pero rara vez determinan una disfunción hepática con relevancia clínica. Podría desarrollarse hepatomegalia sustancial antes de que se observen anomalías en las pruebas de función hepática. La amiloidosis hepática se asocia característicamente al aumento progresivo de la fosfatasa alcalina y la γ-glutamiltransferasa séricas en estos pacientes, aunque la ictericia suele presentarse en una fase tardía y se relaciona con insuficiencia hepática franca y un pronóstico muy negativo, en especial para la amiloidosis tipo AL.

***NERVIOS PERIFÉRICOS:*** las variantes polineuropáticas familiares de la amiloidosis suelen manifestarse por parestesias, con pérdida de la sensibilidad a la temperatura y al dolor en las extremidades.

El diagnóstico de la amiloidosis suele hacer necesaria su confirmación histológica, aunque la demostración simple del depósito de amiloide no permite establecer por sí misma su relevancia clínica. Mientras la amiloidosis no se produzca en ausencia de depósitos de amiloide, estos últimos pueden constituir un signo histológico incidental, en particular en sujetos ancianos. La tinción inmunohistoquímica es el método más accesible para caracterizar el tipo de proteína de las fibrillas amiloides, pero no siempre arroja resultados definitivos, en especial cuando se trata del tipo AL. Los depósitos de amiloide pueden distribuirse en parches, y los estudios histológicos nunca pueden proporcionar información sobre la carga corporal total o la distribución de los depósitos de amiloide, ni permiten el control de la historia natural de la amiloidosis o su respuesta al tratamiento. El SAP humano radiomarcado es un indicador específico de los depósitos de amiloide, no invasivo y cuantitativo para uso *in vivo,* y se ha utilizado en la gammagrafía y en los estudios de recambio metabólico. Esta estrategia facilita el diagnóstico, la monitorización y el seguimiento de la respuesta al tratamiento en la amiloidosis y ha contribuido a la realización de las siguientes observaciones importantes en relación con el amiloide:

- La distribución diversa del amiloide en las distintas variantes de la enfermedad.
- Los depósitos sistémicos importantes de variantes de amiloide que se creían limitadas a ciertos órganos.
- La correlación deficiente entre la cantidad de amiloide que existe en un órgano específico y el grado de disfunción del mismo.
- La evidencia de evolución extremadamente rápida e involución de los depósitos de amiloide a velocidades diferentes en los distintos órganos.

Es evidente que es incorrecta la creencia que durante mucho tiempo estuvo instaurada de que el depósito de amiloide es irreversible y la enfermedad progresa inexorablemente, y tan sólo refleja la naturaleza casi siempre persistente de las enfermedades que le dan origen. Muchos informes describen la mejoría de la función del órgano con amiloidosis una vez que las enfermedades subyacentes se controlan, lo que sugiere que los depósitos de amiloide pueden involucionar.

## TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS

La amiloidosis sistémica es una enfermedad progresiva que de no recibir tratamiento efectivo causa finalmente la muerte en la mayor parte de los casos. Si bien no existen aún tratamientos que promuevan de manera específica la movilización del amiloide, se han logrado avances recientes sustanciales en cuanto al tratamiento de la amiloidosis sistémica, en particular las medidas activas para respaldar la función del órgano con insuficiencia a la vez que se hacen esfuerzos para reducir el aporte de la proteína precursora de las fibrillas del amiloide. La gammagrafía seriada con SAP ha demostrado que el control del proceso patológico principal o la eliminación de la fuente del precursor amiloidógeno permiten con frecuencia la involución gradual de los depósitos existentes y la recuperación o la conservación de la función del órgano. Así, es posible justificar una intervención agresiva y el uso de medicamentos relativamente tóxicos u otras estrategias radicales cuando existe un pronóstico malo. Sin embargo, la mejoría clínica se produce con frecuencia muy tardíamente una vez que el trastorno subyacente remite, lo que refleja la involución muy gradual de los depósitos, que en la actualidad se reconoce en la mayor parte de los pacientes. La producción persistente de la proteína precursora del amiloide debe vigilarse estrechamente a lo largo de la evolución, con el objetivo de determinar la necesidad del tratamiento, y su intensidad, para la enfermedad primaria subyacente. En la amiloidosis AA esto implica la cuantificación frecuente de las concentraciones plasmáticas de SAA; en la amiloidosis AL se hace necesario la monitorización de las cadenas ligeras libres

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 572 11/10/16 14:06

booksmedicos.org



en el suero u otros marcadores de la proliferación monoclonal subyacente de células plasmáticas.

El tratamiento de la amiloidosis AA incluye estrategias diversas, que van desde la administración de fármacos antiinflamatorios potentes, inhibidores de citocinas e inmunodepresores en individuos con artritis reumatoide hasta la administración profiláctica de colchicina de por vida en individuos con fiebre mediterránea familiar, y la cirugía en enfermedades como la osteomielitis refractaria y los tumores en la enfermedad de Castleman. El tratamiento de la amiloidosis AL depende del aplicado contra el mieloma, que incluye la administración oral de melfalán y dexametasona, fármacos que se basan en el uso de talidomida, y la administración de agentes nuevos como bortezomib, un inhibidor del proteasoma, y lenalidomida, un inmunomodulador. La quimioterapia con dosis altas que recurre al trasplante autólogo de células progenitoras hemáticas periféricas se relaciona con tasas elevadas de respuesta, pero tiene gran toxicidad y su uso se reserva para pacientes específicos. Las artralgias discapacitantes que genera la amiloidosis por microglobulina $\beta_2$ suelen responder drásticamente al trasplante renal. La base de esta respuesta clínica impresionante no está clara, puesto que si bien el trasplante restaura con rapidez el metabolismo de la microglobulina $\beta_2$, la involución del amiloide por microgobulina $\beta_2$ esta podría no ser evidente durante muchos años.

El trasplante hepático es efectivo en la polineuropatía amiloide familiar relacionada con mutaciones del gen de la transtiretina, toda vez que la variante proteica amiloidógena se sintetiza fundamentalmente en el hígado. La evolución es mejor en pacientes más jóvenes que tienen la variante con metionina 30, aunque en este grupo la neuropatía periférica sólo suele estabilizarse. Desafortunadamente, en muchos pacientes mayores se observa el avance paradójico de la amiloidosis cardíaca establecida secundaria a transtiretina natural. De manera similar, el trasplante hepático mostró ser esperanzador en algunos individuos con amiloidosis hereditaria por cadena $\alpha$ del fibrinógeno tipo A y apolipoproteína AI.

La terapia de apoyo sigue siendo crítica en la amiloidosis sistémica y destaca la necesidad de prestar atención a la nutrición, al control riguroso de la hipertensión en la amiloidosis renal, y al tratamiento con diuréticos y con seguimiento del equilibrio hídrico en la amiloidosis cardíaca. Las arritmias podrían responder a la terapia farmacológica convencional o al uso de un marcapasos. Podría resultar necesario restituir la función orgánica vital, en particular con la diálisis, y en casos puntuales el trasplante cardíaco renal ha resultado muy exitoso.



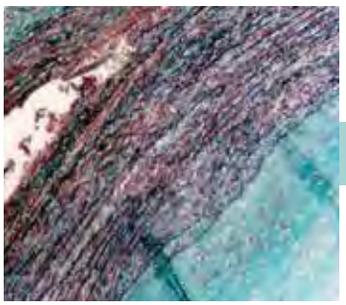
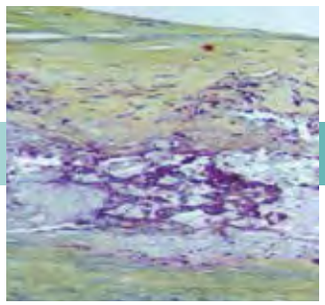
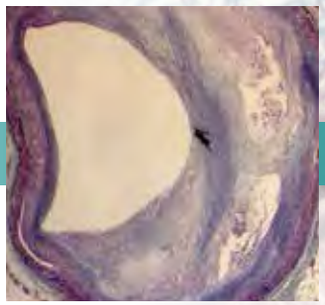
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH015.indd 573 11/10/16 14:06

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org

SECCIÓN III

# Enfermedades de los sistemas de órganos individuales

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org

16

# Vasos sanguíneos

Avrum I. Gotlieb ■ Amber Liu

**Anatomía de los vasos sanguíneos**
Arterias
Capilares
Venas
Vasos linfáticos

**Células de la pared de los vasos sanguíneos**
Células endoteliales
Células de músculo liso
Células inflamatorias
Pericitos
Células vasculares progenitoras

**Hemostasia y trombosis**
Coagulación sanguínea
Adhesión y agregación plaquetaria
Factores endoteliales
Reparación endotelial
Lisis de coágulos

**Ateroesclerosis**

**Vasculopatía hipertensiva**

**Esclerosis de la media tipo Mönckeberg**

**Fenómeno de Raynaud**

**Displasia fibromuscular**

**Vasculitis**
Panarteritis nudosa
Angitis por hipersensibilidad
Arteritis de células gigantes
Granulomatosis con poliangitis
Granulomatosis y angitis alérgicas
Arteritis de Takayasu
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad de Buerger
Enfermedad de Behçet
Vasculitis por radiación
Vasculitis por rickettsias

**Aneurismas**
Aneurismas de la aorta abdominal
Aneurismas de las arterias cerebrales
Aneurisma disecante
Aneurismas sifilíticos
Aneurismas micóticos (infecciosos)

**Venas**
Varices en las piernas
Otras venas varicosas
Trombosis venosa profunda

**Vasos linfáticos**
Linfangitis
Obstrucción linfática

**Tumores benignos de los vasos sanguíneos**
Hemangiomas
Tumor glómico
Hemangioendotelioma

**Tumores malignos de los vasos sanguíneos**
Angiosarcoma
Hemangiopericitoma
Sarcoma de Kaposi

**Tumores del sistema linfático**
Linfangioma capilar
Linfangioma quístico
Linfangiosarcoma

## ANATOMÍA DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

### Las arterias tienen vasos de conducción y de resistencia

La porción vascular del sistema circulatorio se compone de distintos compartimentos vasculares que se clasifican según su tamaño, estructura y función. Entre estos se encuentran las arterias, que son vasos de conducción y de resistencia, los capilares y las venas (fig. 16-1).

#### Arterias elásticas

***Los mayores vasos sanguíneos del organismo, la aorta y las arterias elásticas, son conductos que permiten el flujo de la sangre hacia las ramas arteriales de menor calibre, y se componen de tres capas:***

- **Túnica íntima:** consiste en una sola capa de células endoteliales, un compartimento subendotelial que contiene células de músculo liso escasas y matriz extracelular que se extiende hasta el lado luminal de la lámina elástica interna. La íntima de la aorta es más gruesa que la de otras arterias elásticas y contiene proteínas de la matriz, como colágeno, proteoglucanos y cantidades bajas de elastina. Normalmente, también se identifican en ella linfocitos fijos ocasionales, macrófagos y otras células inflamatorias provenientes de la sangre.
- **Túnica media:** la capa siguiente hacia el exterior es la túnica media, la más gruesa de todas. La limitan las láminas elásticas interna y externa, y está formada por numerosas láminas elásticas y células de músculo liso contenidas en una matriz extracelular de tejido conjuntivo. En la aorta, la media se organiza en unidades laminares, que consisten cada una en dos láminas elásticas concéntricas con células de músculo liso, así como de la matriz asociada, que se ubica entre ambas láminas. La media de la aorta torácica contiene más elastina, mientras que la aorta abdominal es más rica en colágeno. En las arterias elásticas, las fibras elásticas se encuentran dispersas entre las células de músculo liso y sirven para reducir al mínimo la pérdida de energía al tiempo que se producen los cambios de presión entre la sístole y la diástole.

  En las arterias elásticas más pequeñas, la nutrición de la media depende de la difusión a partir de la luz del vaso sanguíneo mediante el endotelio y las capas de músculo liso. No obstante, los vasos sanguíneos con más de 28 capas de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 577 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



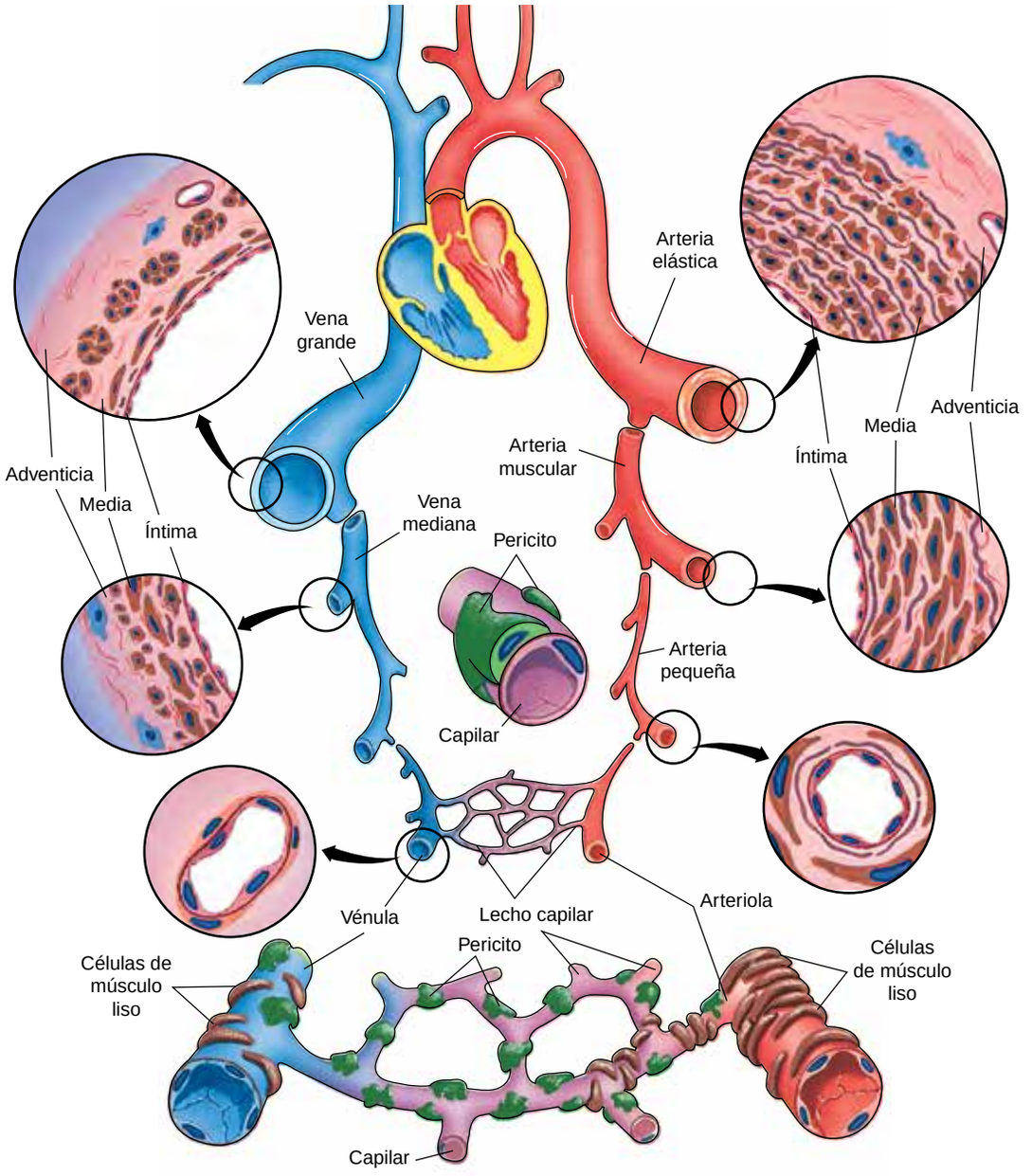



**FIGURA 16-1. Subdivisiones y estructura histológica del sistema vascular.** Cada subdivisión sufre una serie de cambios patológicos condicionados por la relación entre estructura y función en esa región del sistema. Por ejemplo, la aorta, una arteria elástica que se somete a gran presión, muestra con frecuencia dilatación patológica (aneurisma) si se daña la media elástica de soporte. Las arterias musculares constituyen la ubicación más importante de la ateroesclerosis. Las arterias pequeñas, en particular las arteriolas, son lugares en los que se producen cambios hipertensivos. Los lechos capilares, las vénulas y las venas muestran tipos específicos de cambios patológicos.

músculo liso cuentan con una vasculatura propia, los **vasos vasculares.** Estos vasos finos se desprenden de las ramas viscerales y parietales de la aorta y forman un plexo superficial que se distribuye en el lugar en que confluyen la túnica adventicia y la media, para penetrar a través de los dos tercios externos de esta última. La túnica media también aloja fibras nerviosas autónomas, que influyen en la contractilidad vascular.

- **Túnica adventicia:** la capa externa de la pared de los vasos sanguíneos contiene fibroblastos, tejido conjuntivo, nervios y vasos delgados de los cuales derivan los vasos vasculares. En la adventicia también pueden identificarse ocasionalmente células inflamatorias, así como cúmulos de linfocitos.

## Arterias musculares

La sangre que contienen las arterias elásticas se distribuye hacia los distintos órganos mediante arterias musculares de gran calibre (figs. 16-1 y 16-2). La túnica media de una arteria muscular está constituida por capas de células de músculo liso sin bandas importantes de elastina, pero están presentes una notable lámina elástica interna prominente y, por lo general, una lámina elástica externa. Las fenestraciones interrumpen la continuidad de la lámina elástica interna y permiten que las células de músculo liso migren desde la media hasta la íntima. Puesto que carecen de capas pesadas de elastina, las arterias musculares se contraen de manera más eficiente. La íntima de las arterias

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 578 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



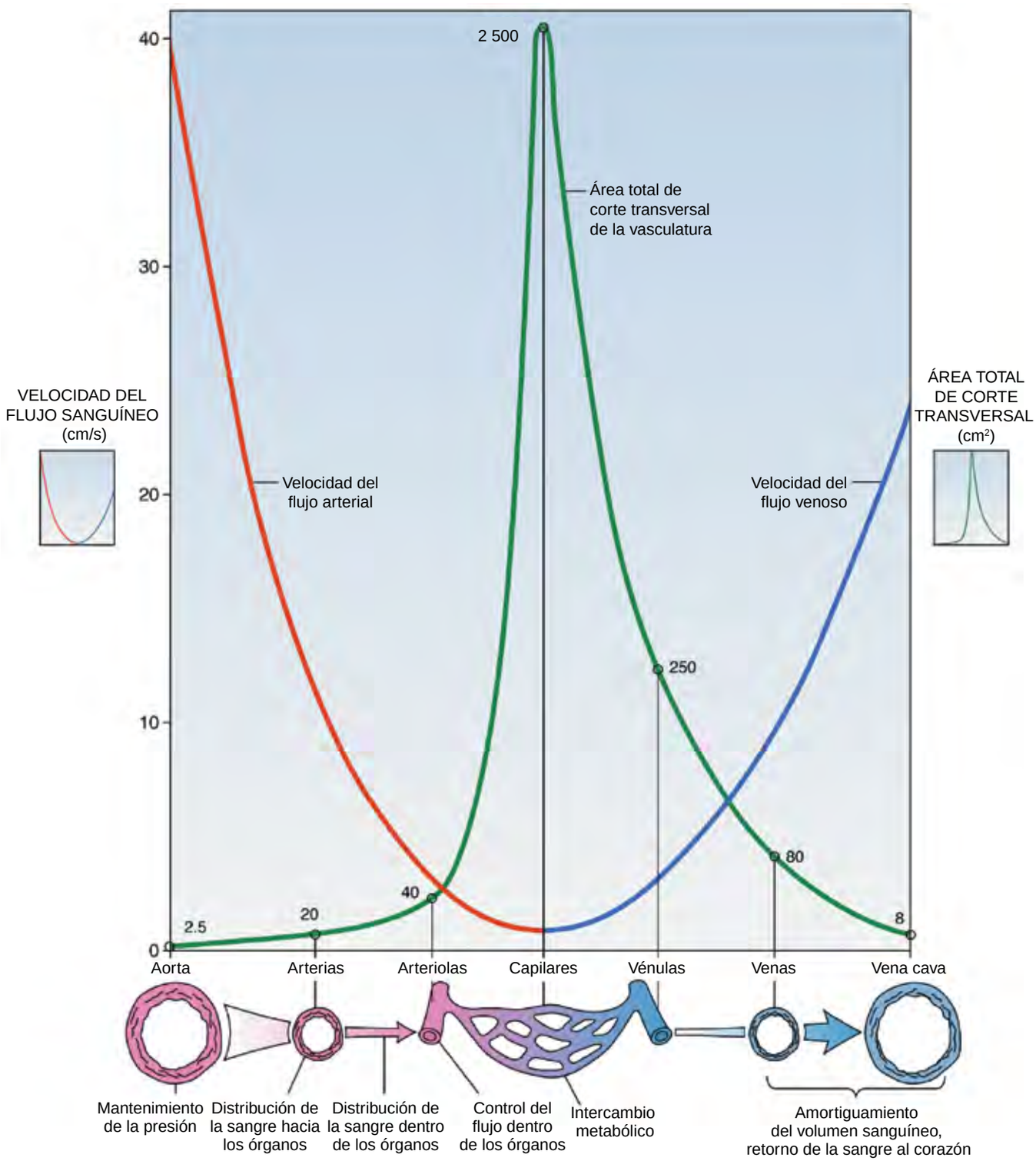



**FIGURA 16-2. Relación entre la velocidad del flujo sanguíneo y el área de corte transversal de la vasculatura.** El árbol vascular es un circuito que conduce la sangre a partir del corazón a través de vasos de conducción de gran diámetro y baja resistencia hasta las arterias pequeñas y las arteriolas, que reducen la presión de la sangre y protegen los capilares. Los capilares cuentan con una pared delgada y permiten el intercambio de nutrientes y productos de desecho entre el tejido y la sangre, proceso que requiere un área de superficie muy amplia. El circuito de retorno al corazón lo completan las venas, que son distensibles y constituyen un amortiguador de volumen que funciona como elemento de capacitación en el circuito vascular.

musculares, como la de la aorta, también contiene células de músculo liso escasas, tejido conjuntivo y células inflamatorias ocasionales. Los vasos vasculares se distribuyen en la pared externa de las arterias musculares más gruesas, pero no se identifican en las más delgadas. Al tiempo que el árbol vascular se ramifica en mayor grado, la túnica media se adelgaza y, excepto por el endotelio, la túnica íntima desaparece.

Las arterias musculares de pequeño calibre son reguladoras importantes del flujo sanguíneo. Sus luces estrechas incrementan la resistencia, con lo que reducen la presión de la sangre



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 579 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



hasta niveles apropiados para el intercambio de agua y constituyentes del plasma a través de los capilares de pared delgada ubicados en puntos distales. Las arterias musculares pequeñas, también llamadas **vasos de resistencia,** ayudan a mantener la presión sistémica**,** al regular la resistencia periférica total.

### Arteriolas

Las arteriolas son los elementos más pequeños del sistema arterial. Cuentan con un recubrimiento endotelial, al que rodean una o dos capas de células de músculo liso. No se observan en ellas capas elásticas. Las arteriolas pequeñas regulan el flujo sanguíneo mediante vasomovilidad (modificación del calibre de una arteria), de manera que controlan la distribución de la sangre en el árbol capilar.

### Los capilares permiten el transporte desde la sangre hasta el intersticio

En estos vasos sanguíneos más pequeños, es decir, los capilares, el endotelio sólo recibe respaldo de una pequeña cantidad de células de músculo liso. El endotelio capilar permite el intercambio de solutos y células entre la sangre y el líquido extracelular. Una característica necesaria de este intercambio es una reducción intensa de la presión, que impide el desplazamiento del líquido intravascular hacia el espacio extracelular.

El endotelio capilar es una membrana semipermeable, en la que el intercambio de solutos plasmáticos con el líquido extracelular se encuentra controlado por las dimensiones y la carga de las moléculas. La permeabilidad de los capilares depende de sus células endoteliales. Los capilares cerebrales son muy impermeables debido a que las uniones entre sus células endoteliales se encuentran selladas, lo que impide el intercambio de proteínas a través de la pared vascular. El transporte en otros lechos capilares tiene lugar por efecto del paso de moléculas a través de uniones celulares incompletas o mediante pinocitosis, proceso por el que las moléculas atraviesan el citoplasma gracias al transporte por medio de las vesículas. Algunos investigadores sugieren que las vesículas se conectan entre sí para constituir un canal para el transporte directo de las proteínas plasmáticas a través del citoplasma. En ciertas regiones, el endotelio capilar cuenta con canales permanentes que traspasan las células endoteliales, o existen brechas dispersas entre estas. Los capilares fenestrados de los glomérulos renales tienen una adaptación específica para la filtración del plasma. Los sinusoides hepáticos, que no son capilares verdaderos, también cuentan con un endotelio fenestrado, lo que permite el acceso libre del plasma a las células hepáticas.

### Las venas devuelven la sangre al corazón

***Las vénulas son los primeros vasos que reciben la sangre de los capilares.*** Su capa media delgada es apropiada para un vaso que no se enfrenta a presiones intraluminales altas. Las vénulas se unen para originar venas delgadas y medianas, que a su vez convergen para constituir venas grandes. Las paredes de las venas de gran calibre no cuentan con las láminas elásticas características de las arterias elásticas; incluso la lámina elástica interna sólo alcanza un desarrollo completo en las venas de mayor calibre. La media es delgada y las venas afluentes más pequeñas casi carecen de ella. Muchas venas, en particular en las extremidades, están provistas de válvulas formadas por pliegues de la capa íntima cubiertos por endotelio que impiden el flujo retrógrado y facilitan el desplazamiento de la sangre en las condiciones de presión baja propias de la circulación venosa. Las vénulas poscapilares son el lugar en que se produce la migración transendotelial de los leucocitos hacia el tejido en las reacciones inflamatorias (v. cap. 2).

### Los vasos linfáticos drenan el líquido intersticial

La circulación linfática se compone de capilares linfáticos en asa ciega, formados por: *1)* endotelio que carece de pericitos, *2)* vasos linfáticos precolectores y *3)* vasos linfáticos colectores, que bombean la linfa hacia los nódulos linfáticos, los troncos linfáticos y, por último, los conductos torácico y linfático derecho, que devuelven la linfa a la sangre. El filtrado de los capilares y las vénulas entra en los vasos linfáticos, que actúan como vía de transporte de células, material extraño y microorganismos hacia los nódulos linfáticos regionales. Los vasos linfáticos colectores tienen una capa de músculo liso con contractilidad intrínseca que impulsa la linfa en sentido anterógrado. Sus válvulas intraluminales, como las de las venas, impiden el reflujo. El desarrollo embrionario y el crecimiento posnatal de los vasos linfáticos se encuentra bajo la regulación de factores vasculares de crecimiento endotelial y factores de crecimiento derivados de plaquetas, así como de las angiopoyetinas 1 y 2.

## CÉLULAS DE LA PARED DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Las células de la pared de los vasos sanguíneos cuentan con propiedades únicas que resultan cruciales para su trabajo fisiológico normal y para la patogenia de las vasculopatías.

### Una sola capa de células endoteliales forma una barrera resistente a los trombos

Las células endoteliales muestran una actividad metabólica intensa y tienen una participación estrecha en distintas funciones biológicas, entre otras la permeabilidad vascular, la coagulación, la regulación plaquetaria, la fibrinólisis, la inflamación, la inmunorregulación y la reparación. También modulan la función de las células de músculo liso vascular mediante las vías paracrinas. Las células endoteliales forman estructuras únicas de transducción mecánica que modulan los efectos de la fuerza de desgarro hemodinámico luminal en la pared del vaso. Por efecto de la detección de fenómenos mecánicos, las membranas celulares endoteliales pueden deformarse. Este efecto activa las señales bioquímicas y conduce a la expresión de compuestos vasoactivos, factores de crecimiento, coagulación, fibrinólisis y complemento, enzimas de degradación de la matriz, mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión.

La integridad del endotelio depende de varios tipos de complejos de adhesión que favorecen la adherencia entre la célula y el sustrato, y la que se produce entre células (v. cap. 2).

- Las **moléculas de adhesión entre células y sustratos** unen a las células endoteliales con su sustrato (p. ej., lámina basal). Forman complejos con el citoesqueleto intracelular, que participa en la transducción de señales intracelulares. Por ejemplo, las integrinas son moléculas heterodiméricas transmembrana que unen las células endoteliales a las moléculas de adhesión de la matriz extracelular, entre las que se encuentran la laminina, la fibronectina, el fibrinógeno, el factor de Von Willebrand y la trombospondina. Las colas citoplasmáticas de las integrinas se enlazan con el complejo de proteínas que regula la adhesión en lugares específicos de contacto y se asocian con los microfilamentos de actina y los microtúbulos del citoesqueleto (fig. 16-3).
- Las **moléculas de adhesión entre células** unen una célula endotelial con su vecina. La cadherina se ubica en las uniones de adhesión intracelulares y permite la oclusión en las uniones estrechas intercelulares. Las cadherinas se enlazan al citoesqueleto de actina por medio de las cateninas.

Las células endoteliales llevan a cabo un gran número de funciones metabólicas importantes (tabla 16-1). Muchas de estas

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 580 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



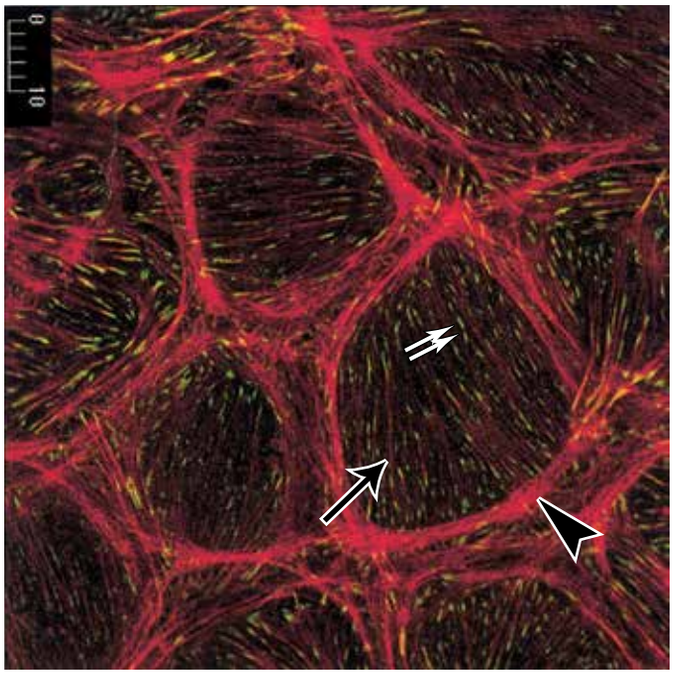


**FIGURA 16-3. Vinculina, proteína de adhesión focal.** Células endoteliales de la aorta porcina que se cultivaron hasta la confluencia, con tinción doble para actina y vinculina. Las células endoteliales en capas únicas confluentes contienen una banda periférica densa de haces de microfilamentos de actina *(punta de flecha)* y filamentos centrales o «fibras de tensión» *(flecha).* En una capa celular confluente única, la vinculina se ubica en los extremos de las fibras de tensión *(flecha doble).*

**TABLA 16-1**

**FUNCIONES DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES DE LOS VASOS SANGUÍNEOS**

| |
|---|
| Barrera de permeabilidad |
| Factores vasoactivos: óxido nítrico, factor de relajación derivado del endotelio, endotelina |
| Producción de factores antitrombóticos: prostaciclina ($PGI_2$), metabolitos de adenina |
| Producción de anticoagulantes: trombomodulina, otras proteínas |
| Producción de factores fibrinolíticos: activador hístico del plasminógeno, factor similar a la urocinasa, inhibidor de la vía del factor hístico |
| Producción de procoagulantes: factor hístico, activador e inhibidor del plasminógeno, factor V, factor VIIIa (factor de Von Willebrand) |
| Producción de mediadores inflamatorios: interleucina 1, moléculas de adhesión celular |
| Receptores de los factores IX y X, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de baja densidad modificadas, trombina |
| Producción de factores de crecimiento: factores estimulantes de colonias de células sanguíneas, factores de crecimiento insulinoides, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas |
| Inhibidor del crecimiento: heparina |
| Multiplicación |

funciones se encuentran bajo la regulación de factores séricos y hemodinámicos, que activan receptores de superficie y generan señales en las vías de transducción, regulan la transcripción de genes o desempeñan ambas funciones. Las células del endotelio normalmente no proliferan, aunque tras la lesión vascular y la pérdida de otras células endoteliales, se diseminan, migran y proliferan con rapidez para restablecer la integridad estructural de ese tejido, de manera que protegen la pared de una posible enfermedad (fig. 16-4).

Las células endoteliales liberan varios factores biológicos potentes cuando se activan. Algunas de estas moléculas bioactivas sufren liberación local, actúan a poca distancia y se inactivan con rapidez. Por ejemplo, la prostaciclina ($PGI_2$), que se sintetiza por la vía de la ciclooxigenasa (COX), relaja el músculo liso e inhibe la agregación plaquetaria. La sintetasa del óxido nítrico (NOS) del endotelio convierte la L-arginina y el $O_2$ en L-citrulina y óxido nítrico (NO•) (v. a continuación). También modula el tono vascular y la proliferación de las células de

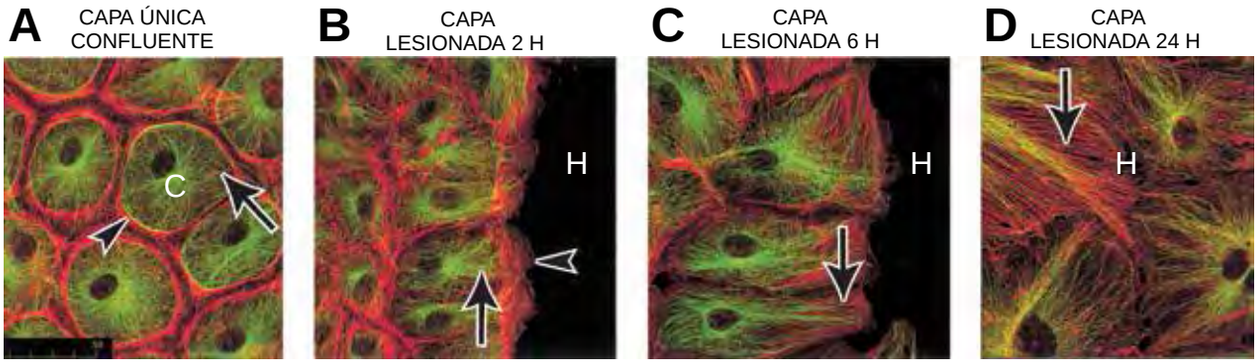



**FIGURA 16-4. Remodelación en respuesta a la pérdida de la integridad endotelial.** Se cultivaron células endoteliales de aorta porcina hasta la confluencia, y se creó una herida de 1 mm utilizando un raspador. Las células se fijaron y se les aplicó una doble tinción para actina y tubulina a las 2 h, 6 h y 24 h después de producir la herida. **A.** Las células endoteliales en capas únicas confluentes contienen una banda periférica densa formada por haces de microfilamentos de actina *(punta de flecha)* y centrosomas (C) *(flecha)* que se orientan hacia la periferia de la célula. **B.** 2 h después de producir la herida, se observa la formación de lamelipodios *(punta de flecha)* y las fibras de esfuerzo *(flecha)* se reacomodan para ubicarse en paralelo al borde de la herida (H). Los centrosomas migran en torno al núcleo y se dirigen hacia el borde de la herida, y los microtúbulos comienzan a emanar hacia la herida (H). **C.** A las 6 h los cambios en los microtúbulos y los microfilamentos son más prominentes y las redes que esos dos tipos de elementos constituyen *(flecha)* comienzan a reorganizarse en sentido perpendicular al borde de la herida (H) al tiempo que las células comienzan a diseminarse. **D.** 24 h después de producir la herida, las redes de microtúbulos y microfilamentos *(flecha)* se observan alineadas en sentido perpendicular al borde de la herida (H), al tiempo que las células migran al interior de la misma.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 581 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



músculo liso vascular al incrementar la concentración de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que a su vez activa a la proteína cinasa dependiente de GMPc. El NO• también ayuda a controlar el tono muscular de las arterias grandes y los vasos de resistencia. Tras estimular a los receptores de las células endoteliales con agonistas se liberan prostaciclina y NO•, e inhiben juntos la agregación plaquetaria. Entre los compuestos que favorecen la liberación del NO• pueden mencionarse la acetilcolina, la bradicinina y la adenosina difosfato (ADP). El NO• es incluso más lábil que la prostaciclina, con una semivida de 6 s.

Varios péptidos bioactivos actúan también sobre el tono vascular. Las **endotelinas** son una familia de proteínas vasoconstrictoras potentes que sintetizan las células endoteliales. Se unen a dos subtipos de receptores; ambos se identifican en las células de músculo liso, pero sólo uno en las células endoteliales. La enzima convertidora de angiotensina, un producto endotelial, transforma la angiotensina I en II, un vasoconstrictor potente con importancia en la patogenia de la hipertensión.

Los factores que derivan de las células endoteliales también controlan ciertas respuestas inmunitarias. Al igual que los macrófagos, las células endoteliales expresan antígenos de histocompatibilidad de clase II cuando reciben estimulación. Así, pueden colaborar con los monocitos –o incluso sustituirlos– para activar los linfocitos. Las respuestas inmunitarias contra las células endoteliales son un componente primordial del rechazo de órgano tras el trasplante, y podrían desempeñar algún papel en la patogenia de la arterioesclerosis del injerto.

## Las células de músculo liso mantienen la integridad de los vasos sanguíneos

Las células de músculo liso vascular se forman a partir del mesodermo local una vez que aparecen los tubos endoteliales embrionarios (fig. 16-5). Sin embargo, las células de músculo liso de las arterias de gran calibre del segmento superior del cuerpo derivan de la cresta neural. Así, la diversidad estructural y funcional de las células de músculo liso vascular tiene como base el desarrollo embrionario, lo que podría tener implicaciones patógenas para las afecciones del sistema vascular en el adulto.

Las células del músculo liso tienen el fenotipo contráctil (en su estado diferenciado) y, asociadas con la matriz extracelular, mantienen la integridad de los vasos y proporcionan soporte al endotelio. Controlan el flujo sanguíneo al contraerse o dilatarse en respuesta a estímulos específicos. Estas células sintetizan la matriz de tejido conjuntivo de la pared vascular, que contiene elastina, colágeno, especialmente de los tipos I y III, y proteoglucanos. También producen enzimas proteolíticas y sus inhibidores, que regulan la remodelación y la reparación de los tejidos. En las arterias normales, las células de músculo liso rara vez se dividen. Más bien, al igual que las células endoteliales, proliferan en respuesta a la lesión y tienen relevancia en la patogenia de las placas ateroescleróticas. En esta última instancia, diferencian al fenotipo sintético, expresando genes que regulan la secreción, migración y proliferación. La lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) oxidada y el factor de crecimiento derivado de plaquetas son estímulos importantes que promueven el cambio del fenotipo contráctil al sintético en las células de músculo liso. El cambio al fenotipo vascular de las células de músculo liso también está regulado por microARN (miARN). Las células de músculo liso son productoras importantes de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas que participan en la aterogénesis.

## Las células inflamatorias entran en las paredes vasculares y tienen importancia en la ateroesclerosis

En particular, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos promueven la vasculopatía. La ateroesclerosis (v. a continuación) podría considerarse una enfermedad inflamatoria en la que tienen gran relevancia los macrófagos derivados de monocitos. Los linfocitos T se localizan en la adventicia de las arterias normales y su número aumenta en las placas ateroescleróticas. Las células dendríticas se identifican en las lesiones ateroescleróticas de la íntima y los leucocitos de la adventicia se organizan en cúmulos que se parecen al tejido linfoide en las zonas subyacentes a las placas. Los leucocitos polimorfonucleares son relevantes en la vasculitis aguda y los linfocitos T en la vasculitis aguda y crónica.

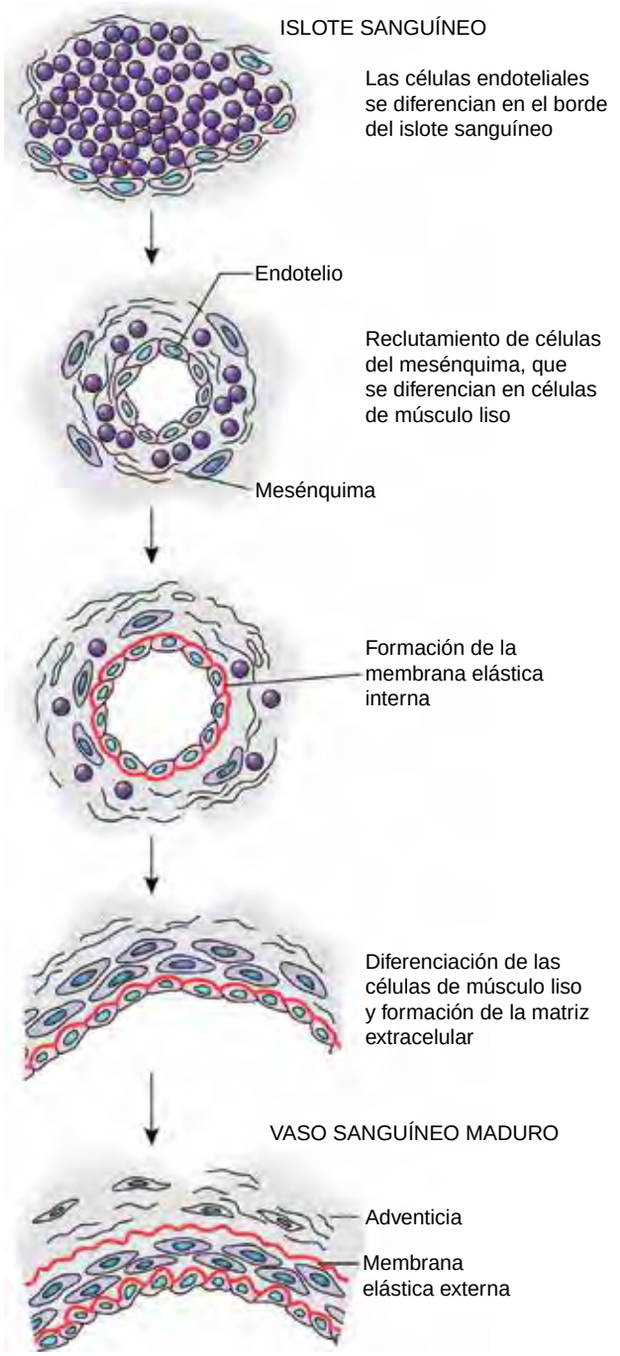



**FIGURA 16-5. Diferenciación de los vasos en el embrión temprano.** La serie de episodios que se producen a partir del desarrollo de los islotes sanguíneos en la membrana corioalantoidea comienza con la diferenciación del endotelio y procede hasta el desarrollo completo de arterias y venas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 582 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



### Los pericitos son células del músculo liso modificadas alrededor de los capilares

Los pericitos se localizan en contacto estrecho con las células endoteliales, ya que comparten una membrana basal. Sus funciones se desconocen en gran medida. Pueden ser contráctiles regular la función y la proliferación de las células endoteliales adyacentes. La adventicia capilar se mezcla y se vuelve indistinguible del tejido conjuntivo circundante.

### Las células vasculares progenitoras o angioblastos regulan la vasculogénesis

El descubrimiento de células vasculares progenitoras o angioblastos impulsó el conocimiento sobre la lesión y la reparación de los vasos sanguíneos. Se han identificado varios tipos de células progenitoras. Los **angioblastos** derivan de la médula ósea y se diferencian a partir de los hemangioblastos perinatales; están presentes en la médula ósea del adulto y la circulación periférica. Los blastocitos endoteliales se identifican por su expresión de CD133, CD34, c-kit, VEGFR-2, CD144 y Sca-1. Son células inmaduras multipotenciales capaces de proliferar, migrar y diferenciarse en células endoteliales. A diferencia de las células endoteliales maduras, expresan CD133, pero no cadherina endotelial o factor de Von Willebrand. La presencia de blastocitos endoteliales circulantes en el adulto sugiere que el crecimiento de los vasos sanguíneos nuevos se produce por **vasculogénesis** y no por **angiogenia**, como se creía (el término angiogenia hace referencia al brote de capilares nuevos a partir de los vasos sanguíneos existentes, mientras que la vasculogénesis consiste en la diferenciación de angioblastos [células precursoras] en células endoteliales, que constituyen una red vascular *de novo*). La vasculogénesis, presente en el embrión en desarrollo, reaparece en los adultos cuando los blastocitos endoteliales se movilizan y son reclutados hacia regiones en las que se forman vasos sanguíneos nuevos. La vasculogénesis embrionaria y la adulta muestran gran semejanza, lo que sugiere que los estímulos incitadores y las vías reguladoras para ambos procesos son similares.

El número de blastocitos endoteliales circulantes y su actividad migratoria se reducen en personas con arteriopatía coronaria estable y guardan relación inversa con el número de factores de riesgo en individuos con arteriopatía coronaria. La proliferación de blastocitos endoteliales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es significativamente menor que en controles y los blastocitos endoteliales de sujetos con riesgo alto de episodios cardiovasculares envejecen en el cultivo con más facilidad que las células de individuos con riesgo bajo. Estos signos sugieren que los blastocitos endoteliales podrían ser indicadores sensibles del incremento del riesgo cardiovascular, en especial de ateroesclerosis.

Los blastocitos endoteliales han sido tema de investigación intensa tanto experimental como clínica, debido a su potencial terapéutico en la regeneración cardiovascular. El trasplante de blastocitos endoteliales para favorecer la circulación colateral constituye una terapia innovadora para el tratamiento de la isquemia hística. Los blastocitos endoteliales de la sangre obtenidos a partir de humanos saludables pueden diferenciarse en células endoteliales y mejorar la irrigación sanguínea en extremidades con daño provocado experimentalmente, así como contribuir a la neovascularización tras el infarto de miocardio provocado de manera experimental. La terapia con blastocitos endoteliales también inhibe la fibrosis del ventrículo izquierdo y conserva la función de esa cavidad.

Por otra parte, los blastocitos endoteliales ayudan a mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos tras la colocación de endoprótesis vasculares *(stents)* terapéuticas. Las tecnologías diseñadas para la captura de blastocitos endoteliales, así como la incorporación de anticuerpos contra CD34 en las endoprótesis vasculares, resultan esperanzadoras, ya que retrasan o impiden el desarrollo de reestenosis en los dispositivos implantados. Por ende, el descubrimiento de blastocitos endoteliales circulantes en el adulto podría ampliar el conocimiento sobre el tratamiento del daño vascular y su reparación.

## HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

***La hemostasia es un proceso fisiológico que se encuentra bajo un control extremo y se pone en marcha para detener la hemorragia mediante la formación de un coágulo sanguíneo. Se trata de una respuesta a la lesión vascular,*** en la que participan la vasoconstricción local, la tumefacción hística, la adhesión, la agregación y la activación plaquetarias. A estos procesos le siguen la coagulación y la formación de fibrina, que dan origen al coágulo hemostático en los sitios de lesión.

***La trombosis se refiere al proceso patológico que promueve la formación de un coágulo sanguíneo, o trombo, en el sistema circulatorio.*** Un trombo es un conglomerado de sangre coagulada que contiene plaquetas, fibrina, leucocitos y eritrocitos. Su formación implica un equilibrio a favor de los factores que promueven la formación del coágulo en comparación con aquellos que lo inhiben. ***Los trombos se forman cuando los sistemas antitrombóticos son incapaces de oponerse a los procesos protrombóticos.*** La trombosis implica: *1)* la activación de las plaquetas; *2)* la activación de las vías de la coagulación; *3)* la participación del sistema de monocitos y macrófagos, y *4)* la participación activa de las células endoteliales de la pared vascular.

La coagulación puede inducirse *in vitro* dentro de un tubo de ensayo, a partir de la activación de la cascada de la coagulación. La hemostasia *in vivo* implica la participación de la red de enzimas activadoras e inactivadoras de la coagulación, al igual que de cofactores que derivan de distintas células y tejidos diversos, algunos circulantes y otros de síntesis local (tabla 16-2). Los trastornos de la hemostasia se analizan con detalle en los capítulos 7 y 26.

**TABLA 16-2**
**DESIGNACIÓN DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN**

| Factor | Nombre estandarizado |
|---|---|
| I | Fibrinógeno |
| II | Protrombina |
| III | Factor hístico |
| IV | Iones de calcio |
| V | Proacelerina |
| VII | Proconvertina |
| VIII | Factor antihemófilo |
| IX | Tromboplastina plasmática |
| X | Factor de Stuart |
| XI | Antecedente plasmático de la tromboplastina |
| XII | Factor de Hageman |
| XIII | Factor estabilizador de la fibrina |
| – | Precalicreína |
| – | Cininógeno de peso molecular alto |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 583 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



## La sangre se coagula cuando el fibrinógeno se convierte en fibrina

El objetivo final de la coagulación de la sangre es la conversión del fibrinógeno soluble del plasma en fibrina polimérica fibrilar insoluble, reacción que cataliza la trombina, una enzima proteasa de serina. Este proceso debe controlarse cuidadosamente para prevenir la activación masiva del sistema y la coagulación generalizada en todo el árbol vascular. Diversos factores de coagulación participan en una serie de pasos que se verifican en gran sintonía (tabla 16-2), muchos de los cuales están limitados por inhibidores específicos. Esta cascada de la coagulación amplifica la señal inicial hasta la generación final de trombina, cuya producción es clave para el desarrollo y la estabilización del trombo. Por ejemplo, una molécula de un factor de la coagulación con acción proximal en la cascada, el factor Xa, genera cerca de 1 000 moléculas de trombina.

Anteriormente se dividía a la cascada de coagulación en vías «intrínseca» y «extrínseca», ahora denominadas **vía de la activación por contacto**, y **vía del factor hístico,** respectivamente. Sin embargo, esta dicotomía no se corresponde de manera precisa con los mecanismos principales de la coagulación en los que la vía de activación por contacto realmente tiene una función menor.

La perspectiva actual en cuanto a la coagulación (fig. 16-6) remarca la importancia del **factor hístico,** una glucoproteína unida a la membrana. La asociación dinámica de complejos factor VIIa-factor hístico con el inhibidor de la vía del factor hístico es crucial para la trombosis. El inhibidor de la vía del factor hístico inhibe el inicio de la coagulación al unirse al complejo factor hístico-factor Xa-factor VIIa. Así, es posible que una reserva importante de inhibidor de la vía del factor hístico en la superficie de las células endoteliales regule la coagulación. La hemostasia comienza cuando el factor VII activado (VIIa) encuentra factor hístico en el lugar de la lesión, y forma el complejo factor hístico-VIIa. Este complejo activa a los factores IX y X a concentraciones bajas, para obtener los factores IXa y Xa. Los factores VIIIa y IXa promueven la transformación de cantidades mayores de factor X en Xa. El factor Xa transforma pequeñas cantidades de protrombina en trombina y estas trazas de trombina catalizan la activación del factor XI, que a su vez intensifica la conversión del factor IX en IXa. En presencia de calcio, el factor Xa se une al Va para formar el **complejo de protrombinasa** sobre los fosfolípidos de las membranas plaquetarias. Este complejo cataliza entonces la activación de la protrombina, un cimógeno inactivo, en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina, que luego constituyen polímeros. La trombina también activa el factor XIII para obtener factor XIIIa, con lo que se forman tiras de fibrina con enlaces cruzados que estabilizan el coágulo.

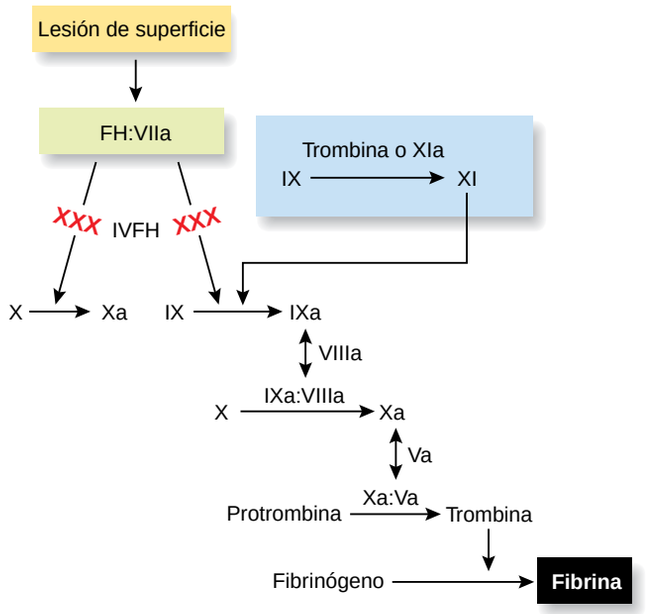



**FIGURA 16-6. Cascada de la coagulación.** Comienza al producirse una lesión endotelial, que libera factor hístico (FH). Este último se combina con factor VII activado (VIIa) para constituir un complejo que activa cantidades bajas de factor X en Xa y IX en IXa. El complejo del factor IXa unido al factor VIIIa activa a su vez el factor X. El complejo del factor Xa y el Va cataliza entonces la conversión de la protrombina en trombina, después de lo cual la fibrina se forma a partir del fibrinógeno. IVFH, inhibidor de la vía del factor hístico.

Además de su papel importante en la coagulación y la agregación plaquetaria, la trombina participa en la producción de moléculas fibrinolíticas y en la regulación de factores de crecimiento y moléculas de adhesión leucocítica. Asimismo, influye en la vía anticoagulante de la proteína C al unirse a la trombomodulina en la superficie de las células endoteliales. El factor V, un cofactor proteico esencial para la coagulación, también cuenta con actividad anticoagulante al desempeñarse como cofactor en el sistema activado de la proteína C, que entonces ejerce una regulación negativa de la actividad del factor VIIIa. La trombina también aumenta la permeabilidad muscular al promover alteraciones en la forma de las células endoteliales e interrumpir sus uniones de adhesión.

## La adhesión y la agregación plaquetarias se producen tras la lesión de un vaso sanguíneo

Normalmente, las plaquetas circulantes no son adherentes entre ellas ni a la pared del vaso. A pesar de esto, la lesión regula de forma positiva la adhesividad plaquetaria, tras lo cual las plaquetas interactúan para formar un trombo plaquetario, es decir, un cúmulo de plaquetas activadas (fig. 16-7). Para este proceso se requieren cambios de la configuración de las plaquetas, que reflejan la reorganización de sus microfilamentos de actina. Varias moléculas tienen capacidad para promover la agregación plaquetaria, incluyendo la trombina, el colágeno, la ADP, la adrenalina, el tromboxano $A_2$, el factor activador de plaquetas y la vasopresina. Los agregados plaquetarios ocluyen los vasos sanguíneos pequeños lesionados e impiden el escape de la sangre.

Una vez que se estimula a las plaquetas para adherirse a la pared del vaso, se libera el contenido de sus gránulos, en parte debido a la contracción del citoesqueleto plaquetario. Estos gránulos favorecen la agregación de otras plaquetas. La adhesión plaquetaria se facilita gracias a la liberación de factor de Von Willebrand subendotelial, que permite la adhesión de la glucoproteína (Gp) IIb, una proteína de membrana plaquetaria, y de fibrinógeno. Las plaquetas activadas también liberan ADP y tromboxano $A_2$, un producto del metabolismo del ácido araquidónico, que recluta plaquetas adicionales para participar en el proceso. El complejo proteico GpIIb-IIIa de la membrana plaquetaria se enlaza al fibrinógeno para constituir este puente entre plaquetas, promover la agregación y estabilizar al trombo naciente. Las plaquetas activadas liberan a su vez factores que desencadenan la coagulación, con lo que se origina un trombo complejo sobre la pared del vaso. La trombina misma estimula la liberación de gránulos plaquetarios adicionales y el reclutamiento subsiguiente de otros trombocitos.

## Las células endoteliales regulan la coagulación y la anticoagulación

Los moduladores de la coagulación que derivan del endotelio se enumeran en la tabla 16-3. Las células endoteliales sintetizan varios factores anticoagulantes. Sintetizan y secretan **$PGI_2$,** que inhibe la agregación plaquetaria. El NO• endotelial inhibe con

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 584 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



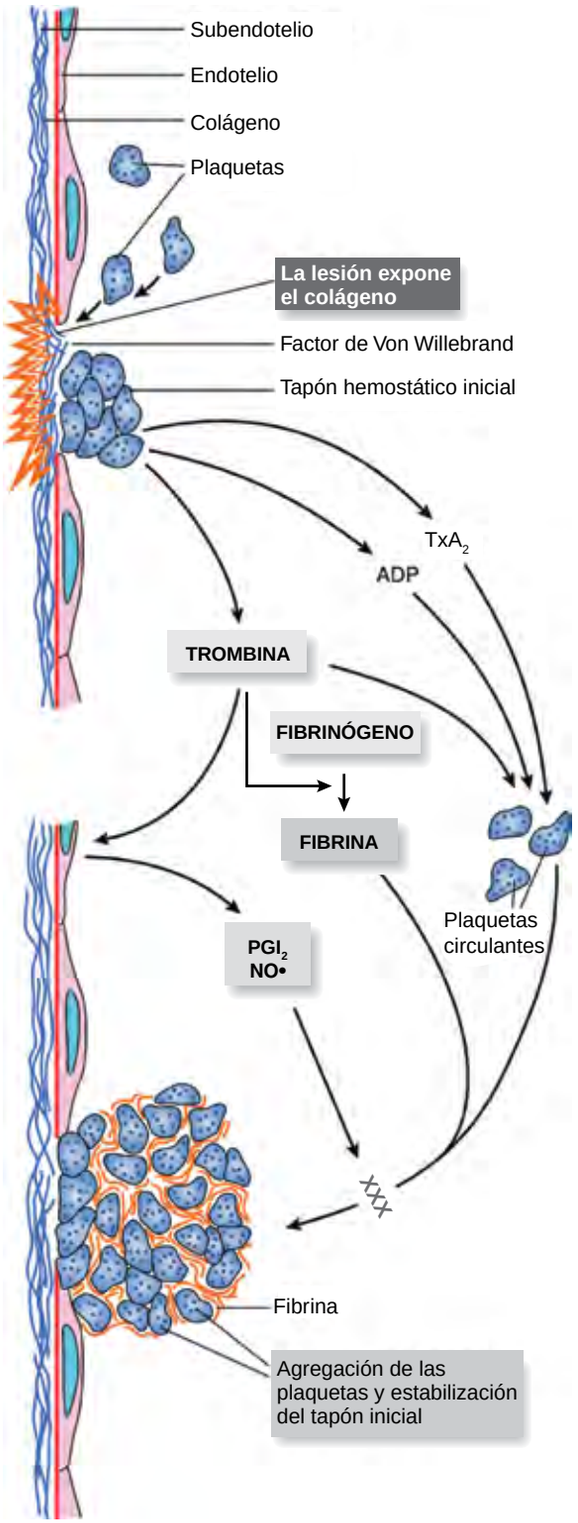



**FIGURA 16-7. Papel de las plaquetas en la trombosis.** Tras una lesión de la pared vascular y la alteración del flujo, las plaquetas se adhieren y luego muestran agregación. Se liberan adenosina difosfato (ADP) y tromboxano $A_2$ ($TxA_2$) y, junto con la trombina que se genera en el lugar, reclutan plaquetas adicionales y hacen que la masa aumente de tamaño. El trombo plaquetario en crecimiento se estabiliza con fibrina. Otros elementos, entre otros los leucocitos y los eritrocitos, también se incorporan al trombo. La liberación de prostaciclina ($PGI_2$) y óxido nítrico (NO•) a partir de las células endoteliales regula el proceso al inhibir la agregación plaquetaria.

**TABLA 16-3**

**REGULACIÓN DE LA COAGULACIÓN EN LA SUPERFICIE ENDOTELIAL**

**Regulación negativa**

1. Inactivadores de la trombina
   a. Antitrombina III
   b. Trombomodulina
2. Vía de la proteína C activada
   a. Síntesis y expresión de la trombomodulina
   b. Síntesis y expresión de la proteína S
   c. Activación de la proteína C mediada por trombomodulina
   d. Inactivación de los factores $V_a$ y $VIII_a$ por efecto del complejo PAC-proteína S
3. Inhibición de la vía del factor hístico
4. Fibrinólisis
   a. Síntesis de activador hístico del plasminógeno, activador urocinasa-plasminógeno e inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno
   b. Conversión de plasminógeno Glu en plasminógeno Lys
   c. Potenciación mediada por PAC
5. Síntesis de metabolitos de ácidos grasos insaturados
   a. Metabolitos de la lipooxigenasa — 13-HODE
   b. Metabolitos de la ciclooxigenasa — $PGI_2$ and $PGE_2$

**Vías procoagulantes**

1. Síntesis y expresión de:
   a. Factor hístico (tromboplastina)
   b. Factor V
   c. Factor activador de plaquetas
2. Unión de factores de coagulación $IX/IX_a$, X (complejo protrombinasa)
3. Regulación negativa de la vía PAC
4. Incremento de la síntesis de inhibidor del activador del plasminógeno
5. Síntesis de 15-HPETE

13-HODE, ácido hidroxioctadecadienoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico; PAC, poliposis adenomatosa colónica; $PGE_2$, prostaglandina $E_2$; $PGI_2$, prostaciclina.

intensidad la agregación y la adhesión plaquetaria a la pared vascular. Las células endoteliales metabolizan el ADP, un promotor potente de la trombogénesis, para convertirlo en metabolitos antitrombógenos. La superficie luminal del endotelio está recubierta con sulfato de heparano, que se une a distintos factores de la coagulación, entre otros la macroglobulina $\beta_2$, una enzima inhibidora de proteasas. El sulfato de heparano del endotelio activa a la antitrombina, que se une a diversos factores de la coagulación (IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa) que se encuentran libres, y no unidos en complejos o al coágulo. Las células endoteliales también pueden lisar algunos coágulos a la vez que se forman, mediante el **sistema plasminógeno-activador del plasminógeno-plasmina.**

Las células endoteliales tienen otras acciones anticoagulantes. Un cofactor de la superficie de la célula endotelial inactiva la trombina al formar un complejo con esta y la antitrombina III (una enzima plasmática inhibidora de proteasas). La trombina activa la proteína C al unirse a su receptor, la **trombomodulina,** en las superficies de las células endoteliales. Tanto la proteína C como la trombomodulina se sintetizan en las células endoteliales. La proteína C activada destruye los factores de coagulación V y VIII. El inhibidor de la vía del factor hístico que se genera durante la coagulación se encuentra unido al endotelio, donde inhibe el complejo factor hístico-VIIa (fig. 16-6). Las células endoteliales sintetizan y secretan el factor hístico y el inhibidor de la vía del factor hístico, al igual que otras células vasculares.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 585 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



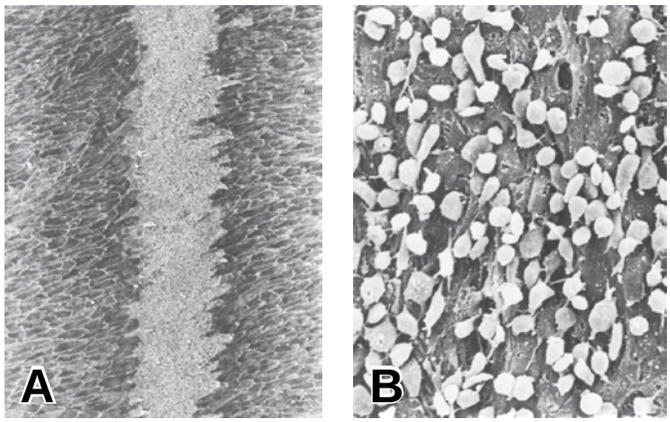



**FIGURA 16-8. Microfotografía electrónica de barrido de la superficie endotelial de la aorta de una rata, 1 h después de eliminar las células endoteliales mediante raspado con un filamento de nailon. A.** Endotelio intacto y porción raspada. **B.** La imagen de alta resolución del área raspada muestra un empedrado de plaquetas intactas que se adhiere al tejido conjuntivo subyacente en el torrente arterial de alta velocidad.

En términos del equilibrio del sistema, el endotelio también tiene una participación estrecha en el inicio y la propagación de la trombosis. El fenómeno que desencadena la mayoría de los episodios de trombosis es la lesión endotelial, que confiere una cualidad protrombótica al endotelio (fig. 16-7). Las células endoteliales sintetizan al factor de Von Willebrand, que favorece la adherencia plaquetaria y activa el factor V de la coagulación. Las células endoteliales también se unen a los factores IX y X, proceso que favorece la coagulación en la superficie endotelial. Por último, los agentes proinflamatorios, entre los que se encuentran las citocinas que liberan los monocitos, activan sustancias procoagulantes en la superficie del endotelio conservado. La interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral inducen a las células endoteliales a presentar su tromboplastina al plasma, que tiene el potencial de activar la vía extrínseca de la coagulación.

***De esta manera, los trombos pueden formarse cuando la función endotelial se modifica, cuando se pierde la continuidad del endotelio o cuando el flujo sanguíneo dentro de un vaso se vuelve anormal, como en el caso de existir turbulencia o estasis.*** La pérdida aislada de células endoteliales o la lesión en un vaso con flujo adecuado provoca la marginación plaquetaria, pero no la trombosis (fig. 16-8).

## Las células endoteliales reparan los defectos en las áreas dañadas

La lesión de denudación más habitual en el endotelio es la disrupción progresiva que genera una placa ateroesclerótica. La lesión por denudación endotelial también se describe en la homocistinuria, la hipoxia y la endotoxemia, así como en el transcurso de procedimientos terapéuticos invasivos como la cosecha y la implantación de la vena safena con fines de injerto para un puente, la angioplastia, la inserción de endoprótesis vasculares y la aterectomía. Las interacciones de un trombo con las células endoteliales subyacentes pueden afectar por añadidura la integridad del endotelio. Tanto la fibrina como la trombina ejercen influencia sobre los citoesqueletos endoteliales y dan origen a cambios de configuración locales que permiten la formación de brechas entre las células, las mismas que afectan a la integridad endotelial.

En esta situación, las células endoteliales pueden extenderse con rapidez y migrar hacia el área denudada para restablecer una barrera resistente a la trombosis (fig. 16-4). A esto sigue la proliferación de las células endoteliales para restaurar la densidad celular normal. Estos mecanismos pueden mostrar disfunción en áreas en las que existe daño persistente a las células endoteliales, lo que podría tener como consecuencia la formación de erosiones, úlceras y fisuras localizadas.

Otro mecanismo hipotético de reparación es la migración de los blastocitos endoteliales (v. apartados anteriores y cap. 3). Se cree que los blastocitos endoteliales proliferan una vez se producen la lesión vascular y la tensión fisiológica. En ese momento se liberan hacia la circulación periférica, por la cual acceden a las paredes vasculares lesionadas, se adhieren a la superficie denudada y se diferencian para restablecer la integridad del endotelio.

## La lisis del coágulo es un mecanismo regulador

***Un trombo puede tener distintos destinos, entre los que se encuentran 1) la lisis; 2) el crecimiento y la propagación; 3) la embolización, y 4) la organización y la recanalización.*** La combinación de plaquetas agregadas y sangre coagulada se desestabiliza a causa de la activación de la plasmina, una enzima fibrinolítica (fig. 16-9). Durante la formación del coágulo, el plasminógeno se encuentra unido a la fibrina y por ende es parte integral de la masa plaquetaria en formación. Las células endoteliales sintetizan activador del plasminógeno, pero dentro de los trombos de mayor tamaño el plasminógeno circulante también es capaz de convertirse en plasmina mediante la acción de ciertos productos de la cascada de la coagulación. El activador del plasminógeno que se encuentra unido a la fibrina activa la plasmina. A su vez, mediante la digestión de las tiras de fibrina en segmentos más pequeños, la plasmina lisa el coágulo y destruye el trombo. Estos fragmentos menores inhiben la formación de trombina y fibrina. La depuración de la fibrina también limita su acumulación en las placas ateroescleróticas, donde tiene capacidad para promover el crecimiento de la placa y atraer las células inflamatorias. Las células endoteliales también sintetizan el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno y a la plasmina la inhibe la antiplasmina $\alpha_2$. De esta manera, un estado fibrinolítico regional refleja el equilibrio entre la activación y la inhibición del plasminógeno y la plasmina.

Los trombos pueden sufrir organización y quedar incorporados a las paredes vasculares. La malla de fibrina se contrae para reducir el tamaño del trombo. Las células de músculo liso de las arterias o los fibroblastos de las venas migran hacia el interior de la red de fibrina con enlaces cruzados del trombo y dan origen a una matriz.

Las enzimas proteolíticas de la matriz y sus inhibidores remodelan el trombo, digieren la fibrina y constituyen una estructura fibrosa con sus propios vasos sanguíneos nuevos, cuya

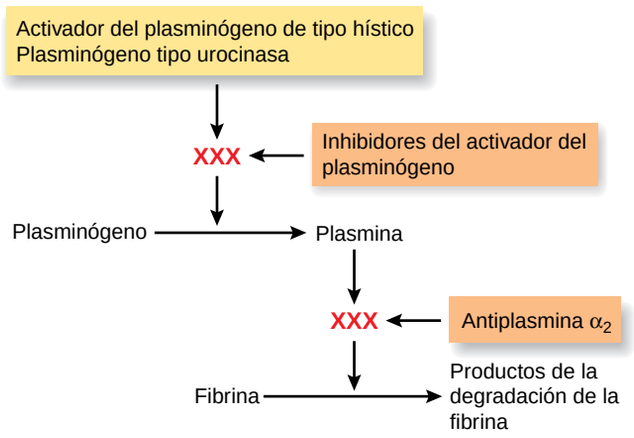



**FIGURA 16-9. Mecanismos de la fibrinólisis.** La plasmina que se forma a partir del plasminógeno lisa la fibrina. La conversión de plasminógeno en plasmina y la actividad de la plasmina misma se inhiben mediante la acción de inhibidores específicos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 586 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



**TABLA 16-4**
**ATEROGÉNESIS**

- La formación y el crecimiento de un ateroma lipídico fibroinflamatorio es un proceso dinámico de evolución lenta con episodios superpuestos agudos
- Algunos factores de riesgo aceleran la evolución
- Su patogenia es multifactorial y, por ende, la importancia relativa de factores genéticos y ambientales específicos puede variar entre los individuos
- Las interacciones entre los componentes celulares y de la matriz en la pared del vaso y los constituyentes del suero, los leucocitos, las plaquetas y las fuerzas fisiológicas regulan la formación del ateroma lipídico fibroinflamatorio

formación es inducida por los factores angiógenos presentes en el trombo. Esta revascularización se denomina **recanalización.** Sin embargo, el flujo sanguíneo a través del trombo canalizado habitualmente es limitado.

## ATEROESCLEROSIS

***La ateroesclerosis se caracteriza por acumulación progresiva de células inflamatorias, inmunitarias y de músculo liso; lípidos y tejido conjuntivo en la íntima de las arterias elásticas y musculares de grande y mediano calibre.*** La lesión ateroesclerótica clásica se describe con más precisión como una placa lipídica fibroinflamatoria **(ateroma).** Estas placas se desarrollan en el transcurso de décadas (tablas 16-4 y 16-5). Su crecimiento adicional genera invasión de la media de la pared arterial y de la luz del vaso sanguíneo, con lo que reduce su diámetro. Las lesiones ateroescleróticas también se denominan placas ateroescleróticas, ateromas, placas fibrosas o lesiones fibroadiposas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** las complicaciones principales de la ateroesclerosis, entre las que se cuentan la cardiopatía isquémica (arteriopatía coronaria), el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la gangrena de las extremidades, generan cada año más de la mitad de los casos de mortalidad en EE.UU., siendo la cardiopatía isquémica la causa principal de muerte. La incidencia de muerte por cardiopatía isquémica en los países occidentales alcanzó su punto máximo al final de la década de 1960, para luego declinar más del 30%. Existen variaciones geográficas y raciales amplias en cuanto a la incidencia de la cardiopatía isquémica.

**TABLA 16-5**
**COMPONENTES IMPORTANTES DEL ATEROMA LIPÍDICO FIBROINFLAMATORIO**

| | | |
|---|---|---|
| Células | – Células endoteliales | Lípidos y lipoproteínas |
| | – Células espumosas | Proteínas séricas |
| | – Células gigantes | Productos de plaquetas y leucocitos |
| | – Linfocitos | Detritos necróticos |
| | – Mastocitos | Microvasos nuevos |
| | – Macrófagos | Cristales de hidroxiapatita |
| Matriz | – Colágeno | Factores de crecimiento |
| | – Elastina | Oxidantes/antioxidantes |
| | – Glucoproteínas | Enzimas proteolíticas |
| | – Proteoglucanos | Factores procoagulantes |

**FISIOPATOLOGÍA:** a lo largo de los años se han propuesto muchas teorías para explicar el origen de las placas ateroescleróticas. Con el conocimiento reciente derivado de las observaciones experimentales y clínicas es posible construir en la actualidad una descripción integral de la patogenia de la ateroesclerosis, con la excepción de que la formación, el crecimiento y la presentación clínica de cada placa varían de un paciente a otro.

### Una teoría unificadora de la aterogénesis

La secuencia de acontecimientos en la aterogénesis (figs. 16-10 a 16-13) podría tener su origen en la vida fetal, con la formación de las masas de células de la íntima, o quizá poco después del nacimiento, cuando comienzan a desarrollarse las estrías lipídicas. Sin embargo, la típica lesión ateroesclerótica, que al inicio es clínicamente insignificante, se forma durante 20 a 30 años. Una excepción se produce en la hipercolesterolemia familiar homocigótica, en la que las lesiones se desarrollan durante la primera década de vida.

La vida de una placa puede dividirse en tres fases: *1)* de inicio y formación; *2)* de adaptación, y *3)* clínica. Las moléculas con actividad biológica regulan distintas funciones celulares dinámicas. La identificación de un solo gen aterógeno «maestro» en la ateroesclerosis es poco probable. En su lugar, es posible que múltiples polimorfismos génicos interactúen con el ambiente y entre ellos.

#### Fase de inicio y formación

1. Las lesiones de la íntima se presentan en un principio en zonas que parecen tener predisposición a la lesión a causa

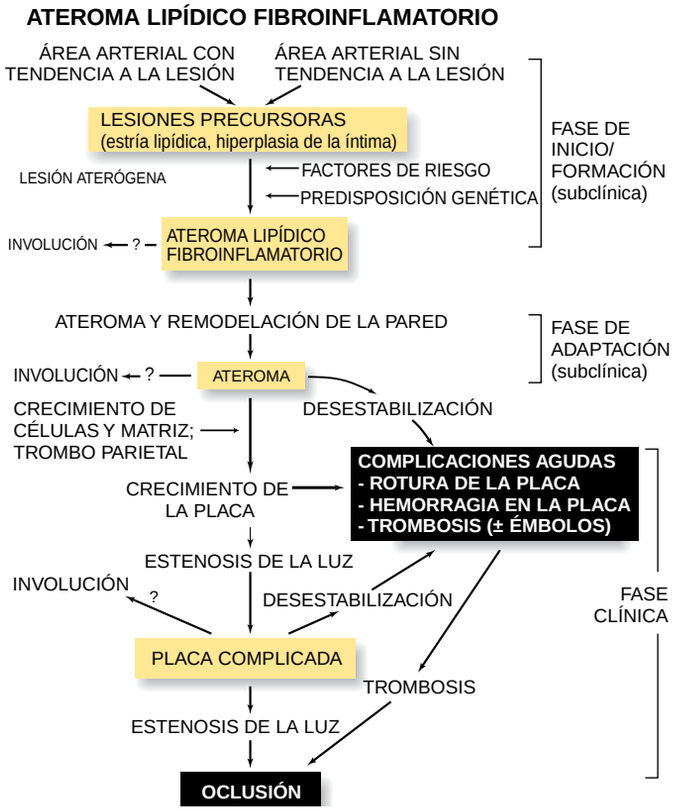



**FIGURA 16-10. Hipótesis unificadora de la patogenia de la ateroesclerosis.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 587 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



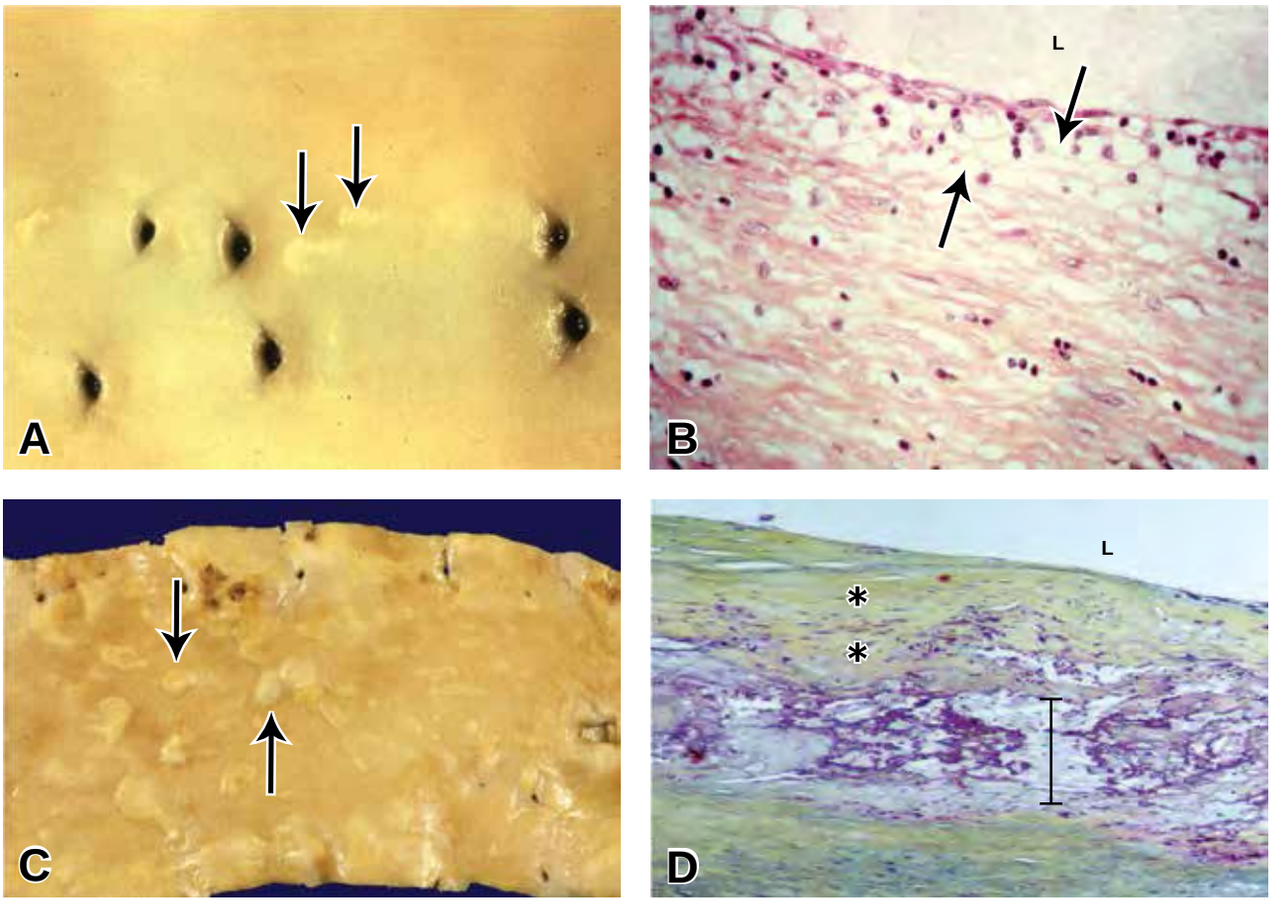



**FIGURA 16-11. Estrías lipídicas y ateroesclerosis. A.** Estría lipídica. Fotografía macroscópica de estrías lipídicas amarillas *(flechas)* en la aorta torácica **B.** Estría lipídica. Características microscópicas de una estría lipídica en una pared arterial, que contiene células espumosas en la íntima *(flechas)*. L, luz. **C.** Placas lipídicas fibroinflamatorias. Placas elevadas localizadas en la aorta torácica. **D.** Placas lipídicas fibroinflamatorias. Cápsula fibrosa *(asterisco)* que separa la luz (L) del núcleo necrótico central *(corchete)*.

de algunas características estructurales (masa de células de la íntima, bifurcaciones y curvaturas arteriales) y disfunción endotelial, que podría ser secundaria a la fuerza de desgarro hemodinámica o ser de tipo constitutivo en relación con la estructura de la pared vascular. Las lesiones ateroescleróticas tienden a formarse en lugares en los que la fuerza de desgarro es baja, aunque fluctúa con rapidez (p. ej., en puntos de ramificación y bifurcación). Las células de músculo liso subendoteliales se acumulan en una masa celular íntima en puntos de ramificación o de otros tipos en ciertos vasos. Esta masa celular predispone a la formación de la placa, particularmente en las arterias coronarias. Las células inflamatorias, incluyendo los macrófagos y las células dendríticas, están presentes en la íntima de estas áreas propensas a la ateroesclerosis.

En los lugares en los que existe tendencia al desarrollo de placa se incrementa en las células endoteliales la expresión de genes proinflamatorios de la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) y de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*). Estas moléculas son importantes para reclutar los monocitos hacia el interior de las paredes vasculares. El reclutamiento de monocitos y macrófagos es uno de los episodios tempranos de la aterogénesis y se encuentra organizado por un proceso de pasos múltiples que incluye la adhesión y la migración transendotelial. La adhesión se encuentra bajo la regulación de moléculas de adhesión de superficie celular, como la selectina P, la selectina E, la VCAM-1, la ICAM-1 y varias quimiocinas. La migración transendotelial implica la participación de la molécula plaquetaria tipo 1 de adhesión a las células endoteliales (PECAM-1, *platelet endothelial cell adhesion molecule-1*).

La distribución de las lesiones ateroescleróticas en los vasos grandes y las diferencias en cuanto a su ubicación y frecuencia en distintos lechos vasculares incita a creer que existe participación de los factores hemodinámicos en el proceso. El hecho de que la hipertensión incremente la gravedad de las lesiones ateroescleróticas confiere respaldo adicional al papel de los factores hemodinámicos en la ateroesclerosis. Las fuerzas hemodinámicas provocan patrones únicos de expresión génica, que en las células endoteliales incluyen varios factores que parecen promover la ateroesclerosis, como el factor tipo 2 de crecimiento de fibroblastos, el factor hístico, el activador del plasminógeno, la endotelina y la PECAM. A pesar de esto, la fuerza de desgarro también provoca la expresión génica de sustancias que pudieran tener un efecto antiaterógeno, como NOS y el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno. En personas con aumento del riesgo de ateroesclerosis, las lesiones también se desarrollan en zonas sin predisposición a la enfermedad.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 588 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



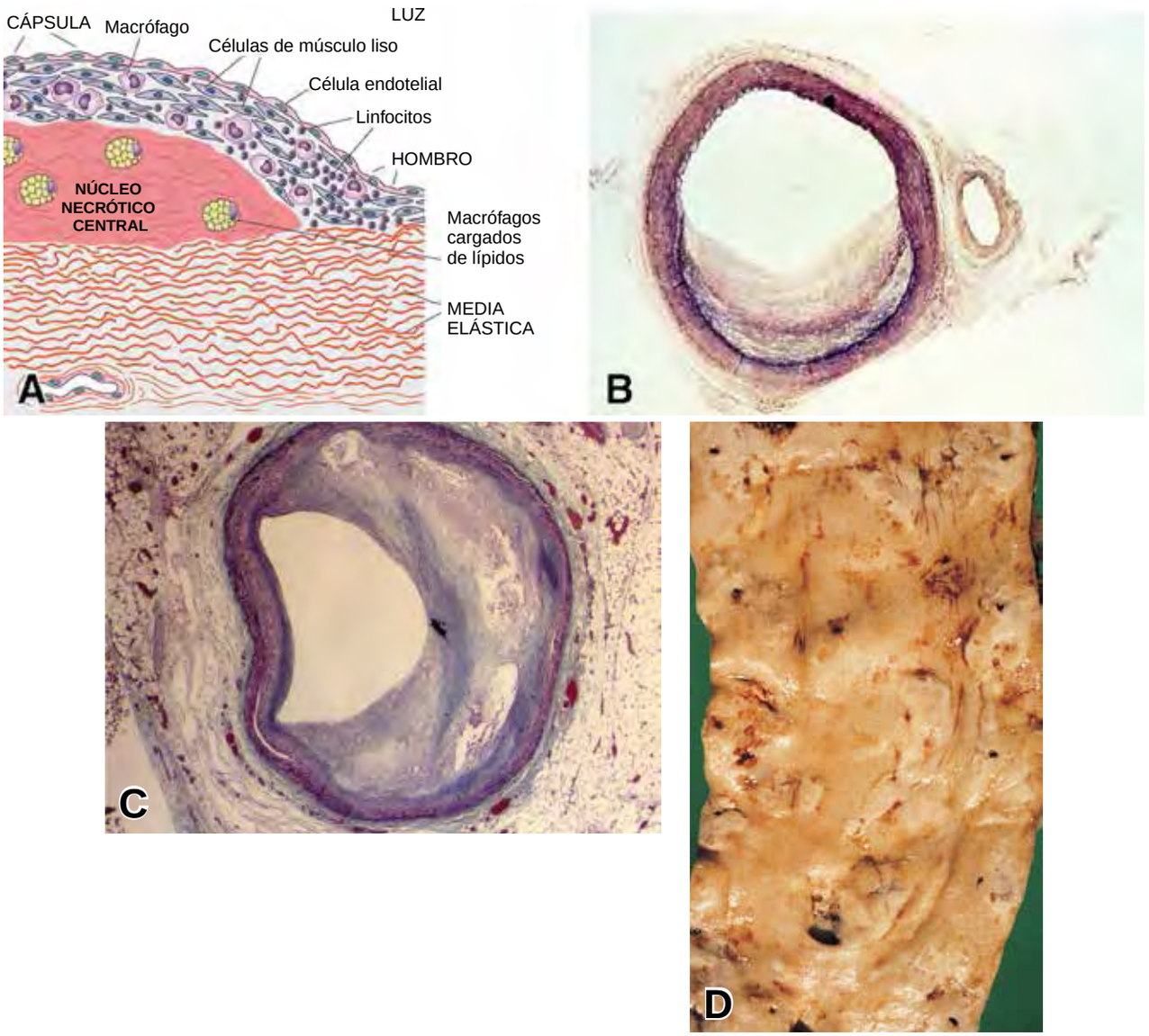



**FIGURA 16-12. Placa fibrolipídica de la ateroesclerosis. A.** En esta placa fibrosa con desarrollo completo, el núcleo contiene macrófagos cargados con lípidos y detritos necróticos de células de músculo liso. La cápsula «fibrosa» se compone en gran medida de células de músculo liso, que sintetizan colágeno, cantidades escasas de elastina y glucosaminoglucanos. También se muestran los macrófagos y los linfocitos infiltrantes. Obsérvese que el endotelio que se ubica sobre la superficie de la cápsula fibrosa se encuentra conservado con frecuencia. **B.** Fase de adaptación, en que se aprecia la dilatación de la placa ateroesclerótica y la pared del vaso para mantener el área normal de la luz. La pared normal de la arteria se ubica en la parte superior. **C.** Arteria coronaria estenótica con una placa ateroesclerótica. **D.** La aorta muestra placas pardas pequeñas y elevadas. También resultan evidentes las ulceraciones focales de las placas.

2. La acumulación de lípidos depende de la afectación de la integridad de la barrera endotelial debido a la pérdida de células y su disfunción, o cualquiera de ellas. Esta lesión puede deberse a hipercolesterolemia, flujo laminar anormal, especies reactivas de oxígeno, inflamación inducida por citocinas, productos finales de la glucosilación avanzada en la diabetes e hiperhomocisteinemia. La hipertensión también promueve la disfunción endotelial. El estrés oxidativo en las células endoteliales y los macrófagos conduce al daño y a la disfunción celular. Las LDL transportan a los lípidos hacia la íntima. Puesto que la LDL oxidada activa las moléculas de adhesión celular, los macrófagos pueden adherirse a las células endoteliales activadas y tener migración transendotelial para alcanzar la íntima, al tiempo que llevan con ellos a los lípidos. Algunos de estos macrófagos «espumosos» sufren necrosis y liberan lípidos. Las modificaciones en cuanto al tipo de proteoglucanos de la matriz que sintetizan las células de músculo liso en la íntima también convierten estos sitios en puntos para la acumulación de lípidos, al unirse a esas moléculas y atraparlas dentro de la íntima. ***La disminución de la salida de lípidos de la pared arterial también promueve la acumulación de estas moléculas.***
3. Los macrófagos mononucleares, además de desempeñar un papel central en la aterogénesis al participar en la acumulación de lípidos, liberan también factores de crecimiento que estimulan la acumulación adicional de células de músculo liso. Las **lipoproteínas oxidadas** causan daño hístico



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 589 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



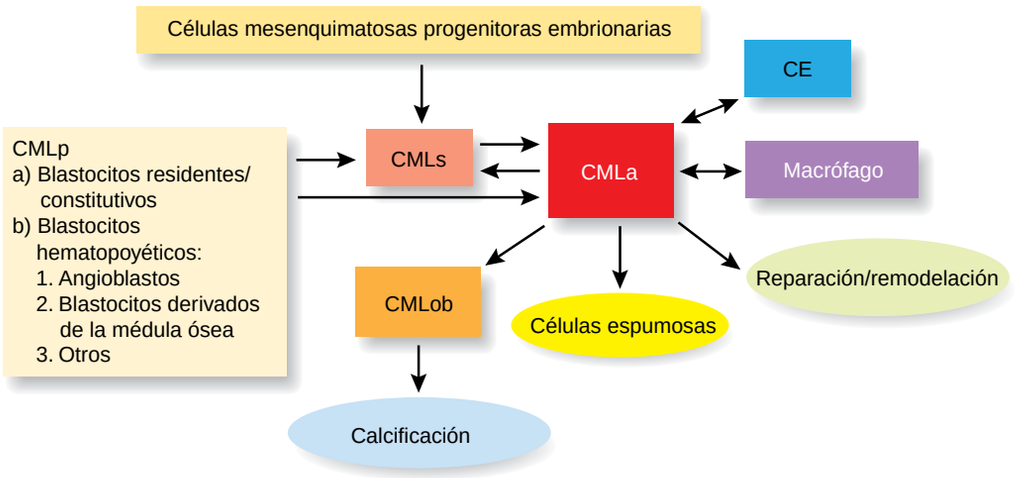



**FIGURA 16-13. Papeles hipotéticos de las células de músculo liso (CML) en la patogenia de la ateroesclerosis.** En la pared normal de la arteria, las CML se mantienen silentes (CMLs) y su origen embrionario lo constituyen las células progenitoras del mesénquima y las células de la cresta neural. Las CML se activan (CMLa) por medio de lípidos y distintas citocinas, quimiocinas y otros mediadores que secretan los macrófagos y las células endoteliales por vías paracrinas en la lesión, y tienen como función la reparación y la remodelación de la lesión. Las CMLa migran, proliferan y secretan una matriz extracelular prominente, mientras que las CMLs muestran un fenotipo diferenciado y contráctil. Las CMLa pueden acumular lípidos y convertirse en células espumosas en las lesiones. Las CMLa también pueden sufrir un cambio de fenotipo y desempeñar funciones osteoblásticas (CMLob), que promueven la calcificación en la lesión ateroesclerótica. Las CML progenitoras (CMLp), como los blastocitos residentes, los blastocitos hematopoyéticos derivados de la médula ósea, los blastocitos endoteliales y los blastocitos mesenquimatosos derivados de la médula ósea pueden restituir las CML en la vasculatura, en particular durante una respuesta a la lesión. Las CMLa interactúan con las células endoteliales (CE) y los macrófagos de manera directa o indirecta, para regular el crecimiento de la placa ateroesclerótica.

y reclutan macrófagos. También promueve la liberación de quimiocinas a nivel endotelial y en las células de músculo liso que regulan el reclutamiento de las células inmunitarias en la placa. La vía del factor nuclear-κB (NFκB) es un sistema de transducción de señal intracelular que está activo en varias etapas del crecimiento y la progresión de la placa. Activa el reclutamiento de leucocitos mediante células endoteliales, la expresión de citocinas y la remodelación de la matriz extracelular. Los monocitos y los macrófagos sintetizan el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1), el interferón α (IFN-α) y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), cada uno de los cuales puede estimular o inhibir el crecimiento de las células de músculo liso o endoteliales. Por ejemplo, el IFN y el TGF limitan la proliferación de las células y podrían explicar la incapacidad de las células endoteliales para mantenerse en continuidad sobre una lesión. Alternativamente, podrían inhibir los péptidos estimuladores del crecimiento. La IL-1 y el TNF estimulan las células endoteliales para sintetizar el factor activador de plaquetas, factor hístico e inhibidor del activador del plasminógeno. De esta manera, la combinación de macrófagos y células endoteliales puede transformar la superficie vascular anticoagulante normal en una con cualidades procoagulantes.

4. Al tiempo que la lesión avanza, pueden formarse trombos parietales sobre la superficie dañada de la íntima. Esto estimula la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas, lo que acelera la proliferación de células de músculo liso y la secreción de componentes de la matriz. El trombo puede crecer, lisarse u organizarse e incorporarse a la placa.
5. Las regiones más profundas de la íntima engrosada reciben una nutrición deficiente debido a la limitación que deriva de la distancia a la cual es posible la difusión de los nutrientes. Este tejido sufre necrosis isquémica, que se intensifica por la actividad de las enzimas proteolíticas que liberan los macrófagos (p. ej., catepsinas) y el daño hístico que causan la LDL oxidada, las especies reactivas de oxígeno y otros agentes. De este modo, se forma el núcleo necrótico central. Junto a los factores angiogénicos específicos de plaquetas y macrófagos, el núcleo necrótico inicia la angiogenia, con la formación de nueva *vasa vasorum* en la placa.
6. Se forma la placa lipídica fibroinflamatoria, con un núcleo necrótico central y una cápsula fibrosa, que separa el núcleo de la sangre que circula por la luz. El centro contiene residuos hísticos, células apoptóticas, células espumosas necróticas, cristales de colesterol y calcificación focal. Los pozos de colesterol promueven aún más inflamación. Las células inflamatorias e inmunitarias se infiltran y se entremezclan con las células de músculo liso, los lípidos depositados y la matriz con organización variable. El TGF-β, un regulador clave para el depósito de matriz extracelular, induce la síntesis de distintos tipos de colágeno, fibronectina y proteoglucanos. También favorece la expresión de los inhibidores de las enzimas proteolíticas que promueven la degradación de la matriz. El TGF-β también cuenta con propiedades antiinflamatorias y se ha señalado que promueve el crecimiento de las células de músculo liso. Puesto que sus efectos varían según el ambiente, el TGF-β puede tener efecto aterógeno o antiaterógeno.
7. El sistema inmunitario participa en la aterogénesis. La expresión del antígeno leucocítico humano (HLA) DR en las células endoteliales y de músculo liso de las placas implica que estos elementos podrían haber sufrido activación inmunitaria, quizá en respuesta al IFN que liberan los linfocitos T activados dentro de la placa. En esta situación, la presencia de linfocitos T representa una respuesta autoinmunitaria (p. ej., contra la LDL oxidada). Las células dendríticas y los linfocitos T también aumentan dentro de la placa.

### Fase de adaptación

Al tiempo que la placa protruye hacia la luz (p. ej., en las arterias coronarias), la pared de la arteria se remodela para

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 590 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



conservar el área de corte luminal. Cuando una placa ocupa alrededor de la mitad de la luz, este tipo de remodelación pierde capacidad de compensación y la luz arterial se reduce **(estenosis).** La fuerza de desgarro hemodinámica, un regulador importante de la remodelación de la pared vascular, actúa por medio de las propiedades de transducción mecánica de las células endoteliales. Estas incluyen el citoesqueleto celular, los canales iónicos en la membrana celular y la cubierta celular. El recambio, la proliferación y la apoptosis de las células de músculo liso, así como la síntesis y la degradación de la matriz, modulan la remodelación del vaso y la placa ateroesclerótica. Las metaloproteinasas (MMP) de la matriz y sus inhibidores hísticos son importantes en este proceso (v. cap. 3). Así como la remodelación del vaso conserva su permeabilidad, permite que una placa mantenga un «silencio clínico». Incluso una placa pequeña en esta fase puede romperse, con consecuencias extremadamente graves, como se señala a continuación.

### Fase clínica

1. Al tiempo que una placa ocupa la luz, una hemorragia dentro de su estructura puede incrementar su tamaño sin causarle rotura. Esta hemorragia se presenta cuando se forman vasos frágiles nuevos dentro de la placa, que pueden romperse. Los macrófagos retiran el material hemorrágico. La sangre circulante puede debilitar la placa, en cuyo caso la placa aumenta, la hemorragia y la trombosis se combinan para obstruir el vaso.
2. Se presentan complicaciones en la placa, entre otras ulceración de la superficie, formación de fisuras, calcificación y formación de aneurismas. Los mastocitos activados en los puntos de erosión pueden liberar mediadores proinflamatorios y citocinas. El crecimiento persistente de la lesión desencadena estenosis grave u oclusión de la luz. La rotura de la placa, que afecta a su cápsula fibrosa, así como la trombosis y la oclusión subsiguientes, pueden precipitar episodios extremadamente graves en estas lesiones en fase avanzada (p. ej., infarto agudo de miocardio). Sin embargo, estudios angiográficos recientes sugieren que incluso las placas que producen una estenosis menor del 50 % pueden presentar rotura súbita. Existen varias condiciones que parecen favorecer la rotura, como se señala en la figura 16-10. Estas incluyen las fuerzas de cizallamiento hemodinámicas, la formación de fisuras, una cubierta fibrosa fina, un número reducido de células de músculo liso, el aumento de la actividad de la MMP de la matriz, la inflamación, la acumulación de células espumosas y la calcificación nodular focal.

La figura 16-10 muestra cómo estos mecanismos hipotéticos podrían operar en la aterogénesis.

## Lesión inicial de la ateroesclerosis

**PATOLOGÍA:** se han identificado dos lesiones específicas como precursoras de las placas ateroescleróticas.

*ESTRÍA LIPÍDICA:* las estrías lipídicas son lesiones planas o un tanto elevadas que se ubican en la íntima y en las que se acumulan lípidos intracelulares y extracelulares. Se observan tanto en niños pequeños como en adultos. Se acumulan células llenas de gotas lipídicas («células espumosas»; fig. 16-11). La mayoría de los lípidos se ubican dentro de los macrófagos, aunque las células de músculo liso también los albergan.

En niños que mueren accidentalmente, es posible identificar estrías lipídicas importantes en muchas regiones del árbol arterial, pero no reflejan la distribución de las lesiones ateroescleróticas en adultos. Las estrías grasas son habituales en la aorta torácica en los niños, pero la ateroesclerosis en el adulto es mucho más prominente en la aorta abdominal. Independientemente de esto, muchos consideran que la infiltración grasa es una lesión precursora de la ateroesclerosis y que otros factores controlan la transición de una estría lipídica en una placa ateroesclerótica con relevancia clínica.

*MASA DE CÉLULAS DE LA ÍNTIMA:* la masa de células en la íntima es otra lesión candidata a figurar como precursora de la ateroesclerosis. Las masas de células de la íntima son áreas blancas y engrosadas que se ubican en puntos de ramificación en el árbol arterial. Desde la perspectiva microscópica, contienen células de músculo liso y tejido conjuntivo, pero no lípidos. La ubicación de estas lesiones, también conocidas como «cojinetes», en los puntos de ramificación arterial guarda correlación con la ubicación posterior de las lesiones ateroescleróticas.

*LESIÓN CARACTERÍSTICA DE LA ATEROESCLEROSIS:* la lesión característica de la ateroesclerosis es la placa lipídica fibroinflamatoria. Las placas simples son lesiones localizadas, elevadas, de color amarillo claro y superficie lisa, con forma irregular pero bordes bien definidos. Las placas fibroadiposas (fig. 16-12) representan lesiones más avanzadas y tienden a ser ovaladas, con un diámetro de hasta 12 cm. En los vasos más pequeños, como en las arterias coronarias o las cerebrales es frecuente que la placa sea excéntrica; esto es, que sólo ocupe una parte de la circunferencia de la luz. En fases posteriores, la fusión de placas en las arterias musculares puede dar origen a lesiones mayores, que ocupan varios centímetros cuadrados.

Las placas ateroescleróticas se encuentran en un principio cubiertas por endotelio y tienden a incluir la íntima y una porción muy limitada de la región superior de la media (fig. 16-12 B). El área que está entre la luz y el núcleo necrótico —la **cápsula fibrosa**— contiene células de músculo liso, macrófagos, linfocitos, células cargadas de lípidos (células espumosas) y componentes del tejido conjuntivo. El núcleo central contiene residuos necróticos. Podrían existir cristales de colesterol y células gigantes de cuerpo extraño dentro del tejido fibroso y las áreas necróticas. Las células espumosas corresponden tanto a macrófagos como a células de músculo liso que han retenido lípidos. Existen células inflamatorias e inmunitarias numerosas, en particular linfocitos T, dentro de la placa.

La neovascularización es un elemento que contribuye de forma relevante al crecimiento de la placa y a su complicación subsiguiente (fig. 16-13). Se postula que los vasos crecen hacia el interior a partir de los vasos vasculares. Son raras en las arterias coronarias sanas pero frecuentes en las placas ateroescleróticas.

*PLACAS ATEROESCLERÓTICAS COMPLICADAS:* una **placa complicada** puede derivar de varias situaciones: erosión, ulceración o formación de fisuras en la superficie de la lesión, hemorragia dentro de la placa, trombosis parietal, calcificación y formación de aneurisma (figs. 16-12 C y D, 16-14 y 16-15). La transformación de una placa ateroesclerótica fibroadiposa simple en una lesión complicada puede tener lugar durante la tercera década de vida, aunque la mayor parte de los individuos afectados tiene 50 o 60 años de edad.

Las interacciones celulares propias de la progresión de las lesiones ateroescleróticas se resumen en la figura 16-16.

- La **calcificación** que involucra la diferenciación osteocondrítica se produce en áreas de necrosis y en otras partes de la placa. Los lípidos oxidados y las citocinas inflamatorias promueven la calcificación vascular. Se cree que la calcificación en la arteria depende del depósito y la resolución de minerales, procesos que se encuentran regulados por células similares a osteoblastos y osteoclastos, dentro de la pared vascular. Estas células se consideran precursores extraños en la pared arterial, que tal vez deriven de células del tipo de las de músculo liso que sufren transformación fenotípica, o que quizá correspondan a blastocitos o células precursoras circulantes que provienen de la médula ósea. Varios factores de transcripción (incluyendo Msx2, Runx2, Osterix y Sox9)



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 591 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



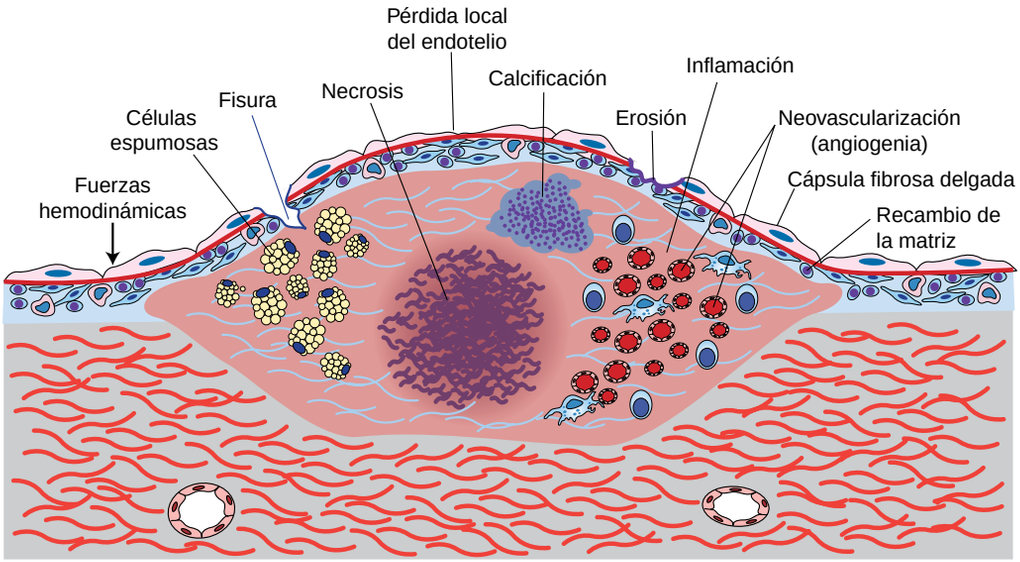



**FIGURA 16-14. Lesiones ateroescleróticas complicadas.** La superficie muestra denudación endotelial, erosión y formación de fisura. La placa indica una capa delgada fibrosa, núcleo necrótico central, inflamación, lípidos, calcificación y neurovascularización.

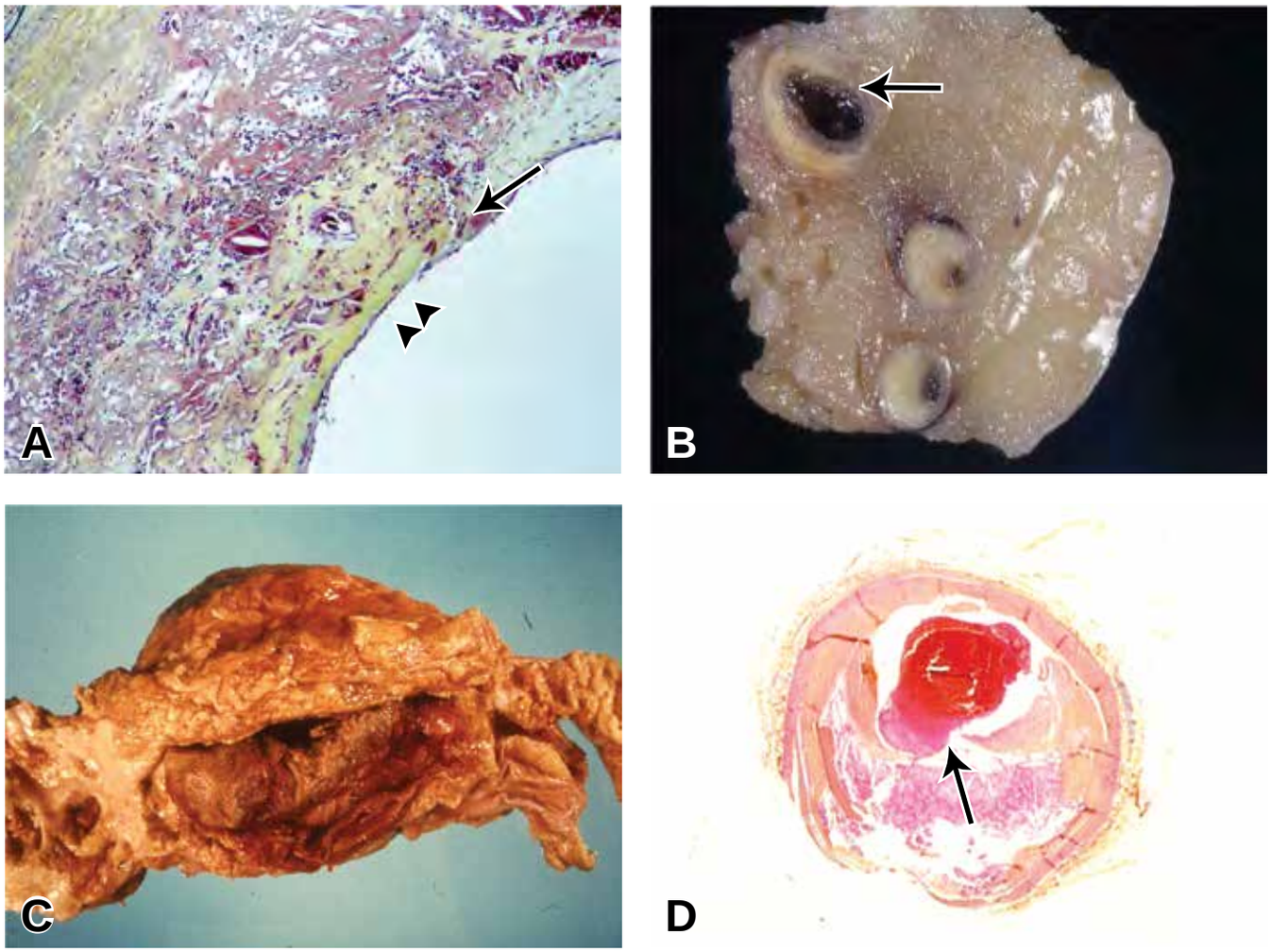



**FIGURA 16-15. Complicaciones de la ateroesclerosis. A. Placa lipídica fibroinflamatoria.** Características microscópicas de la erosión de la placa *(puntas de flecha)* y formación de una fisura *(flecha)*. **B. Placa lipídica fibroinflamatoria** con trombosis luminal oclusiva *(flecha)*. **C. Aneurisma aórtico abdominal con trombo. D.** Rotura de la cápsula fibrosa y trombosis luminal oclusiva *(flecha)* en una arteria coronaria ateroesclerótica.

promueven el desarrollo de células osteoblásticas. La calcificación también puede reflejar cambios en las propiedades fisicoquímicas de la pared vascular enferma que causan la formación de cristales de hidroxiapatita.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 592 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



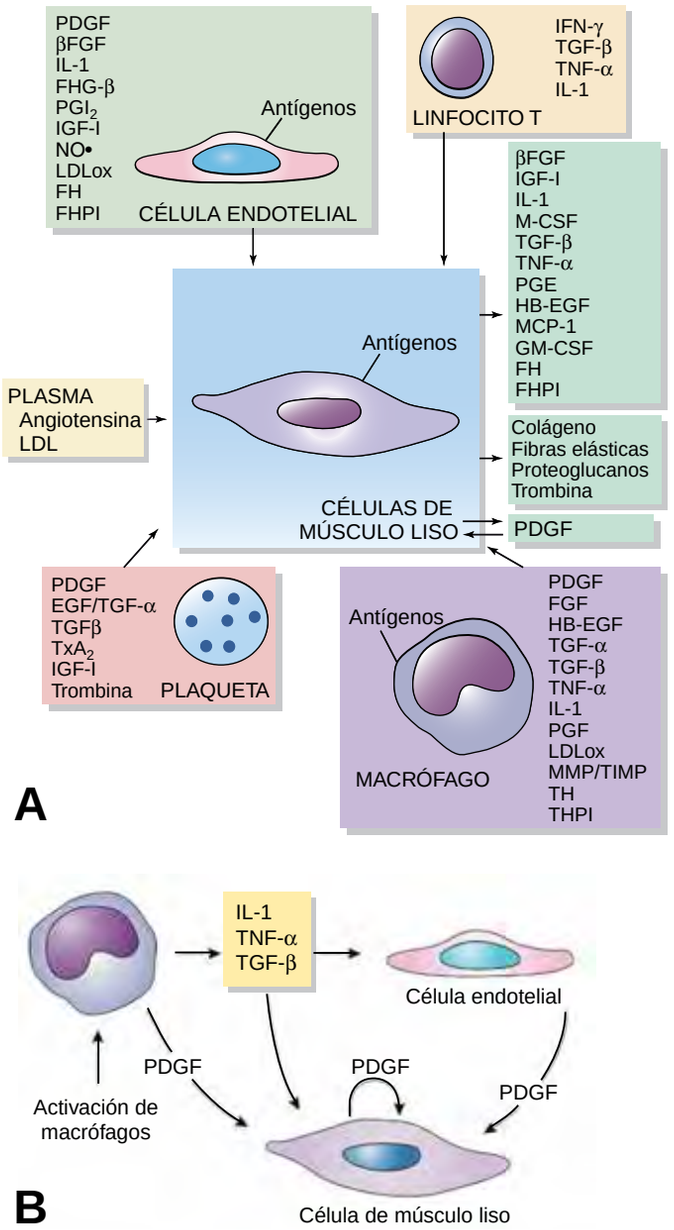



**FIGURA 16-16. Interacciones celulares en la evolución de la placa ateroesclerótica. A.** Endotelio, plaquetas, macrófagos, linfocitos T y células de músculo liso sintetizan una serie de citocinas, factores de crecimiento y otras sustancias. El esquema que se ilustra aquí enfatiza su actividad sobre las células de músculo liso. **B.** Interacciones celulares que favorecen la proliferación de las células de músculo liso. EGF, factor de crecimiento endotelial; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FH, factor hístico; HB-EGF, factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina; IFN, interferón; IGF-I, factor de crecimiento insulinoide I; IL, interleucina; MCP-1, proteína tipo 1 para quimiotaxia de monocitos; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; MMP, metaloproteinasas de la matriz; NO•, óxido nítrico; LDLox, lipoproteínas de baja densidad oxidada; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGE, prostaglandina E; $PGI_2$, prostaciclina; TGF, factor de crecimiento tumoral; TNF, factor de necrosis tumoral; TIMP, inhibidor de las MMP; $TxA_2$, tromboxano $A_2$.

- La **trombosis parietal** deriva del flujo sanguíneo anómalo en torno a la placa, en el punto en que protruye hacia la luz y genera turbulencia, disminución del flujo luminal o estasis. La alteración del flujo también daña el recubrimiento endotelial, que podría desarrollar disfunción o denudación local, en cuyo caso ya no presenta la superficie resistente a los trombos. Es habitual que los trombos se generen en puntos de erosión y formación de fisuras en la superficie de la cápsula fibrosa. Los trombos parietales en la región proximal de una arteria coronaria pueden embolizar hacia puntos distales del vaso.
- El **ateroma vulnerable** muestra alteraciones estructurales y funcionales que predisponen a la desestabilización de la placa.
- La **desestabilización del ateroma** a menudo provoca síndromes coronarios agudos. Puede producirse en cualquier momento en el que se rompa el equilibrio dinámico de los procesos biológicos y físicos opuestos, y conducir a la trombosis parietal, la rotura de la cápsula fibrosa o la hemorragia en la placa. Algunas roturas son silentes clínicamente y pueden curarse. En una placa con rotura, el material necrótico que entra en contacto con la sangre contiene factor hístico y tiene gran capacidad trombógena. El epitelio adyacente muestra concentraciones reducidas del inhibidor de la vía del factor hístico, así como una actividad antiplaquetaria y fibrinolítica menor, que favorece a la coagulación. La presencia de marcadores circulantes de inflamación sugiere que también participan en el proceso los mediadores inflamatorios procoagulantes.

Una vez que se presenta la **rotura de la placa,** el material trombógeno expuesto favorece la formación de un coágulo en la luz, lo que origina un trombo oclusivo. La hemorragia de la placa secundaria a la rotura de vasos delgados neoformados dentro de ella puede causar o no la rotura subsiguiente de la cápsula fibrosa. En el último caso la hemorragia puede expandir la placa y de esa manera reducir aún más la luz. La hemorragia dentro de la placa se reabsorbe al transcurrir el tiempo y deja como testigos los macrófagos residuales cargados de hemosiderina.

La mayoría de las placas que se rompen generan una estenosis luminal menor del 50%, y en más del 95% de los casos la estenosis es inferior al 70%. Es frecuente que la rotura de la placa se produzca en el hombro de la misma, lo que sugiere que la fuerza de desgarro hemodinámica debilita y rompe la cápsula fibrosa. Si no se repara, la pérdida endotelial conduce a la erosión de la placa, lo que debilita la cápsula fibrosa y expone a la placa a los constituyentes de la sangre. La rotura de la placa se relaciona con: *1)* áreas de inflamación; *2)* un gran tamaño del núcleo lipídico; *3)* una cápsula fibrosa delgada; *4)* disminución del número de células de músculo liso mediante apoptosis; *5)* desequilibrio entre enzimas proteolíticas y sus inhibidores en la cápsula fibrosa; *6)* calcificación de la placa, y *7)* hemorragia dentro de la placa, que conduce a la rotura de la cápsula fibrosa de dentro hacia fuera.

Varios marcadores circulantes se relacionan con el número de placas existentes, entre los que se encuentran la proteína C reactiva, el fibrinógeno, la VCAM soluble, la IL-1, la IL-6 y el TNF.

## Complicaciones de la ateroesclerosis

Las complicaciones de la ateroesclerosis dependen de la ubicación y el calibre del vaso afectado (fig. 16-17), así como del tiempo de evolución del proceso.

- **Oclusión aguda:** la trombosis en una placa ateroesclerótica puede ocluir de forma súbita la luz de una arteria muscular (fig. 16-18). El resultado es la necrosis isquémica (infarto) del tejido irrigado por ese vaso, cuya manifestación clínica puede ser un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o la gangrena del intestino o las extremidades inferiores. Algunos trombos oclusivos pueden disolverse mediante la administración de enzimas que inducen la actividad fibrinolítica del plasma, como la estreptocinasa y el activador hístico del plasminógeno.
- **Reducción crónica de la luz vascular:** al tiempo que la placa ateroesclerótica crece, puede ocupar la luz vascular y limitar progresivamente el flujo sanguíneo hacia el tejido que irriga



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 593 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



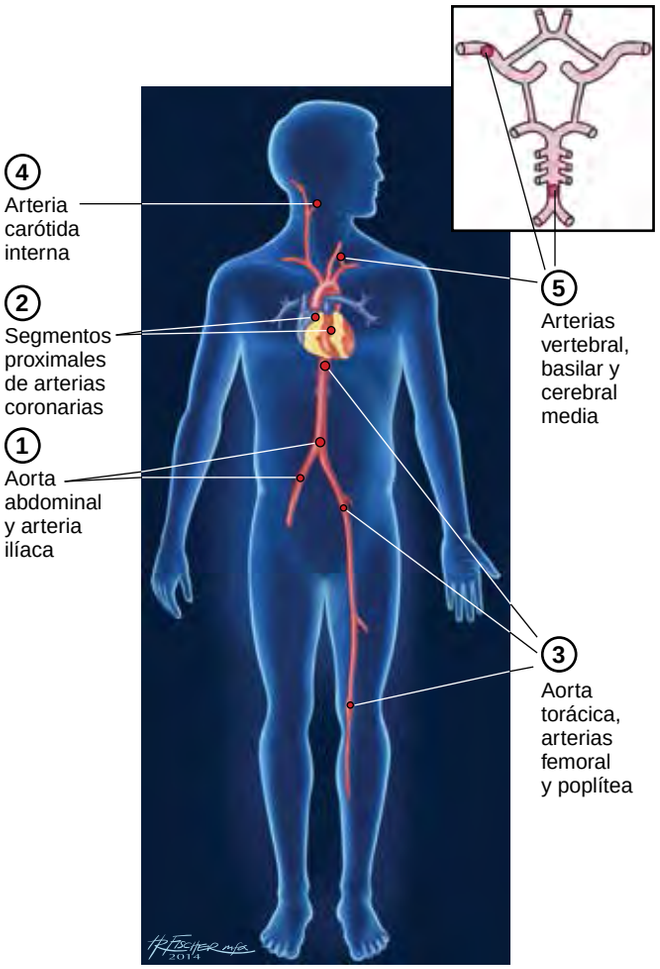



**FIGURA 16-17. Localización de las lesiones graves de ateroesclerosis en orden de frecuencia.**

la arteria. La isquemia crónica del tejido afectado provoca la atrofia del órgano, por ejemplo: *1)* una estenosis unilateral de la arteria renal que genera atrofia renal; *2)* la ateroesclerosis de la arteria mesentérica, que desencadena estenosis intestinal, o *3)* la atrofia isquémica cutánea que se presenta en un paciente diabético con vasculopatía periférica grave.

- **Formación de aneurisma:** las lesiones ateroescleróticas complicadas pueden extenderse hasta la íntima media de las arterias elásticas y debilitar sus paredes, de manera que permiten el desarrollo de un aneurisma, que característicamente afecta a la aorta abdominal. La disminución de elastina promueve el adelgazamiento y la dilatación de la pared, mientras que las MMP de la matriz secretadas por las células del músculo liso y los macrófagos destruyen el colágeno. Es frecuente que dichos aneurismas contengan trombos, que pueden embolizar. La rotura súbita de estos aneurismas puede precipitar un accidente vascular extremadamente grave.
- **Embolia:** un trombo que se forma sobre una placa ateroesclerótica puede desprenderse y alojarse en un vaso distante. De este modo, un émbolo que deriva de un trombo formado en un aneurisma aórtico abdominal puede producir oclusión aguda de la arteria poplítea, con gangrena subsiguiente de la pierna. La ulceración de una placa ateroesclerótica también puede permitir el desprendimiento de residuos ateromatosos y dar origen a los llamados «émbolos de cristales de colesterol», que se aprecian como espacios con forma de aguja en los tejidos afectados (fig. 16-19), más frecuentes en el riñón.

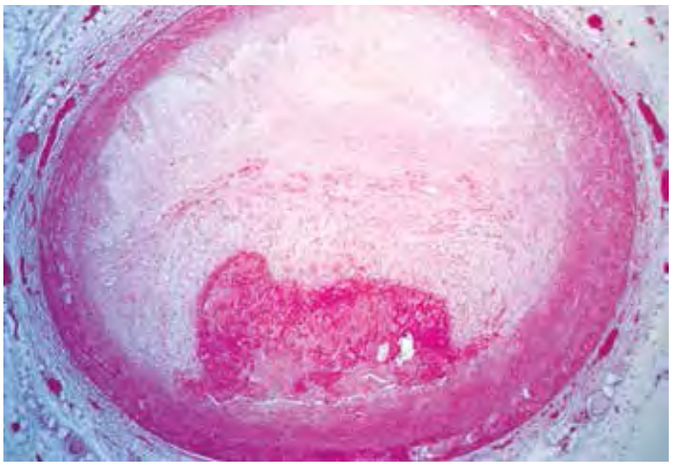


**FIGURA 16-18. Trombosis en arteria coronaria.** Corte microscópico de una arteria coronaria que revela ateroesclerosis grave y un trombo reciente dentro de la luz reducida.

## Reestenosis

La angioplastia coronaria transluminal percutánea es una modalidad terapéutica importante para la vasculopatía ateroesclerótica estenótica, en especial la que afecta a las arterias coronarias del epicardio. Con un procedimiento que se realiza a través de un catéter, las arterias coronarias se revascularizan mediante la insuflación del balón del dispositivo, que busca dilatar la porción estenótica de la arteria. Sin embargo, el balón causa daño endotelial y desgarra la placa y la media. En el 30-40% de los casos en los que se logra una dilatación satisfactoria de la luz vascular, se produce reestenosis en el transcurso de 3 a 6 meses.

La hiperplasia de la íntima que deriva de la proliferación de células de músculo liso y el depósito de matriz extracelular, ya sea por la presencia o no de un trombo parietal organizado en la superficie luminal, provoca la reestenosis. Además, la remodelación de la pared vascular que causa en parte el traumatismo directo y la afectación de la adventicia, también desencadena el estrechamiento de la luz debido a la contracción de la pared arterial.

La reestenosis es menos frecuente cuando se coloca una endoprótesis vascular, un implemento tubular se coloca a través de un catéter para mantener abierta la arteria ateroesclerótica. En un principio, se utilizaban endoprótesis vasculares de

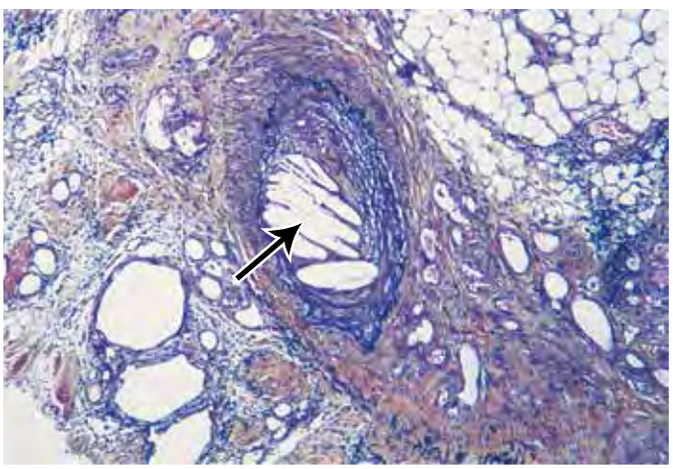


**FIGURA 16-19. Émbolo de cristal de colesterol.** Anomalías con forma de aguja *(flecha)* dentro de un émbolo ateroesclerótico que ocluye una arteria pequeña.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 594 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



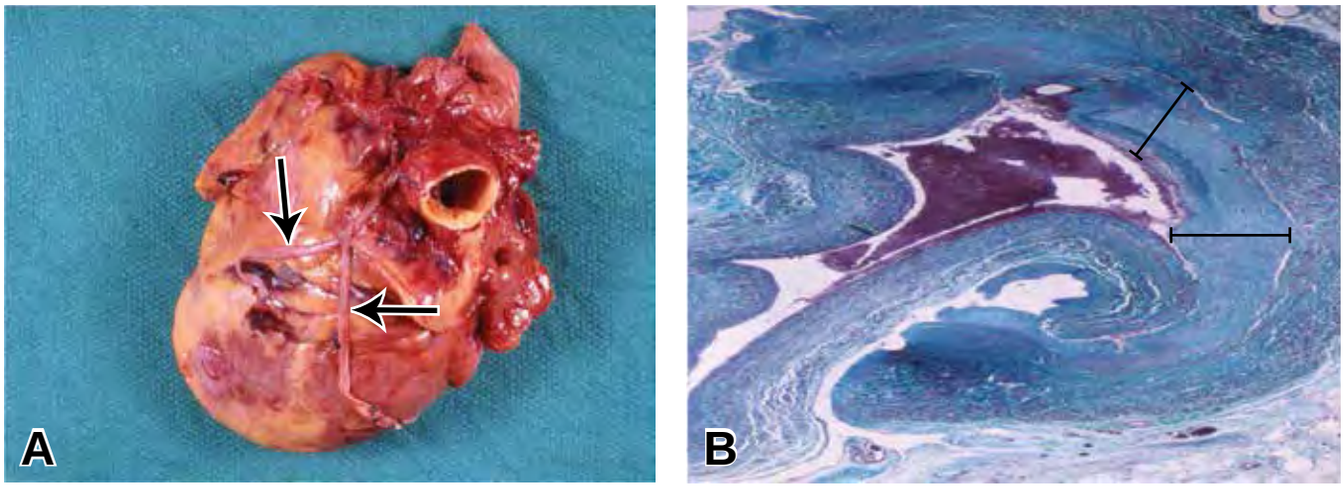



**FIGURA 16-20. Puente aortocoronario con vena safena. A.** Se aprecia un puente aortocoronario de vena safena en la superficie del corazón (epicardio; *flechas).* **B.** Lugar de la anastomosis distal con la arteria coronaria ateroesclerótica *(corchetes).*

metal descubierto, pero debido a la reestenosis frecuente se sustituyeron por prótesis cubiertas con polímeros biocompatibles y agentes con actividad biológica, con una tasa mucho menor de reestenosis. Por ejemplo, las endoprótesis vasculares que liberan fármacos de tipo antiproliferativo bloquean el ciclo celular e inhiben de esa forma el sobrecrecimiento de las células de músculo liso en la pared vascular. Si bien no se conocen en su totalidad, sus complicaciones a largo plazo, en particular las vinculadas con la trombosis, las endoprótesis vasculares liberadoras de fármacos se utilizan ampliamente.

Las venas safenas que se trasplantan a manera de autoinjertos para las cirugías de puente arterial coronario sufren una serie de cambios adaptativos y de reparación. Entre otros pueden mencionarse: *1)* el engrosamiento de la íntima relacionado con fleboesclerosis; *2)* la calcificación ocasional de la media; *3)* la hipertrofia focal de las células musculares, y finalmente *4)* la cicatrización de la adventicia. Sin embargo, los injertos venosos que se conservan durante algunos años desarrollan placas ateroescleróticas indistinguibles de las que se identifican en las arterias coronarias naturales (fig. 16-20). La mitad de los injertos para puente se ocluyen en el transcurso de 5-10 años, como consecuencia de la hiperplasia de la neoíntima y la ateroesclerosis.

## Factores de riesgo para ateroesclerosis

Los factores que se relacionan con un aumento de dos veces o más del riesgo de cardiopatía isquémica incluyen:

- **Hipertensión:** la presión arterial elevada aumenta el riesgo de infarto de miocardio. Pruebas recientes indican que tanto la hipertensión diastólica como la sistólica contribuyen en el mismo grado a este aumento del riesgo. Los hombres con presiones sistólicas de más de 160 mm Hg tienen una incidencia de infarto de miocardio tres veces mayor en comparación con quienes tienen presiones sistólicas menores de 120 mm Hg. El uso de antihipertensivos ha reducido de forma importante el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.
- **Concentración de colesterol en sangre:** las concentraciones de colesterol en el suero tienen correlación directa con el desarrollo de cardiopatía isquémica y explican la variación geográfica de la incidencia de este trastorno. En ausencia de los trastornos genéticos del metabolismo de los lípidos (v. más adelante), el colesterol sérico se relaciona fuertemente con la ingesta de grasas saturadas en la dieta. El uso de hipolipidemiantes disminuye el riesgo de infarto de miocardio. El colesterol sérico total no predice invariablemente el riesgo individual de cardiopatía isquémica, dado que el colesterol se transporta en lipoproteínas aterógenas y antiaterógenas. Por lo tanto, las decisiones terapéuticas se basan principalmente en los niveles de colesterol LDL.
- **Tabaquismo:** la ateroesclerosis coronaria y aórtica es más grave y extensa en fumadores que en no fumadores, y el efecto tiene relación con la dosis (v. cap. 8). De esta manera, el tabaquismo aumenta en gran medida el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y formación de aneurisma aorticoabdominal.
- **Diabetes:** Los diabéticos tienen mayor riesgo de enfermedad vascular ateroesclerótica oclusiva en muchos órganos. A pesar de esto, no se encuentra bien definida la contribución relativa de la intolerancia a los carbohidratos de forma aislada, en contraste con la hipertensión y las hiperlipidemias frecuentes en los diabéticos (v. cap. 13).
- **Aumento de la edad y sexo masculino:** ambos factores se correlacionan fuertemente con el riesgo de infarto de miocardio, pero es posible que sean un reflejo de los efectos acumulados a causa de otros factores de riesgo.
- **Inactividad física y patrones de vida estresantes:** estos factores se correlacionan con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, pero su papel en la evolución de la ateroesclerosis no queda claro.
- **Homocisteína:** la homocistinuria es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que deriva de mutaciones del gen que codifica la cistationina sintetasa. El trastorno causa ateroesclerosis prematura y grave. Las ligeras elevaciones de la homocisteína plasmática en personas que no padecen este trastorno son frecuentes y constituyen un factor de riesgo independiente de ateroesclerosis en las arterias coronarias y otros grandes vasos. El aumento del riesgo que se relaciona con la concentración elevada de homocisteína en el plasma es similar en magnitud al que causan el tabaquismo y la hiperlipidemia. La homocisteína es tóxica para las células endoteliales y afecta a distintos mecanismos anticoagulantes en ellas. Inhibe la trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, la actividad de unión a la antitrombina III del proteoglucano sulfato de heparano, la unión del activador hístico del plasminógeno y la actividad de la ectoadenosina difosfatasa (ADPasa) en la superficie de las células endoteliales, lo que promueve la agregación plaquetaria. Además, se demostró que existen interacciones oxidativas entre la homocisteína, las lipoproteínas y el colesterol. El consumo bajo de folatos en la dieta podría agravar la predisposición genética a la hiperhomocisteinemia, aunque se desconoce si



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 595 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



el tratamiento con ácido fólico protege de la vasculopatía ateroesclerótica.

- **Proteína C reactiva:** es una proteína de la fase aguda que sintetizan ante todo los hepatocitos. Constituye un marcador sérico de la inflamación sistémica y se la vincula con el aumento del riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico. Esta observación, junto con la presencia de la proteína C reactiva en las placas ateroescleróticas, sugiere que la inflamación sistémica podría contribuir a la aterogénesis.

### Infección y ateroesclerosis

Los estudios seroepidemiológicos sugieren que algunos agentes infecciosos podrían contribuir a la ateroesclerosis. *Chlamydia pneumoniae* y los citomegalovirus son los más estudiados, aunque también existe interés en *Helicobacter pylori*, los virus del herpes y otros microorganismos. El ADN de estos agentes se ha identificado en lesiones ateroescleróticas humanas, pero aún se desconoce la naturaleza de esa asociación.

### Metabolismo lipídico

Desde que Rudolf Virchow identificó por vez primera los cristales de colesterol en las lesiones ateroescleróticas en el s. XIX, se ha acumulado una cantidad considerable de información sobre las lipoproteínas y sus papeles en el transporte de lípidos y el metabolismo en la ateroesclerosis. El colesterol y otros lípidos (en particular los triglicéridos) son insolubles, y el sistema de partículas lipoproteicas funciona como un sistema especial de transporte (tabla 16-6 y fig. 16-21). Estas partículas difieren en su composición de proteínas y lípidos, su tamaño y su densidad. Se catalogan en función de esta última:

- Quilomicrones.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Cada una de estas partículas tiene un núcleo lipídico con proteínas asociadas (apolipoproteínas; tabla 16-6). Las vías metabólicas de las lipoproteínas que contienen apolipoproteínas B (apoB) son dos cascadas lipoproteicas importantes, una intestinal y otra hepática (fig. 16-22).

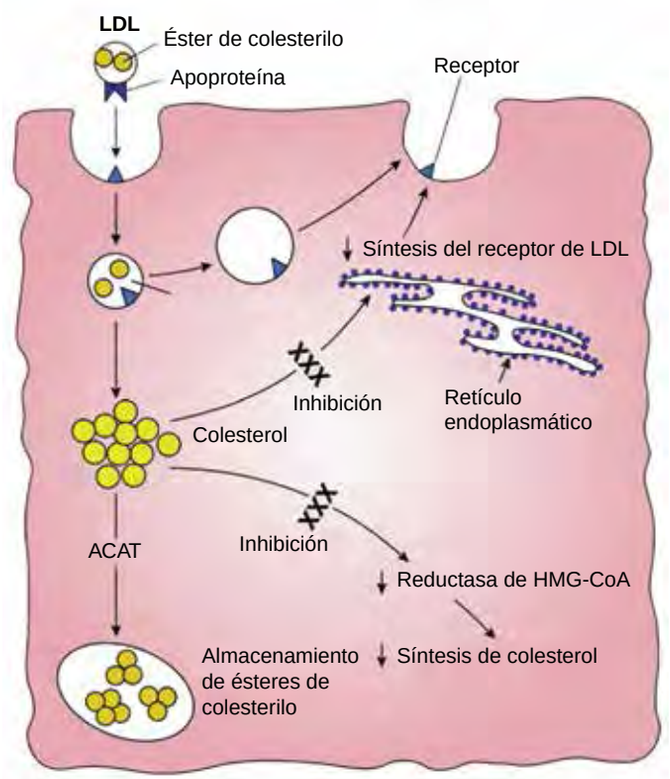



**FIGURA 16-21. Relación entre fracciones circulantes de colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LDL), receptores de LDL y síntesis de colesterol.** Las LDL, que contienen ésteres de colesterilo, entran en las células dentro de vesículas por una vía mediada por receptores, con el objetivo de constituir un endosoma. El receptor y los lípidos se disocian y el receptor regresa a la superficie. El colesterol exógeno, ahora en el citoplasma, causa una disminución de la síntesis de receptores en el retículo endoplasmático e inhibe la actividad de la reductasa de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) en la vía para la síntesis del colesterol. El exceso de colesterol dentro de la célula se esterifica para obtener ésteres de colesterilo, y se almacena dentro de vacuolas. ACAT, aciltransferasa de acil-CoA:colesterol.

**TABLA 16-6**
**APOLIPOPROTEÍNAS**

| Apolipoproteínas | Peso molecular aproximado | Clase de densidad principal | Sitios principales de síntesis en el humano | Función principal en el metabolismo de las lipoproteínas |
|---|---|---|---|---|
| AI | 28 000 | HDL | Hígado, intestino | Activa la aciltransferasa lecitina:colesterol |
| AII | 18 000 | HDL | Hígado, intestino | |
| AIV | 45 000 | Quilomicrones | Intestino | |
| B-100 | 250 000 | VLDL, IDL, LDL | Hígado | Se une al receptor de LDL |
| B-48 | 125 000 | Quilomicrones, VLDL, IDL | Intestino | |
| CI | 6 500 | Quilomicrones, VLDL, HDL | Hígado | Activa la aciltransferasa lecitina:colesterol |
| CII | 10 000 | Quilomicrones, VLDL, HDL | Hígado | Activa la lipasa de las lipoproteínas |
| CIII | 10 000 | Quilomicrones | Hígado | Inhibe la captación hepática de lipoproteínas |
| D | 20 000 | HDL | | Proteína de intercambio de ésteres de colesterilo |
| E | 40 000 | Quilomicrones, VLDL, HDL | Hígado, macrófagos | Se une al sistema del receptor E |

HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 596 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



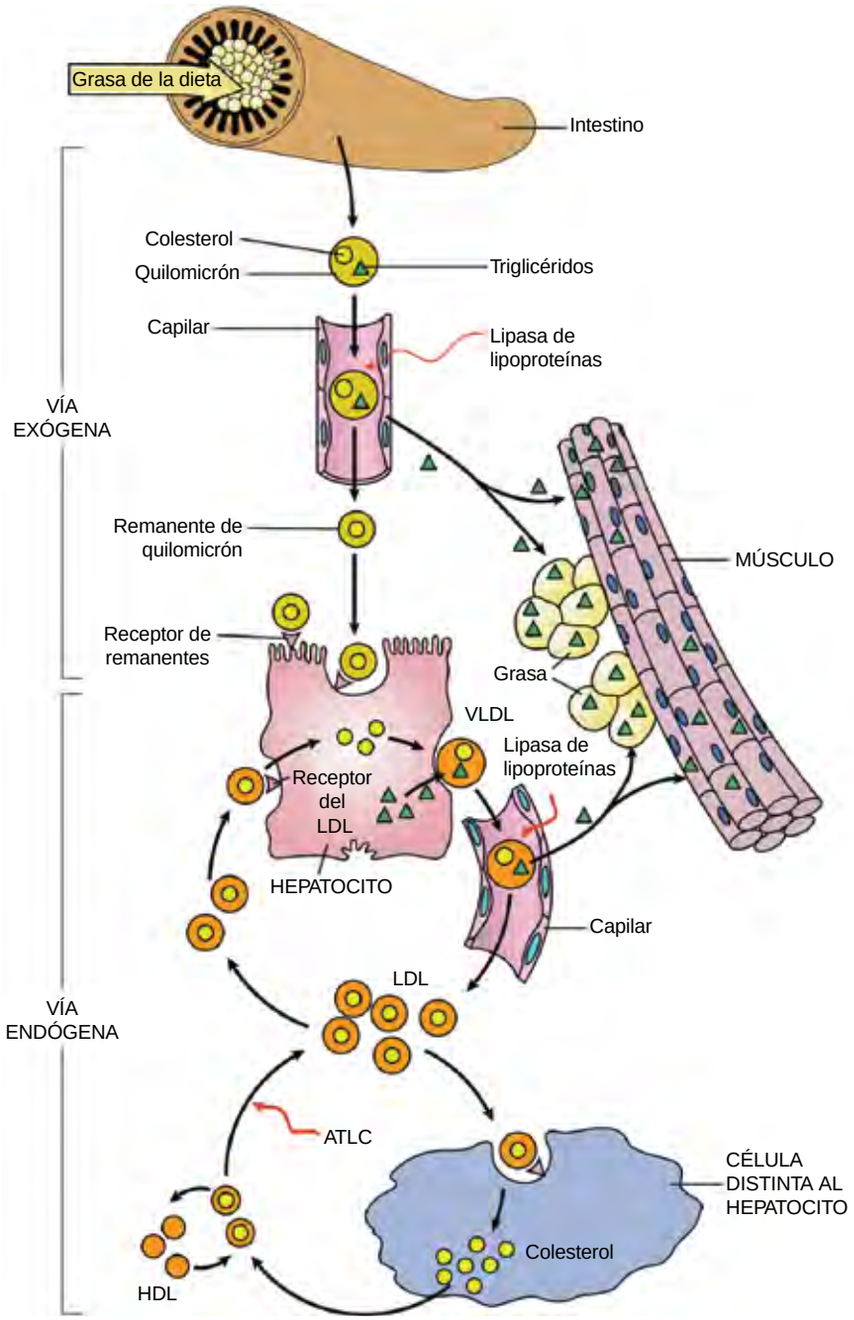



**FIGURA 16-22. Vías exógena y endógena de transporte del colesterol.** En la vía exógena, el colesterol y los ácidos grasos que provienen de los alimentos se absorben a través de la mucosa intestinal. Las cadenas de ácido graso se enlazan con glicerol para constituir triglicéridos. Los triglicéridos y colesterol se empacan dentro de quilomicrones, que regresan a la sangre por medio de la linfa. Los lípidos se acoplan a proteínas por medio de la acción de enzimas como el complejo de la proteína de transferencia microsómica. En los capilares (en particular en el tejido adiposo y el músculo, pero también en los de otros tejidos), estos enlaces tipo éster que mantienen unidos los triglicéridos y el glicerol se escinden por medio de la acción de la lipasa de las lipoproteínas. Los ácidos grasos se retiran, lo que permite la obtención de remanentes lipoproteicos ricos en colesterol. Estos se unen a receptores especiales de remanentes, y son captados por los hepatocitos. El colesterol del remanente puede secretarse hacia el intestino, en gran medida en forma de ácidos biliares, o se incluye en las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que se secretan entonces hacia la circulación. Este primer paso constituye el ciclo endógeno. En el tejido adiposo o muscular, el triglicérido se retira de la VLDL con el auxilio de la lipasa de las lipoproteínas. Las partículas de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, que no se muestran en la figura) permanecen en la circulación. El hígado captura de inmediato cierta cantidad de IDL gracias a los receptores de LDL para apoB/E. Las IDL remanentes en la circulación pueden ser captadas por células distintas a las hepáticas o convertirse en LDL. La mayor parte de las LDL en la circulación se unen a los hepatocitos o a otras células y son retiradas de la sangre. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) retiran el colesterol de las células. Este colesterol se esterifica mediante la acción de la enzima aciltransferasa de lecitina:-colesterol (ATLC), después de lo cual los ésteres se transfieren a las LDL y son capturados por las células.

*VÍA EXÓGENA:* esta vía metabólica atañe a los quilomicrones que contienen apoB-48, secretado por el intestino. Después de su secreción, los quilomicrones adquieren con rapidez apoCII y apoE a partir de las HDL. Estas lipoproteínas ricas en triglicéridos transportan ante todo lípidos desde el intestino hasta el hígado. Los triglicéridos que contienen los quilomicrones son hidrolizados por la lipasa de lipoproteínas en la superficie de las células endoteliales capilares. La apoCII activa la lipasa de lipoproteínas e induce la extracción de los triglicéridos, convierte los quilomicrones en «remanentes» y, por último, en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Los hepatocitos absorben los remanentes de quilomicrones mediante un proceso mediado por receptores apoE (remanentes).

*VÍA ENDÓGENA:* esta serie de reacciones incluye las lipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen apoB-100, que se secreta en el hígado. Las partículas hepáticas de VLDL adquieren apoCII y apoE a partir de la HDL poco después de su secreción. Los triglicéridos en las VLDL se hidrolizan mediante la acción de la lipasa de lipoproteínas. Las partículas que contienen apoB-100 se convierten al principio en IDL y luego en LDL. La lipasa de lipoproteínas hepática convierte, al menos en parte, las IDL en LDL, tras lo cual la mayor parte de la apoCII y de la apoE se disocian de esas partículas y vuelven a asociarse con las HDL. La lipasa de lipoproteínas actúa como una hidrolasa de triglicéridos y, más importante aún, como una fosfolipasa. Las LDL, que contienen apoB-100, interactúan con los receptores de afinidad alta en los hepatocitos y otras células, entre las que se encuentran las de músculo liso, los fibroblastos y las células suprarrenales (fig. 16-22). La interacción de las LDL con su receptor desencadena la endocitosis mediada por este último, que conduce al catabolismo de las LDL.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 597 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



*LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD:* las HDL que contienen apoAI y apoAII se sintetizan por medio de distintas vías. Entre estas se encuentran la secreción directa de HDL en el intestino y el hígado, así como la transferencia de constituyentes lipídicos y apolipoproteicos que se liberan durante la lipólisis de las lipoproteínas que contienen apoB. Se ha sugerido que la HDL desempeña dos funciones principales: *1)* funciona como reservorio de apolipoproteínas, en particular de apoCII y apoE, y *2)* interactúa con las células en el sistema de transporte para llevar hacia el hígado el colesterol extrahepático, lo que incluye el de la pared arterial, y eliminarlo del organismo. Esta última función se ha denominado **transporte inverso de colesterol.** El colesterol que se elimina de las células es ante todo colesterol libre, que se esterifica con rapidez para formar ésteres de colesterilo. Estos últimos son transferidos hacia los núcleos de las partículas lipoproteicas o se intercambian con las VLDL y las LDL. Estos desplazamientos están mediados por proteínas de transferencia específicas (p. ej., proteína de transferencia de ésteres de colesterol). Los defectos de la transferencia y el intercambio de ésteres de colesterilo desencadenan dislipoproteinemias, incremento de las concentraciones intracelulares de ésteres de colesterilo y ateroesclerosis prematura.

A las HDL se las conoce como «el colesterol bueno». ***Se ha identificado una correlación inversa entre la cardiopatía isquémica y las concentraciones de colesterol en HDL.*** Los factores que aumentan las concentraciones de HDL incluyen el sexo femenino, los estrógenos, el ejercicio intenso y el consumo moderado de alcohol. La disminución de la concentración de HDL tiene lugar cuando existen dietas bajas en grasas o ricas en grasas poliinsaturadas, obesidad central, diabetes, tabaquismo y administración de andrógenos.

*LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD:* las LDL contienen apoB-100 y ésteres de colesterol como entidades lipídicas principales. Las LDL son heterogéneas en cuanto a su densidad como partículas, lo que guarda correlación con su aterogenicidad diversa. Los macrófagos, las células endoteliales y las células de músculo liso en las lesiones ateroescleróticas tienen la capacidad de oxidar las LDL, lo que incrementa así la aterogenicidad de estas partículas, facilita su reconocimiento por el receptor de captura de los macrófagos y conduce a la captación masiva de colesterol en esas células. Las **lipoproteínas oxidadas** también modifican otros procesos que podrían contribuir a la aterogénesis, como la regulación del tono vascular, la activación de las respuestas inflamatorias e inmunitarias y la coagulación. Los autoanticuerpos contra las LDL oxidadas pueden detectarse tanto en el plasma como en las placas ateroescleróticas en pacientes con ateroesclerosis y podrían ser importantes para el desarrollo de la placa. Las LDL oxidadas son tóxicas para las células de la pared vascular, tienen capacidad de afectar a la integridad endotelial y conducir a la acumulación de residuos celulares dentro de los ateromas. También tienen una función quimiotáctica para los macrófagos, con lo que intensifican su acumulación dentro de los ateromas. A pesar de esto, los estudios clínicos con antioxidantes para la prevención de la cardiopatía isquémica no han demostrado su protección. Una estrategia terapéutica interesante está relacionada con la inhibición de la proproteína

**TABLA 16-7**
**ANOMALÍAS MOLECULARES EN LAS DISLIPOPROTEINEMIAS**

| Enfermedad | Anomalía genética | Características clínicas |
|---|---|---|
| **Anomalías de las apolipoproteínas** | | |
| Deficiencia de apoAI | Truncamiento o reacomodo del gen de apoAI (11q23) | Ausencia de HDL, ateroesclerosis grave |
| Variantes de apoAI | Mutaciones puntuales del gen de apoAI (11q23) | Disminución de HDL, ateroesclerosis variable |
| Abetalipoproteinemia (ausencia tanto de apoB-100 como de apoB-48) | Mutaciones del gen de la proteína de triglicéridos microsómicos (4q22-24) | Ataxia, malabsorción, anemia hemolítica, anomalías visuales, ausencia de ateroesclerosis |
| Ausencia de apoB-100 | Se desconoce (2p24) | Ataxia leve, malabsorción, ausencia de ateroesclerosis |
| Deficiencia de apoCII | Mutaciones del gen de apoCII (19q13.2) | Hiperlipidemia tipo I: hipertrigliceridemia grave, ateroesclerosis variable |
| Variantes de apoE | Mutaciones del gen de apoE (19q13.2) | Hiperlipidemia tipo III: elevación de triglicéridos, ateroesclerosis prematura |
| **Anomalías enzimáticas** | | |
| Deficiencia de lipasa de lipoproteínas | Mutaciones del gen de la lipasa de lipoproteínas (8p22) | Hiperlipidemia tipo I: hipertrigliceridemia,ateroesclerosis mínima |
| Deficiencia de lipasa hepática | Mutaciones del gen de la lipasa hepática (15q21-23) | Elevación de IDL y HDL, ateroesclerosis grave |
| Deficiencia de aciltransferasa de lecitina:colesterol | Mutaciones del gen de la deficiencia de aciltransferasa de lecitina:colesterol (16q22.1) | Hipertrigliceridemia leve, reducción de HDL, opacidades corneales, ateroesclerosis variable |
| **Anomalías de los receptores** | | |
| Hipercolesterolemia familiar | Mutaciones del gen del receptor de LDL (19p13.2) | Hiperlipidemia tipo II: elevación grave de LDL, ateroesclerosis prematura |

Apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 598 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9), una enzima que promueve la degradación del receptor de LDL, alterando de esta forma la depuración de LDL.

## Dislipoproteinemias hereditarias

La distribución familiar de las cardiopatías isquémicas se encuentra bien documentada (tabla 16-7).

*HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR:* en 1985 se otorgó el Premio Nobel a S. Brown y a Goldstein por el descubrimiento del receptor de las LDL. Identificaron las vías que regulan la homeostasis de colesterol (fig. 16-21) y facilitaron nuestra comprensión de la endocitosis mediada por receptor y la regulación de los receptores de la membrana celular. El receptor de LDL es una glucoproteína de superficie celular que regula el colesterol plasmático al participar en la endocitosis y el reciclaje de la apoE, la proteína de transporte de colesterol más importante en el plasma. Las mutaciones en el gen del receptor de LDL, en el brazo corto del cromosoma 19, dan origen a la hipercolesterolemia familiar, un trastorno autosómico dominante que se presenta en estado de heterocigosis en 1 de cada 500 personas, y en homocigosis en 1 de cada 1 000 000 individuos.

La mayor parte de los homocigotos que no reciben tratamiento fallecen por arteriopatía coronaria antes de los 20 años. Entre los individuos menores de 60 años que sufren un infarto de miocardio, el 5 % padecen hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Estos heterocigotos muestran concentraciones plasmáticas de LDL que equivalen al doble del valor normal, mientras que los homocigotos tienen un aumento del LDL plasmático de 6 a 10 veces. Los pacientes heterocigotos también sufren infartos de miocardio prematuros, aunque a una edad mayor que los homocigotos (40-45 años en hombres).

Se conocen más de 400 alelos mutantes en la hipercolesterolemia familiar, entre los que se identifican mutaciones puntuales, inserciones y deleciones. Estas mutaciones pertenecen a una de las cinco clases principales, establecidas a partir de sus efectos sobre la función de la proteína receptora (fig. 16-23). Las cuestiones genéticas relacionadas con la hipercolesterolemia familiar se analizan ampliamente en el capítulo 6.

Además de la acumulación acelerada de colesterol en las arterias (ateroesclerosis prematura), el colesterol en LDL también se deposita en la piel y los tendones para constituir xantomas (fig. 16-24). En algunos casos se identifica en la córnea un anillo lipoideo (antes de los 10 años en homocigotos).

*APOLIPOPROTEÍNA E:* las variaciones genéticas de distintas apoproteínas también se acompañan de alteraciones de las concentraciones de LDL. Se han observado polimorfismos de la apoE y de las apolipoproteínas AI y AII. La apoE es uno de los constituyentes proteicos principales de las VLDL y de un subtipo de HDL. El locus genético que codifica la apoE es polimórfico; tres alelos comunes, E2, E3 y E4, codifican tres isoformas principales de apoE, y determinan los seis fenotipos con que cuenta. Alrededor del 20 % de la variabilidad del colesterol sérico se atribuye al polimorfismo de la apoE. En hombres, el fenotipo de apoE 3/2 se relaciona con una concentración un 20 % menor de LDL que en el fenotipo más frecuente, apoE 3/3. En contraste, el alelo E4 se relaciona con un aumento de las concentraciones séricas de colesterol. Es interesante señalar que el alelo E2 se incrementa mientras el E4 disminuye en varones octogenarios. El alelo E4 también es un factor de riesgo importante para la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Los pacientes con remanentes de quilomicrones E2/2 e IDL deficientes desarrollan hiperlipoproteinemia familiar tipo III con ateroesclerosis prematura.

*LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD:* los genes que codifican las apolipoproteínas AI y CIII se ubican en el cromosoma 11 y muestran relación física, mientras el gen de la apolipoproteína AI se encuentra en el cromosoma 1. Los polimorfismos de la apoAI se relacionan con ateroesclerosis prematura, al igual

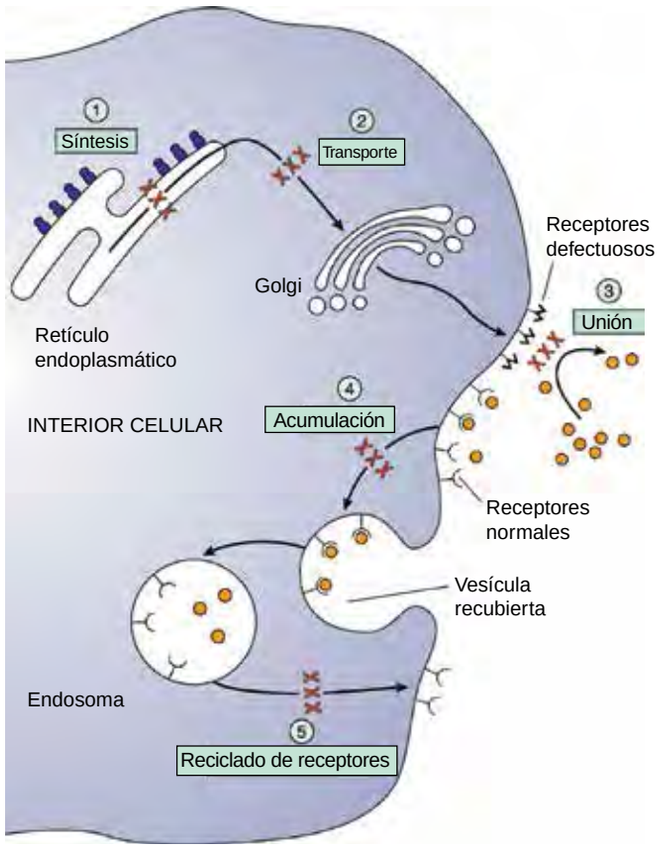



**FIGURA 16-23. Mutaciones del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la hipercolesterolemia familiar.**

que los casos infrecuentes de deficiencia hereditaria de esa apolipoproteína. La hipertrigliceridemia se asocia con frecuencia a concentraciones bajas de colesterol en HDL.

*LIPOPROTEÍNA(a):* la Lp(a) es una partícula similar a las LDL, a la cual se une la glucoproteína apo(a) mediante un puente disulfuro con la apoB-100. Las concentraciones elevadas de Lp(a) circulantes se vinculan con aumento del riesgo de ateroesclerosis en las arterias coronarias y los vasos cerebrales principales en ambos sexos. Las concentraciones plasmáticas de esta lipoproteína rica en colesterol varían considerablemente (<1 mg/100 ml a >140 mg/100 ml) y parecen ser independientes de las concentraciones de LDL. La proteína específica de las Lp(a), la apo(a), se ha detectado dentro de lesiones ateroescleróticas y las concentraciones elevadas de Lp(a) guardan relación con el daño al órgano diana en pacientes hipertensos.

La apo(a) se encuentra codificada en un gen en el cromosoma 6 (6q2.7), cercano al del plasminógeno, con el que la apo(a) muestra homología intensa. La apo(a) y el plasminógeno presentan dominios similares que participan en interacciones con la fibrina y los receptores de superficie celular. La Lp(a) intensifica la entrega de colesterol a los vasos sanguíneos lesionados, inhibe la generación de plasmina y promueve la proliferación del músculo liso. Así, podría constituir un vínculo importante entre la ateroesclerosis y la trombosis.

Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) revelan un patrón hereditario y la mayor parte de los fármacos hipolipidemiantes no las modifican, aunque el ácido nicotínico las reduce. Si se analiza en conjunto esta información, permite distinguir un factor de riesgo que en la superficie parece tener relación con el colesterol sérico, pero cuyos efectos de hecho podrían estar ligados a anomalías en la lisis del coágulo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 599 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



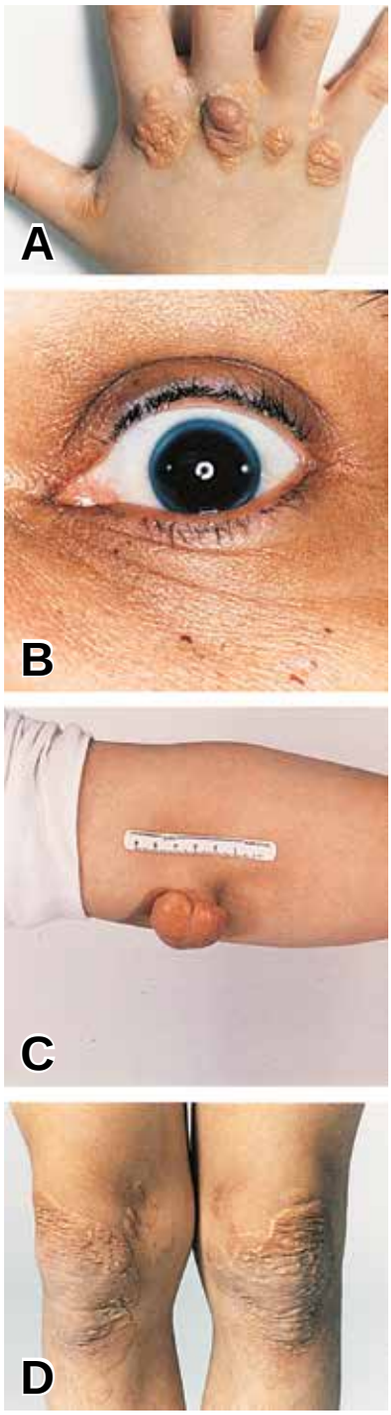



**FIGURA 16-24. Xantomas en la hipercolesterolemia familiar. A.** Dorso de la mano. **B.** Anillo lipoideo, que representa el depósito de lípidos en la periferia de la córnea. **C.** Superficie extensora del codo. **D.** Rodillas.

## VASCULOPATÍA HIPERTENSIVA

Se ha presentado un incremento significativo en la prevalencia de la hipertensión en todo el mundo, con aumentos dramáticos desde principios del s. xx. La hipertensión afecta a más del 30% de la población estadounidense. Se identifica en más de la mitad de los casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y nefropatía crónica. Forma parte del «síndrome metabólico» (v. cap. 13) junto con la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la obesidad. La hipertensión se identifica en el 95% o más de las disecciones o las roturas de la aorta ascendente, o de ambas. Al menos tres cuartas partes de los pacientes con aneurisma aórtico disecante, hemorragia intracerebral o rotura de la pared del miocardio muestran elevación de la presión arterial. Las personas de raza negra están particularmente afectadas por la hipertensión y son más propensas que las caucásicas a experimentar complicaciones graves.

En el 95% de los individuos, la hipertensión carece de una causa identificable, una enfermedad conocida como **hipertensión primaria.** Distintas afecciones contribuyen al desarrollo de la hipertensión, como la estenosis de la arteria renal, casi todas las variantes de nefropatía crónica, la diabetes mellitus, el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de Cushing, el feocromocitoma, el hipertiroidismo, la coartación de la aorta y los tumores secretores de renina. Además, los pacientes con ateroesclerosis grave pueden desarrollar presión sistólica alta como consecuencia de la incapacidad de la aorta para absorber de manera apropiada la energía cinética de la onda de pulso. Independientemente de la etiología, el tratamiento efectivo de la hipertensión permite prolongar la vida.

La definición de la hipertensión depende del cálculo estadístico de la distribución de las presiones sanguíneas sistólica y diastólica en la población general. Tanto la presión sistólica como la diastólica son importantes para determinar el riesgo de enfermedad cardiovascular, sobre todo debido a ateroesclerosis. A lo largo del día la presión arterial varía notablemente, lo que depende del ejercicio, el estado emocional y otros factores que no se comprenden del todo. También exhibe un ritmo circadiano, que cae durante la noche o durante el sueño, a la vez que disminuye el tono del sistema nervioso simpático. La presión arterial sistólica media en hombres de 20 años se aproxima a 130 mm Hg, pero los intervalos de confianza del 95% varían entre 105 mm Hg y 150 mm Hg. La presión arterial sistólica media se incrementa con la edad, de manera que en octogenarios alcanza 170 mm Hg, con intervalos de confianza del 95% que van de 125 mm Hg a 220 mm Hg. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la hipertensión como una presión sistólica superior a 160 mm Hg, o una presión diastólica superior a 90 mm Hg.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la presión arterial es el producto del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica al flujo sanguíneo. La hipótesis más generalizada sostiene que la hipertensión primaria deriva de un desequilibrio de las interacciones entre estos mecanismos (fig. 16-25). No obstante, estos dos parámetros reciben una influencia crucial de la función renal y la homeostasis del sodio. La incidencia de la hipertensión se incrementa a la vez que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG), incluso cuando hay disfunción renal leve. La disminución de la TFG desencadena la retención de sodio y la expansión de volumen, que deben compensarse mediante la disminución de la reabsorción tubular de sodio. El tratamiento inadecuado del sodio en los túbulos renales, unido a la reducción de la TFG, tiene muchas probabilidades de ser relevante en la hipertensión que se observa en individuos con nefropatía crónica secundaria a diabetes y edad avanzada.

Un eje endocrino complejo se centra en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) y tiene una base hormonal e hística, además de estar presente en muchos órganos, incluyendo el cerebro. El SRA es importante en la regulación de la presión sanguínea normal, y la desregulación del SRA explica más de dos tercios de los casos de hipertensión. La oclusión de la arteria renal o la restricción de sal en la dieta conducen al incremento de la secreción renal de renina. La renina es una proteasa que escinde el angiotensinógeno en un decapéptido, la angiotensina I. A su vez, la angiotensina I se convierte en angiotensina II por el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 600 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



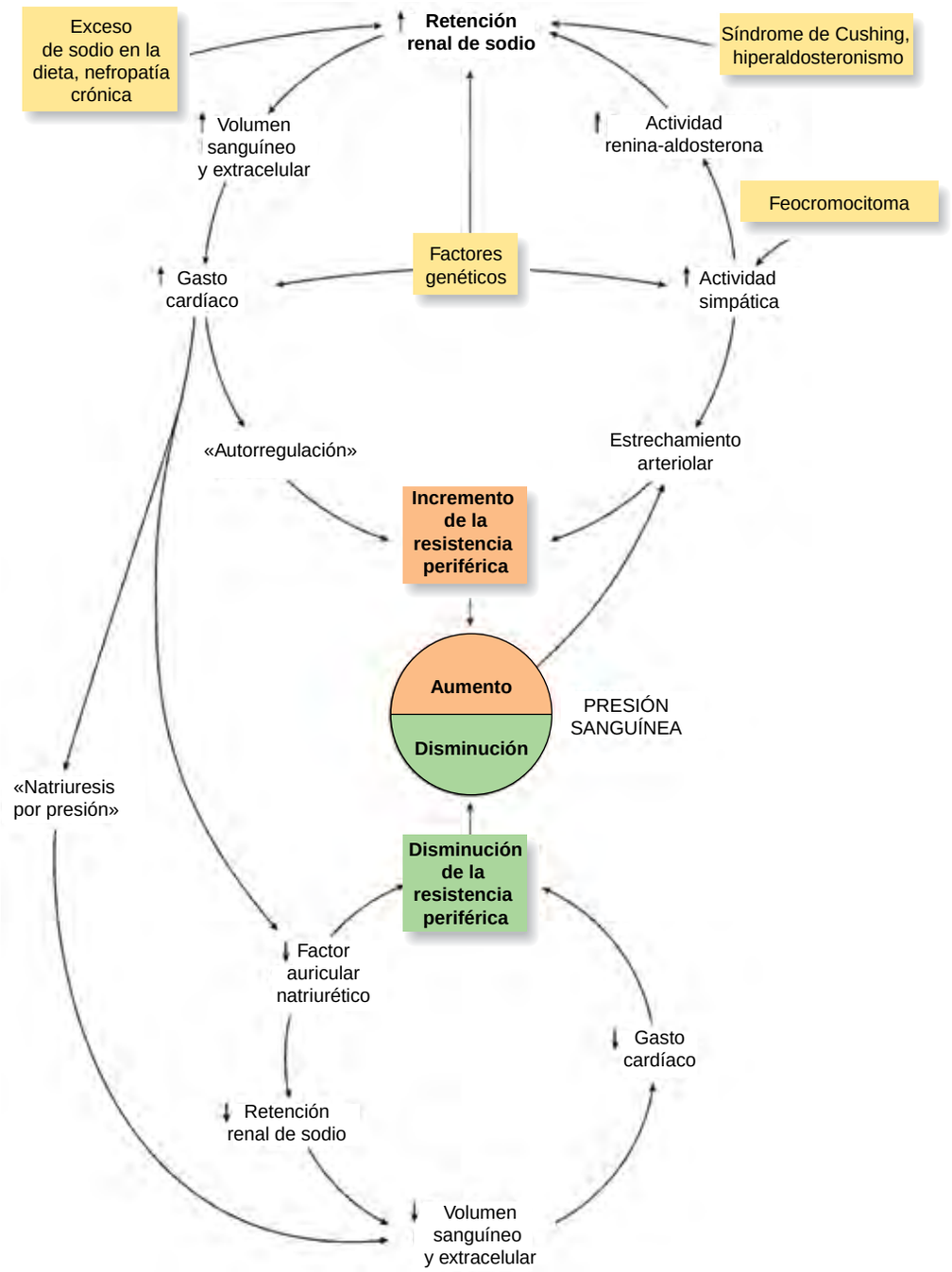



**FIGURA 16-25. Factores que contribuyen a la hipertensión y factores contrarreguladores que reducen la presión arterial.** El desequilibrio entre estos factores desencadena el incremento de la resistencia periférica responsable de la mayor parte de los casos de hipertensión esencial (primaria). Obsérvese el papel central que desempeña la resistencia periférica.

superficie endotelial. La angiotensina II provoca vasoconstricción y también actúa sobre los centros del SNC que controlan los impulsos eferentes simpáticos y estimulan la liberación de aldosterona a partir de las glándulas suprarrenales. La aldosterona intensifica la reabsorción de sodio en los túbulos renales. El efecto neto de todos estos fenómenos es el incremento del volumen total de líquidos corporales. De esta manera, el sistema **renina-angiotensina** incrementa la presión arterial por tres mecanismos:

- Incremento de la eferencia simpática.
- Incremento de la secreción de mineralocorticoides.
- Vasoconstricción directa.

Este eje se enfrenta al antagonismo del factor auricular natriurético, una hormona secretada por células especializadas en las aurículas. El factor auricular natriurético se une a receptores específicos en el riñón y aumenta la excreción urinaria de sodio, de manera que se opone a la vasoconstricción inducida por la angiotensina II. La secreción del factor auricular natriurético puede estar controlada por el acoplamiento de estiramiento y secreción después de la distensión auricular, causado por el aumento de volumen, o por interacciones endocrinas aún indefinidas, donde posiblemente participe la endotelina 1.

La importancia de este eje hormonal para la regulación de la presión arterial en la hipertensión puede demostrarse a partir



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 601 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



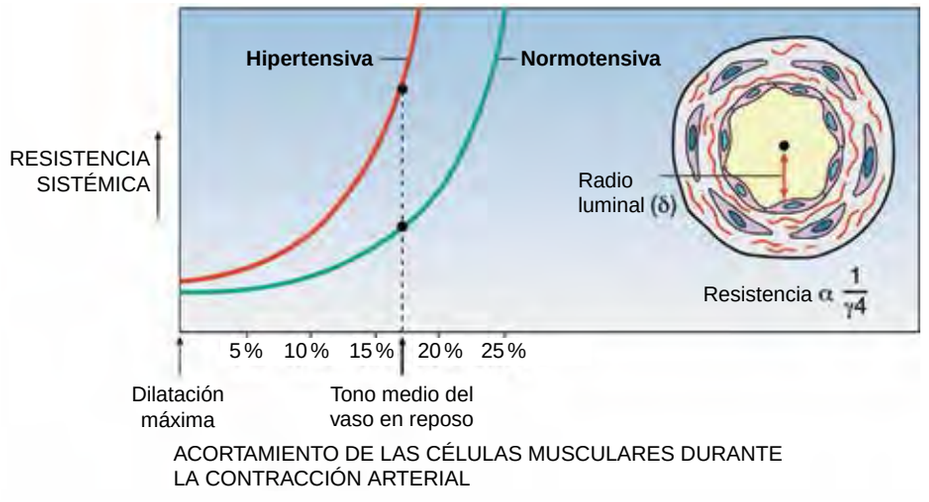



**FIGURA 16-26. Autorregulación estructural de la presión arterial.** La hipertensión, independientemente de su etiología primaria, aumenta la capacidad de las paredes de los vasos de resistencia para responder a los estímulos vasoactivos. La resistencia se incrementa incluso en los vasos con dilatación máxima, puesto que el tamaño de la luz aumenta en el lecho vascular hipertensivo. Al tiempo que las células de músculo liso se contraen, el incremento del grosor de la pared vascular eleva la resistencia, que tiene proporción inversa con el radio luminal elevado a la cuarta potencia. Obsérvese que con el tono muscular en reposo medio la resistencia en las personas hipertensas es considerablemente mayor de lo normal.

del éxito terapéutico de la administración de antagonistas simpáticos (bloqueadores adrenérgicos β), diuréticos e inhibidores de la ECA. A pesar de esto, no se ha identificado una anomalía central en el eje renina-angiotensina, en parte debido a que la vasculatura responde con rapidez a los cambios hemodinámicos hísticos derivados de la autorregulación (fig. 16-26).

Numerosos mecanismos regulan la secreción renal de sodio. Los conductos colectores renales son importantes para el mantenimiento del equilibrio del sodio cuando existen alteraciones en las estructuras proximales de la nefrona. De esta manera, las anomalías de la regulación del transporte de sodio en el conducto colector pueden provocar un defecto más grave en su control. Las mutaciones génicas que afectan a la reabsorción de sodio en este segmento terminal guardan una estrecha relación con la hipertensión. Las anomalías en el canal epitelial del sodio en el túbulo renal distal y el conducto colector, o las anomalías en las vías de señalización que regulan su expresión, son responsables de distintas variantes genéticas de hipertensión, entre las que se encuentran las mutaciones de las proteínas cinasas WNK y el aumento de la expresión de los canales epiteliales del sodio.

***En el caso de la hipertensión, el resultado final de la autorregulación siempre es una resistencia periférica elevada.*** Por ejemplo, la hipertensión puede provocarse por medios experimentales al recurrir a la extirpación quirúrgica de gran parte del tejido renal, tras lo cual se administra un exceso de sodio y agua. El gasto cardíaco, y por ende la presión arterial, se incrementa con rapidez como consecuencia del cambio rápido del volumen sanguíneo. Sin embargo, algunos días después la diuresis inducida por presión permite la restauración de un gasto cardíaco y un volumen plasmático casi normales. En ese momento la presión arterial se mantiene debido al aumento de la resistencia periférica. Así, si bien el aumento de la presión arterial se debe al principio al incremento del volumen, los mecanismos compensadores enmascaran con éxito las modificaciones de este último y provocan aparentemente una hipertensión primaria. Muchos casos de hipertensión en el humano también podrían derivar de un proceso que comienza con la modificación del gasto cardíaco, el metabolismo de la sal o la liberación de factor auricular natriurético.

## La paradoja protrombótica

La hipertensión expone al árbol arterial a una tensión pulsátil mayor. Sin embargo, de manera paradójica, casi todas las complicaciones de la hipertensión crónica, como el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, son de origen trombótico más que hemorrágico. Esto se conoce como la *paradoja protrombótica de la hipertensión*. Este estado se debe a las fuerzas de cizallamiento crónicas y una inflamación leve. La disfunción endotelial puede ser multifactorial e incluir la actividad reducida de los agentes vasodilatadores unida al aumento de la actividad de, o de la sensibilidad a, los vasoconstrictores. La intensificación de la actividad del sistema renina-angiotensina y del sistema calicreína-cinina tiene efectos opuestos a los que propicia la enzima convertidora de angiotensina II, que produce respectivamente vasoconstricción y vasodilatación. De forma importante, el aumento de la actividad de estos sistemas también conduce a un estado de hipercoagulabilidad. De esta manera, hay un aumento de la carga que recibe el miocardio que da origen a la hipertrofia del ventrículo izquierdo, causa arritmias ventriculares y auriculares, y altera la circulación coronaria.

## Causas adquiridas de hipertensión

Las causas de la hipertensión pueden identificarse sólo en un pequeño número de casos. Se incluyen la estenosis de la arteria renal, la mayor parte de las variantes de la nefropatía crónica, la diabetes mellitus, el hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn), el síndrome de Cushing, el feocromocitoma, el hipertiroidismo, la coartación de la aorta y los tumores secretores de renina. Además, las personas con ateroesclerosis grave pueden presentar un aumento de la presión sistólica, puesto que la aorta esclerótica carece de capacidad para absorber apropiadamente la energía cinética de las ondas de pulso, y también porque a menudo padecen hipertensión renovascular.

**FISIOPATOLOGÍA:** es probable que muchos genes contribuyan con pequeños efectos en los casos individuales de hipertensión. Los factores ambientales también tienen un pequeño papel. Sin embargo, se han identificado distintas variantes monógenas de hipertensión:

- **Aldosteronismo sensible a glucocorticoides:** es un rasgo autosómico dominante en el que la hipertensión de origen congénito se encuentra mediada por el receptor renal de mineralocorticoides. La producción excesiva de aldosterona tiene lugar en respuesta a la corticotropina (u hormona adrenocorticotropa, ACTH; v. cap. 27), más que al secretagogo normal de la aldosterona, la angiotensina II. El gen de la sintetasa de la aldosterona en el cromosoma 8 normalmente se expresa en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, donde la enzima cataliza la biosíntesis de la aldosterona. Este gen muestra una homología del 95% con el gen de la 11β-hidroxilasa de esteroides, que regula la biosíntesis suprarrenal del cortisol. En un punto cercano en el mismo cromosoma las mutaciones de los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 602 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



genes de la sintetasa de la aldosterona y la 11β-hidroxilasa originan un gen híbrido, que permite la producción ectópica de aldosterona en la zona fascicular que se encuentra bajo el control de la ACTH. A su vez, la secreción descontrolada de mineralocorticoides causa una expansión prolongada del volumen e hipertensión.

- **Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides:** en esta variante autosómica recesiva de hipertensión de inicio temprano, el receptor de mineralocorticoides se estimula aunque existen concentraciones muy reducidas de aldosterona. Normalmente, el receptor de mineralocorticoides responde tanto a la aldosterona como al cortisol, pero de manera mucho más débil en el último. La actividad similar a la aldosterona del cortisol se inhibe cuando la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroides en las células del epitelio tubular renal la convierte en cortisona. En el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, las mutaciones inactivadoras en el gen que codifica esta enzima permiten que el cortisol se acumule y genere una estimulación constitutiva del receptor de mineralocorticoides. Resulta interesante el hecho de que el consumo de cantidades importantes de orozuz (regaliz) permita el desarrollo de un síndrome similar, debido a que el ácido glicirretínico de esa sustancia inhibe la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroides.
- **Síndrome de Liddle:** esta variante autosómica dominante rara de hipertensión deriva de una mutación con ganancia de función en el gen del cromosoma 16 que codifica al canal del sodio epitelial sensible a amilorida. Los pacientes muestran una activación constitutiva de los canales de sodio en el túbulo renal, pero con concentraciones bajas de mineralocorticoides. La activación sostenida del canal debido a la carencia de la actividad represora que habitualmente promueve la internalización y la degradación del canal de superficie celular hace que los riñones reabsorban demasiada sal y agua, independientemente de la presencia de mineralocorticoides, lo que determina la expansión del volumen y la hipertensión.

Todas las mutaciones que causan hipertensión de origen hereditario tienen como consecuencia el incremento constitutivo de la reabsorción renal de sodio. Por el contrario, las enfermedades, como el seudohipoaldosteronismo tipo I y el síndrome de Gitelman (con mutaciones inactivadoras en el gen *SLC12A3* que codifica al cotransportador del cloruro de sodio sensible a tiazidas), que causan síndromes de pérdida de sodio, se relacionan con hipotensión grave. ***Así, estos trastornos mendelianos ponen en evidencia el papel central de la homeostasis del sodio en la determinación de la presión arterial.***

Los grandes estudios de asociación de todo el genoma han reportado algunos loci asociados con la hipertensión primaria, incluyendo un locus de susceptibilidad en la región promotora del NOS endotelial. Cada vez más evidencia obtenida con métodos de genes específicos indica que los polimorfismos frecuentes del gen del angiotensinógeno contribuyen a la hipertensión primaria: *1)* el locus del angiotensinógeno se ha relacionado con el incremento de la presión arterial en parejas de hermanos; *2)* ciertas variantes específicas de angiotensinógeno se han vinculado con la hipertensión en estudios de casos y controles, y *3)* las mismas variantes se asocian con un aumento de las concentraciones plasmáticas de angiotensinógeno.

**PATOLOGÍA:** en la mayor parte de los casos de hipertensión, las lesiones críticas se identifican en los vasos de resistencia que controlan el flujo sanguíneo a través de los lechos capilares y el riñón. Los lúmenes de estas

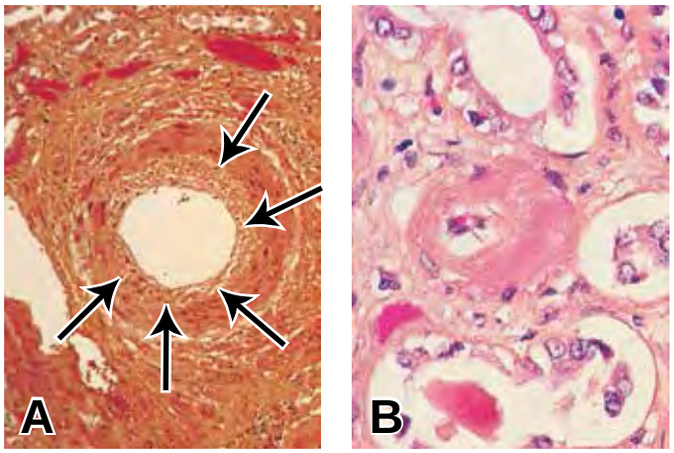



**FIGURA 16-27. Arterioesclerosis benigna. A.** Corte transversal de una arteria intralobulillar renal, que muestra engrosamiento irregular de la íntima *(flechas).* **B.** Arteriola renal que muestra arterioloesclerosis hialina *(centro).*

arterias musculares pequeñas y las arteriolas pueden encontrarse restringidos por una contracción activa de la pared vascular, un incremento de la masa de la pared del vaso o ambos fenómenos. Las paredes vasculares más gruesas reducen las luces en mayor grado que las paredes normales, más delgadas. Con el paso del tiempo, la hipertensión crónica desencadena cambios en las arterias pequeñas (arterioesclerosis) y en las arteriolas de todo el cuerpo (arterioloesclerosis). Los riñones afectados por la hipertensión crónica muestran disminución del volumen y aspecto macroscópico granuloso, y en la observación microscópica se identifican cambios tubulares y en los glomérulos.

La **arterioesclerosis benigna** pone en evidencia la hipertensión crónica leve, y su cambio patológico principal es un incremento variable del grosor de la pared arterial (fig. 16-27 A). En las arterias más pequeñas y las arteriolas estas lesiones se denominan **arterioesclerosis** y **arterioloesclerosis hialina.** El término «hialina» hace referencia al aspecto de cicatrización vidriosa de las paredes del vaso sanguíneo al observarlo bajo el microscopio óptico. Las arteriolas engrosadas muestran el depósito de material en la membrana basal y la acumulación de proteínas plasmáticas (fig. 16-27 B). Las arterias musculares pequeñas tienen capas nuevas de elastina, lo que se manifiesta por una duplicación de la lámina elástica de la íntima y el incremento del tejido conjuntivo. Las lesiones vasculares de la arterioesclerosis benigna son especialmente evidentes en los puntos en que desencadenan pérdida del parénquima renal, fenómeno denominado **nefroesclerosis benigna.** La presencia de arterioesclerosis benigna no permite el diagnóstico de hipertensión, puesto que ciertas alteraciones morfológicas similares son habituales en el envejecimiento. Además, la arterioesclerosis hialina podría presentarse en la diabetes.

En la **hipertensión maligna** la presión sanguínea es muy alta, causa una afectación vascular progresiva rápida, con la presentación de un cuadro sintomático de origen cerebral, cardíaco o renal. Las presiones sanguíneas suelen exceder 160/110 mm Hg, pero la terapia antihipertensiva moderna ha convertido la hipertensión maligna en un trastorno infrecuente. La hipertensión maligna desencadena cambios patológicos microvasculares drásticos. La constricción y la dilatación segmentarias de las arteriolas retinianas en pacientes con hipertensión grave muestran prominencia suficiente para permitir el establecimiento del diagnóstico mediante oftalmoscopia (v. cap. 33). Si la presión arterial se eleva con rapidez, pueden observarse microaneurismas en las arteriolas retinianas, hemorragias focales y cicatrización retiniana. La necrosis isquémica y el edema de la retina se aprecian como «exudados algodonosos». Estos cambios reti-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 603 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



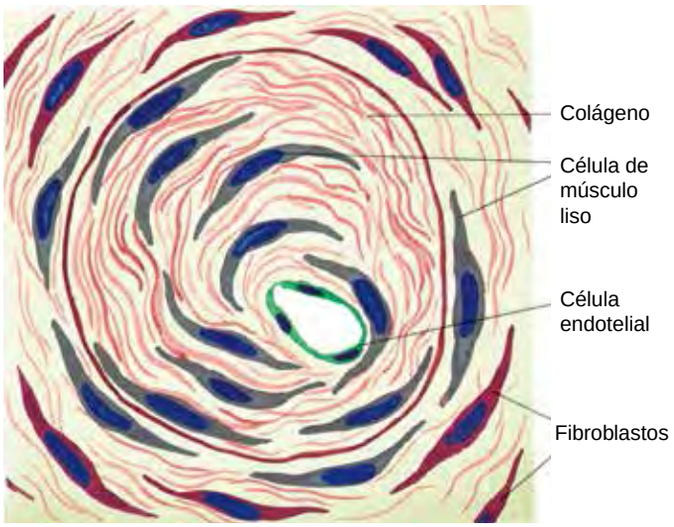



**FIGURA 16-28. Arterioloesclerosis.** En la hipertensión, las arteriolas muestran proliferación de las células de músculo liso y aumento del colágeno intercelular y los glucosaminoglucanos, lo que determina un aspecto en «piel de cebolla». La masa de músculo liso y los elementos asociados tienden a fijar el tamaño de la luz y restringir la capacidad de dilatación de la arteriola.

nianos son los que se observan típicamente en otros vasos de resistencia cuando la presión se incrementa con rapidez.

En la hipertensión maligna las arterias musculares pequeñas muestran dilatación segmentaria como consecuencia de la necrosis de las células de músculo liso. La integridad endotelial se pierde en esas regiones y el aumento de la permeabilidad vascular permite la entrada de las proteínas plasmáticas en la pared vascular, el depósito de fibrina y el desarrollo de características patológicas denominadas **necrosis fibrinoide** (v. cap. 1). A la lesión aguda le sigue con rapidez la proliferación del músculo liso y un incremento concéntrico del número de capas de células de músculo liso, lo que da origen a un aspecto en «piel de cebolla» (fig. 16-28). Esta variante de proliferación de músculo liso puede generarse en respuesta a la liberación de factores de crecimiento a partir de las plaquetas y otras células en los puntos de lesión vascular. En conjunto, a estos cambios se les denomina **arterioesclerosis** o **arterioloesclerosis maligna,** lo que depende del tamaño de los vasos afectados. En el riñón, las lesiones de la hipertensión maligna se conocen como **nefroesclerosis maligna.**

## ESCLEROSIS DE LA MEDIDA TIPO MÖNCKEBERG

***La calcificación de la capa media tipo Mönckeberg hace referencia a la calcificación degenerativa de esa capa en las arterias musculares de grande y mediano calibre.*** El trastorno se produce sobre todo en personas ancianas y afecta con más frecuencia a las arterias de las extremidades superiores e inferiores. También es habitual en la nefropatía crónica avanzada.

**PATOLOGÍA:** las arterias afectadas se induran y dilatan. En el análisis microscópico el músculo liso de la media sufre sustitución focal por un tejido fibroso hialinizado acelular con tinción pálida, que muestra calcificación distrófica concéntrica. En la mayor parte de los casos la lámina elástica interna presenta calcificación focal. En ocasiones se aprecia metaplasia ósea en las regiones calcificadas. La esclerosis de Mönckeberg de la media difiere de la ateroesclerosis y normalmente no induce ninguna disfunción clínica relevante. Algunos afirman que en los pacientes con nefropatía crónica la esclerosis de Mönckeberg de la media en las arterias debe considerarse como una variante de ateroesclerosis acelerada.

**FIGURA 16-29. Fenómeno de Raynaud.** Los pulpejos muestran palidez intensa.

## FENÓMENO DE RAYNAUD

***El fenómeno de Raynaud hace referencia a episodios intermitentes de isquemia bilateral en los dedos de las manos o los pies y en ocasiones en el pabellón auricular o la nariz.*** Se caracteriza por palidez intensa (fig. 16-29) y es frecuente que se acompañe de parestesias y dolor. Estos síntomas están precipitados por el frío y los estímulos emocionales y los alivia el calor. La sensibilidad primaria al frío de tipo Raynaud es más frecuente en mujeres, y suele comenzar al final de la adolescencia. Es bilateral y simétrica y, en ocasiones, puede desencadenar la formación de úlceras o gangrena en los pulpejos. Las manos se ven afectadas con más frecuencia que los pies.

El fenómeno de Raynaud puede presentarse como un fenómeno aislado o formar parte de distintas afecciones sistémicas del tejido conjuntivo (enfermedades del colágeno vascular), en particular esclerodermia y lupus eritematoso sistémico. Abarca la sensibilidad primaria y secundaria al frío, la livedo reticular y la acrocianosis. Independientemente de su etiología, el fenómeno de Raynaud deriva del vasoespasmo de las arterias y las arteriolas cutáneas. Las anomalías de la regulación del tono vascular que depende de la actividad de los nervios simpáticos y de factores neurohumorales podrían desempeñar algún papel en la patogenia de esta patogenia. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 inducen vasodilatación y han mostrado cierto valor terapéutico.

## DISPLASIA FIBROMUSCULAR

***La displasia fibromuscular es un engrosamiento no inflamatorio infrecuente de las arterias musculares de grande y mediano calibre, que difiere de la ateroesclerosis y la arterioesclerosis***. Su causa se desconoce; sin embargo, podría originarse durante el desarrollo. La estenosis de la arteria renal secundaria a esta enfermedad es una causa importante de hipertensión renovascular, aunque la displasia fibromuscular puede afectar a casi cualquier otro vaso, como la carótida y las arterias vertebrales y esplácnicas. De manera característica es una enfermedad de la mujer durante los años reproductivos, aunque puede ocurrir a cualquier edad, incluso en la niñez.

**PATOLOGÍA:** en la mayor parte de los casos, los dos tercios distales de la arteria renal y sus ramas principales muestran varios puntos de estenosis segmentaria,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 604 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



**TABLA 16-8**
**TRASTORNOS INFLAMATORIOS DE LOS VASOS SANGUÍNEOS**

| |
|---|
| **Vasculitis necrosantes sistémicas del grupo de la panarteritis nudosa** |
| Panarteritis nudosa clásica |
| Angitis y granulomatosis alérgicas (variante de Churg-Strauss) |
| «Síndrome de superposición» de angitis sistémica |
| **Vasculitis por hipersensibilidad** |
| Enfermedad del suero y reacciones similares |
| Púrpura de Henoch-Schönlein |
| Vasculitis asociada a trastornos del tejido conjuntivo |
| Vasculitis en caso de crioglobulinemia mixta esencial |
| Vasculitis asociada a otros trastornos primarios |
| **Granulomatosis de Wegener** |
| **Granulomatosis linfomatoide** |
| **Arteritis de células gigantes** |
| Arteritis temporal |
| Arteritis de Takayasu |
| **Vasculitis del sistema nervioso central** |
| **Vasculitis asociada al cáncer** |
| **Síndrome de nódulos linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki)** |
| **Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)** |
| **Enfermedad de Behçet** |
| **Síndromes vasculíticos diversos** |

que representan puentes fibrosos y musculares con proyección luminal. En el análisis microscópico, estos segmentos muestran disposición y proliferación desordenadas de los elementos celulares de la pared del vaso, sin necrosis o inflamación. El músculo liso queda sustituido por tejido fibroso y miofibroblastos, y la media puede adelgazarse. En algunos casos predomina la displasia fibrosa de la íntima, y en casos inusuales el tejido conjuntivo rodea la adventicia. Además de la hipertensión renovascular, la complicación principal de la displasia fibromuscular es el aneurisma disecante causado por el adelgazamiento de la media.

## VASCULITIS

***La vasculitis es la inflamación y la necrosis de los vasos sanguíneos. Puede afectar a las arterias, las venas y los capilares*** (tabla 16-8). Los vasos sanguíneos pueden dañarse por mecanismos inmunitarios (v. cap. 4), agentes infecciosos, traumatismo mecánico, radiación o toxinas. Sin embargo, en muchos casos no se identifica una causa específica.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** se piensa que en los síndromes vasculíticos participan mecanismos inmunitarios; *1)* **el depósito de complejos inmunitarios;** *2)* **el ataque directo de los anticuerpos circulantes contra los vasos,** y *3)* **algunas variantes de inmunidad mediada por células**. Si bien los agentes que desencadenan estas reacciones se desconocen en gran medida, en algunas circunstancias, la vasculitis se asocia con una infección viral.

La **enfermedad del suero** fue uno de los primeros trastornos inmunitarios en el humano que se relacionó con la vasculitis. En modelos animales de enfermedad del suero se identifican complejos inmunitarios y complemento en la reacción hística local (v. cap. 4). Sin embargo, en la mayoría de los casos en el humano sólo se detectan en ocasiones complejos inmunitarios y se carece de pruebas claras de su existencia en la mayor parte de los pacientes.

Los **antígenos virales** pueden causar vasculitis. Por lo tanto, la infección crónica con el virus de la hepatitis B se relaciona con algunos cuadros de panarteritis nudosa (v. a continuación). En este caso, los complejos antígeno viral-anticuerpo circulan y se depositan en las lesiones vasculares. La vasculitis en el humano se asocia con otras infecciones virales, como las producidas por el virus del herpes simple, el citomegalovirus y los parvovirus, así como con ciertos antígenos bacterianos.

Las vasculitis que afectan a los vasos pequeños (p. ej., poliangitis con granulomatosis) se relacionan con la presencia de **anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA)** circulantes, pero estos autoanticuerpos aparecen y el mecanismo por el que desencadenan vasculitis se desconoce. Algunos estudios sugieren que la infección desempeña algún papel en el desarrollo de los ANCA. Estos pueden producir daño endotelial al activar los neutrófilos, y los valores de anticuerpos guardan relación con la actividad de la enfermedad en algunos casos. Los ANCA pueden detectarse con un análisis de inmunofluorescencia indirecta en el que se utilizan el suero del paciente y los neutrófilos fijados con etanol. Algunos patrones de reacción habituales incluyen la **inmunofluorescencia perinuclear** (**P-ANCA,** en su mayoría contra la mieloperoxidasa) y la **inmunofluorescencia citoplasmática** (**C-ANCA,** en particular contra la proteinasa 3), con distribución menos localizada.

Los neutrófilos que, por ejemplo, activan el TNF para desgranularse expresan mieloperoxidasa y proteinasa 3 en su

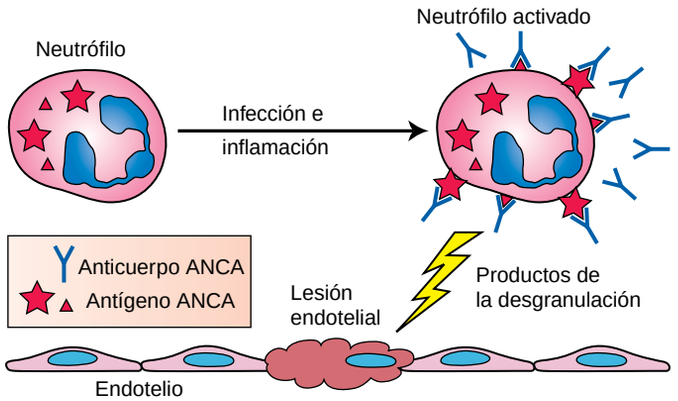



**FIGURA 16-30. Modelo de la patogenia de la vasculitis por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA).** Los antígenos ANCA normalmente se encuentran en el citoplasma de los neutrófilos, con una expresión de superficie muy limitada. En la inflamación y la infección en los neutrófilos se induce el incremento de la expresión de antígenos ANCA en la superficie celular. Los ANCA presentes en la circulación, sintetizados antes por mecanismos desconocidos, se unen a estos antígenos ANCA de superficie y conducen a la activación de los neutrófilos y su interacción con células endoteliales. La desgranulación de los neutrófilos libera factores tóxicos entre los que se encuentran especies reactivas de oxígeno, proteinasa 3 y mieloperoxidasa, al tiempo que otras enzimas de los gránulos provocan la apoptosis y la necrosis de las células endoteliales, lo que genera lesión en el endotelio.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 605 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



superficie. Los ANCA, presentes como parte de la respuesta a la infección, tienen capacidad de unirse a los neutrófilos y activarlos. En las vasculitis también se han identificado otros autoanticuerpos que activan los neutrófilos y dañan las células endoteliales (fig. 16-30).

## La panarteritis nudosa es una vasculitis necrosante aguda

***La panarteritis nudosa afecta a las arterias musculares medianas o pequeñas y, en ocasiones, a arterias mayores.*** Es más frecuente en hombres que en mujeres. La enfermedad fue rara hasta la década de 1940, en que se observó un incremento impresionante de su incidencia. El aumento de la incidencia de la panarteritis nudosa en ese momento pareció relacionarse con el uso generalizado de antisueros contra bacterias y toxinas producidos en animales y con la administración de sulfonamidas. La incidencia de panarteritis nudosa parece estar remitiendo en la actualidad.

**PATOLOGÍA:** las lesiones características de la panarteritis nudosa se identifican en las arterias musculares de pequeño o mediano calibre. Sin embargo, en ocasiones se extienden a las arterias mayores, como la renal, la esplénica o las coronarias. Cada lesión tiene no más de 1 mm de longitud, y puede afectar a una fracción o a toda la circunferencia del vaso. La característica morfológica más prominente en una arteria afectada es el área de necrosis fibrinoide, en la cual el músculo de la media y los tejidos adyacentes se fusionan para constituir una masa eosinófila carente de estructura que capta las tinciones para fibrina. Una respuesta inflamatoria aguda intensa rodea el área de necrosis, incluyendo por lo general a toda la adventicia (periarteritis), y se extiende a través de otras capas del vaso (fig. 16-31). Se identifican neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos en distintas proporciones, y los eosinófilos son con frecuencia prominentes.

Los infartos son habituales en los órganos afectados y están causados por trombosis y en los segmentos afectados de las arterias. La lesión en las arterias mayores puede causar la formación de aneurismas pequeños (<0,5 cm de diámetro), en particular en las ramas de las arterias renales, coronarias y cerebrales. Un aneurisma puede romperse y, si se ubica en una región crítica, provocar una hemorragia mortal.

Con el paso del tiempo muchas lesiones vasculares muestran signos de cicatrización, en particular si se administran corticoesteroides. El tejido necrótico y el exudado inflamatorio se reabsorben, mientras que persisten la fibrosis de la media y anomalías evidentes de la lámina elástica.

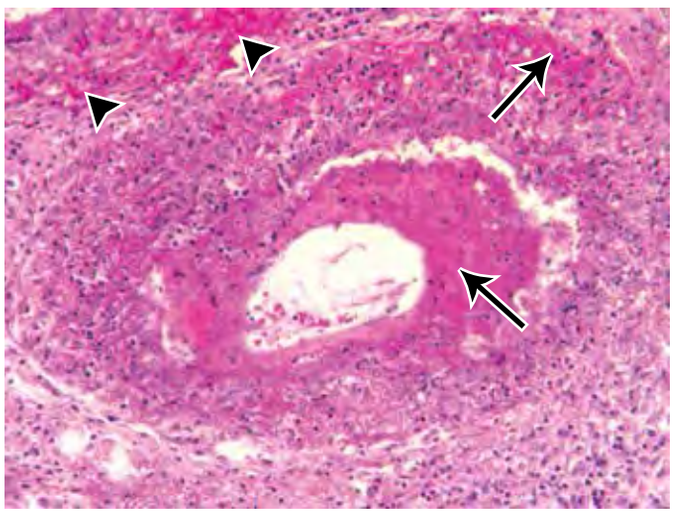


**FIGURA 16-31. Panarteritis nudosa.** El infiltrado intenso de células inflamatorias en la pared arterial y el tejido conjuntivo circundante se relacionan con necrosis fibrinoide *(flechas)* y destrucción de la pared vascular *(puntas de flecha).*

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas de la panarteritis nudosa son muy variables y dependen de los órganos afectados por las lesiones. Riñones, corazón, músculo esquelético, piel y mesenterio son las estructuras que se ven afectadas con más frecuencia, aunque pueden presentarse lesiones en casi cualquier órgano, entre otros el intestino, el páncreas, los pulmones, el hígado y el cerebro. Son frecuentes los síntomas inespecíficos, como fiebre y pérdida de peso. Pueden desarrollarse lesiones similares a las de la panarteritis nudosa en infecciones virales como las hepatitis B y C y la producida por el VIH.

Si no recibe tratamiento, la panarteritis nudosa suele ser mortal, aunque la terapia antiinflamatoria inmunodepresora, que se logra con corticoesteroides y ciclofosfamida, conduce a la remisión o a la curación en la mayoría de los pacientes.

## La angitis por hipersensibilidad es una respuesta a sustancias exógenas

***El concepto de angitis por hipersensibilidad hace referencia a una categoría amplia de lesiones vasculares inflamatorias que se considera representan una reacción a materiales extraños (p. ej., productos bacterianos o drogas).*** En el caso de las lesiones vasculares confinadas predominantemente en la piel, se aplican los términos **vasculitis leucocitoclástica** (que hace referencia a los residuos nucleares que derivan de los neutrófilos en desintegración), **vasculitis cutánea** o **venulitis necrosante cutánea** (que pone el énfasis en la afectación predominante de las vénulas). La **angitis sistémica por hipersensibilidad,** que también se denomina **polivasculitis microscópica**, tiene lugar en muchos de los mismos órganos como la panarteritis nudosa, aunque se limita a las arterias más pequeñas y a las arteriolas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la vasculitis cutánea puede producirse tras la administración de muchos medicamentos, como ácido acetilsalicílico, penicilina y diuréticos tiazídicos. También se relaciona con frecuencia con infecciones diversas, como cuadros producidos por estreptococos o estafilococos, hepatitis viral, tuberculosis y endocarditis bacteriana. Esta enfermedad se manifiesta característicamente por púrpura palpable, en particular en las extremidades inferiores. En el análisis microscópico, las vénulas cutáneas superficiales muestran necrosis fibrinoide con inflamación aguda. La vasculitis cutánea está casi siempre autolimitada (v. cap. 28).

La angitis sistémica por hipersensibilidad puede presentarse como una entidad aislada o formar parte de otras afecciones, entre las que se encuentran las enfermedades del colágeno vascular (lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren), púrpura de Henoch-Schönlein, disproteinemias y diversas neoplasias. Los pacientes con angitis sistémica por hipersensibilidad también pueden desarrollar lesiones purpúricas. La complicación más temida de la polivasculitis microscópica es la afectación renal, que se caracteriza por glomerulonefritis con progresión rápida e insuficiencia renal (v. cap. 22). ***La panarteritis microscópica tiene un vínculo estrecho con los P-ANCA.***

## La arteritis de células gigantes afecta principalmente a las arterias temporales

Si bien en la mayor parte de los casos afecta a la arteria temporal, la arteritis granulomatosa (arteritis temporal) también puede afectar a otras arterias craneales, la aorta (aortitis de células gigantes) y sus ramas, y en ocasiones otras arterias. Genera aneurismas y disección en la aorta. La media de edad al inicio del cuadro es de 70 años; es rara antes de los 50 años. La arteritis

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 606 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



de células gigantes es la vasculitis más habitual; su incidencia se incrementa con la edad y puede alcanzar el 1% en personas de 80 años. Las mujeres están afectadas con una frecuencia un poco más alta que los hombres. La edad al inicio ayuda con frecuencia a diferenciarla de otras vasculitis que pudieran afectar a los mismos vasos en personas más jóvenes, como la enfermedad de Takayasu.

**FISIOPATOLOGÍA:** la etiología de la arteritis de células gigantes se desconoce. Su relación con el HLA-DR4 y su presentación en familiares en primer grado respaldan la existencia de un componente genético en su patogenia. Las alteraciones morfológicas, entre otras la presencia de linfocitos T cooperadores $CD4^+$ activados y macrófagos, y la asociación de la enfermedad con un polimorfismo específico en ICAM-1 sugiere una reacción inmunitaria. Los linfocitos B no participan. Los macrófagos en el borde de la íntima y la media sintetizan MMP de la matriz, que digieren la matriz hística. En la arteritis de células gigantes los ANCA están ausentes. El dolor muscular generalizado y la distribución amplia de sus manifestaciones son congruentes con su asociación con las enfermedades reumatoides.

**PATOLOGÍA:** Los vasos afectados adquieren un aspecto similar al de cordones y muestran engrosamiento nodular. Las luces se encuentran reducidas a pequeñas hendiduras o pueden encontrarse obliteradas por un trombo (fig. 16-32 A). En la exploración microscópica, la media y la íntima muestran inflamación granulomatosa; se aprecian cúmulos de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas entremezclados con eosinófilos y neutrófilos en número variable. Las células gigantes tienden a distribuirse en la lámina elástica interna (fig. 16-32 B), aunque su número varía considerablemente. Se identifican tanto células gigantes de cuerpo extraño como células gigantes de Langhans. Los focos de necrosis se caracterizan por cambios en la lámina elástica interna, que se edematiza, pierde regularidad y se fragmenta, y en las lesiones avanzadas podría desaparecer por completo. Los fragmentos de la lámina elástica aparecen en ocasiones dentro de células gigantes. En las fases tardías, la íntima muestra engrosamiento evidente y la media desarrolla fibrosis. Los trombos pueden obliterar la luz, después de lo cual sufren organización y recanalización.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la arteritis de células gigantes tiende a ser benigna y autolimitada, y los síntomas ceden en 6-12 meses. Los pacientes presentan cefalea y dolor temporal de tipo pulsátil. En algunos casos existen síntomas inespecíficos tempranos, como malestar general, fiebre y pérdida de peso, además de dolor muscular generalizado o rigidez en los hombros y las caderas. Las pulsaciones y el dolor referidos a la arteria temporal se acompañan de tumefacción, dolor a la palpación y eritema en la piel suprayacente. Casi la mitad de los pacientes desarrollan síntomas visuales, que pueden evolucionar de la ceguera transitoria a la permanente en uno o ambos ojos, en ocasiones con rapidez. En algunos casos la enfermedad provoca infartos de miocardio, del SNC o gastrointestinales, que podrían ser mortales. Puesto que el proceso inflamatorio se distribuye en parches, la biopsia de la arteria temporal podría no ser diagnóstica hasta en el 40% de los individuos con manifestaciones clásicas. La respuesta a los corticoesteroides suele ser drástica; los síntomas ceden en pocos días.

### La granulomatosis con poliangitis es una vasculitis que afecta al tracto respiratorio y al riñón

***La granulomatosis con poliangitis (GPA, antes conocida como granulomatosis de Wegener) es una vasculitis sistémica necrosante de etiología desconocida, con lesiones granulomatosas en la nariz, los senos paranasales, los pulmones y enfermedad renal glomerular.*** Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres, por lo general durante la quinta y la sexta décadas de vida. Más del 90% de los individuos con granulomatosis de Wegener tienen resultados positivos para ANCA, y entre ellos el 75% cuentan con C-ANCA. Se ha sugerido que estos anticuerpos activan los neutrófilos circulantes para que ataquen a los vasos sanguíneos. La respuesta a la terapia inmunodepresora respalda la base inmunitaria de la enfermedad.

**PATOLOGÍA:** Las lesiones de la granulomatosis de Wegener se caracterizan por necrosis del parénquima, vasculitis e inflamación granulomatosa compuesta por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos. Cada lesión pulmonar puede tener hasta 5 cm de diámetro y debe distinguirse de la tuberculosis. La vasculitis que afecta a las arterias y a las venas pequeñas puede identificarse en cualquier lugar, aunque se produce con más frecuencia en las vías respiratorias (fig. 16-33), el riñón y el bazo. La arteritis se caracteriza ante todo por inflamación crónica, aunque es frecuente que existan inflamación aguda, inflamación granulomatosa ne-

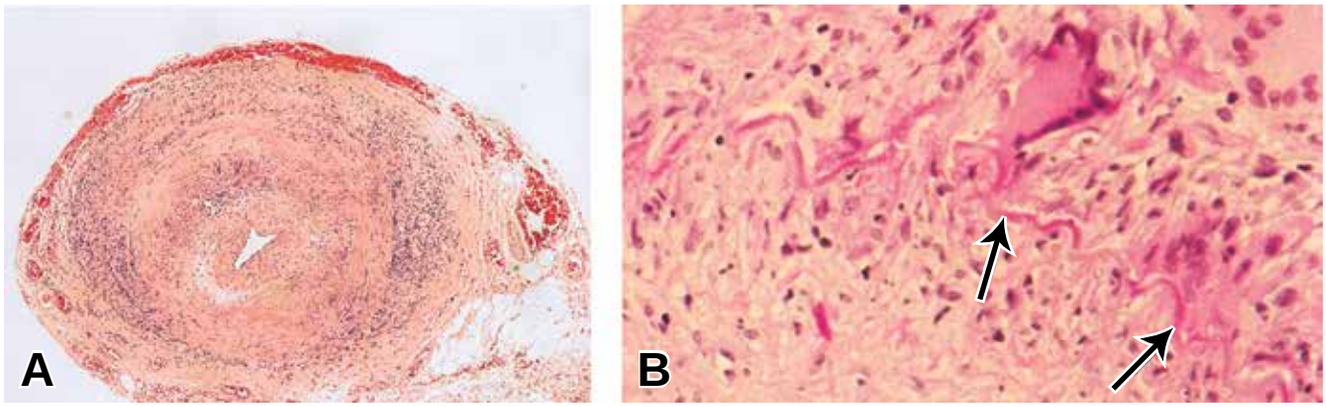



**FIGURA 16-32. Arteritis temporal. A.** Microfotografía de una arteria temporal que muestra inflamación crónica en toda la pared y estrechamiento intenso de la luz por engrosamiento de la íntima. **B.** Campo de alta resolución en el que se aprecian células gigantes adyacentes a la lámina elástica interna fragmentada *(flechas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 607 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



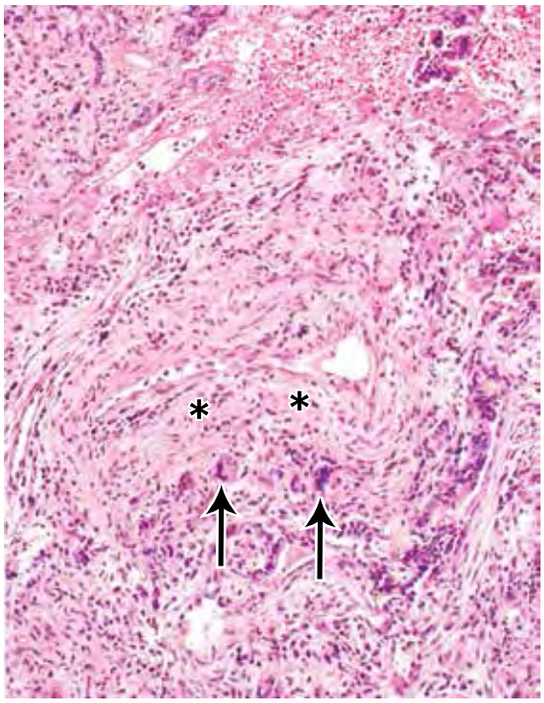


**FIGURA 16-33. Granulomatosis con poliangitis.** Microfotografía del pulmón que muestra vasculitis en una arteria pulmonar. Existen células de inflamación crónica y células gigantes de Langerhans *(flechas)* en la pared, a la vez que engrosamiento de la íntima *(asteriscos)*.

crosante y no necrosante y necrosis fibrinoide. El engrosamiento de la media y la proliferación de la íntima a menudo causan estrechamiento u obliteración de la luz.

La característica pulmonar más prominente es la neumonitis bilateral persistente, con infiltrados nodulares que sufren cavitación de manera similar a lo que ocurre con las lesiones tuberculosas (aunque los mecanismos son distintos). La sinusitis crónica y las úlceras de la mucosa nasofaríngea son frecuentes. El riñón muestra al comienzo glomerulonefritis necrosante focal, que evoluciona para convertirse en una glomerulonefritis con semilunas (v. cap. 23).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de las personas manifiestan síntomas propios del aparato respiratorio, en particular neumonitis y sinusitis. De hecho, el pulmón suele afectarse finalmente en más del 90% de los pacientes. En el análisis radiológico son prominentes los infiltrados pulmonares numerosos, que a menudo muestran cavitación. La hematuria y la proteinuria son frecuentes y la glomerulopatía puede avanzar y causar insuficiencia renal. Se presentan exantema, mialgias, afectación articular y síntomas neurológicos. Casi todos los pacientes (80%) mueren en el transcurso de 1 año si no reciben tratamiento, con una supervivencia media de 5-6 meses. El tratamiento con ciclofosfamida provoca tanto remisiones completas como intervalos libres de enfermedad sustanciales en casi todos los afectados. Resulta interesante el hecho de que los antimicrobianos tipo sulfa reduzcan la incidencia de las recaídas, lo que sugiere una relación de la enfermedad con la infección bacteriana.

### La granulomatosis alérgica y la angitis (síndrome de Churg-Strauss) se presentan en personas jóvenes con asma

**PATOLOGÍA:** dos tercios de los individuos con síndrome de Churg-Strauss tienen P-ANCA. Se identifican lesiones necrosantes diseminadas en las arterias de

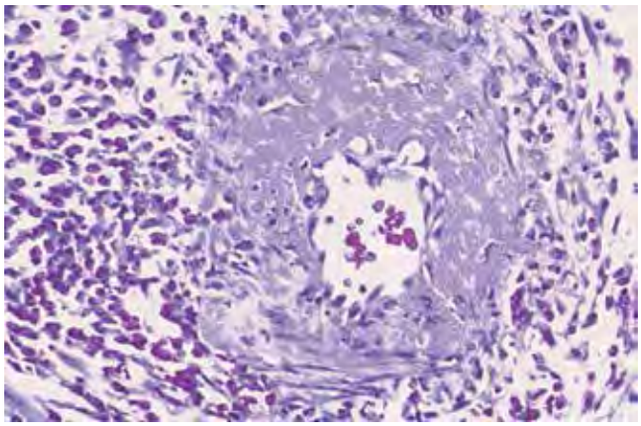


**FIGURA 16-34. Síndrome de Churg-Strauss.** Arteria de mediano calibre que presenta necrosis fibrinoide e infiltrado eosinófilo circundante.

pequeño y mediano calibre (fig. 16-34) de pulmones, bazo, riñones, corazón, hígado, SNC y otros órganos. Estas lesiones contienen granulomas e infiltrados eosinófilos intensos en y alrededor de los vasos sanguíneos. La necrosis fibrinoide que resulta, la trombosis y la formación de aneurismas pueden simular una panarteritis nudosa, aunque el síndrome de Churg-Strauss parece ser una entidad diferente. También debe distinguirse de otros síndromes eosinófilos, como las infestaciones parasitarias y micóticas, la poliangitis, la neumonía eosinófila (síndrome de Löffler) y la vasculitis medicamentosa.

Si no reciben tratamiento, estos pacientes tienen un pronóstico malo; no obstante, la terapia con corticoesteroides casi siempre resulta efectiva.

### La arteritis de Takayasu afecta a la aorta y sus ramas principales

Esta variante de arteritis se observa en todo el mundo. Afecta en particular a mujeres (90%), la mayoría de las cuales tienen menos de 30 años de edad. La etiología de la arteritis de Takayasu se desconoce, aunque se ha sugerido una base autoinmunitaria.

**PATOLOGÍA:** la arteritis de Takayasu se clasifica en función de la extensión de la afectación aórtica como: *1)* enfermedad limitada al arco aórtico y sus ramas; *2)* arteritis que sólo afecta a la aorta descendente torácica y abdominal y sus ramas, y *3)* afectación combinada del arco y la aorta descendente. La arteria pulmonar también se ve afectada en ocasiones y muchas veces los vasos retinianos están comprometidos.

La pared de la aorta está engrosada, y la capa íntima muestra placas elevadas focales. Las ramas de la aorta suelen mostrar estenosis u oclusión focal, que interfiere en el flujo sanguíneo y da origen al seudónimo **enfermedad sin pulsos**, que deriva de la afectación de las arterias subclavias. La aorta, en particular los segmentos torácicos distales y abdominales, muestra con frecuencia aneurismas de tamaño variable. Las lesiones tempranas de la aorta y sus ramas principales consisten en una panarteritis aguda, con infiltrados de neutrófilos, células mononucleares y células gigantes de Langhans ocasionales. La inflamación de los vasos vasculares en la arteritis de Takayasu hace necesaria su diferenciación de la aortitis sifilítica. Las lesiones tardías muestran fibrosis y proliferación intensa de la íntima. Los cambios ateroescleróticos secundarios pueden ocultar la enfermedad de base.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con enfermedad de Takayasu en fase temprana refieren síntomas inespecíficos, mareo, trastornos visuales,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 608 11/10/16 14:16

booksmedicos.org



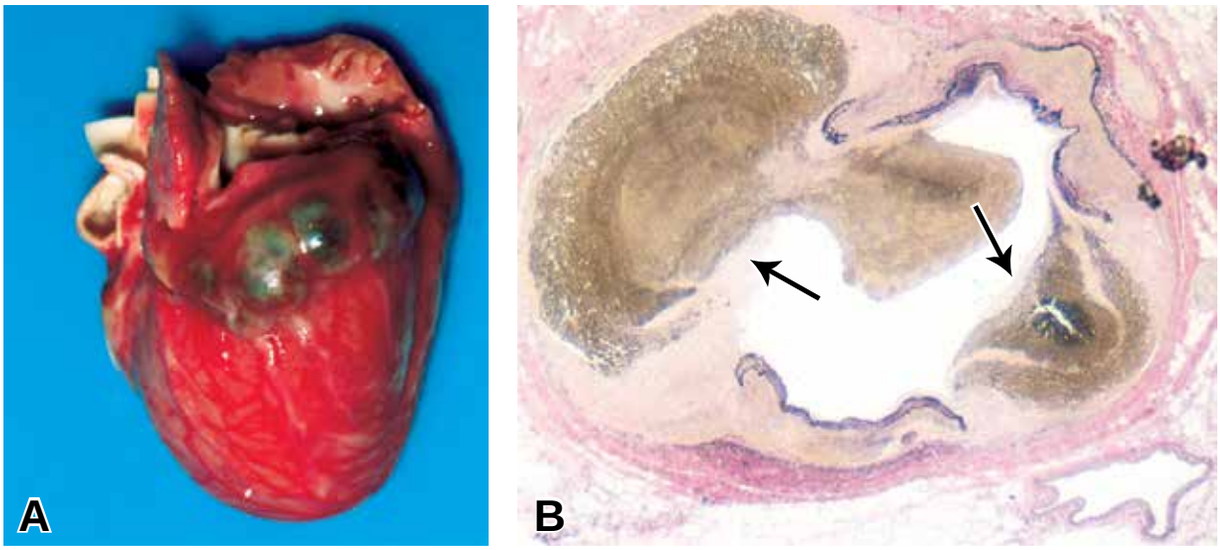



**FIGURA 16-35. Enfermedad de Kawasaki. A.** Corazón de un niño que murió por enfermedad de Kawasaki, en el que se observan aneurismas arteriales coronarios conspicuos. **B.** Corte microscópico de una arteria coronaria del mismo paciente, que revela las grandes anomalías *(flechas)* de la lámina elástica interna, con dos aneurismas pequeños ocupados por un trombo.

disnea y, en ocasiones, síncope. Al tiempo que la enfermedad avanza, los síntomas cardíacos se intensifican, con claudicación intermitente de brazos o piernas. Podrían desarrollarse asimetrías de la presión arterial y desaparecer los pulsos en alguna extremidad. La hipertensión puede derivar de la coartación de la aorta o de la estenosis de la arteria renal. Casi todos los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva al final. La pérdida de la agudeza visual puede variar desde anomalías del campo visual hasta la amaurosis. La arteritis de Takayasu en fase temprana responde a los corticoesteroides, pero las lesiones tardías requieren reconstrucción quirúrgica.

### La enfermedad de Kawasaki afecta principalmente a las arteries coronarias de los niños

***La enfermedad de Kawasaki (síndrome de nódulos linfáticos mucocutáneos) es una vasculitis necrosante aguda de la infancia y la niñez temprana, que se caracteriza por fiebre elevada, exantema, lesiones conjuntivales y orales y linfadenitis.*** En el 70% de los pacientes afecta a las arterias coronarias y conduce a la formación de aneurismas locales (fig. 16-35), que pueden causar la muerte en el 1-2% de los casos.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la enfermedad de Kawasaki suele ser autolimitada. Si bien se ha buscado una etiología infecciosa, no ha sido posible confirmar alguna de manera concluyente. La infección por *parvovirus B19* o por *coronavirus* de *New Haven* se implica en algunos casos y en otros existen pruebas de la participación de distintas infecciones bacterianas, entre otras por *Staphylococcus, Streptococcus* y *Chlamydia.* El elemento común parece ser la producción viral o bacteriana de superantígenos. Estos son moléculas que se unen a los receptores del complejo principal de histocompatibilidad de clase II y a la región V-beta del receptor de linfocitos T, que conduce a una activación masiva de las respuestas inmunitarias. Se han identificado autoanticuerpos contra las células endoteliales y de músculo liso en algunos individuos.

### La tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger) es una vasculopatía periférica de los fumadores

***La enfermedad de Buerger (tromboangitis obliterante) es una enfermedad inflamatoria oclusiva de las arterias medianas y pequeñas en la región distal de brazos y piernas.*** Anteriormente se presentaba casi exclusivamente en hombres de mediana edad que fumaban en exceso, pero en la actualidad también se ha descrito en mujeres. Es más frecuente en la región del Mediterráneo, Oriente Medio y Asia.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el hecho de que la suspensión del tabaquismo pueda permitir la remisión y la reincidencia en el hábito, y conduzca a una exacerbación, resalta el papel etiológico del tabaquismo en la enfermedad de Buerger. Sin embargo, aún no se sabe cómo produce el tabaco esta enfermedad. Ciertos polifenoles derivados del tabaco promueven la síntesis de anticuerpos y tienen capacidad de generar inflamación. Los fumadores muestran una incidencia más alta de este tipo de sensibilidad al tabaco que los no fumadores. También se ha registrado la hipersensibilidad mediada por células contra los colágenos tipo II y III. En algunos pacientes las respuestas vasodilatadoras que dependen del endotelio son disfuncionales en los vasos sanguíneos sanos, lo que sugiere que podría existir una disfunción endotelial generalizada. Los haplotipos HLA-A9 y HLA-B5 son más habituales en los pacientes con enfermedad de Buerger, lo que sugiere con más intensidad que la hipersensibilidad de origen genético al tabaco participa en la patogenia de esta afección.

**PATOLOGÍA:** el cambio más temprano en la enfermedad de Buerger es la inflamación aguda de las arterias medianas y pequeñas. Los infiltrados de neutrófilos se extienden para afectar a las venas y a los nervios vecinos. La afectación del endotelio en las áreas inflamadas conduce a la trombosis y a la obliteración de la luz (fig. 16-36 A). Los microabscesos en la pared vascular, con un área central de neutrófilos rodeada por fibroblastos y células gigantes de Langhans, permiten distinguir este proceso de la trombosis que se relaciona con la ateroesclerosis. Las lesiones tempranas suelen adquirir gravedad suficiente como para provocar gangrena de la extremidad y conducir a la amputación. En una fase tardía de la enfermedad los trombos se organizan en su totalidad y sufren recanalización parcial.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de la enfermedad de Buerger suelen presentarse a los 25-40 años de edad, con afectación intermitente (dolor



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 609 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



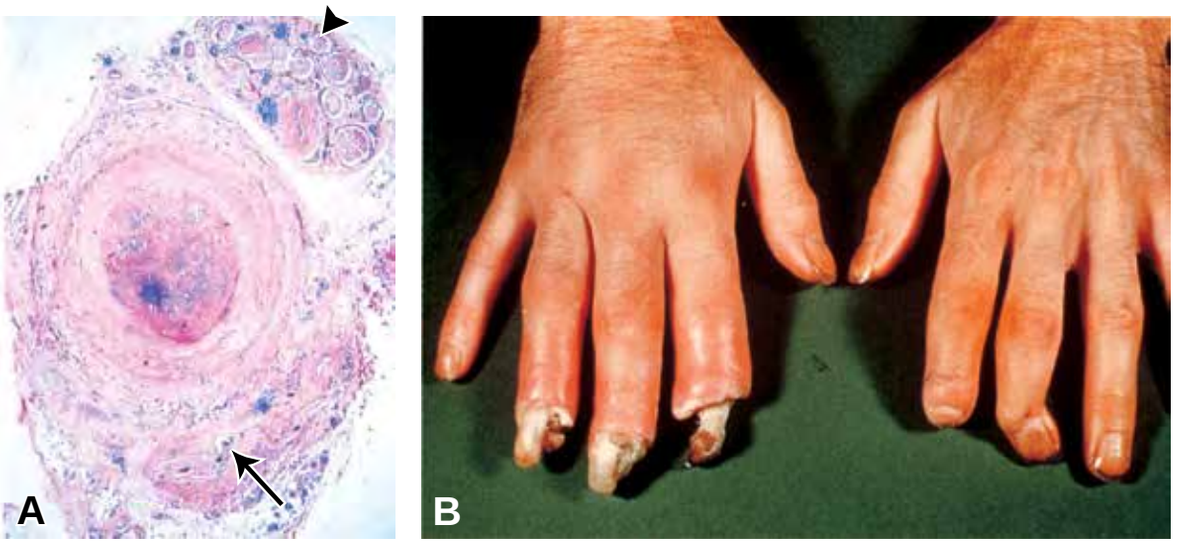



**FIGURA 16-36. Enfermedad de Buerger. A.** Vista de un corte de la extremidad superior que revela un trombo arterial organizado que ocluye la luz. Son evidentes algunas células inflamatorias en la grasa adventicia. En este caso, la vena *(flechas)* y el nervio adyacente *(punta de flecha)* muestran focos de inflamación crónica. **B.** Se aprecia necrosis en los extremos de los dedos de la mano.

tipo calambre en los músculos tras el ejercicio, que se alivia rápidamente con el reposo). Los pacientes muchas veces se presentan con ulceración dolorosa de algún dedo de la mano, que evoluciona hasta destruir el extremo del dedo afectado (fig. 16-36 B). Quienes continúan fumando pueden perder lentamente ambas manos y los pies.

### La enfermedad de Behçet es una vasculitis que afecta a muchas membranas mucosas

***La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica que se caracteriza por la formación de úlceras bucales aftosas, úlceras genitales e inflamación ocular. En ocasiones existen lesiones en el SNC, el tubo digestivo y el sistema cardiovascular.*** Tanto los vasos grandes como los pequeños desarrollan vasculitis. Las lesiones mucocutáneas muestran vasculitis inespecífica en arteriolas, capilares y vénulas, e infiltración de las paredes vasculares y el tejido perivascular por linfocitos y células plasmáticas. Algunas células endoteliales presentan proliferación y edema. Las arterias de mediano y gran calibre muestran arteritis destructiva, caracterizada por necrosis fibrinoide, infiltración mononuclear, trombosis, aneurismas y hemorragia. Su etiología se desconoce, aunque la efectividad del tratamiento con corticoesteroides y una asociación con subtipos específicos de HLA sugieren una base inmunitaria.

### La vasculitis por radiación tiene fases aguda y crónica

La fase aguda de la vasculitis por radiación se caracteriza por lesión y denudación endoteliales, degeneración hidrópica de las células de músculo liso, la presencia de macrófagos y necrosis de las células del músculo liso en la capa media, que puede tener una apariencia fibrinoide. Es posible observar trombos en las pequeñas arterias y las arteriolas. En la fase crónica se aprecian hiperplasia de la íntima y fibrosis de la pared vascular. En ocasiones los vasos muestran una oclusión fibrosa completa. El daño por radiación predispone a la ateroesclerosis acelerada.

### La vasculitis por rickettsias se debe a parásitos intracelulares

Las rickettsias son parásitos intracelulares estrictos que causan una vasculitis característica (v. cap. 9). Cada rickettsiosis afecta a distintos tipos de vasos sanguíneos pequeños y su extensión y gravedad varían. Los microorganismos suelen diseminarse a partir del lugar de entrada a la sangre e invaden las células endoteliales, las células de músculo liso de la media de los vasos sanguíneos pequeños y los capilares.

## ANEURISMAS

***Los aneurismas arteriales son dilataciones localizadas de los vasos sanguíneos que derivan de un debilitamiento congénito o adquirido de la media.*** No son raros, y su incidencia tiende a incrementarse con la edad. Los aneurismas de la aorta y otras arterias se identifican hasta en el 10% de las autopsias no seleccionadas. La pared de un aneurisma está formada por los remanentes distendidos de la pared arterial.

Los aneurismas se clasifican según su localización, configuración y etiología (fig. 16-37). El concepto de localización hace referencia al tipo de vaso sanguíneo —arteria o vena— y al vaso específico que está afectado, como la aorta o la arteria poplítea. Existen distintas clases de aneurismas:

- Los **aneurismas fusiformes** son abombamientos ovoides que se desarrollan en paralelo al eje longitudinal del vaso.
- Los **aneurismas saculares** son protrusiones similares a burbujas que se forman a partir de la pared arterial en algún punto de debilitamiento de la media.
- Los **aneurismas disecantes** son hematomas disecantes, en los cuales la sangre que deriva de una hemorragia hacia el interior de la media separa las capas de la pared vascular.
- Los **aneurismas arteriovenosos** son comunicaciones directas entre una arteria y una vena.

### Los aneurismas de la aorta abdominal son complicaciones de la ateroesclerosis

***Los aneurismas de la aorta abdominal son dilataciones que incrementan en por lo menos 50% el diámetro de la pared vascular.*** Son los aneurismas más frecuentes, suelen desarrollarse después de los 50 años de edad, y se relacionan con la ateroesclerosis grave de la arteria. Su prevalencia se eleva hasta el 6% después de los 80 años. Tienen lugar con una frecuencia mucho más alta en hombres que en mujeres y la mitad de los pacientes

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 610 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



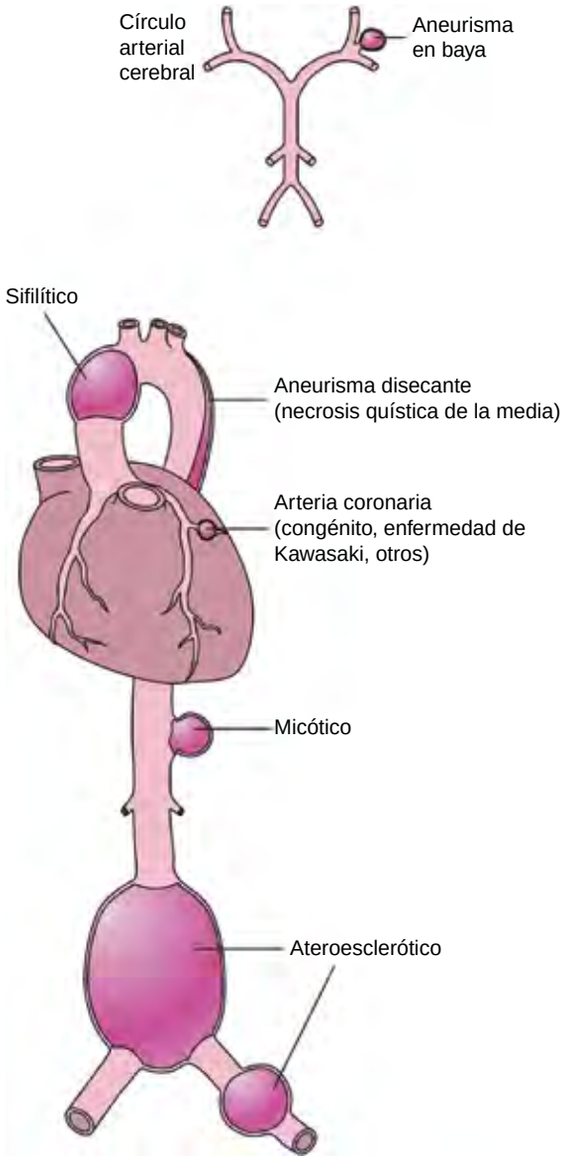



**FIGURA 16-37. Distribución de los aneurismas.** Los aneurismas sifilíticos son la variedad más frecuente en la aorta ascendente, a la que suele respetar el proceso ateroesclerótico. Los aneurismas ateroescleróticos pueden desarrollarse en la aorta abdominal o las arterias musculares, entre las que se encuentran las coronarias y las poplíteas, así como otros vasos. Los aneurismas en baya se identifican en el círculo arterial cerebral (de Willis), en particular en sus puntos de ramificación; su rotura origina hemorragia subaracnoidea. Los aneurismas micóticos se desarrollan casi en cualquier pared vascular en la que la bacteria pueda alojarse.

son hipertensos. Ocasionalmente, pueden encontrarse aneurismas en todas las partes de la aorta torácica.

**FISIOPATOLOGÍA:** los aneurismas aórticos abdominales se producen invariablemente en el contexto de la ateroesclerosis. Sin embargo, se piensa que la enfermedad es de hecho multifactorial e implica tanto la inflamación como la regulación anómala de la remodelación de la matriz y su reparación. El crecimiento de un aneurisma está regulado en parte por las fuerzas dinámicas que se producen en el aneurisma; se incrementa el radio del vaso, así como también lo hace la tensión circunferencial sobre la pared. Ciertas enzimas importantes para la proteólisis de la media y el colágeno fibrilar de los tipos I y III de la adventicia promueven el crecimiento de los aneurismas abdominales. Estas incluyen a las MMP de la matriz; las proteasas de cisteína catepsinas K, L y S y la bomba de protones osteoclástica $vH^+$-adenosina trifosfatasa (ATPasa). Las citocinas proinflamatorias, como IL-1β, TNF-α, la proteína tipo 1 quimiotáctica para monocitos (MCP-1) y la IL-8 también han sido vinculadas con la patogenia de los aneurismas abdominales. Las paredes de los aneurismas aórticos abdominales contienen quimiocinas y factores de crecimiento que regulan la remodelación, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), la IL-13, el factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I), el TGF-β y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1α y la MIP-1β. La distribución familiar de los casos sugiere una predisposición genética, aunque su mecanismo se conoce insuficientemente.

**PATOLOGÍA:** la mayor parte de los aneurismas aórticos abdominales se desarrollan en un punto distal a las arterias renales y proximal a la bifurcación de la aorta (fig. 16-38). Suelen ser fusiformes, aunque en algunos casos se identifican variedades saculares. Aunque la mayoría de las lesiones sintomáticas tienen un diámetro mayor a 5-6 cm, pueden ser casi de cualquier tamaño. Algunos se extienden hasta las arterias ilíacas, que en ocasiones muestran aneurismas independientes en un lugar distal a la lesión de la aorta.

**FIGURA 16-38. Aneurisma ateroesclerótico de la aorta abdominal.** El aneurisma se abrió en sentido longitudinal para revelar un trombo parietal grande dentro de la luz. La aorta y las arterias ilíacas comunes muestran lesiones ateroescleróticas complicadas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 611 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



Los aneurismas que se extienden por encima de la arteria renal podrían ocluir la arteria mesentérica superior en su origen y el tronco celíaco.

Casi todos los aneurismas aórticos se encuentran revestidos por lesiones ateroescleróticas elevadas, ulceradas y calcificadas (complicadas). La mayoría contienen trombos parietales con diversos grados de calcificación, y algunas porciones de estos trombos podrían embolizar hacia arterias periféricas. Con poca frecuencia, el trombo en sí mismo crece lo suficiente como para afectar al lumen de la aorta.

En el análisis microscópico, las paredes de los aneurismas aórticos abdominales de las lesiones ateroescleróticas complicadas se aprecian destruidas y sustituidas por tejido fibroso. Se identifican remanentes normales de la media en algunos puntos, y las lesiones ateromatosas se extienden hasta una profundidad variable. La adventicia se engrosa y muestra inflamación focal en respuesta a la ateroesclerosis grave.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchos de los aneurismas aórticos abdominales son asintomáticos y se descubren sólo por la palpación de una masa en el abdomen o durante la exploración radiológica por alguna otra causa. En algunos casos la enfermedad se pone en evidencia por un cuadro de dolor abdominal, que a menudo refleja la expansión del aneurisma. La oclusión repentina de una arteria periférica por un émbolo que deriva del trombo parietal se manifiesta por la isquemia súbita en una extremidad inferior. La complicación más temida de los aneurismas aórticos es su rotura con hemorragia hacia el retroperitoneo (o el tórax), en cuyo caso del paciente se presenta con dolor, shock y una masa pulsátil en el abdomen. Esto constituye una urgencia aguda y la mitad de los individuos mueren, incluso si se realiza una intervención quirúrgica rápida. Por ende, hasta los aneurismas asintomáticos grandes suelen tratarse mediante reemplazo o puente con injertos protésicos.

***El riesgo de rotura de un aneurisma aórtico abdominal depende de su tamaño.*** Los aneurismas menores de 4 cm de diámetro rara vez se rompen (2%), mientras que el 25-40% de los mayores de 5 cm sufren rotura en el transcurso de 5 años desde su identificación.

## Los aneurismas de las arterias cerebrales causan hemorragias subaracnoideas

El tipo más frecuente de aneurisma cerebral es una estructura sacular conocida como **aneurisma en baya,** puesto que se asemeja a una baya unida a una rama del árbol arterial. Los aneurismas en baya derivan de anomalías congénitas en las paredes arteriales y tienden a originarse en las ramas del círculo arterial cerebral o en una de las uniones arteriales. Sus ubicaciones más frecuentes son: *1)* entre en la arteria cerebral anterior y la comunicante anterior; *2)* entre la carótida interna y la arteria comunicante posterior, y *3)* entre las primeras divisiones principales de la arteria cerebral media y la bifurcación de la carótida interna. Estos aneurismas también se analizan en el capítulo 32.

## El aneurisma disecante se caracteriza por sangre en la pared arterial

***La disección sigue el trayecto vascular, con distribución longitudinal*** (fig. 16-39) y representa en esencia una luz falsa dentro de la pared de la arteria. Si bien la lesión suele denominarse aneurisma, es de hecho una variante de hematoma. Los aneurismas disecantes afectan con más frecuencia a la aorta, en particular la porción ascendente, y las ramas principales. Las disecciones torácicas pueden distribuirse tan sólo en la aorta ascendente (tipo A), o en la aorta distal y respetar la aorta ascendente (tipo B). Se calcula que su incidencia puede alcanzar hasta un caso por cada 400 autopsias, y los hombres están afectados con una frecuencia tres veces mayor que las mujeres. Pueden desarrollarse casi a cualquier edad, pero son más comunes durante la sexta y la séptima décadas de la vida. Casi todos los pacientes tienen antecedentes de hipertensión, y entre las enfermedades asociadas se identifican la ateroesclerosis, la válvula aórtica bicúspide y la dilatación idiopática de la raíz de la aorta.

**FISIOPATOLOGÍA:** la base de los aneurismas disecantes suele ser el debilitamiento de la media aórtica. Los cambios se describieron en su origen como **necrosis quística de la media (o de Erdheim),** porque la pérdida focal de fibras elásticas y musculares de la media conduce a la formación de espacios «quísticos» que se encuentran ocupados por material mixoide metacromático. Estos espacios no son quistes verdaderos, sino más bien acúmulos de matriz que se agrupan entre las células y los tejidos de la media. Los mecanismos de la degeneración de la media no se conocen de manera apropiada. Sin embargo, los estudios genéticos vinculan algunos casos con síndromes específicos como Marfan, Ehlers-Danlos y Loeys-Dietz, y con mutaciones de la filamina. En el síndrome de Marfan, un trastorno sistémico del tejido conjuntivo, se han identificado mutaciones específicas del gen que codifica la fibrilina (una proteína de la matriz extracelular; v. cap. 6). En algunos pacientes se detectaron mutaciones en otros genes, que incluyen los de los receptores tipo 1 y 2 del TGF-β, la miosina β específica de las células de músculo liso (MYH11) y la actina α (ACTA2). El envejecimiento también puede provocar cambios degenerativos ligeros en la aorta, con pérdida focal de la elastina y fibrosis de la media. Los pacientes con disección de la aorta torácica muestran disminución de la expresión de la fibulina 5, una proteína extracelular que regula el ensamblaje de las fibras elásticas. La liberación anómala de MMP-2 y su inhibidor a partir de las células de músculo liso está también implicada en la generación de aneurismas aórticos. En animales, la formación defectuosa de enlaces cruzados de colágeno que causa una dieta con carencia en cobre (la lisil oxidasa es una enzima que depende del cobre) permite la formación de aneurismas disecantes de la aorta. La misma lesión deriva de la alimentación con aminopropionitrilo β, un inhibidor de la lisil oxidasa. Las personas con enfermedad de Wilson tratadas con penicilamina, un quelante del cobre, también podrían desarrollar necrosis de la media en la aorta. Si se analizan en conjunto, estos datos sugieren que el factor habitual en estas situaciones es una anomalía molecular que conduce al debilitamiento del tejido conjuntivo de la aorta.

**PATOLOGÍA:** es controvertida la identificación del acontecimiento que desencadena la disección de la media. En más del 95% de los casos se encuentra un desgarro transverso en la íntima y la porción interna de la media, y muchos sostienen que la laceración espontánea de la íntima permite que la sangre ubicada en la luz entre y diseque esa capa. Alternativamente, se propone que la hemorragia que proviene de los vasos vasculares y se aloja en la capa media debilitada por la necrosis quística inicia la tensión en la íntima, que a su vez determina el desgarro ubicuo de la misma.

La mayor parte de los desgarros de la íntima se producen en la aorta ascendente, de 1-2 cm por encima del anillo aórtico. La disección de la media se produce pocos segundos después, y separa los dos tercios internos de la pared de la aorta de su tercio externo. También puede afectar a las arterias coronarias, los grandes vasos del cuello y las arterias renales, mesentéricas o ilíacas. Puesto que la pared externa del canal falso del aneurisma disecante es delgada, es frecuente que la hemorragia hacia

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 612 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



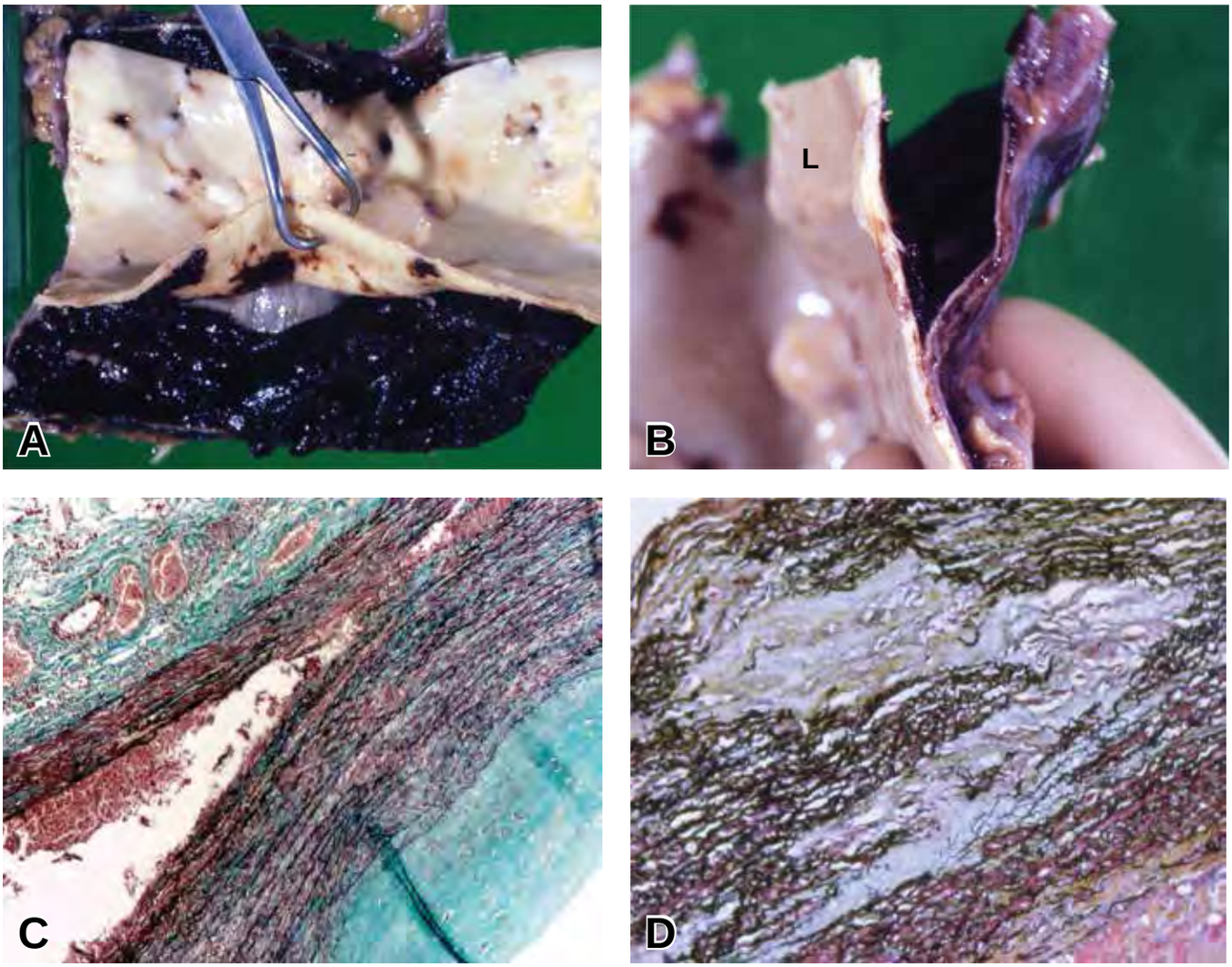



**FIGURA 16-39. Aneurisma aórtico disecante. A.** Aorta torácica en que con pinzas metálicas se exponen la disección y el hematoma en la pared, con un coágulo sanguíneo antiguo. **B.** La aorta torácica se abrió en sentido longitudinal para revelar la presencia de sangre coagulada que diseca la media del vaso. L, luz. **C.** Aorta ateroesclerótica que se disecó a lo largo del tercio externo de la media (tinción para elastina). **D.** Corte de la pared aórtica teñido con aldehído-fucsina, que revela cúmulos de material metacromático característicos del proceso degenerativo conocido como necrosis quística de la media.

el espacio extravascular —que incluye el pericardio, el mediastino, el espacio pleural y el retroperitoneo— cause la muerte. En el 5-10 % de los casos, la sangre que se encuentra en el lugar de la disección vuelve a entrar en la luz a través de un segundo desgarro distal, para constituir una «aorta en escopeta». En una fracción comparable, el lugar de reentrada permite la comunicación de la aorta con una arteria principal, la mayoría de las veces la arteria ilíaca.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** característicamente, los pacientes se presentan con dolor «desgarrador» intenso de inicio agudo en la región anterior del tórax, que en ocasiones se confunde con un infarto de miocardio. La pérdida de uno o más de los pulsos arteriales es frecuente, al igual que un soplo aórtico por regurgitación. Mientras la hipertensión es un hallazgo frecuente en pacientes con aneurismas disecantes, la hipotensión es un signo ominoso y sugiere la rotura aórtica. El taponamiento cardíaco o la insuficiencia cardíaca congestiva pueden diagnosticarse con los criterios usuales.

Antes de que se dispusiera de terapia antihipertensiva y quirúrgica, más de un tercio de los pacientes con disección aórtica sucumbían en las primeras 24 h, y 80 % fallecían en el transcurso de 2 semanas. De los supervivientes, la mitad moría en 3 meses. La intervención quirúrgica oportuna y el control de la hipertensión redujeron la mortalidad general a menos del 20 %.

### La inflamación de los vasos vasculares de la aorta causa aneurismas sifilíticos

La sífilis fue en alguna época la causa más frecuente de aneurismas aórticos, pero la infección se ha vuelto menos habitual, al igual que la vasculopatía sifilítica, que incluye la aortitis y los aneurismas. Los aneurismas sifilíticos afectan principalmente a la aorta ascendente, que muestra endoarteritis y periarteritis de los vasos vasculares. Estos vasos se ramifican en la adventicia y penetran en los tercios externo y medio de la aorta, donde quedan rodeados por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los cambios obliterantes en los vasos vasculares provocan necrosis focal y cicatrización de la media, así como rotura y desorganización de la lámina elástica. Las cicatrices deprimidas en la capa media forman una superficie rugosa de la íntima, que determina su aspecto en «corteza de árbol» (fig. 16-40). La presión persistente de la sangre obliga finalmente a la pared debilitada de la aorta ascendente y del arco aórtico a formar un aneurisma fusiforme que puede romperse.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 613 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



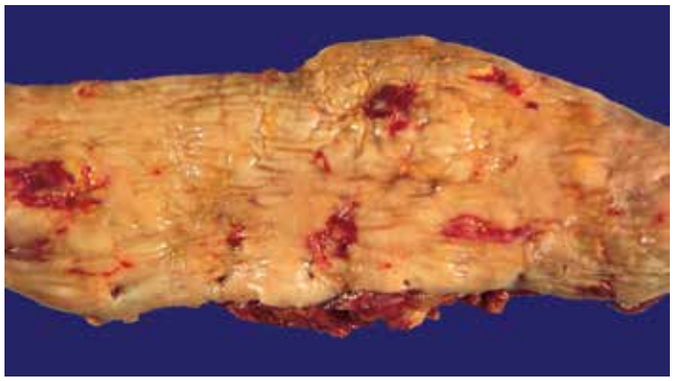


**FIGURA 16-40. Aortitis sifilítica.** La aorta torácica se aprecia dilatada y su superficie interna muestra el aspecto típico en «corteza de árbol».

### Los aneurismas micóticos son infecciones microbianas de la pared de un vaso

Los aneurismas micóticos (infecciosos) tienden a romperse y a sangrar. Pueden desarrollarse en la pared de la aorta o en los vasos cerebrales durante la septicemia, más habitualmente debido a endocarditis bacteriana. También es habitual que se vean afectadas las arterias mesentéricas, la esplénica o las renales. Los aneurismas micóticos pueden desarrollarse asimismo adyacentes a un foco tuberculoso o a un absceso bacteriano.

## VENAS

### Las venas varicosas son venas tortuosas con aumento de tamaño

Las varicosidades superficiales de las venas de la pierna suelen afectar al sistema safeno, y son muy frecuentes. Varían desde nodulaciones triviales en las venas dilatadas hasta la distensión dolorosa y discapacitante de todo el sistema venoso de la pierna, con alteraciones tróficas secundarias. Se calcula que hasta el 10-20 % de la población cuentan con cierto grado de varicosidad en las venas de la pierna, aunque sólo una parte desarrollan síntomas.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** Existen distintos factores de riesgo para el desarrollo de las venas varicosas:

- **Edad:** las venas varicosas son más frecuentes al avanzar la edad y pueden alcanzar una incidencia del 50 % en individuos mayores de 50 años. Este incremento de la incidencia podría corresponder a cambios degenerativos relacionados con el envejecimiento de los tejidos conjuntivos de las paredes venosas, la pérdida de la grasa y los tejidos conjuntivos de soporte, la disminución del tono por la flacidez muscular y la inactividad.
- **Sexo:** entre individuos de 30-50 años de edad, las varices venosas afectan con más frecuencia a las mujeres que a los hombres, en particular a aquellas que han experimentado un aumento de la presión venosa en las venas ilíacas a causa de un útero grávido.
- **Herencia:** existe una predisposición familiar importante para la formación de venas varicosas, que quizá se deba a configuraciones hereditarias o puntos de debilitamiento estructurales en las paredes o las válvulas de estos vasos.
- **Postura:** la presión en las venas de la pierna es entre 5 y 10 veces mayor cuando la persona se mantiene en posición erecta, en comparación con su valor en el decúbito. La consecuencia es que la incidencia de las venas varicosas y sus complicaciones es más alta en individuos cuyas ocupaciones les obligan a permanecer de pie en un solo sitio durante períodos prolongados.
- **Obesidad:** el peso corporal excesivo aumenta la incidencia de las venas varicosas, quizá debido al incremento de la presión intraabdominal o al soporte deficiente que proporciona la grasa subcutánea a las paredes vasculares.

Otros factores que incrementan la presión venosa en las piernas podrían causar la formación de venas varicosas, entre otros tumores pélvicos, insuficiencia cardíaca congestiva y obstrucción trombótica de los troncos venosos principales del muslo o la pelvis.

En la patogenia de las venas varicosas no queda claro si en primer lugar se produce la insuficiencia de las válvulas o la dilatación de los vasos. Independientemente de esto, los fenómenos se refuerzan uno al otro. Al tiempo que aumentan la longitud y el diámetro de la vena, se desarrollan tortuosidades. Una vez que el proceso comienza, la varicosidad se extiende en sentido longitudinal progresivamente hasta abarcar toda la vena afectada. Una vez que una válvula desarrolla insuficiencia, se genera una tensión mayor sobre el segmento del vaso y la válvula que se ubican por debajo de ella. El papel de la inflamación no se encuentra bien estudiado, aunque se ha comunicado el aumento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial para leucocitos en las venas afectadas.

**PATOLOGÍA:** el estudio microscópico de las venas varicosas revela variación en el grosor de su pared. Algunas áreas son delgadas debido a la dilatación, mientras que otras muestran engrosamiento por hipertrofia del músculo liso, fibrosis subíntima e incorporación de trombos parietales a la pared. Es frecuente observar calcificación en parches. Las deformidades valvulares consisten en engrosamiento, acortamiento y enrollamiento de las cúspides.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la inspección visual permite establecer el diagnóstico en el caso de las venas varicosas de la pierna. Los vasos y las venas más afectados tienen poca repercusión clínica y constituyen ante

**FIGURA 16-41. Venas varicosas en piernas.** La presencia de varicosidades avanzadas en las venas superficiales de la pierna condujo al desarrollo de dermatitis por estasis y ulceración secundaria.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 614 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



todo un problema estético. El síntoma principal es el dolor local, que se intensifica con la bipedestación y se alivia con la elevación de las piernas. Las varicosidades graves (fig. 16-41) pueden originar cambios tróficos en la piel drenada por las venas afectadas, proceso que se denomina **dermatitis por estasis.** Se requiere cirugía si la piel suprayacente se ulcera o si se produce hemorragia espontánea o trombosis extensa (que podría desencadenar una embolia pulmonar).

### Las venas varicosas también se desarrollan en otros lugares

*HEMORROIDES:* se trata de dilataciones de las venas del recto y el canal anal, y pueden desarrollarse por dentro o por fuera del esfínter del ano (v. cap. 19). Si bien puede existir una predisposición hereditaria, la enfermedad se agrava por los factores que incrementan la presión intraabdominal, como son el estreñimiento, el embarazo y la obstrucción venosa generada por tumores del recto. Las hemorroides sangran con frecuencia, lo que podría tomarse por un sangrado proveniente de un cáncer rectal. Las hemorroides trombosadas son en extremo dolorosas.

*VARICES ESOFÁGICAS:* esta complicación de la hipertensión portal deriva ante todo de la cirrosis hepática (v. cap. 20). La presión portal elevada distiende las anastomosis que existen entre las circulaciones venosas portal y sistémica en la región distal del esófago. Si bien pueden ser prominentes en los estudios radiológicos, las varices esofágicas suelen tener un aspecto pequeño en el momento de la autopsia. Una vez que se colapsan tras la muerte, las únicas pruebas que podrían persistir de las lesiones son vetas azuladas en la mucosa esofágica. La hemorragia que deriva de las varices esofágicas es una causa frecuente de muerte en los pacientes con cirrosis.

*VARICOCELE:* esta masa escrotal palpable corresponde a varices del plexo pampiniforme (v. cap. 23).

### La trombosis venosa profunda afecta principalmente a las venas de la pierna

- La **tromboflebitis** es la inflamación y la trombosis secundaria de las venas pequeñas y en ocasiones de otras de calibre mayor, que con frecuencia forma parte de una reacción local a una infección bacteriana.
- La **flebotrombosis** es el término que designa a la trombosis venosa que se desarrolla sin que exista una infección o inflamación de base.
- La **trombosis venosa profunda** hace referencia en la actualidad tanto a la flebotrombosis como a la tromboflebitis. Puesto que la mayor parte de los casos de trombosis venosa no se relacionan con inflamación o infección, la enfermedad se asocia en la actualidad al reposo prolongado en cama o la disminución del gasto cardíaco. Alcanza su incidencia más alta en las venas profundas de la pierna y podría constituir una amenaza importante a la vida por su potencial de embolización pulmonar (es bien conocido el fenómeno de muerte súbita al iniciar la deambulación tras la cirugía). Las deficiencias de anticoagulantes, como la proteína C y la trombina, incrementan la incidencia de la tromboembolia venosa. La trombosis venosa profunda se discute más ampliamente en el capítulo 7.

## VASOS LINFÁTICOS

Los vasos linfáticos son canales de pared delgada y baja presión. Son importantes para mantener el equilibrio hídrico normal en los tejidos, al proporcionar una vía de drenaje del filtrado del plasma, las células y el material extraño que derivan de los espacios intersticiales. También tienen relevancia para la digestión de las grasas, a través de los canales linfáticos ubicados dentro las vellosidades intestinales, y para la vigilancia inmunitaria. Los vasos linfáticos tienen una permeabilidad mayor que los vasos sanguíneos, en parte debido a que tienen menos uniones estrechas. El NO• podría actuar como mediador de distintos factores de crecimiento linfangiógenos, y ser importante para la función linfática. Por ejemplo, el NO• tiene capacidad de inhibir el bombeo en los vasos linfáticos colectores. La inflamación y los tumores pueden diseminarse mediante el sistema linfático.

**PATOGENIA MOLECULAR:** Fox2, un factor de transcripción del *forkhead* (horquilla), regula la morfogénesis de las válvulas linfáticas y mantiene el fenotipo de los capilares linfáticos en una fase avanzada del desarrollo. La vía VEGF-C/VEGFR-3 participa en la migración de las células endoteliales linfáticas, su proliferación y supervivencia. Las mutaciones de sentido erróneo del VEGFR-3 desencadenan linfedema e hipoplasia linfática. La PROX-1 es esencial para los pasos tempranos de la formación de vasos linfáticos, como su gemación a partir de la vena cardinal anterior y la formación de sacos linfáticos. También contribuye, junto con la podoplanina, el VEGFR-3 y la neuropilina 2 al desarrollo del plexo linfático primario. En enfermedades inflamatorias, las citocinas aumentan la síntesis de VEGF-C, mientras que los macrófagos expresan VEGFR-3 y secretan VEGF-C. En estudios experimentales es posible bloquear la metástasis tumoral y la linfangiogenia al inhibir al VEGF-C y al VEGFR-3. En algunos pacientes el linfedema primario se relaciona con mutaciones del VEGFR-3, el FOXC2, el SOX18 y en la línea germinal GATA2.

### La linfangitis corresponde a la infección y la inflamación de los vasos linfáticos

El transporte de material infeccioso hacia los nódulos linfáticos regionales incita la **linfadenitis.** La periferia de un foco de inflamación muestra vasos linfáticos dilatados ocupados por exudado, células, detritos celulares y bacterias. Cuando los tejidos se expanden por efecto del exudado, hay una distensión comparable de los canales linfáticos y se genera una apertura de los canales intercelulares ubicados entre las células endoteliales.

Casi cualquier patógeno puede causar linfangitis aguda, pero los estreptococos β-hemolíticos *(Streptococcus pyogenes)* son agresores particularmente notables. El proceso puede extenderse más allá de estos canales hacia los tejidos circundantes. Los nódulos linfáticos de drenaje muestran de manera constante aumento de volumen e inflamación. La linfangitis aguda se caracteriza por estrías eritematosas subcutáneas dolorosas, que a menudo se acompañan por nódulos linfáticos regionales igualmente dolorosos.

### La obstrucción linfática causa linfedema

Los vasos linfáticos pueden obstruirse por la existencia de tejido cicatricial o células tumorales intraluminales, por la presión ejercida por algún tejido tumoral circundante o por taponamiento con parásitos. Puesto que las vías linfáticas colaterales son abundantes, el linfedema (distensión del tejido por la linfa) suele presentarse sólo cuando se obstruyen los troncos principales, en particular en la axila o la región inguinal. Por ejemplo, la disección de nódulos linfáticos axilares interrumpe con frecuencia los canales linfáticos y provoca linfedema del brazo. La obstrucción linfática prolongada desencadena una dilatación progresiva de los vasos linfáticos, proceso que se denomina **linfangiectasia,** así como crecimiento excesivo de tejido fibroso. El término **elefantiasis** describe la extremidad linfedematosa con incremento importante de volumen. En los trópicos, la filariasis, en la que el gusano parásito invade los vasos linfáticos (v. cap. 9), es una causa frecuente de elefantiasis.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 615 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



***La enfermedad de Milroy es un tipo de linfedema hereditario, presente en el momento del nacimiento. Se asocia con mutaciones en el receptor VEGF3, que normalmente es activado por VEGF-C y VEGF-D en la embriogénesis linfática.*** Suele afectar sólo a una extremidad, aunque puede tener distribución más amplia y presentarse en los párpados y los labios. Los tejidos afectados muestran canales linfáticos con gran dilatación y toda el área presenta un aspecto en panal de abeja o esponja. Es más correcto considerar esta lesión como una variante de linfangiectasia que sólo como un linfedema.

## TUMORES BENIGNOS DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Los tumores del sistema vascular son frecuentes. Muchos son hamartomas y no neoplasias verdaderas. Algunas mutaciones se vinculan con anomalías vasculares. Por ejemplo, se identificaron mutaciones de la endoglina y el ALK-1 en la telangiectasia hemorrágica hereditaria, al igual que varias mutaciones génicas en la malformación cavernosa cerebral familiar.

### Los hemangiomas son tumores benignos frecuentes de los canales vasculares

Los hemangiomas suelen desarrollarse en la piel, pero también pueden encontrarse en órganos internos.

#### PATOLOGÍA

*HEMANGIOMA CAPILAR:* ***esta lesión se compone de canales vasculares con el tamaño y la estructura de los capilares normales.*** Los hemangiomas capilares pueden desarrollarse en cualquier tejido. Los lugares afectados con más frecuencia son la piel, los tejidos subcutáneos, las membranas mucosas de labios y boca, y vísceras como el bazo, los riñones y el hígado. El diámetro de los hemangiomas capilares varía desde algunos milímetros hasta varios centímetros. Tiene coloración roja brillante o azul, lo que depende del grado de oxigenación de la sangre. En la piel, los hemangiomas capilares se conocen como **marcas de nacimiento** o **manchas en rubí.** El único problema que generan es de carácter estético.

*HEMANGIOMA JUVENIL:* también denominados **hemangiomas en fresa,** se encuentran en la piel de los neonatos. Crecen con rapidez durante los primeros meses de vida y comienzan a desaparecer en 1-3 años de edad, para involucionar en su totalidad en casi todos los casos (80%) hasta los 5 años de edad. Los hemangiomas juveniles contienen masas apretadas de capilares, separadas por un estroma de tejido conjuntivo (fig. 16-42). Los canales recubiertos con endotelio suelen encontrarse llenos de sangre. Las trombosis, en ocasiones organizadas, son frecuentes. En algunos casos los canales vasculares se rompen y producen cicatrización y acumulación de hemosiderina. Los hemangiomas juveniles suelen encontrarse bien delimitados, aunque carecen de cápsula. Si bien las proyecciones digitales del tejido vascular podrían dar la impresión de invasión, estas lesiones son benignas; no causan invasión ni originan metástasis.

*HEMANGIOMA CAVERNOSO:* ***esta denominación se reserva para las lesiones constituidas por canales vasculares amplios, que con frecuencia se encuentran con vasos pequeños de tipo capilar.*** Cuando los hemangiomas cavernosos se desarrollan en la piel (fig. 16-43), se denominan **manchas en vino de Oporto.** También aparecen en las superficies mucosas y los órganos viscerales, como el bazo, el hígado y el páncreas. Si se presentan en el cerebro, pueden crecer con lentitud y provocar síntomas neurológicos después de períodos silentes prolongados.

Un hemangioma cavernoso es una masa esponjosa rojo-azulada blanda, con un diámetro que puede alcanzar varios centímetros. A diferencia de los hemangiomas capilares, los hemangiomas cavernosos no muestran involución espontánea.

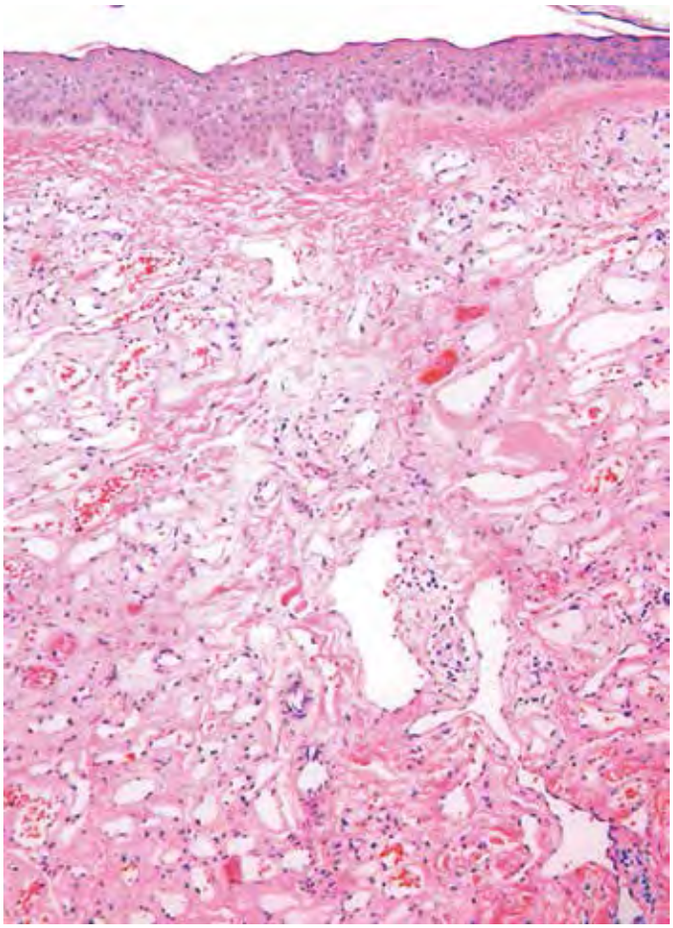


**FIGURA 16-42. Hemangioma juvenil.** En el tejido subcutáneo se identifica una red de vasos delicados que forman anastomosis.

No obstante, la lesión se encuentra limitada por un borde bien definido y carece de cápsula. Contiene espacios grandes recubiertos por endotelio que contienen sangre, separados por tejido conjuntivo escaso. Los hemangiomas cavernosos pueden sufrir cambios diversos, entre los que se encuentran la trombosis y la fibrosis, la cavitación quística y la hemorragia intraquística.

*SÍNDROMES DE HEMANGIOMATOSIS MÚLTIPLE:* es posible el desarrollo de más de un hemangioma en un mismo

**FIGURA 16-43. Hemangioma cavernoso congénito en la piel.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 616 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



tejido. Puede producirse una afectación de dos tejidos o más, como la piel y el sistema nervioso, o el bazo y el hígado. El **síndrome de Von Hippel-Lindau** es una entidad rara en la que se desarrollan hemangiomas cavernosos en el cerebelo o el tronco encefálico, y en la retina. El **síndrome de Sturge-Weber** implica un trastorno del desarrollo de los vasos sanguíneos en el cerebro y la piel. Otras lesiones con relación estrecha son los angiomas plexiformes o racemosos, los aneurismas cirsoideos y la dilatación angiomatosa de los vasos del cerebro y otros órganos.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** si bien los hemangiomas son sin duda benignos, su origen es incierto; pueden ser neoplasias verdaderas o hamartomas. Las pruebas que demostrarían su origen hamartomatoso (es decir, que se trata de una malformación) incluyen: *1)* el hecho de que la lesión está presente en el momento del nacimiento; *2)* que crece sólo al tiempo que lo hace el organismo y sus dimensiones se mantienen limitadas, y *3)* una vez que cesa su crecimiento la lesión suele mantenerse sin cambios de manera indefinida mientras no sufra traumatismos, trombosis o hemorragia.

El desarrollo de estas malformaciones vasculares recuerda a la embriología del sistema vascular. Una red de canales endoteliales sufre remodelación y adquiere una capa muscular y una adventicia. Desde esta perspectiva, la malformación vascular corresponde a la persistencia de los canales originales o modificados, y a mezclas de elementos de tejido conjuntivo que derivan del mesénquima. En la actualidad los hemangiomas se clasifican en función de su tipo histológico y su ubicación, aunque es probable que su caracterización molecular permita el desarrollo de clasificaciones nuevas y una comprensión más detallada en cuanto al pronóstico de cada una de ellas.

### El tumor glómico es un tumor doloroso del glomo

Los glomos son en general receptores neuromioarteriales sensibles a la temperatura y que regulan el flujo arteriolar. Los cuerpos glómicos se encuentran ampliamente distribuidos en la piel, sobre todo en las áreas distales de los dedos y los pies, al igual que los tumores glómicos (glomangiomas), que suelen encontrarse debajo de las uñas. Estas lesiones suelen ser muy dolorosas.

**PATOLOGÍA:** los tumores glómicos suelen ser menores de 1 cm de diámetro; muchos no miden más de algunos milímetros. En la piel, muestran elevación ligera, forma redondeada, coloración rojo-azulada e induración (fig. 16-44). Sus dos componentes histológicos principales son canales vasculares ramificados contenidos en un estroma de tejido conjuntivo, así como agregados o nidos de células especializadas del glomo. Estas últimas son células de configuración regular, redondas o cuboides, que muestran características típicas de células de músculo liso en la microscopía electrónica.

### El hemangioendotelioma es un tumor intermedio entre los hemangiomas y los angiosarcomas

El hemangioendotelioma epitelioide o histiocitoide muestra células endoteliales con un citoplasma eosinófilo, muchas veces vacuolado. Pueden observarse luces vasculares, así como algunas mitosis. Estos tumores se desarrollan en casi cualquier estructura. Aunque la lesión puede recurrir localmente, la extirpación quirúrgica generalmente es curativa. Sin embargo, una quinta parte de los individuos desarrollan metástasis.

El hemangioendotelioma de células en huso se produce sobre todo en hombres de cualquier edad, por lo general en la dermis y el tejido subcutáneo de la región distal de las extremidades. Muestra espacios vasculares recubiertos con endotelio, hacia cuyo interior se extienden proyecciones papilares.

## TUMORES MALIGNOS DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Las neoplasias vasculares malignas son raras. Sólo en casos contados se originan a partir de tumores benignos preexistentes.

### El angiosarcoma es un tumor maligno raro de las células endoteliales

Estos tumores afectan a personas de ambos sexos y de cualquier edad. Surgen como nódulos rojos pequeños, indoloros y bien delimitados. Sus ubicaciones más frecuentes son la piel, los tejidos blandos, las mamas, el hueso, el hígado y el bazo. Finalmente, la mayoría de ellos se convierten en masas carnosas de color gris pálido que carecen de cápsula. Estos tumores suelen sufrir necrosis central, con ablandamiento y hemorragia.

**PATOLOGÍA:** los angiosarcomas muestran diversos grados de diferenciación que van desde los que se componen principalmente de elementos vasculares diferenciados hasta los tumores indiferenciados con pocos canales sanguíneos reconocibles (fig. 16-45). Estos últimos muestran mitosis frecuentes, pleomorfismo y células gigantes y tienden a ser más agresivos. Casi la mitad de los pacientes con angiosarcoma mueren por la enfermedad.

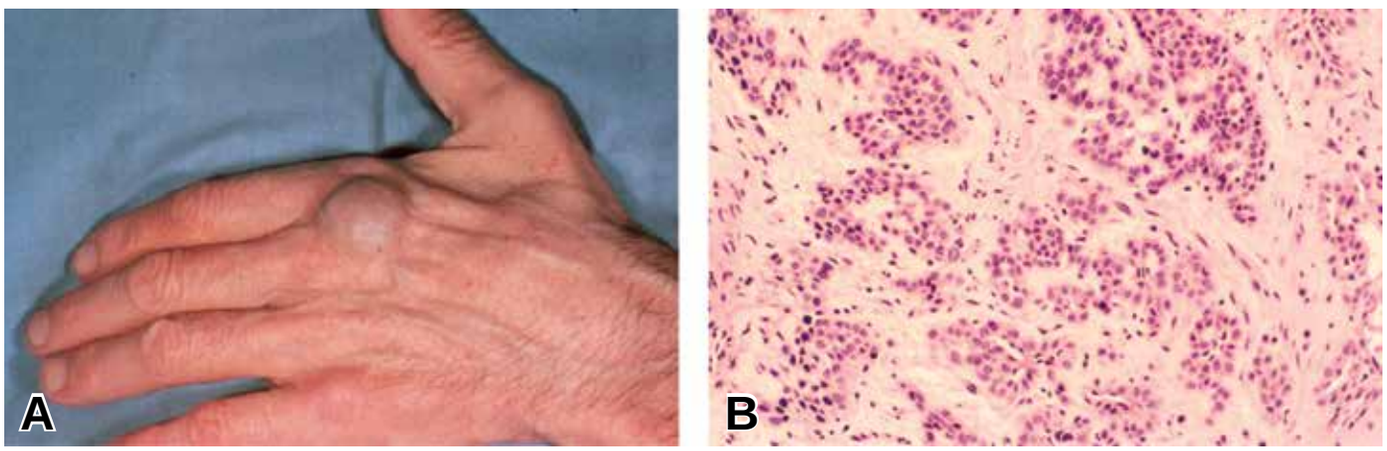



**FIGURA 16-44. Tumor glómico. A.** En la superficie dorsal de la mano se observa un nódulo tumoral prominente en el tercio proximal del índice. **B.** Una microfotografía de la lesión mostrada en A revela nidos de células de tumor glómico que se alojan en un estroma fibrovascular.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 617 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



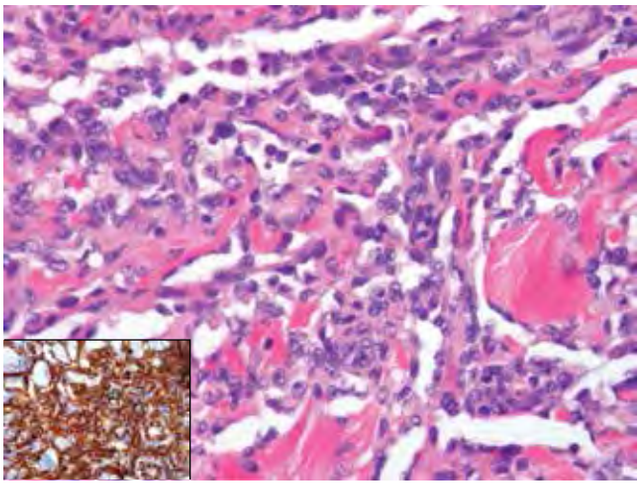


**FIGURA 16-45. Angiosarcoma.** Células malignas en huso que delinean canales mal definidos. *Recuadro:* inmunotinción para CD31, un marcador endotelial.

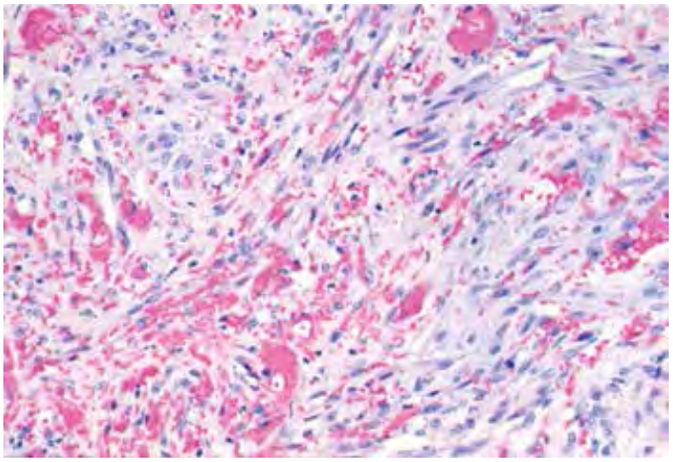


**FIGURA 16-46. Sarcoma de Kaposi.** Microfotografía de una lesión vascular de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que revela células neoplásicas numerosas mal diferenciadas y con aspecto en huso, así como una lesión vascular ocupada por eritrocitos.

El angiosarcoma hepático genera un especial interés; se asocia a carcinógenos ambientales, en particular arsénico (un componente de los pesticidas) y cloruro de vinilo (que se utiliza para la producción de plásticos). El angiosarcoma hepático se observaba tras la administración de dióxido de torio, un medio de contraste radiactivo que utilizaban los radiólogos antes de 1950. Los macrófagos de los sinusoides hepáticos endocitan el dióxido de torio, y en ellos permanece el resto de la vida.

Existe un período latente prolongado entre la exposición a los químicos o radionúclidos y el desarrollo del angiosarcoma hepático. Los cambios detectables más tempranos son la atipia y la hiperplasia difusa de las células del recubrimiento de los sinusoides hepáticos. Los tumores suelen ser multicéntricos y podrían originarse también a partir del bazo. Los angiosarcomas hepáticos tienen gran malignidad y se diseminan tanto por invasión local como por metástasis.

### Hemangiopericitoma

***El hemangiopericitoma es una neoplasia rara que se creía que derivaba de los pericitos, células de músculo liso modificadas que se ubican fuera de las paredes de los capilares y las arteriolas***. Sin embargo, no está claro si la neoplasia deriva de hecho de estas células. Estos tumores se presentan como masas pequeñas de canales similares a los capilares, rodeados por, y muchas veces incluidos en, nidos o masas de células redondas o en forma de huso. Las células tumorales se encuentran característicamente revestidas por una membrana basal.

Los hemangiopericitomas pueden desarrollarse en cualquier lugar, pero son más habituales en el retroperitoneo y las extremidades inferiores. Casi todas las lesiones se extirpan por medios quirúrgicos antes de la invasión o la formación de metástasis. Los hemangiopericitomas malignos producen metástasis pulmonares, óseas, hepáticas y ganglionares.

### El sarcoma de Kaposi está causado por el virus del herpes humano tipo 8

El sarcoma de Kaposi es un tumor angioproliferativo maligno que deriva de las células endoteliales.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el sarcoma de Kaposi fue descrito en su origen en el s. XIX por Moritz Kaposi en Viena. También se presentó como un tumor endémico en partes de África central, aunque un hecho curioso era que se producía ante todo en hombres mayores. En la actualidad se desarrolla de forma epidémica en pacientes inmunodeprimidos, en particular aquellos con SIDA. El virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi) es el responsable del desarrollo de este tumor, que surge en las células endoteliales. Sólo un porcentaje pequeño de individuos infectados por el VHH-8 desarrollan sarcoma de Kaposi. Parece que VEGF y el factor inducible por la hipoxia tienen funciones importantes en la patogenia del tumor, al igual que la vía PI3K/Akt/mTOR. No se conocen del todo los factores que influyen en el desarrollo de sarcoma de Kaposi en las personas que están en riesgo.

**PATOLOGÍA:** el sarcoma de Kaposi comienza como nódulos cutáneos dolorosos de color violeta o café, de 1 mm a 1 cm de diámetro. Aparecen con más frecuencia en las manos o los pies, aunque pueden desarrollarse en cualquier sitio. Su apariencia microscópica es muy variable. Una variante se parece al hemangioma simple, con cúmulos apretados de capilares y macrófagos diseminados cargados con hemosiderina. Otras variantes tienen gran celularidad y sus espacios vasculares son menos prominentes (fig. 16-46). Podría resultar difícil distinguir las lesiones de los fibrosarcomas, aunque es posible demostrar su origen endotelial por medio de inmunoquímica y por microscopía electrónica. El sarcoma de Kaposi se considera una lesión maligna y puede mostrar diseminación amplia en el organismo, y rara vez causa la muerte.

## TUMORES DEL SISTEMA LINFÁTICO

Se han descrito muchas variantes histológicas y clínicas de crecimientos locales en los vasos linfáticos. Es difícil establecer la diferenciación entre anomalías, proliferaciones secundarias a la estasis y neoplasias verdaderas. En general, los tumores linfáticos se distinguen en función de su tamaño y ubicación. Los espacios linfáticos pueden ser pequeños, como en los linfangiomas capilares, o grandes y dilatados, como en las lesiones quísticas o cavernosas. Las lesiones linfangiomatosas pueden desarrollarse en casi cualquier estructura, entre otras la piel, el mediastino, el retroperitoneo y el bazo.

### Linfangioma capilar

***En ocasiones denominados «linfangiomas simples», estos tumores benignos son nódulos cavernosos pequeños, circunscritos, de***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 618 11/10/16 14:17

booksmedicos.org



***color grisáceo-rosado y pueden ser únicos o múltiples.*** Tienen distribución subcutánea y se desarrollan en la piel de la cara, los labios, el tórax, los genitales o las extremidades. Los linfangiomas capilares se componen de espacios de tamaño variable y con pared delgada, recubierta por células endoteliales, y contienen linfa y leucocitos ocasionales.

### Los linfangiomas quísticos a menudo son lesiones congénitas

Estas lesiones benignas (también denominadas higromas quísticos) son más habituales en el cuello y la axila, aunque también pueden desarrollarse en el mediastino y algunas veces en el retroperitoneo. Pueden alcanzar de 10-15 cm de diámetro o más, y ocupar toda la axila o distorsionar las estructuras del cuello.

**PATOLOGÍA:** los linfangiomas quísticos son blandos, esponjosos y rosados. A partir de su superficie de corte exudan un líquido acuoso. El estudio microscópico revela que contienen espacios recubiertos por endotelio, ocupados por un fluido rico en proteínas. Estos espacios se diferencian de los vasos sanguíneos puesto que carecen de eritrocitos y leucocitos. Es posible que cuenten con células de músculo liso y tejido conjuntivo abundantes, con distribución irregular.

### El linfoangiosarcoma puede aparecer después del linfedema o la radiación

Se trata de tumores malignos raros que se desarrollan en el 0,1-0,5% de las personas con linfedema del brazo tras la mastectomía radical. La diferenciación entre este tumor y el angiosarcoma es compleja, y algunos autores creen que se trata de una misma lesión. El linfangiosarcoma también puede desarrollarse en otras regiones, por ejemplo en la pierna tras la radioterapia por carcinoma del cuello uterino.

**PATOLOGÍA:** los linfangiosarcomas surgen como nódulos violáceos, con frecuencia múltiples, en la piel edematosa. Están compuestos por células que se parecen a las del endotelio capilar y tienen zonas adherentes entre ellas. Las paredes de los vasos del tumor tienen una variante rudimentaria de membrana basal. Los linfangiosarcomas muestran gran malignidad y, a pesar de la cirugía radical, determinan un pronóstico malo.



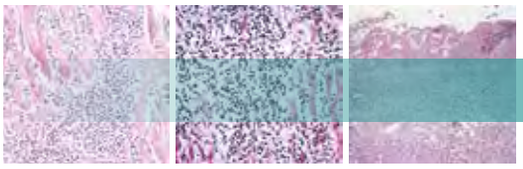
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH016.indd 619 11/10/16 14:17

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org



17

# El corazón

Jeffrey E. Saffitz

**Anatomía del corazón**
El miocito cardíaco
Sistema de conducción
Arterias coronarias

**Hipertrofia del miocardio e insuficiencia cardíaca**

**Cardiopatías congénitas**
Clasificación de las cardiopatías congénitas
Cortocircuito inicial de izquierda a derecha
Cortocircuito de derecha a izquierda
Cardiopatías congénitas sin cortocircuito

**Cardiopatía isquémica**
Enfermedades que limitan el riego sanguíneo del corazón
Condiciones que limitan la disponibilidad de oxígeno
Aumento en la demanda de oxígeno
Infartos de miocardio
Intervenciones terapéuticas
Cardiopatía isquémica crónica

**Cardiopatía hipertensiva**
Efectos de la hipertensión en el corazón
Causa de muerte en pacientes con hipertensión

**Corazón pulmonar *(cor pulmonale)***

**Enfermedades valvulares y endocárdicas adquiridas**
Cardiopatía reumática

**Enfermedades autoinmunitarias**
Endocarditis bacteriana
Endocarditis trombótica no bacteriana
Estenosis aórtica calcificante
Calcificación del anillo valvular mitral
Prolapso de la válvula mitral
Disfunción del músculo papilar
Cardiopatía carcinoide

**Miocarditis**
Miocarditis viral
Otras formas de miocarditis infecciosa
Miocarditis granulomatosa
Miocarditis por hipersensibilidad
Miocarditis de células gigantes

**Enfermedades metabólicas del corazón**
Cardiopatía por hipertiroidismo
Cardiopatía por hipotiroidismo
Cardiopatía por deficiencia de tiamina (beriberi)

**Cardiomiopatía**
Cardiomiopatía dilatada idiopática
Cardiomiopatía secundaria dilatada
Cardiomiopatía hipertrófica
Cardiomiopatía arritmógena del ventrículo derecho
Cardiomiopatía restrictiva

**Muerte súbita cardíaca**
Muerte súbita en pacientes con corazón normal desde el punto de vista estructural

**Tumores cardíacos**
Mixoma cardíaco
Rabdomioma
Fibroelastoma papilar
Otros tumores

**Enfermedades del pericardio**
Derrame pericárdico
Pericarditis aguda
Pericarditis constrictiva

**Patología relacionada con intervenciones terapéuticas**
Angioplastia y colocación de *stent* coronario
Colocación de injerto coronario
Prótesis valvular
Complicaciones cardiovasculares en supervivientes de cáncer
Trasplante cardíaco

El corazón es un órgano muscular del tamaño de un puño con funciones de bombeo que tiene una notable capacidad para trabajar sin descanso durante los 90 años o más que dura el ciclo de vida humano. Si es necesario, el gasto cardíaco puede aumentar considerablemente, en parte porque la circulación coronaria es capaz de incrementar el flujo sanguíneo normal hasta 10 veces. Los ventrículos también responden al aumento a corto plazo en la carga de trabajo aumentando la frecuencia cardíaca y la contractilidad, esta última de acuerdo con la ley de Starling referente al corazón. Cuando se impone un aumento en la carga por un período más prolongado (p. ej., en casos de hipertensión sistémica), se produce hipertrofia del ventrículo izquierdo, un proceso adaptativo que aumenta la capacidad de trabajo del corazón. Sin embargo, este mecanismo compensatorio tiene limitaciones, hasta alcanzar un punto en el que el corazón no puede proporcionar mayor riego sanguíneo hacia los tejidos periféricos; el resultado es insuficiencia cardíaca congestiva. El daño al miocardio, causado habitualmente por arteriopatía coronaria, también limita la capacidad del ventrículo izquierdo para bombear sangre y de manera similar produce insuficiencia cardíaca.

## ANATOMÍA DEL CORAZÓN

El corazón de un hombre adulto normal pesa de 280-340 g, mientras que el de la mujer pesa 230-280 g. Es un órgano con funciones de bombeo constituido por dos sistemas. La sangre entra en cada lado a través de la **aurícula,** cuya pared es delgada, y desde allí es impulsada hacia los **ventrículos,** cuya pared muscular es más gruesa. El ventrículo derecho es considerablemente más delgado (<0,5 cm) que el ventrículo izquierdo (1,3-1,5 cm)



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 621 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



debido a la baja presión venosa y la relativamente menor poscarga en el lado derecho del corazón. La sangre entra en los ventrículos a través de las válvulas auriculoventriculares, la válvula mitral en el lado izquierdo y la tricúspide en el derecho. Las valvas de estas válvulas se mantienen en su posición gracias a los cordones tendinosos, estructuras fibrosas muy fuertes, que están unidas a la cara interna de la pared del ventrículo a través de los músculos papilares. Los lugares de entrada de la aorta y la arteria pulmonar están resguardados respectivamente por las válvulas aórtica y pulmonar, cada una de las cuales está constituida por tres cúspides semilunares.

La pared cardíaca está formada por tres capas: la más externa, llamada *pericardio,* una intermedia conocida como *miocardio* y la interna, denominada *endocardio.* El corazón está rodeado y encerrado en una capa de pericardio visceral y parietal, los cuales están separados por la cavidad pericárdica.

## Los miocitos cardíacos son los responsables de la fuerza contráctil del órgano

El miocardio está formado por una red de miocitos individuales, cado una de los cuales, en condiciones normales, posee un solo núcleo y se encuentra separada de las células adyacentes mediante discos intercalados que contienen uniones eléctricas y de adhesión célula a célula. En la microscopía electrónica se observa la estructura y distribución del sarcolema, el **retículo sarcoplasmático** (RS), el sistema de túbulos T, el núcleo y numerosas mitocondrias (fig. 17-1 A). Los elementos contráctiles del miocito, los **miofilamentos**, están distribuidos en haces conocidos como **miofibrillas**, los cuales se hallan separados por las mitocondrias y el RS. Las miofibrillas están organizadas en unidades que se repiten de manera sistemática denominadas **sarcómeros.**

***El sarcómero es la unidad funcional básica del aparato contráctil.*** Está constituido por un disco Z en cada extremo y filamentos gruesos y delgados interdigitados, orientados perpendicularmente al disco Z (fig. 17-1). Los filamentos gruesos contienen cadenas pesadas de miosina, proteína C unida a miosina y cadenas ligeras de miosina. Los filamentos gruesos, que están limitados por la banda A, interactúan con la proteína sarcomérica gigante, la titina (~27 000 aminoácidos de longitud), que se extiende desde el disco Z hasta la línea M, formando así un tercer sistema de filamentos dentro del sarcómero. La titina ayuda a mantener el delicado ensamblaje entre las proteínas miofibrilares y contribuye a conservar las propiedades viscoelásticas del músculo cardíaco. Los filamentos delgados contienen actina y proteínas reguladoras, incluyendo la **tropomiosina α-1** y el **complejo troponina** (troponinas cardíacas I, C y T) y se extienden desde el disco Z hasta la banda I y, posteriormente, hasta la banda A. La interacción de estos miofilamentos genera

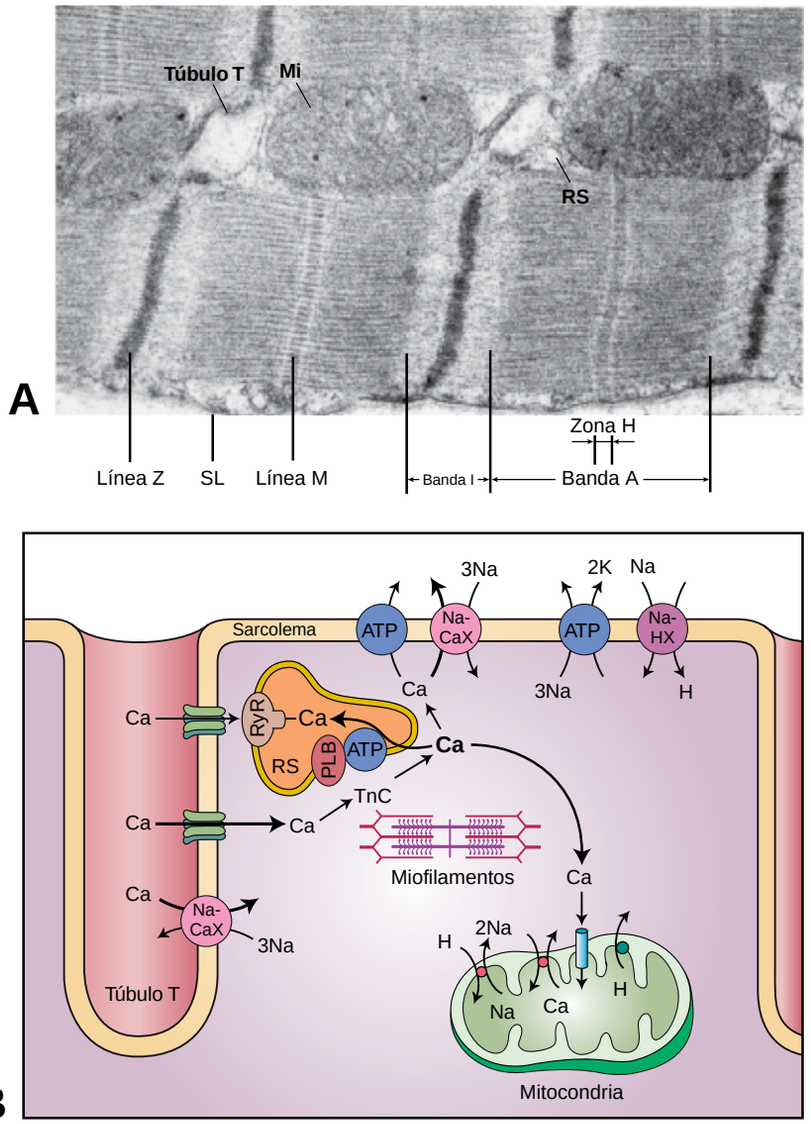



**FIGURA 17-1. Ultraestructura del miocardio. A.** Microfotografía electrónica del ventrículo izquierdo en plano longitudinal, que muestra el sarcolema (SL); los sarcómeros de las miofibrillas, delimitados por las líneas Z; bandas A; bandas I; zonas H y líneas M. También se observan las mitocondrias (Mi), el retículo sarcoplasmático (RS) y los túbulos T. Las bandas I y zonas H están ausentes cuando las miofibrillas se acortan. El fundamento estructural del bandeo se muestra en la microfotografía electrónica. Los delgados filamentos que se extienden en ángulo recto respecto a los filamentos más gruesos (de miosina) son los puentes que forman los enlaces cruzados que generan la fuerza junto con la actina. La magnitud de la fuerza que puede ser generada es proporcional a la longitud de los miofilamentos involucrados y alcanza su máximo cuando los sarcómeros miden entre 2 μm y 2,2 μm de longitud. Cuando los sarcómeros son menores de 2 μm de longitud, los delgados filamentos se entrecruzan y se superponen y disminuye el potencial de generación de fuerza de los enlaces cruzados; de forma similar, cuando los sarcómeros son estirados más allá de 2,2 μm, hay una disminución de la fuerza que es proporcional al ensanchamiento de la zona H. Este mecanismo es la base de la ley de Starling en el corazón. **B.** Vías de regulación de la homeostasis del $Ca^{2+}$ y del acoplamiento excitación-contracción en los miocitos cardíacos. El potencial de acción cardíaco constituye una corriente de despolarización dentro de los túbulos T donde los canales de $Ca^{2+}$ dependientes de voltaje tipo L se encuentran en altas concentraciones (estructuras canaliculares de color verde). La entrada de $Ca^{2+}$ a través de estos canales (ICa) estimula la liberación de $Ca^{2+}$ desde el RS (localizado muy cerca de los túbulos T) a través del RyR2. El aumento transitorio hacia $Ca^{2+}$ en el citoplasma favorece la contracción mediante interacciones con la troponina T cardíaca (TnC). El nivel de $Ca^{2+}$ diastólico en reposo se recupera mediante la recaptación de dentro del RS y la salida mediante intercambio de sodio-calcio (Na-CaX) y la bomba de trifosfato de adenosina (ATP).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 622 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



la fuerza de contracción. La magnitud de la fuerza que puede ser generada es proporcional a la magnitud con la que se superponen los filamentos gruesos y delgados, y alcanza su punto máximo cuando los sarcómeros tienen una longitud de 2,0-2,2 µm.

Cuando la longitud del sarcómero es menor a 2 µm, los filamentos delgados se entrecruzan y se superponen unos con otros, disminuyendo el potencial de generación de fuerza de los enlaces cruzados. Cuando se estira más allá de 2,2 µm, la fuerza disminuye en proporción al ensanchamiento de la zona H. ***Este mecanismo es la base de la ley de Starling en el corazón, la cual establece que la fuerza de contracción del corazón está en función de la longitud de la fibra durante la diástole.*** La longitud media del sarcómero es de alrededor de 2,2 µm cuando la presión al final de la diástole del ventrículo izquierdo está en el límite superior normal.

***La contracción del músculo cardíaco se inicia por un aumento en la cantidad de calcio libre en el citoplasma.*** En un miocito normal, un potencial de acción desencadena la entrada de iones de calcio al interior de la célula a través de los canales del calcio dependientes de voltaje tipo L hacia los túbulos T. Estas invaginaciones del sarcolema llevan la corriente de despolarización y producen la entrada de un voltaje dependiente de $Ca^{2+}$ hacia el interior de los orgánulos intracelulares encargados de la regulación de la homeostasis del calcio (cisternas laterales del RS) y del aparato contráctil mismo (fig. 17-1 B). La entrada de calcio estimula la liberación del $Ca^{2+}$ retenido en el RS (liberación de $Ca^{2+}$ inducida por $Ca^{2+}$) a través del receptor cardíaco rianodina (RyR2). El aumento del $Ca^{2+}$ citosólico produce un cambio en la configuración de las proteínas reguladoras de los miofilamentos, en particular de la troponina, que permite que los puentes cruzados entre la actina y la miosina se rompan y se formen nuevamente de manera repetida. Como resultado, los filamentos se desplazan unos sobre otros, causando la contracción del miocardio. ***El número de áreas contráctiles activadas y la fuerza resultante generada es directamente proporcional a la concentración de $Ca^{2+}$ alrededor de las miofibrillas.***

La relajación del miocardio se produce cuando el $Ca^{2+}$ del citoplasma regresa a su nivel bajo normal (diastólico) de $10^{-7}$ M. Este proceso depende del trifosfato de adenosina (ATPasa) cálcico del RS, que bombea el $Ca^{2+}$ desde el citoplasma hacia el RS. El $Ca^{2+}$ del citoplasma también disminuye hasta su nivel de reposo normal diastólico mediante el transporte hacia el exterior favorecido por el intercambio sodio-calcio y las bombas de calcio sarcolémicas (fig. 17-1 B). ***Así, la relajación del miocardio es un proceso activo que requiere el uso de energía.***

## Los sistemas de conducción están constituidos por miocitos especializados

Los miocitos tienen dos funciones principales: *1)* inician el latido cardíaco generando una corriente eléctrica mediante una ritmicidad automática, que es más rápido en el nódulo sinoauricular que en las partes más distales del sistema, y *2)* distribuyen esta corriente para activar el miocardio auricular y ventricular siguiendo un adecuado patrón temporal-espacial. Las fibras del sistema de conducción auriculoventricular generalmente conducen los impulsos a una velocidad más rápida (~1-2 m/s) que las fibras auriculares y ventriculares de trabajo (contráctiles) (~0,5-1 m/s). Por el contrario, la conducción a través del nódulo auriculoventricular es excepcionalmente lenta (~0,1 m/s). La conducción lenta a través de la unión auriculoventricular retrasa la activación del ventrículo y facilita así su llenado.

El latido cardíaco se origina en condiciones normales en el nódulo sinoauricular, localizado cerca de la unión de la vena cava superior y la porción superior o techo de la aurícula derecha. Si el nódulo está enfermo o se evita por algún otro medio que funcione como marcapasos, los componentes más distales del sistema de conducción, e incluso el mismo músculo ventricular, asumen el papel de marcapasos. ***Como norma, cuanto más distal esté el área del nódulo sinoauricular, menor será la frecuencia cardíaca.*** Al dejar el nódulo sinoauricular, el impulso eléctrico activa la aurícula. Las ondas auriculares convergen en el nódulo auriculoventricular, el cual conduce el impulso hacia el haz común (haz de His) y de ahí a las ramas derecha e izquierda del sistema de Purkinje. Las fibras de Purkinje discurren por el del endocardio a cada lado del tabique interventricular y distribuyen la corriente hacia el músculo ventricular que recubre. En cada ciclo, la contracción ventricular se inicia a lo largo del tabique interventricular y el ápex. Continúa desde el ápex hasta la base, lo que tiene como resultado una expulsión suave y eficiente de la sangre hacia los grandes vasos.

El haz de His es la única conexión eléctrica en el corazón del adulto normal entre la aurícula y los ventrículos. Sin embargo, pueden haber otras conexiones anómalas que en ocasiones se originan en pequeños haces o trayectos de miocitos cardíacos. Estas «vías de conducción accesorias» pueden activar el músculo ventricular antes de que el impulso normal alcance el sistema de conducción. Se observan en pacientes con el **síndrome de Wolff-Parkinson-White** y son responsables de establecer circuitos que promueven la **taquicardia supraventricular.** El bloqueo congénito del sistema de conducción puede ser debido a la presencia de autoanticuerpos transmitidos por vía placentaria en madres con enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES). Entre las causas adquiridas están los infartos, las enfermedades inflamatorias o infiltrantes, la cirugía cardíaca o el cateterismo.

## Las arterias coronarias proporcionan irrigación al corazón

Las arterias coronarias derecha e izquierda se originan en o inmediatamente encima de los senos de Valsalva de la válvula aórtica. La arteria coronaria principal izquierda se bifurca después de 1 cm de su lugar de origen para dar lugar a la arteria descendente anterior izquierda (DAI) y la coronaria circunfleja izquierda. La arteria coronaria circunfleja izquierda descansa en la cavidad auriculoventricular izquierda e irriga la pared lateral del ventrículo del mismo lado (fig. 17-2). La arteria coronaria descendente anterior izquierda se encuentra en la cavidad interventricular anterior y proporciona riego sanguíneo a: *1)* la porción anterior del ventrículo izquierdo; *2)* la porción adyacente anterior del ventrículo derecho, y *3)* la mitad anterior a dos tercios del tabique interventricular. En la región apical, la arteria DAI irriga toda la circunferencia de los ventrículos (fig. 17-2).

La arteria coronaria derecha pasa a lo largo de la cavidad auriculoventricular derecha y nutre a la mayor parte del ventrículo derecho y la región posteroseptal del ventrículo izquierdo (fig. 17-2), lo que incluye la zona entre el tercio posterior y la mitad del tabique interventricular en la base del corazón (también conocido como «inferior» o pared «diafragmática»). Así, se puede predecir la localización de los infartos que resultan de la obstrucción de cualquiera de las tres arterias coronarias epicárdicas principales.

Las arterias coronarias epicárdicas se encuentran por lo general en la llamada *zona de distribución predominante de la arteria coronaria derecha.* El patrón de dominancia está determinado por la arteria coronaria que aportan la mayoría del riego sanguíneo a la arteria coronaria descendente posterior. El 5-10% de los corazones humanos presentan un patrón con predominio izquierdo en el que la arteria coronaria circunfleja izquierda irriga a la arteria coronaria descendente posterior.

***El flujo sanguíneo del miocardio sigue una trayectoria desde el pericardio hacia el endocardio. De esta manera, como regla general, el endocardio es mucho más vulnerable a la isquemia cuando hay inhibición del flujo a través de la arteria coronaria epicárdica mayor.*** Algunas de las pequeñas arterias coronarias intramiocárdicas se ramifican al atravesar la pared ventricular; otras conservan un diámetro mayor y pasan hacia la superficie endocárdica sin ramificarse (fig. 17-3). Debido a que los lechos capilares que surgen de las arterias penetrantes no se in-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 623 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



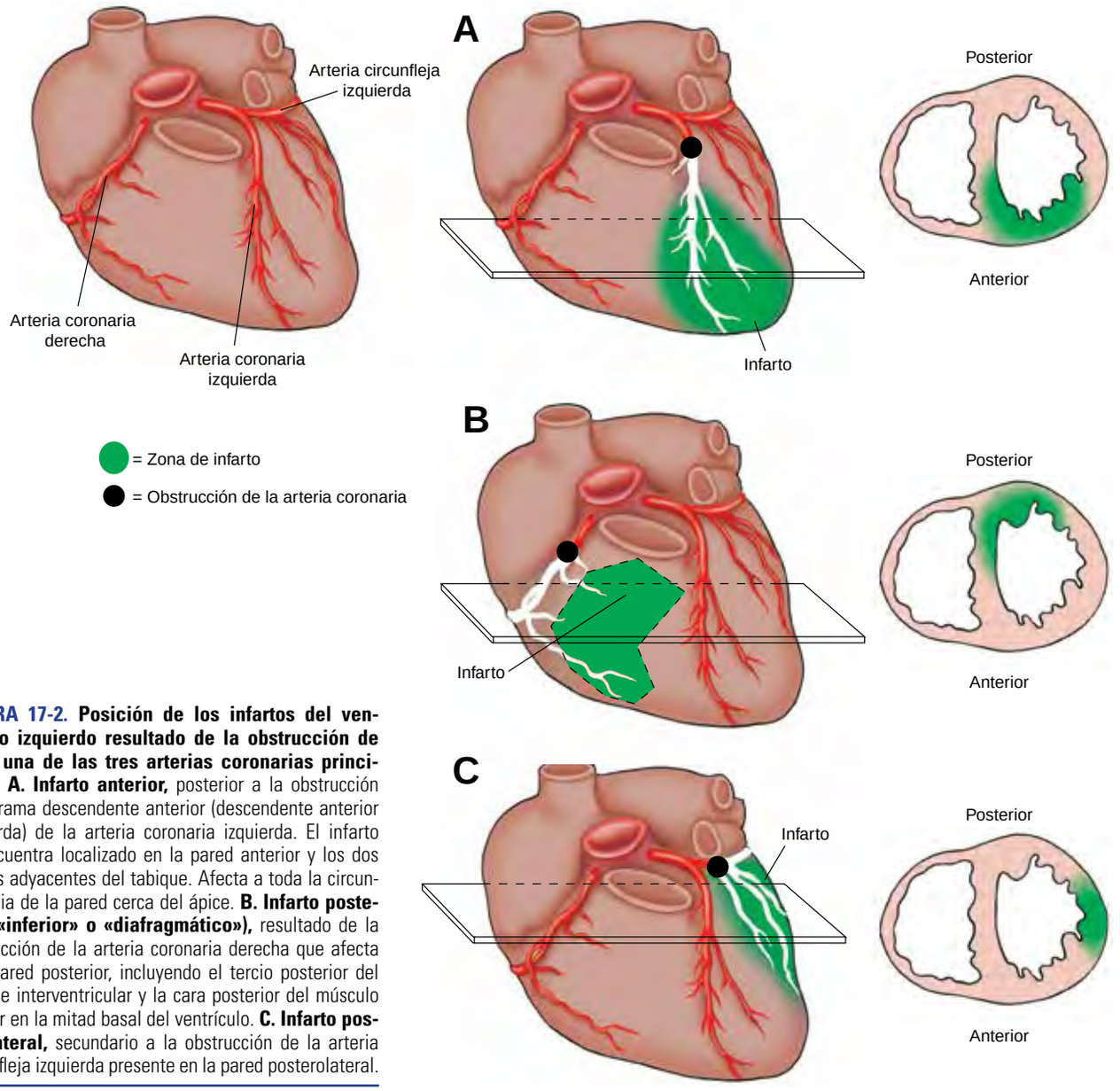



**FIGURA 17-2. Posición de los infartos del ventrículo izquierdo resultado de la obstrucción de cada una de las tres arterias coronarias principales A. Infarto anterior,** posterior a la obstrucción de la rama descendente anterior (descendente anterior izquierda) de la arteria coronaria izquierda. El infarto se encuentra localizado en la pared anterior y los dos tercios adyacentes del tabique. Afecta a toda la circunferencia de la pared cerca del ápice. **B. Infarto posterior («inferior» o «diafragmático»),** resultado de la obstrucción de la arteria coronaria derecha que afecta a la pared posterior, incluyendo el tercio posterior del tabique interventricular y la cara posterior del músculo papilar en la mitad basal del ventrículo. **C. Infarto posterolateral,** secundario a la obstrucción de la arteria circunfleja izquierda presente en la pared posterolateral.

terconectan, los límites entre la zona de tejido viable e infartado del miocardio después de la obstrucción de la arteria coronaria se mantienen diferenciados.

La porción epicárdica de cada una de las arterias coronarias se llena y expande durante la sístole y se vacía y estrecha durante la diástole. Las arterias intramiocárdicas siguen un patrón opuesto, de manera que se comprimen durante la presión muscular sistólica. En consecuencia, el flujo sanguíneo dentro del miocardio, especialmente en las regiones subendocárdicas del ventrículo, está disminuido o ausente durante la sístole. En cualquier caso, el flujo sanguíneo se mantiene constante dentro del miocardio por un proceso de autorregulación.

## HIPERTROFIA DEL MIOCARDIO E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los ventrículos son distensibles en el corazón normal, y el llenado diastólico tiene lugar con una baja presión auricular. Durante la sístole, los ventrículos se contraen vigorosamente y expulsan alrededor del 60% de la sangre que contienen al final de la diástole **(fracción de eyección).** Cuando está el corazón dañado, las consecuencias clínicas son similares, independientemente de la causa de la disfunción cardíaca. ***Si la lesión inicial es grave, el gasto cardíaco no puede mantenerse a pesar de los cambios compensatorios y el resultado es un* shock cardiógeno*, agudo, que pone en peligro la vida.*** Cuando el compromiso funcional es menor, los mecanismos de compensación (v. más adelante) logran mantener el gasto cardíaco aumentando la presión de llenado ventricular diastólica y el volumen final diastólico. Esta situación da como resultado signos y síntomas característicos de insuficiencia cardíaca congestiva. Dada la capacidad del corazón para compensar, la insuficiencia cardíaca congestiva puede ser tolerada durante años.

La capacidad del corazón para adaptarse a la lesión se basa en los mismos mecanismos que permiten aumentar el gasto cardíaco en respuesta al estrés. ***El mecanismo compensatorio es un reflejo de la ley de Frank-Starling: el volumen sistólico está***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 624 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



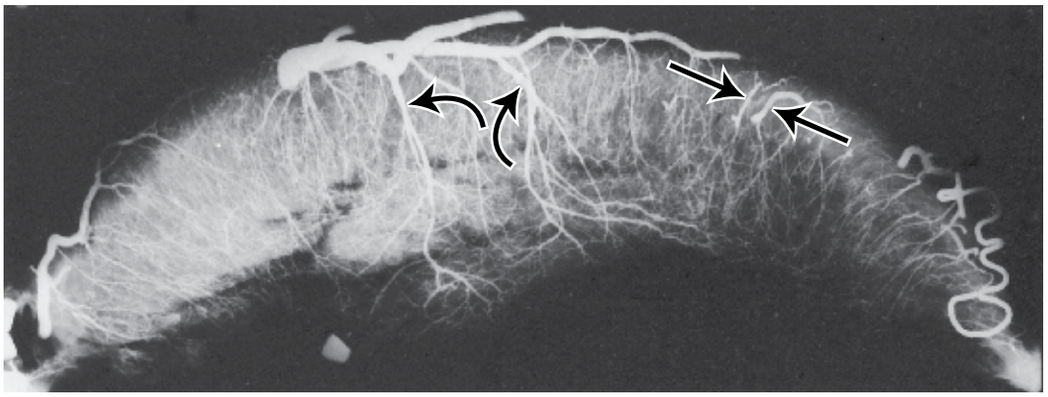


**FIGURA 17-3. Arteriograma del segmento longitudinal de la pared posterior de ventrículo izquierdo, incluyendo la cara posterior del músculo papilar.** Obsérvense los dos tipos de ramas que pasan dentro del miocardio en los ángulos derechos de la arteria epicárdica *(arriba):* clase A, que rápidamente se divide en una fina red *(flechas rectas)* y clase B, que mantiene un diámetro mayor y pasa con pocas ramificaciones hacia la región subendocárdica y el músculo papilar *(flechas curvas).*

***en función de la longitud de las fibras del miocardio durante la diástole; dentro de ciertos límites, el corazón normal será capaz de bombear cualquier volumen que llegue de la circulación venosa*** (fig. 17-4). El volumen sistólico, una medición de la función ventricular, aumenta al incrementarse el volumen diastólico final del ventrículo secundario al aumento en la presión de llenado auricular.

El aumento de la fuerza contráctil como respuesta a la dilatación del ventrículo es consecuencia de la organización miofibrilar, en la que el estiramiento de los sarcómeros da como resultado un mayor potencial de superposición de filamentos gruesos y delgados durante la contracción. Esto permite aumentar la fuerza generada, siempre y cuando el sarcómero no se estire más de 2,2 µm. Cuando hay una necesidad súbita de aumentar el gasto cardíaco en el corazón normal, como sucede durante el ejercicio, la estimulación de las catecolaminas incrementa tanto la frecuencia como la contractilidad cardíacas. Esta última está mediada principalmente por la actividad moduladora de proteínas clave que regulan el desplazamiento de $Ca^{2+}$ durante el acoplamiento excitación-contracción. Como consecuencia, la relación normal entre volumen diastólico final y volumen sistólico sufre un desplazamiento hacia arriba (de la curva A a la curva X en la fig. 17-4). El volumen diastólico final también se incrementa, causando un importante aumento en el gasto cardíaco.

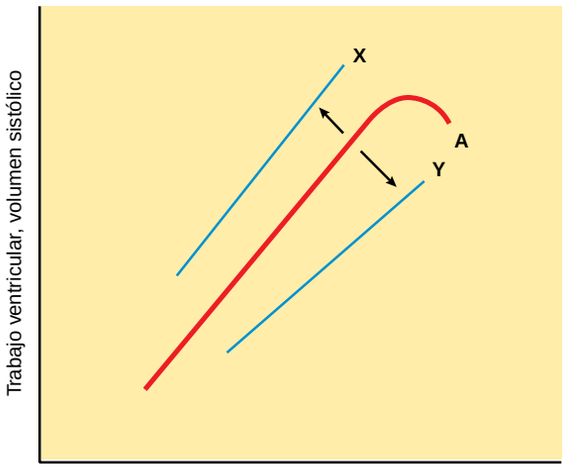



**FIGURA 17-4. Relación entre trabajo cardíaco (o volumen sistólico) y magnitud del flujo venoso de entrada, medido como presión auricular, volumen diastólico final del ventrículo (VDFV) o presión diastólica final (PDF).** En la *curva A* se muestra como, a medida que el VDFV, la PDF o la presión auricular izquierda aumentan, aumenta el trabajo del corazón linealmente hasta alcanzar un punto. Después de ese punto, el trabajo cardíaco disminuye, y el corazón entra en insuficiencia. Sin embargo, la porción descendente de esta curva se alcanza sólo cuando la presión auricular izquierda es muy alta. La curva puede tener un desplazamiento ascendente hacia la posición *X* o descendente hacia la posición *Y,* dependiendo del grado de si ha aumentado la contractilidad (p. ej., debido a la acción de la noradrenalina) o ha disminuido (es decir, en insuficiencia), respectivamente. El corazón con insuficiencia suele funcionar en la porción ascendente de la curva deprimida.

Si el corazón está dañado, su funcionamiento general tiende a estar disminuido en el estado basal. En consecuencia, se requiere una presión de llenado más alta de lo normal para mantener el gasto cardíaco (curva Y en la fig. 17-4). Más aún, en la insuficiencia cardíaca la estimulación por catecolaminas suele estar presente incluso en estado basal. Para aumentar el gasto cardíaco en un corazón con insuficiencia se requeriría un aumento mucho mayor en la presión auricular que el que se requiere en un corazón normal. ***La característica más notoria de la insuficiencia cardíaca es una presión de llenado auricular demasiado alta en relación con el volumen sistólico.*** Sin embargo, los valores absolutos del volumen sistólico y del gasto cardíaco por lo general se mantienen.

**FISIOPATOLOGÍA:** la hipertrofia del miocardio es una respuesta adaptativa que aumenta la fuerza de contracción del miocito. Hay una diferencia entre la **hipertrofia fisiológica,** que se desarrolla en atletas de alto rendimiento, y la **hipertrofia patológica,** que se presenta como respuesta a una lesión o enfermedad. Aunque hay un considerable grado de superposición entre los mecanismos moleculares que llevan a estas diferentes formas de hipertrofia, también hay importantes diferencias, ya que el atleta presenta un crecimiento del corazón que es altamente eficiente, mientras que un corazón enfermo de masa similar tiene deficiencias estructurales y funcionales. Estas diferencias no están del todo explicadas, pero pueden tener relación con el hecho de que la demanda del ejercicio es intermitente en tanto que la de la enfermedad (p. ej., hipertensión crónica) es continua. Es probable que también tenga relación con diferencias en la angiogenia.

La **hipertrofia patológica** se desarrolla como una respuesta compensatoria a la sobrecarga hemodinámica, la cual tiene lugar en asociación con hipertensión crónica o estenosis valvular **(sobrecarga por presión),** lesión del miocardio,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 625 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



insuficiencia valvular **(sobrecarga por volumen)** y otras fuentes de aumento del esfuerzo que incrementan la carga de trabajo del corazón. También desarrolla una respuesta a la lesión primaria de los miocitos cardíacos como en las cardiomiopatías (v. más adelante). Esto da como resultado un aumento de tamaño de los miocitos cardíacos mediante el ensamblaje de nuevos sarcómeros. Hasta hace poco, se consideraba que esto ocurría sin aumento en el número de miocitos cardíacos, pero en la actualidad se sabe que las células progenitoras cardíacas están presentes, al menos, con el potencial de contribución al crecimiento mediante hiperplasia (v. más adelante).

La hipertrofia inicial es reflejo de mecanismos compensatorios y potencialmente reversibles, pero cuando el esfuerzo o sobrecarga es persistente, el miocardio sufre un ensanchamiento y dilatación irreversibles.

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***los trastornos miocárdicos mediados por receptores que son desencadenados a través de estímulos favorecidos por la respuesta hipertrófica se explican por mecanismos autocrinos y paracrinos.*** Las células contráctiles responden al estímulo mecánico, por ejemplo, el estiramiento o la sobrecarga por presión, con la liberación de ligandos que activan las vías de señalización mediadas por receptores que producen hipertrofia (fig. 17-5). Entre los ligandos más importantes se encuentran: *1)* angiotensina II (AngII); *2)* endotelina 1 (ET-1); *3)* noradrenalina (NA), y *4)* diversos factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) y el factor de transformación del crecimiento β (TGF-β). Algunos de estos mediadores también pueden actuar en los fibroblastos intersticiales del corazón, favoreciendo la síntesis y depósito de matriz extracelular. Estos ligandos se unen y activan los receptores acoplados a la proteína G y el receptor de tirosina cinasas, e inician un mecanismo de señalización en cascada inicial en el medio intracelular, siendo algunos de los más importantes: *1)* las vías de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK), las fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), las adrenérgicas β (proteína cinasa A) y la proteína cinasa C (PKC), todas ellas activadas por los receptores acoplados a proteína G, y *2)* las vías de la proteína cinasa dependiente de $Ca^{2+}$/calmodulina (CaMK), que son reguladas por calcio. Los procesos mediados por los receptores adrenérgicos β están implicados en la transición de la hipertrofia compensatoria hacia insuficiencia cardíaca. A continuación se hace una breve descripción de los ligandos, cascadas de señalización, áreas donde actúan y mecanismos involucrados en la respuesta hipertrófica (v. también cap. 1).

***ANGIOTENSINA II:*** todos los componentes del sistema renina-angiotensina (renina, angiotensinógeno, enzima conversor de angiotensina [ECA] y receptores AngII) están presentes tanto en los miocitos cardíacos como en los fibroblastos. La AngII se libera localmente en respuesta a la sobrecarga o estímulo de estrés y actúa mediante mecanismos autocrinos y paracrinos promoviendo la síntesis de proteínas en los miocitos y la hipertrofia y estimulación de la proliferación de fibroblastos y secreción de la matriz extracelular. La AngII interactúa con dos clases diferentes de receptores para activar, tanto directa como indirectamente, múltiples cascadas de señalización, entre las que se incluyen aquellas en las que están involucradas las MAPK y CaMK. El tratamiento con un inhibidor de la ECA tiende a revertir la hipertrofia cardíaca y normalizar el tamaño del corazón. Los inhibidores de la ECA también previenen la hipertrofia cardíaca inducida por hipertensión experimental, sin disminuir la presión arterial elevada.

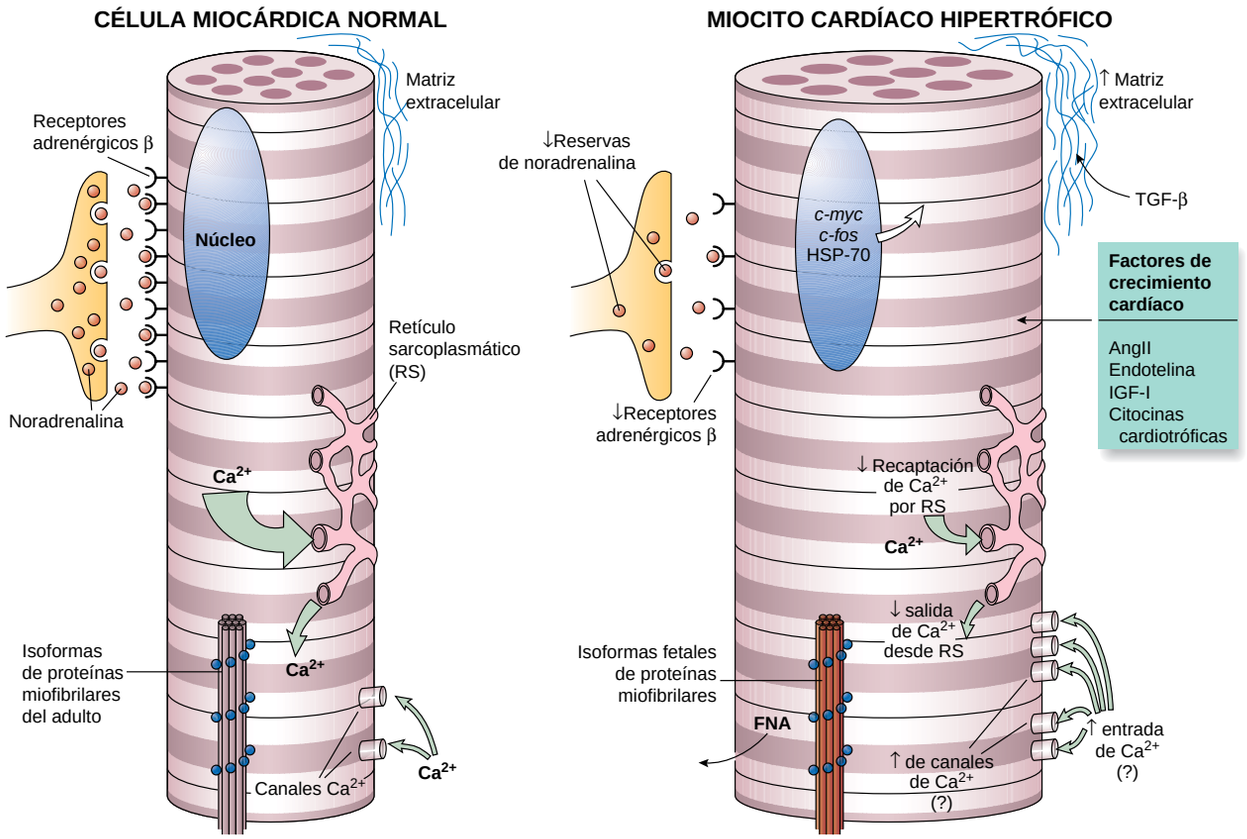



**FIGURA 17-5. Características bioquímicas de la hipertrofia del miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva.** AngII, angiotensina II; FNA, factor natriurético auricular; HSP-70, proteína de shock térmico 70; IGF-I, factor de crecimiento insulinoide I; TGF-β, factor de crecimiento transformador β.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 626 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



***ENDOTELINA 1:*** la ET-1 es un potente vasoconstrictor producido por muchas células, incluyendo las células endoteliales y los miocitos cardíacos. También es un potente factor de crecimiento para los miocitos cardíacos. Al igual que AngII, la ET-1 activa las cascadas de MAPK al unirse a su receptor, favoreciendo la hipertrofia cardíaca.

***FACTOR DE CRECIMIENTO INSULINOIDE I:*** el IGF-I es un péptido que favorece el crecimiento sintetizado en muchos tejidos. Como factor de crecimiento de los miocitos cardíacos, el IGF-I actúa a través de las vías de PI3K para favorecer la hipertrofia cardíaca.

***MATRIZ EXTRACELULAR:*** la sobrecarga cardíaca de corta duración lleva al aumento súbito de la síntesis de colágeno. La fibrosis intersticial, presente en prácticamente todas las formas de insuficiencia cardíaca, es una característica obligada en la respuesta hipertrófica. El depósito de proteínas estructurales de la matriz es resultado, cuando menos en parte, de la estimulación de los fibroblastos cardíacos por TGF-β y AngII. Después de un infarto de miocardio, la fibrosis es un importante mecanismo de reemplazo de los miocitos necróticos y para evitar la rotura cardíaca. Sin embargo, cuando se produce de manera difusa, la fibrosis del miocardio puede interferir con la relajación diastólica e impedir la difusión de oxígeno y nutrientes. También puede producir remodelación de las vías de conducción eléctricas del corazón, lo cual es uno de los principales factores en la patogenia de la fibrilación auricular y taquicardia ventricular.

***VÍAS DE LA PROTEÍNA CINASA ACTIVADA POR MITÓGENOS:*** las cascadas de MAPK modulan la respuesta hipertrófica a la sobrecarga por presión. La activación de ERK1/2 (cinasa de receptor extracelular 1/2) favorece el crecimiento de los miocitos cardíacos supervivientes, mientras que la activación de JNK (cinasa N-terminal c-Jun) y las cascadas de MAPK p38 están involucradas en la remodelación patológica y la apoptosis de los miocitos cardíacos.

***VÍAS DE LA PI3K:*** la activación de PI3K produce la fosforilación de los lípidos de la membrana y genera segundos mensajeros como el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato. La isoforma p110α de PI3K es activada por el receptor de tirosina cinasas como el receptor de IGF-I. Esta isoforma ayuda a mediar la hipertrofia fisiológica en respuesta al entrenamiento por ejercicio, favoreciendo la supervivencia celular, inhibiendo la fibrosis cardíaca y atenuando la hipertrofia patológica. En contraste, la activación de la isoforma p110γ de las PI3K ejerce un efecto dañino al promover la internacionalización de los receptores adrenérgicos β e inhibir la actividad de la ATPasa-$Ca^{2+}$ del retículo sarco/endoplasmático (ACRSE).

***SEÑALIZACIÓN Y DESENSIBILIZACIÓN ADRENÉRGICA β:*** la estimulación de los receptores adrenérgicos β por la NA activa las proteínas G estimulador $G_S$ y activa a la adenilil ciclasa. Esta última produce monofosfato de adenosina 3´,5´-monofosfato cíclico (AMPc) como segundo mensajero, activando la proteína cinasa A y aumentando la contractilidad. La mala respuesta a las catecolaminas en el corazón con insuficiencia crónica es quizá reflejo de las respuestas adaptativas para aumentar la NA circulante en la insuficiencia cardíaca. La desensibilización de los receptores adrenérgicos β contribuye al fallo en la respuesta al ejercicio durante la insuficiencia cardíaca. La sobreestimulación crónica conlleva una disminución en el número y la capacidad de respuesta de los receptores adrenérgicos β y un fallo en el acoplamiento de la adenilil ciclasa. La insuficiencia cardíaca también disminuye las reservas de noradrenalina en los terminales nerviosos autónomos. Aunque los receptores adrenérgicos $\beta_1$ están desensibilizados en la insuficiencia cardíaca, el tratamiento con bloqueadores de este tipo de receptor disminuye la mortalidad y mejora la función contráctil en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Aunque esto parezca paradójico, la respuesta es consistente con las abundantes evidencias de que los receptores adrenérgicos $\beta_1$ están involucrados en los efectos cardiotóxicos de la NA en la insuficiencia cardíaca, incluyendo la hipertrofia inadecuada de los miocitos cardíacos y su apoptosis, fibrosis intersticial, disfunción contráctil y muerte súbita.

***HOMEOSTASIS DEL CALCIO:*** se producen diversas anomalías en la homeostasis del $Ca^{2+}$ durante la hipertrofia y la insuficiencia cardíaca. La expresión y la función más importantes de las proteínas reguladoras del $Ca^{2+}$ en los miocitos cardíacos se encuentran alteradas (fig. 17-1 B):

- El **receptor de rianodina 2 (RyR2),** el principal canal de liberación de $Ca^{2+}$ en el RS, es activado durante el potencial de acción por la entrada de $Ca^{2+}$ extracelular a través de los canales mediados por voltaje de los túbulos T. La disminución en el número de canales RyR2 impide la función contráctil mediante la reducción de la velocidad de salida de $Ca^{2+}$ de SR.
- La **ACRSE** es la bomba responsable de la recaptación de $Ca^{2+}$ hacia el RS después de la contracción. La disminución de la recaptación de $Ca^{2+}$ por el RS está causada por la disminución de la cantidad y la regulación anómala de la ACRSE. Como consecuencia, la retención del $Ca^{2+}$ durante la diástole produce una limitación de la relajación.
- El **fosfolambán** es uno de los principales reguladores de la contractilidad cardíaca que inhibe la ACRSE. El aumento de las interacciones entre fosfolambán y ACRSE lleva al aumento crónico de la cantidad de $Ca^{2+}$ durante la diástole, lo cual se considera que juega un papel fundamental en la insuficiencia cardíaca crónica y las arritmias.
- Las **vías de CaMK** también son importantes para el proceso de acoplamiento excitación-contracción. La CaMKII, la principal isoforma cardíaca, modula la actividad de proteínas reguladoras de $Ca^{2+}$ como la ACRSE, el fosfolambán y el canal de $Ca^{2+}$ mediado por voltaje tipo L. La CaMKII miocárdica está aumentada en la insuficiencia cardíaca y contribuye a la alteración de la homeostasis del $Ca^{2+}$.

***PROTOONCOGENES E HIPERTROFIA MIOCÁRDICA:*** al cabo de 1 h de iniciado el estrés producido por sobrecarga aguda por presión, los miocitos cardíacos responden expresando los protooncogenes, c-*jun* y c-*fos* y la proteína por shock térmico 70 (HSP-70). Estos efectos son mediados por la señal de AngII y otras vías. La transcripción de los protooncogenes ayuda a organizar la reexpresión de las isoformas de proteínas fetales en el corazón hipertrofiado.

***EXPRESIÓN DE GENES FETALES:*** existen diversas isoformas de proteínas que se expresan en los corazones fetales, pero no después del nacimiento. En la hipertrofia cardíaca inducida por sobrecarga hemodinámica, muchos de estos genes se vuelven a expresar. Por ejemplo, el factor natriurético auricular se expresa en los ventrículos y aurículas fetales, pero después del nacimiento su producción está restringida a la aurícula. Sin embargo, en la hipertrofia del ventrículo, la proteína de factor natriurético auricular y de la proteína natriurética cerebral (actualmente llamada *proteína natriurética tipo B*) se expresan abundantemente y disminuye la sobrecarga hemodinámica mediante su efecto en el metabolismo del cloruro de sodio y el agua (v. cap. 7). Las concentraciones de proteína natriurética tipo B en sangre son un biomarcador útil para evaluar la gravedad de la insuficiencia cardíaca.

La hipertrofia cardíaca también se acompaña de reexpresión de isoformas fetales de diversas proteínas contráctiles. En la rata, la isoforma normal del adulto es la miosina β, que tiene una alta actividad de ATPasa y una rápida velocidad de acortamiento. En contraste, el tipo fetal es una miosina β que tiene una menor actividad de ATPasa y una velocidad de acortamiento más lenta. En la hipertrofia cardíaca experimental, la miosina β «rápida» es sustituida por la miosina β «lenta», lo que conlleva una disminución de la contractilidad del miocardio. Sin embargo, este cambio en la expresión del gen de la miosina también es adaptativo,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 627 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



ya que el aumento de la tensión generada durante la sístole y la mejoría de la eficiencia de la contracción ayudan a conservar la energía. Los corazones hipertróficos muestran de forma similar, pero no idéntica, cambios en las isoformas de miosina. El ventrículo sólo contiene miosina lenta y los cambios del corazón hipertrófico de miosina rápida a lenta sólo suceden en la aurícula. Sin embargo, las isoformas fetales de otras proteínas miofibrilares aparecen en el miocardio ventricular, incluyendo formas fetales de actina y tropomiosina. El corazón hipertrófico también contiene cantidades anormales de deshidrogenasa láctica, de creatina cinasa (CK) y de la de bomba de sodio sarcolémica.

Otro cambio genético adaptativo se produce en el metabolismo energético. El corazón fetal depende principalmente de la glucosa materna para la producción de ATP. Después del nacimiento, sin embargo, el corazón regula a la baja las enzimas glucolíticas y aumenta la expresión de los genes que codifican proteínas involucradas en la β-oxidación de ácidos grasos derivados de la leche materna. En el corazón con insuficiencia se revierte el uso de la glucosa mediante la reexpresión del patrón fetal de genes que regulan el metabolismo energético. Aunque una masa de glucosa produce menos ATP que una masa de ácidos grasos, el metabolismo glucolítico utiliza menos oxígeno. En el corazón con insuficiencia, este cambio resulta ventajoso por esta razón.

Avances recientes en la comprensión de la patogenia molecular de la insuficiencia cardíaca han permitido identificar el papel de las acetilasas y desacetilasas de histona en las vías de señalización de los miocitos activadas por el esfuerzo. Las proteínas histonas unidas a ADN controlan la expresión génica mediante la modulación de la estructura de la cromatina y controlando el acceso a los activadores e inhibidores de la transcripción de secuencias reguladoras críticas de ADN. La activación de las vías de señalización relacionadas con el estrés incluyendo los receptores acoplados a la proteína G para noradrenalina, ET-1, AngII y otras, finalmente modifican los patrones de acetilación y expresión génica de histonas. Este cambio explica la modificación en la localización y actividad subcelular de las acetilasas y desacetilasas de histona, lo que sugiere que la manipulación de las enzimas modificadoras de histona podría ser útil para prevenir la insuficiencia cardíaca.

Otras vías de regulación emergentes de los miocitos cardíacos incluyen los micro-ARN (miARN; v. cap. 5), cientos de los cuales se expresan en el corazón, donde contribuyen a organizar la expresión de grandes grupos de genes importantes para el desarrollo y la especificación fenotípica. Los miARN que no codifican proteínas, pero que se encuentran unidos a ARNm de una manera específica para ciertas secuencias, promueven la degradación o inhiben su traducción. Hay patrones específicos de miARN que están sobrerregulados en respuesta al esfuerzo y que intervienen en la mediación de la respuesta hipertrófica.

***La apoptosis de miocitos cardíacos puede ser un factor importante en la insuficiencia cardíaca.*** En modelos animales de insuficiencia cardíaca se observa un aumento de hasta cinco veces en el número de miocitos cardíacos que sufren apoptosis, y las ratas seniles presentan hasta el 30% menos miocitos cardíacos que en los especímenes más jóvenes. La hipertrofia patológica está generalmente asociada con mayor apoptosis de miocitos cardíacos, que podría contribuir a la transición de una hipertrofia compensada hacia una insuficiencia cardíaca. Las vías de señalización por agonistas como AngII y ET1 aumentan la expresión de genes proapoptóticos a través de las vías de JNK y p38 MAPK y la señalización por agonistas adrenérgicos aumenta la sensibilidad de los miocitos cardíacos a los estímulos apoptóticos. En contraste, la señalización de p110α PI3K a través del receptor IGF-I favorece la supervivencia. Así, diversas vías de señalización en la hipertrofia cardíaca pueden tener influencia tanto proapoptótica como antiapoptótica y el resultado final dependerá del equilibrio entre ambos.

***BLASTOCITOS CARDÍACOS Y REGENERACIÓN DEL MIOCARDIO:*** el corazón ha sido tradicionalmente considerado como un órgano estático incapaz de producir nuevos miocitos para regenerar o reparar el daño debido a la falta de blastocitos. Regeneran o reparan el daño causado por la pérdida de blastocitos cardíacos. Unos cuantos miocitos cardíacos binucleados aparecen en los corazones normales. El número de estos aumenta con la edad o en la enfermedad, indicando la capacidad de división nuclear. Sin embargo, está claro que los blastocitos cardíacos están presentes en los adultos y que, a lo largo de la vida, el corazón reemplaza continuamente los miocitos, las células endoteliales y los fibroblastos a una velocidad lenta. (v. cap. 1). Cada vez existen más indicios científicos que indican que los nuevos miocitos cardíacos también pueden surgir directamente de los miocitos existentes, y este proceso aumenta en respuesta al estrés o la enfermedad. Sin embargo, la capacidad de regeneración del corazón es bastante limitada. La investigación actual se centra en las estrategias para explorar esta capacidad con el fin de reemplazar el músculo dañado o necrótico.

**PATOLOGÍA:** cualquier factor que aumente el trabajo cardíaco por un período prolongado o que produzca daño estructural puede desencadenar un infarto de miocardio. ***La cardiopatía isquémica es con mucho la situación que con más frecuencia produce insuficiencia cardíaca, pues explica más del 80% de las muertes de origen cardíaco.*** La mortalidad restante se debe a causas no isquémicas como enfermedades musculares del corazón (cardiomiopatías) y cardiopatías congénitas. Casi todos los órganos sufren consecuencias cuando hay insuficiencia cardíaca (v. cap. 7).

Fuera de los cambios característicos de ciertas enfermedades (p. ej., cardiopatía isquémica o amiloidosis cardíaca), la morfología del corazón es inespecífica. ***En prácticamente todos los casos de insuficiencia cardíaca hay hipertrofia ventricular.*** En un principio, sólo el ventrículo izquierdo está hipertrofiado, como en la cardiopatía hipertensiva compensada. Pero cuando el ventrículo izquierdo falla, se produce también cierto grado de hipertrofia ventricular derecha debido al aumento de la carga del ventrículo derecho por la insuficiencia del ventrículo izquierdo. ***En la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sistólica, los ventrículos se encuentran notablemente dilatados.*** El tipo de efectos en órganos terminales depende de si la insuficiencia es de predominio izquierdo o derecho.

La **insuficiencia cardíaca izquierda** es más común porque las causas más frecuentes de daño cardíaco (p. ej., cardiopatía isquémica e hipertensión) afectan principalmente al ventrículo izquierdo. Para compensar la insuficiencia del ventrículo izquierdo, hay aumento de la presión de la aurícula izquierda y venosa pulmonar, lo que da como resultado congestión pulmonar pasiva. Los capilares de la pared alveolar se llenan de sangre y se producen pequeñas roturas por donde hay fuga de eritrocitos. Como resultado, los alvéolos contienen abundantes macrófagos repletos de hemosiderina (llamadas *células de insuficiencia cardíaca*). Si la presión hidrostática excede la presión osmótica del plasma, hay fuga de líquido de los capilares hacia los alvéolos. Esto produce **edema pulmonar** (v. caps. 16 y 18), que ocasione la presencia de líquido fuera de los vasos pulmonares. Dicho líquido acumulado fuera del pulmón es trasudado en los alvéolos. Cuando este proceso perdura, se produce fibrosis pulmonar intersticial.

La **insuficiencia cardíaca derecha** es, por lo general, una complicación de la insuficiencia cardíaca izquierda, pero puede desarrollarse independientemente, secundaria a enfermedad pulmonar intrínseca o hipertensión pulmonar, que ocasiona resistencia al flujo de sangre a través de los pulmones. Como consecuencia, la presión de la aurícula derecha y la presión venosa sistémica se incrementan, lo que da como resultado la distensión de la vena yugular, un edema de las extremidades inferiores y congestión del hígado y el bazo. La congestión hepática en la insuficiencia cardíaca se caracteriza por dilatación de las venas centrales, que se destacan en la superficie de corte del hígado

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 628 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



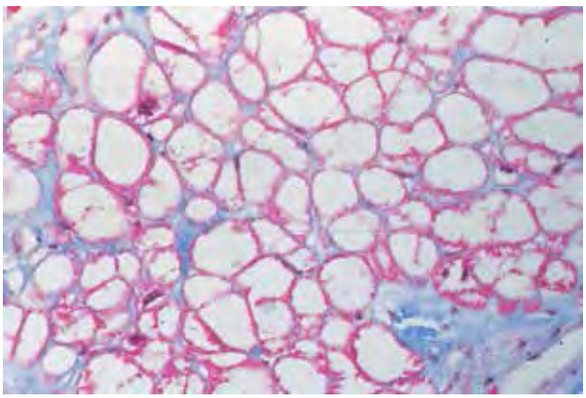


**FIGURA 17-6. Miocitólisis grave en un paciente con insuficiencia cardíaca terminal.** El daño crónico de los miocitos produce una grave pérdida de miofibrillas, lo que da a las células un aspecto vacuolado. Sólo poseen un delgado reborde de citoplasma contráctil, situado inmediatamente por debajo del sarcolema.

como focos de color rojo oscuro que contrastan con el color amarillo de las células en la periferia del lobulillo. Esto da un aspecto al hígado que se ha comparado con la superficie de corte de la nuez moscada (por lo cual se denomina «hígado en nuez moscada»; v. cap. 20).

***Los miocitos cardíacos con lesión crónica muestran pérdida de miofibrillas.*** Con independencia del tipo de lesión, los miocitos disfuncionales muestran pérdida de sarcómeros y, en consecuencia, un aumento del citoplasma y del glucógeno. Este proceso **(miocitólisis)** hace que las células tengan un aspecto vacuolado (un ejemplo impresionante se muestra en la fig. 17-6). Estos cambios quizá sean resultado de alteraciones reversibles en el metabolismo de los miocitos. La miocitólisis puede ser una respuesta adaptativa para favorecer la supervivencia de los miocitos en vista del daño crónico y es especialmente notoria en el «miocardio hibernante», en la cual la función contráctil está impedida en el reposo debido a una disminución del flujo sanguíneo coronario.

La **insuficiencia cardíaca diastólica,** que se observa con mayor frecuencia en ancianos, se ha convertido en un importante problema clínico a medida que ha ido aumentando la esperanza de vida. Los ventrículos se tornan progresivamente más rígidos conforme avanza la edad, y requieren una presión de llenado aún mayor (diastólica). Algunos pacientes muestran signos y síntomas de insuficiencia cardíaca aun cuando sus corazones son de tamaño normal y presentan una función contráctil sistólica también normal. Estos pacientes no toleran un aumento en el volumen sanguíneo y son susceptibles de desarrollar edema pulmonar en respuesta al cambio de líquidos. Estos corazones muestran una característica fibrosis intersticial, que puede contribuir a disminuir la distensibilidad del miocardio del ventrículo. Aun así, los mecanismos responsables de la insuficiencia cardíaca diastólica son poco conocidos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de la insuficiencia cardíaca del lado izquierdo incluyen **disnea de esfuerzo, ortopnea** (disnea al acostarse) y **disnea paroxística nocturna** (dificultad respiratoria que despierta al paciente mientras duerme). La disnea durante el ejercicio es reflejo del aumento de la congestión pulmonar que acompaña a la presión diastólica final más alta de la aurícula y el ventrículo izquierdos. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna son resultado del aumento del volumen sanguíneo en el pulmón, lo cual es debido a una disminución del volumen de sangre en las extremidades inferiores durante el reposo.

Aunque muchas de las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca pueden ser explicadas por la congestión venosa **(insuficiencia retrógrada),** algunos aspectos importantes de la insuficiencia congestiva se caracterizan por una inadecuada perfusión de órganos vitales **(insuficiencia anterógrada).** La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda retienen sodio y agua (edema) debido a una disminución de la perfusión renal, disminución de la velocidad de filtración glomerular y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (v. cap. 7). La perfusión cerebral inadecuada puede provocar confusión, pérdida de la memoria y desorientación. La menor perfusión del músculo esquelético provoca fatiga y debilidad.

**TABLA 17-1**

**INCIDENCIA RELATIVA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS**

| |
|---|
| Comunicación interventricular: 25-30 % |
| Comunicación interauricular: 10-15 % |
| Conducto arterioso persistente: 10-20 % |
| Tetralogía de Fallot: 4-9 % |
| Estenosis pulmonar: 5-7 % |
| Coartación de la aorta: 5-7 % |
| Estenosis aórtica: 4-6 % |
| Transposición total de grandes arterias: 4-10 % |
| Tronco arterial: 2 % |
| Atresia tricuspídea: 1 % |

## CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las cardiopatías congénitas (CC) son resultado del fallo en el desarrollo embrionario, expresado tanto por estructuras fuera de su lugar (p. ej., transposición de grandes vasos) como por el impedimento del desarrollo de la estructura normal en una etapa temprana hacia una más avanzada (p. ej., comunicación interauricular).

Las principales malformaciones cardíacas se presentan en casi el 1 % de los nacidos vivos. Esto no incluye ciertos defectos comunes que no tienen importancia funcional (p. ej., la persistencia anatómica del agujero oval que se cierra de manera funcional por un colgajo de tejido de la aurícula izquierda que lo recubre). En estos casos, el agujero oval se mantiene cerrado el tiempo suficiente para que la presión de la aurícula izquierda supere la de la aurícula derecha. También es frecuente la presencia de válvula aórtica bicúspide, que es por lo general asintomática hasta la etapa adulta. Se estima que la incidencia de malformaciones cardiovasculares específicas varía dependiendo de muchos factores. En el tabla 17-1 se muestra la frecuencia de varias de estas malformaciones recopilada de varias fuentes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mejor prueba de la influencia intrauterina que existe para la aparición de las cardiopatías congénitas es la infección materna por rubéola durante el primer trimestre del embarazo, especialmente durante las primeras 4 semanas de gestación. Existe la sospecha de una asociación con otras infecciones virales, pero esto no ha sido confirmado. El uso materno de ciertos medicamentos al principio del embarazo también se relaciona con un mayor número de casos de anomalías cardíacas al nacer. Por ejemplo, en el síndrome por talidomida (focomelia) hay una incidencia del 10 % de malformaciones congénitas cardíacas (v. cap. 6). Otras sustancias implicadas en la aparición de CC incluyen alcohol, fenitoína, anfetaminas, litio y estrógenos. La



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 629 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



diabetes materna también se relaciona con una mayor incidencia de CC.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las causas de CC no suelen poder ser identificadas con precisión. Sin embargo, es de la mayor importancia determinar hasta cuándo una anomalía presente en un caso es parte de una enfermedad genética o es fundamentalmente adquirida, ya que esto es importante para que los padres puedan planear futuros embarazos. La mayoría de las malformaciones cardíacas congénitas se deben a la combinación de causas genéticas, multifactoriales, epigenéticas y ambientales. Al igual que en otras enfermedades con un patrón de herencia multifactorial (v. cap. 6), el riesgo de aparición es mayor entre los hermanos de un caso afectado: las CC se presentan en el 1% de la población general, y esta cifra aumenta hasta el 2-15% en un embarazo después del nacimiento de un niño con una malformación congénita cardíaca. El riesgo de tener un tercer niño afectado puede alcanzar el 30%. Además, un recién nacido de una madre con CC también tiene un mayor riesgo de presentar malformación cardíaca de este tipo.

Hay alteraciones cromosómicas que pueden provocar CC, entre las cuales destaca el síndrome de Down (trisomía 21), otras trisomías, el síndrome de Turner y el síndrome de DiGeorge. En conjunto, no superan el 5% de todos los casos de CC.

Recientemente se ha aprendido mucho sobre los genes que codifican los factores de transcripción que regulan la cardiogénesis. El mejor estudiado es el *Csx/NKX2.5,* un miembro de la familia de genes homeobox *NK* conservados durante la evolución. El *Csx/NKX2.5* es homólogo en los mamíferos al gen de la *Drosophila NK4*, también conocido como *tinman* ('hombre de hojalata', personaje de la obra *El mago de Oz*) debido a que la pérdida del gen inhabilita a los miocitos cardíacos para definir su destino de diferenciación y, por lo tanto, una inhibición de la formación del corazón. Los miocitos cardíacos se forman cuando el *Csx/NKX2.5* es eliminado en los mamíferos, pero ciertas características de la morfogénesis son inhibidas y el crecimiento del tubo cardíaco se retrasa. La expresión de diferentes genes cardíacos también disminuye, incluyendo aquellos que codifican la síntesis de las cadenas ligeras 2v de miosina, factor natriurético auricular, proteína de repetición anquirina cardíaca y diversos factores de transcripción como el dHAND y eHAND, los cuales son expresados en patrones específicos para las cámaras y que ejercen una importante influencia regulatoria para el desarrollo de los ventrículos derecho e izquierdo. Diversas mutaciones del *Csx/NKX2.5* en los seres humanos se han relacionado con un espectro variado de malformaciones cardíacas congénitas, incluyendo comunicación interauricular e interventricular, tetralogía de Fallot, ventrículo derecho con doble salida, alteraciones de la válvula tricúspide y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. Las mutaciones en otros factores de transcripción han sido vinculadas a CC (*GATA4* y defectos de los tabiques auricular y ventricular; *TBX1* y malformaciones del tabique del flujo de salida como la tetralogía de Fallot y la persistencia del tronco arterioso); y las mutaciones de *NOTCH1* (v. cap. 5) han sido relacionadas con malformaciones congénitas en la válvula aórtica. Cada vez existen más pruebas que involucran las alteraciones en la metilación de histona, un mecanismo epigenético que regula la expresión de muchos genes durante la ontogenia y posteriormente. Hasta un 10% de los pacientes con malformaciones cardíacas congénitas graves pueden albergar mutaciones somáticas que surgen durante el desarrollo en los genes que regulan la metilación de histona en el corazón.

## Clasificación de las cardiopatías congénitas en función de la presencia de cianosis y cortocircuito

Hay diferentes maneras de clasificar las cardiopatías congénitas. Una de las utilizadas en clínica se basa en la clasificación de acuerdo con la presencia o ausencia de cianosis:

**TABLA 17-2**
**CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS**

| |
|---|
| **Cortocircuito inicial de izquierda a derecha** |
| Comunicación interventricular (anomalía en el tabique interventricular) |
| Comunicación interauricular (anomalía en el tabique interauricular) |
| Conducto arterioso persistente |
| Tronco arterial persistente |
| Anomalías del drenaje venoso pulmonar |
| Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico |
| **Con cortocircuito de derecha a izquierda** |
| Tetralogía de Fallot |
| Atresia tricuspídea |
| **Sin cortocircuito** |
| Transposición completa de grandes vasos |
| Coartación aórtica |
| Estenosis pulmonar |
| Estenosis aórtica |
| Arteria coronaria originada en la arteria pulmonar |
| Anomalía de Ebstein |
| Bloqueo cardíaco completo |
| Fibroelastosis endocárdica |

- El **grupo acianótico** no tiene una comunicación anómala entre los circuitos sistémico y pulmonar. Algunos ejemplos de cardiopatías congénitas del grupo acianótico incluyen la coartación de la aorta, el arco aórtico derecho y la anomalía de Ebstein.
- El **grupo de cianosis tardía** se define como aquel en el que hay un cortocircuito de izquierda a derecha con mejoría tardía del flujo, en el cual se incluyen el conducto o ligamento arterioso persistente (CAP), el agujero oval persistente y la comunicación interventricular. En pacientes con estas malformaciones, la cianosis aparece en una etapa posterior (es decir, tardíamente). Aunque el cortocircuito es inicialmente de izquierda a derecha, con el tiempo se transforma en de derecha a izquierda **(complejo de Eisenmenger)** debido al aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar que provoca aumento de la presión del ventrículo derecho hasta un punto en que supera la que existe en el ventrículo izquierdo (v. más adelante).
- El **grupo cianótico,** en el que se incluyen aquellas situaciones en las que hay cortocircuito permanente de derecha a izquierda. En esta categoría se encuentran las CC como la tetralogía de Fallot, el tronco arterioso persistente, la atresia tricuspídea y la transposición total de grandes vasos.

Además de los esquemas de clasificación desarrollados para contar con una descripción suficientemente precisa que satisfaga los requerimientos clínicos, se han elaborado otras clasificaciones adaptadas especialmente a los cirujanos cardiovasculares. **Una clasificación más actual divide los casos en distintas agrupaciones según se presenta en el tabla 17-2.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 630 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



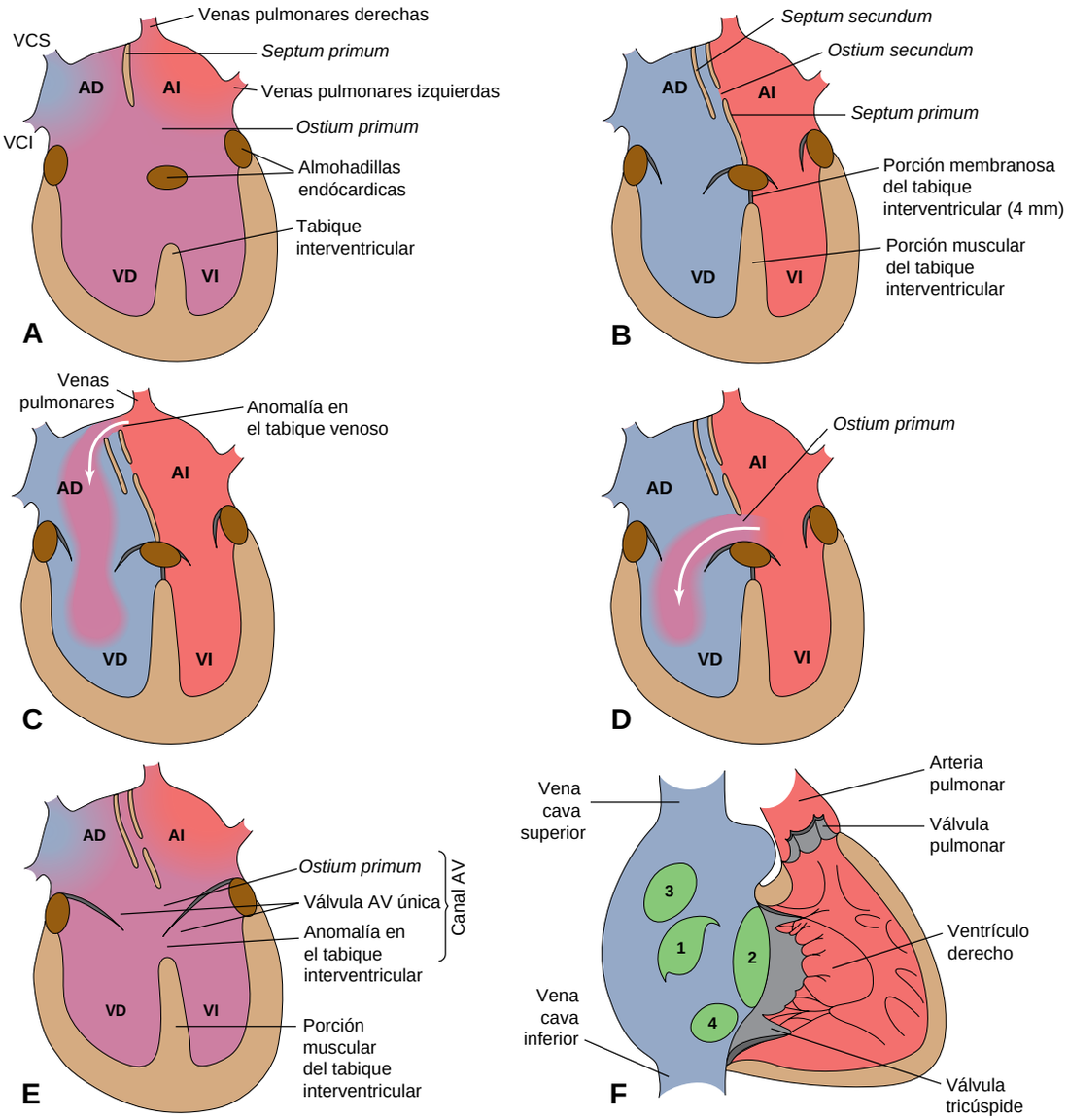



**FIGURA 17-7. Patogenia de la comunicación interventricular e interauricular. A.** La cámara auricular común está separada en una porción auricular derecha y otra izquierda (AD y AI) por el *septum primum.* Dado que el *septum primum* no ha alcanzado aún las almohadillas endocárdicas, persiste abierto el *ostium primum.* La cavidad ventricular está dividida por el tabique interventricular muscular en dos cámaras, derecha e izquierda (ventrículos derecho e izquierdo, VD y VI). VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior. **B.** El *septum primum* se une a las almohadillas endocárdicas, pero al mismo tiempo se desarrolla una abertura en su porción media (el *ostium secundum*). Esta abertura se encuentra parcialmente cubierta por el *septum secundum,* que es una estructura que crece desde abajo para cubrir, en parte, el agujero oval. Simultáneamente, la porción membranosa del tabique se une a la porción muscular de esta misma estructura en la base del corazón, separando por completo ambos ventrículos. **C.** El defecto **interauricular del tipo seno venoso** se localiza en una región más cefálica y está adyacente al lugar de entrada de las venas pulmonares derechas, las cuales tienden a abrirse dentro de las AD. **D.** El **defecto *ostium primum*** tiene lugar justo encima del anillo valvular auriculoventricular (AV), en ocasiones en presencia de un anillo valvular intacto. También puede presentarse en conjunto con una anomalía del anillo valvular y del tabique ventricular, formando un canal AV, como se muestra en la figura **E.** Esta abertura común permite la comunicación libre entre la aurícula y los ventrículos. **F. Localización de la comunicación interauricular.** En orden decreciente de frecuencia: 1. *Ostium secundum;* 2. *Ostium primum;* 3. Seno venoso, y 4. De tipo seno coronario.

## La presencia de cortocircuito de izquierda a derecha en una etapa temprana indica una mayor presión en el lado izquierdo del corazón

### Comunicación interventricular (defecto del tabique interventricular)

***La comunicación interventricular (CIV) se encuentra entre las malformaciones congénitas más comunes en el corazón*** (tabla 17-1). Se presentan como lesiones aisladas o en combinación con otras malformaciones.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el corazón fetal está formado por una sola cámara hasta la quinta semana de gestación, después de la cual se divide por el proceso de desarrollo de un tabique de separación en las cavidades interauricular e interventricular y por la formación de válvulas auriculoventriculares a partir de las almohadillas endocárdicas. Se desarrolla un tabique interventricular muscular desde el ápex hacia la base del corazón (fig. 17-7). A esta estructura se le suma la porción membranosa del tabique que crece desde abajo, separando los ventrículos derecho e izquierdo. ***El defecto***



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 631 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



***ventricular más común se relaciona con la formación parcial o total de la porción membranosa del tabique.***

**PATOLOGÍA:** los defectos interventriculares se presentan como: *1)* un pequeño orificio en la porción membranosa del tabique; *2)* un defecto de mayor tamaño que va más allá de la región membranosa (anomalías perimembranosas); *3)* anomalías en la porción muscular, que son más comunes en la región anterior, pero que pueden aparecer en cualquier parte de la porción muscular del tabique y en ocasiones son múltiples, o *4)* ausencia total de la porción muscular del tabique (dejando de facto un solo ventrículo).

Las CIV son más frecuentes en la parte superior del tabique por debajo del lugar de salida de la arteria pulmonar (debajo de la cresta supraventricular, infracrestal) y detrás de la orejuela septal de la válvula tricúspide. El haz común (haz de His) está localizado inmediatamente debajo del lugar del defecto (tipo entrada). Con menor frecuencia, el defecto se encuentra por encima de la cresta supraventricular (supracrestal) y justo por debajo de la válvula pulmonar (infraarterial). La variedad supracrestal del defecto del tabique se asocia con frecuencia con otras malformaciones, como la arteria pulmonar cabalgante (del tipo de **Taussig-Bing** con ventrículo derecho de doble salida), la transposición de grandes vasos o el conducto arterioso persistente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***la presencia de un defecto pequeño en el tabique interventricular puede tener poca importancia funcional y cerrarse de manera espontánea conforme el niño crece.*** El cierre puede lograrse tanto por hipertrofia del músculo adyacente como por la adherencia de las orejuelas de las válvulas tricúspides a los bordes del lugar del orificio. En lactantes con defectos de mayor tamaño, la elevada presión ventricular origina en un principio un cortocircuito de izquierda a derecha. La dilatación ventricular y la insuficiencia cardíaca congestiva son complicaciones comunes de este tipo de cortocircuito. Si el defecto es suficientemente pequeño como para permitir una supervivencia prolongada, el aumento del flujo sanguíneo pulmonar ocasionado por el cortocircuito dentro del ventrículo derecho puede producir engrosamiento de las arterias pulmonares y aumento de la resistencia vascular pulmonar. Este aumento de la resistencia vascular puede ser de magnitud suficiente como para revertir la dirección del cortocircuito y que entonces se torne de derecha a izquierda **(complejo de Eisenmenger).** Un paciente en esta situación puede mostrar cianosis de inicio tardío (es decir, cianosis tardía), hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha.

Otras complicaciones que pueden relacionarse con los defectos del tabique interventricular incluyen: *1)* endocarditis infecciosa en el área de la lesión; *2)* embolia paradójica, y *3)* prolapso de la cúspide de la válvula aórtica (con la consecuente aparición de insuficiencia aórtica). Los defectos interventriculares de mayor tamaño pueden ser reparados mediante cirugía, por lo general en la infancia.

### Comunicación interauricular (anomalías en el tabique interauricular)

La comunicación interauricular (CIA) varía en su gravedad desde los casos sin importancia clínica hasta situaciones crónicas que ponen en riesgo la supervivencia. Se originan embrionariamente como un defecto en la formación del tabique interauricular. El desarrollo embrionario de esta estructura tiene lugar en una secuencia que permite el paso continuo de sangre oxigenada proveniente de la placenta desde la aurícula derecha a la izquierda, a través del orificio permeable entre ambas cavidades. El desarrollo del tabique auricular permite que este cortocircuito de derecha a izquierda continúe después del nacimiento. Al inicio de la quinta semana de vida intrauterina, el *septum primum* se extiende hacia abajo desde el ápice de la aurícula común hasta unirse con las almohadillas endocárdicas, y de esta manera cerrar un segmento incompleto, u *ostium primum* (fig. 17-7 A). Antes de que el cierre sea total, la porción media del *septum primum* desarrolla un orificio, u *ostium secundum*, que permite que el cortocircuito de derecha a izquierda continúe. Durante la sexta semana, aparece un segundo tabique *(septum secundum)* a la derecha del *septum primum*, que sigue un trayecto desde el ápice de la aurícula hacia las almohadillas endocárdicas (fig. 17-7 B). Estos procesos dejan un orificio permeable, el **agujero oval,** en la posición del *ostium secundum* original. El defecto persiste hasta que se cierra después del nacimiento mediante la fusión entre el *septum primum* y el *septum secundum*, dando lugar a la denominada **fosa oval.**

**PATOGENIA MOLECULAR:** la causa de la mayoría de los tipos de CIA no está bien determinada, pero una minoría tiene lugar como componente de ciertos síndromes genéticos. Aproximadamente el 15% de los casos de CIA son de tipo familiar y el 3% esporádicos. Las CIA se relacionan con errores en la codificación del gen *NKX2.5*. La eliminación del gen con secuencia T *TBX1* en el síndrome de DiGeorge (deleción del cromosoma 22Q11) se ha asociado a la formación de CIA. Las mutaciones en un gen con secuencia T relacionado, *TBX5*, produce el síndrome de Holt-Oram, en el que típicamente se presenta una CIA de tipo *secundum* de tamaño considerable. Las mutaciones en el factor de transcripción cardíaco *GATA4* se asocian con CIA y CIV.

**PATOLOGÍA:** las CIA se presentan en diferentes lugares (fig. 17-7).

- **Agujero oval persistente:** el tejido derivado del *septum primum* situado en el lado izquierdo del agujero oval funciona como una válvula provisional que se suele fusionar con los bordes del agujero oval para finalmente sellar la abertura. A veces dicho sellado del agujero oval es incompleto, hasta el punto de que puede ser atravesado mediante una sonda **(agujero oval permeable a sonda);** esto se presenta en el 25% de los adultos normales y no implica ningún problema. Sin embargo, puede convertirse en un cortocircuito verdadero si hay un incremento de la presión de la aurícula derecha (p. ej., en la tromboembolia pulmonar recurrente). En este caso, se produce un cortocircuito de derecha a izquierda, de manera que hay paso de trombos de la circulación del lado derecho directamente hacia la circulación sistémica. Esta **embolia paradójica** puede provocar infartos en muchas partes de la circulación arterial, con mayor frecuencia en las áreas cerebral y cardíaca, en el bazo, los intestinos, los riñones y las extremidades inferiores. Ocasionalmente, puede encontrarse un agujero oval persistente con una abertura amplia y se considera una CIA adquirida provocada por una desproporción entre el tamaño del agujero oval y la longitud de la válvula que lo recubre.
- **Comunicación interauricular de tipo *ostium secundum:*** este defecto constituye el 90% de todos los casos de CIA. Es una verdadera deficiencia del tabique interauricular que no debe ser confundida con el agujero oval persistente. El defecto en el *ostium secundum* se produce en la porción media del tabique y oscila entre una abertura trivial y un defecto de gran tamaño en toda la región de la fosa oval. El defecto pequeño normalmente no da ningún problema, pero cuando es de mayor tamaño puede permitir la entrada de sangre en una cantidad suficiente para producir un cortocircuito de izquierda a derecha que a su vez ocasione dilatación e hipertrofia de la aurícula y el ventrículo derechos. En este caso, el diámetro de la arteria pulmonar puede superar el de la aorta.

  El **síndrome de Lutembacher,** una variante de la CIA *ostium secundum,* combina la estenosis mitral y la CIA de tipo *ostium secundum.* La estenosis mitral puede ser debida

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 632 11/10/16 14:18

booksmedicos.org



a una malformación congénita o a fiebre reumática. Se considera que el aumento secundario de la presión de la aurícula izquierda es secundario a obstrucción de la válvula mitral, que a su vez mantiene permeable el tabique interauricular.

- **Defecto del seno venoso:** esta malformación, presente en el 5% de todas las CIA, tiene lugar en la porción superior del tabique interauricular, por encima de la fosa oval, cerca de la entrada de la vena cava superior (fig. 17-7 C). Suele ir acompañada de drenaje de las venas pulmonares derechas hacia la aurícula derecha o la vena cava superior.
- **Comunicación interauricular de tipo *ostium primum*:** en este caso, se encuentra afectada la región adyacente a las almohadillas endocárdicas (fig. 17-7 D) y constituye el 7% de todos los casos de defectos interauriculares. Por lo general, hay hendiduras en la valva anterior de la válvula mitral y en la valva septal de la válvula tricúspide, que puede ir acompañada de un defecto en el tabique interventricular adyacente.
- **Canal auriculoventricular:**
  - El **canal auriculoventricular común persistente** representa la combinación de un defecto en el tabique interventricular e interauricular desarrollados por completo (fig. 17-7 E). Aunque poco frecuente, este defecto es frecuente en pacientes con síndrome de Down.
  - El **canal auriculoventricular completo** se produce cuando las almohadillas endocárdicas auriculoventriculares no logran fusionarse. Como resultado, el defecto incluye: *1)* ensanchamiento del *ostium primum* en el tabique interauricular; *2)* defecto en el tabique interventricular tipo entrada, y *3)* hendiduras en la valva anterior de la válvula mitral y en la valva septal de la válvula tricúspide.
  - El **canal auriculoventricular incompleto (parcial)** es una situación en la que el *ostium primum* en el tabique interauricular se encuentra adyacente a las válvulas auriculoventriculares, que con frecuencia son anómalas.
- **Defecto en el tabique interauricular de tipo seno coronario:** esta malformación es la más rara entre los defectos del tabique interauricular. Está situado en la porción posterior e inferior del tabique interauricular en el área de localización del *sinus ostium* coronario, y se asocia con vena cava superior izquierda persistente, la cual drena en el ápice de la aurícula izquierda.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los niños pequeños con comunicación interauricular no suelen tener síntomas, aunque algunos pueden referir tendencia a la fatiga y disnea con el ejercicio. Con el paso del tiempo, por lo general en la etapa adulta, los cambios en los vasos pulmonares pueden revertir el flujo de sangre a través del defecto y crear un cortocircuito de derecha a izquierda. En estos casos, pueden aparecer cianosis y dedos en palillo de tambor. Entre las complicaciones de la comunicación interauricular se encuentran arritmias auriculares, hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho, insuficiencia cardíaca, tromboembolia paradójica y endocarditis bacteriana. Los casos sintomáticos pueden tratarse mediante cirugía o nuevos dispositivos para el cierre, que pueden ser colocados por vía percutánea.

### Conducto arterioso persistente

Aparentemente en la fase embrionaria temprana hay una recapitulación evolutiva ancestral con la presencia de seis arcos aórticos, conectando las aortas ventral y dorsal como parte del sistema de arcos branquiales (fig. 17-8 A). El sexto arco aórtico izquierdo se conserva en parte como las arterias pulmonares y la continuación arterial de la porción izquierda de la aorta torácica descendente se convierte en el **conducto arterioso.** Este conducto conduce la mayor parte del flujo pulmonar hacia la aorta, pero se estrecha y cierra después del nacimiento en respuesta al aumento del oxígeno arterial, de modo que se produce oclusión por fibrosis **(ligamento arterioso)** (fig. 17-8 B).

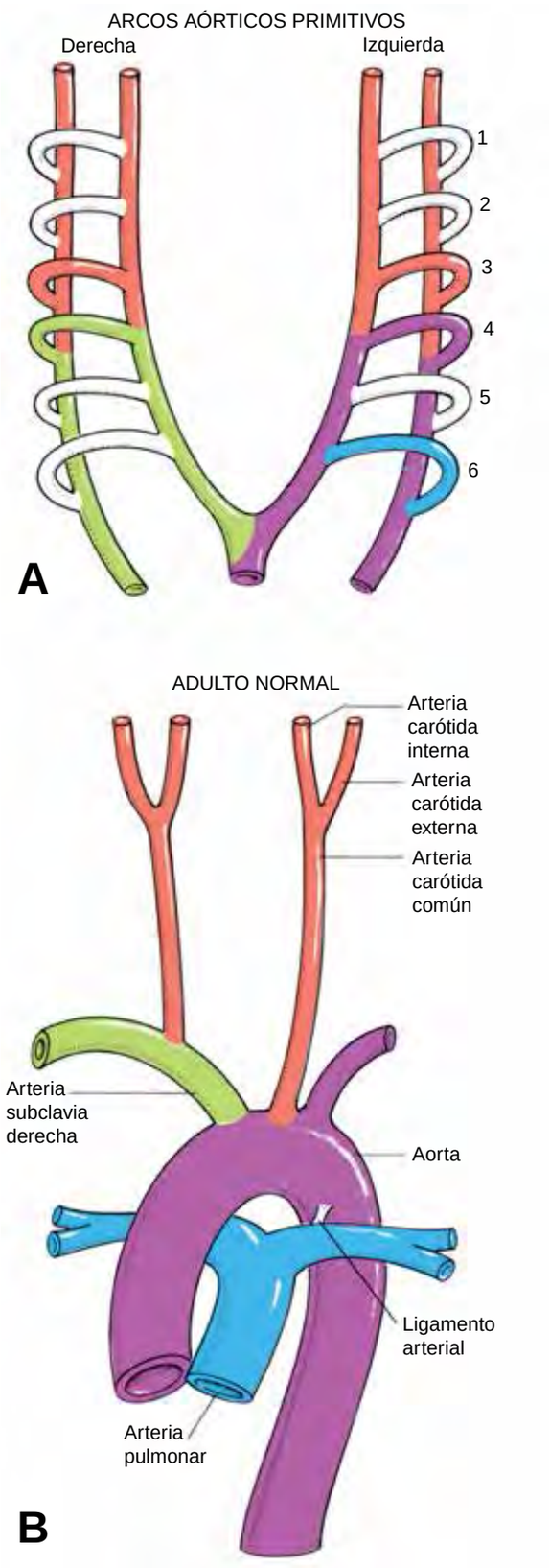



**FIGURA 17-8. Derivados de los arcos aórticos. A.** Sistema de arcos aórticos primitivos. **B.** En el adulto normal, el cuarto arco aórtico izquierdo se conserva dando lugar a la aorta del adulto, en tanto que el sexto arco aórtico izquierdo da lugar a la arteria pulmonar y al ligamento arterial (conducto arterioso cerrado).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 633 11/10/16 14:19

booksmedicos.org

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el CAP es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes y es especialmente común en lactantes cuyas madres desarrollaron infección por virus de rubéola en la etapa temprana del embarazo. También es común en niños prematuros, cuya condición impide el cierre de la estructura anatómica. En estos pacientes, el conducto suele cerrarse de manera espontánea. En lactantes a término con CAP, el conducto tiene un endotelio y una capa media anómalos y sólo rara vez se cierra espontáneamente. El CAP se ha observado en algunos pacientes con síndromes de Down y DiGeorge.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el diámetro de la luz del CAP en estos casos varía mucho. Un pequeño cortocircuito tiene poco efecto en el corazón, pero uno de mayor tamaño puede producir el desvío de una gran cantidad de sangre desde la aorta hacia la arteria pulmonar, de menor presión. En casos graves, más de la mitad del flujo de salida del ventrículo izquierdo puede ser derivado hacia la circulación pulmonar. Hay presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca debido al aumento en la demanda del gasto cardíaco. En pacientes con una CAP importante, el aumento del volumen y la presión sanguínea en la circulación pulmonar pueden llevar a una hipertensión pulmonar y sus respectivas complicaciones cardíacas. Una complicación frecuente del CAP no tratado, es la presencia de endarteritis infecciosa que afecta a la porción de la arteria pulmonar del conducto.

El CAP puede ser corregido quirúrgicamente o mediante cateterismo cardíaco intervencionista. Puede producirse la contracción y el cierre posterior mediante la instalación de inhibidores de la síntesis de prostaglandina (p. ej., indometacina). Por el contrario, puede mantenerse abierta después del nacimiento mediante la administración de prostaglandina ($PGE_2$) si se requiere para la supervivencia de los pacientes nacidos con defectos cardíacos que requieren un cortocircuito de izquierda a derecha o de derecha a izquierda. Algunos ejemplos incluyen a los pacientes con estenosis pulmonar aislada, transposición completa de grandes vasos o síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.

La **ventana aortopulmonar** es un defecto entre la base de la aorta y la arteria pulmonar. Es una enfermedad rara que tiene una semejanza funcional con el CAP y es difícil de distinguir de la misma desde el punto de vista clínico.

Otras anomalías del sistema de arcos aórticos pueden ser pronosticadas observando las variaciones que pueden ocurrir en el desarrollo del sistema de arcos aórticos completos (fig. 17-8). Por ejemplo, en el lado derecho del sistema de arcos aórticos, más que en el izquierdo, puede haber una persistencia que da como resultado una situación conocida como **arco aórtico derecho.** Esta variante se observa en alrededor del 25% de los pacientes con tetralogía de Fallot y el 50% de los casos con tronco arterioso persistente. El arco aórtico derecho es inocuo a menos que favorezca un anillo vascular que comprima el esófago y la tráquea.

### Tronco arterioso persistente

Es un tronco arterioso embrionario que se abre inicialmente a partir de ambos ventrículos y que posteriormente se separa en la aorta y el tronco pulmonar mediante el tabique espiral (aortopulmonar). ***El tronco arterioso persistente supone la presencia de un tronco común, que se origina en la aorta, las arterias pulmonares y las arterias coronarias, y que da como resultado la ausencia o la división incompleta del tronco arterioso hacia el tabique espiral. El tronco arterioso siempre se superpone a la CIV y recibe sangre de ambos ventrículos.*** La válvula del tronco normalmente tiene tres o cuatro cúspides semilunares, pero puede tener tan sólo dos o llegar hasta seis. Las arterias coronarias se originan en la base de la válvula.

**PATOLOGÍA:** hay diversas variantes del tronco arterioso:

- El **tipo 1** es el más común y consiste en un solo tronco que da lugar a la arteria pulmonar común y la aorta ascendente.
- El **tipo 2**, en el que se despliegan las arterias pulmonares derecha e izquierda que se originan en un lugar común en la línea media posterior del tronco.
- El **tipo 3,** en el que las arterias pulmonares están separadas y se originan a los lados del tronco común.
- El **tipo 4,** que consiste en una de las variantes más raras, en el que no hay tronco pulmonar y la circulación pulmonar es sustituida por la aorta mediante el ensanchamiento de las arterias bronquiales. Este tipo es difícil de distinguir de la tetralogía de Fallot con atresia de la arteria pulmonar.

**CARACTERISTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los recién nacidos con tronco arterioso persistente tienen un flujo sanguíneo pulmonar abundante, que provoca insuficiencia cardíaca, infecciones respiratorias recurrentes y, con frecuencia, la muerte a una edad temprana. Se desarrolla enfermedad de los vasos pulmonares en los niños que sobreviven, en los cuales aparecen cianosis, policitemia y dedos en palillo de tambor. El tratamiento efectivo es mediante la cirugía a corazón abierto antes de que se establezcan los cambios más importantes en los vasos pulmonares.

### Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico

**PATOLOGÍA:** esta suele ser una malformación importante caracterizada por hipoplasia del ventrículo izquierdo y la aorta ascendente, así como hipoplasia o atresia de las válvulas del lado izquierdo del corazón. Los defectos principales son la estenosis grave de la válvula aórtica o la atresia aórtica. A menudo hay presencia de estructuras de la válvula mitral, pero esta también puede estar completamente ausente (atrésica). Si la válvula mitral se encuentra atrésica más que hipoplásica, el ventrículo izquierdo puede estar formado por apenas una delgada tira de endocardio.

**PATOGENIA MOLECULAR:** no se han relacionado mutaciones específicas con esta malformación compleja, pero hay un riesgo de aparición del 2-4% en futuros embarazos. En familias con dos hijos afectados, el riesgo aumenta hasta el 25%. Se han asociado algunas alteraciones cromosómicas maternas con este síndrome en cerca del 10% de los casos. La alteración más común de este tipo es la deleción terminal 11q (síndrome de Jacobsen) en la que hasta el 10% de los niños presentan síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la atresia de la válvula aórtica impide el flujo sanguíneo del ventrículo izquierdo hacia la aorta. Hay un cortocircuito obligado de izquierda a derecha a través del agujero oval permeable. El gasto cardíaco depende en su totalidad del ventrículo derecho y la arteria pulmonar. El flujo sanguíneo sistémico depende del flujo del tronco pulmonar de la aorta a través del conducto arterioso permeable. El flujo sanguíneo coronario depende del flujo retrógrado proveniente de la aorta ascendente hipoplásica hacia los senos de Valsalva. Dado que la resistencia vascular pulmonar es alta en el nacimiento y que tanto el agujero oval como el conducto arterioso son permeables, los recién nacidos con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico pueden aparentar estabilidad en un principio. Sin embargo, conforme la resistencia vascular pulmonar desciende y el flujo sanguíneo sistémico (especialmente el coronario) disminuye, se inicia la aparición de síntomas en los lactantes. Más del 95% mueren

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 634 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



durante el primer mes de vida si no son intervenidos quirúrgicamente.

### Drenaje venoso pulmonar anómalo

Las venas pulmonares forman un lecho en la porción dorsal del mesodermo. Un brote embrionario proveniente de la región de la aurícula se une a la confluencia de las venas pulmonares y, finalmente, las cuatro venas pulmonares drenan hacia la aurícula izquierda. La incapacidad de estos tejidos para unirse de manera adecuada da como resultado diversas anomalías venosas.

**PATOLOGÍA: la anomalía total del drenaje de venas pulmonares** puede aparecer como un defecto aislado o como parte de un síndrome de asplenia (agenesia esplénica, cardiopatía congénita y *situs inversus* de los órganos abdominales). Con mayor frecuencia, las venas pulmonares drenan hacia la cámara venosa pulmonar y de ahí pasan a través de una vena cava superior izquierda persistente (vena pericárdica izquierda persistente) hacia la vena innominada o la vena cava superior derecha. Otras rutas alternas comunes para el drenaje venoso pulmonar llevan hacia el seno coronario o hacia venas posteriores persistentes y subcardinales. Esta última forma un tronco medio dorsal que atraviesa el diafragma y entra a la vena porta o al conducto venoso, y puede relacionarse con algún grado de obstrucción venosa pulmonar.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la anomalía total del drenaje pulmonar no hay un retorno venoso directo hacia el lado izquierdo del corazón, por lo que la vida se mantiene únicamente por la presencia de la comunicación interauricular o el agujero oval persistente. La anormalidad del drenaje venoso pulmonar provoca insuficiencia cardíaca, hipoxemia grave y obstrucción venosa pulmonar. Se han logrado buenos resultados mediante la corrección quirúrgica.

La **anomalía del drenaje venoso pulmonar parcial** puede provocar una obstrucción circulatoria menos grave. Esta anomalía puede afectar a una o dos venas pulmonares, especialmente en asociación con el defecto del tabique interauricular de tipo seno venoso. El pronóstico es excelente, similar al de otros tipos de comunicación interauricular.

## El cortocircuito de derecha a izquierda es la cardiopatía congénita cianótica más común

### Tetralogía de Fallot

La tetralogía de Fallot representa el 10% de todos los casos de CC. Tiene tendencia familiar en el 2-3% de los casos, pero se sabe muy poco sobre su potencial y sus causas genéticas y epigenéticas.

**PATOLOGÍA:** las cuatro alteraciones anatómicas que definen la tetralogía de Fallot son (fig. 17-9):

- **Estenosis pulmonar.**
- **Comunicación interventricular.**
- **Dextroposición de la aorta de manera que cabalga la comunicación interventricular.**
- **Hipertrofia del ventrículo derecho.**

La CIV, que puede llegar a tener el tamaño de un orificio aórtico, es resultado del cierre incompleto de la porción membranosa del tabique, y afecta tanto a la porción muscular como a las almohadillas endocárdicas. Además, el desarrollo de la porción espiral del tabique, que divide en condiciones normales la región del tronco común entre la aorta y la arteria pulmonar, también es anómalo. Como resultado, la aorta se encuentra desplazada hacia la derecha y se superpone al defecto en el tabique.

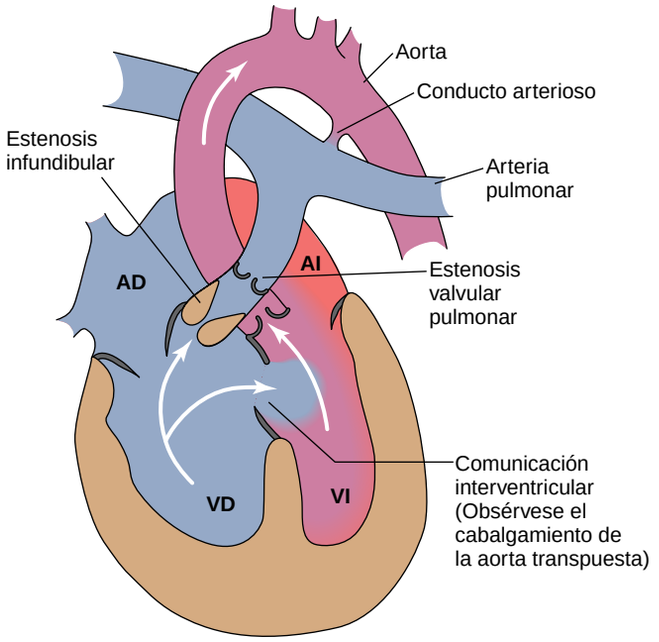



**FIGURA 17-9. Tetralogía de Fallot.** Obsérvese la estenosis pulmonar, secundaria a hipertrofia infundibular, así como a estenosis valvular pulmonar. La comunicación interventricular incluye la porción membranosa del tabique. Se puede observar también la dextroposición de la aorta y la hipertrofia del ventrículo derecho. Dada la obstrucción pulmonar, el cortocircuito es de derecha a izquierda, por lo que el paciente presenta cianosis. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

La comunicación interventricular se encuentra inmediatamente debajo de la aorta cabalgante. La estenosis pulmonar se debe con mayor frecuencia a hipertrofia muscular subpulmonar, con ensanchamiento del músculo infundibular que obstruye el flujo sanguíneo dentro de la arteria pulmonar. En cerca de una tercera parte de estos corazones, la válvula en sí misma es la principal causa de estenosis; en estos casos, la válvula suele tener una forma cónica, con un estrechamiento de su porción más distal.

El corazón se encuentra hipertrofiado y adquiere una forma similar a una bota. Casi la mitad de los pacientes con tetralogía de Fallot presentan otras malformaciones cardíacas, entre las cuales se encuentran comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*, conducto arterioso persistente, vena cava superior izquierda y defectos en las almohadillas endocárdicas. El arco aórtico se encuentra del lado derecho en cerca del 25% de los casos de tetralogía de Fallot. El cirujano debe recordar que una rama principal de la arteria coronaria derecha puede atravesar la región del cono pulmonar, que es el sitio donde se realiza la cardiotomía para aumentar el trayecto del flujo de salida. En estos casos, el conducto arterioso persistente juega un papel protector, ya que proporciona una fuente de riego sanguíneo para el lecho vascular pulmonar que de otra manera no podría lograrse.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ante una estenosis pulmonar grave, la sangre del ventrículo derecho es desviada a través de la CIV para llegar a la aorta, lo que da como resultado disminución de la saturación arterial y cianosis. La corrección quirúrgica se realiza normalmente en los primeros 2 años de vida. De otro modo, el niño afectado presenta disnea de esfuerzo, y con frecuencia adopta una posición en cuclillas para aliviar la disnea. También se caracteriza por un retraso en el crecimiento. Otra complicación de la enfermedad es la presencia de trombosis cerebral secundaria a la importante policitemia. Los pacientes también tienen mayor riesgo de endocarditis bacteriana y abscesos cerebrales. El aumento de la



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 635 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



cianosis y la disnea puede ser un indicio de que ha producido el cierre espontáneo del conducto arterioso permeable, situación beneficiosa. No es habitual la insuficiencia cardíaca izquierda.

Sin tratamiento quirúrgico, el pronóstico de la tetralogía de Fallot es sombrío. Sin embargo, es posible su corrección total mediante cirugía a corazón abierto, con una mortalidad inferior al 10%. Después de un tratamiento quirúrgico exitoso, los pacientes se tornan asintomáticos y tienen un excelente pronóstico a largo plazo.

### Atresia tricuspídea

**PATOLOGÍA:** ***la atresia tricuspídea, es decir, la ausencia congénita de válvula tricúspide, da como resultado el cortocircuito obligado de derecha a izquierda a través del agujero oval permeable.*** Este defecto suele ocurrir junto con CIV, a través de la cual la sangre alcanza la arteria pulmonar. La atresia tricuspídea **tipo I** (el 75% de los casos) se relaciona con grandes arterias normales. La **tipo II** se caracteriza por dextrotransposición de grandes arterias y la **tipo III,** más rara, se caracteriza por levomalposición (v. más adelante).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los lactantes con atresia tricuspídea presentan cianosis secundaria al cortocircuito auricular de derecha a izquierda. Si la CIV es pequeña, la limitación del flujo sanguíneo pulmonar puede dar como resultado una cianosis aún más significativa. En estos casos, es posible identificar un soplo cardíaco característico y notorio. La intervención quirúrgica tiene como finalidad establecer un flujo que evite la válvula tricúspide atrésica y el ventrículo derecho de tamaño disminuido. En la actualidad, el tratamiento tiene como objetivo el alivio por etapas mediante cirugía.

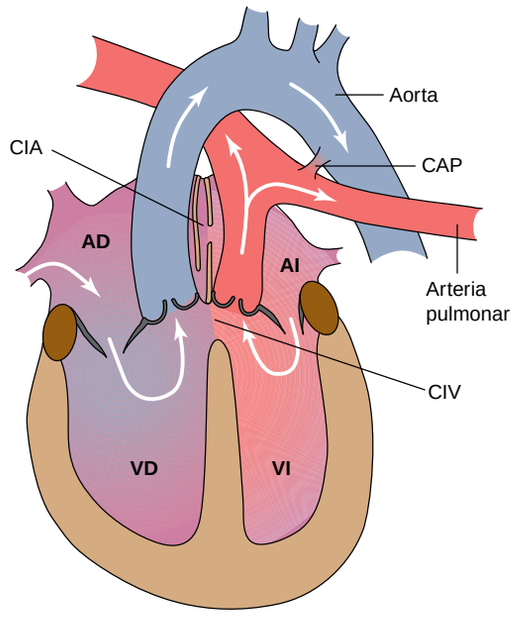



**FIGURA 17-10. Transposición total de grandes arterias, tipo normal.** La aorta se encuentra anterior, y a la derecha, de la arteria pulmonar (dextroposición) y se origina en el ventrículo derecho. En ausencia de comunicación interauricular o interventricular o conducto arterioso permeable, esta malformación es incompatible con la vida. El volumen y la dirección del flujo sanguíneo a través de los lugares de comunicación intracardíaca y del conducto arterioso permeable, cuando está presente, depende de los gradientes de presión a través de los lugares de comunicación que pueden variar en las etapas más tempranas de la vida extrauterina. AI, aurícula izquierda; AD, aurícula derecha; CAP, conducto arterioro persistente; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

## Las cardiopatías congénitas pueden presentarse sin cortocircuito

### Transposición de grandes arterias

***En la transposición de grandes arterias (TGA), la aorta se origina en el ventrículo derecho y la arteria pulmonar en el ventrículo izquierdo***. Esta malformación es más común en el sexo masculino y en hijos de madres diabéticas. La TGA provoca más de la mitad de las muertes por cardiopatías cianóticas en el primer año de vida.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el desarrollo anómalo del tabique espiral puede producir la posición aberrante de las grandes arterias, de manera que la aorta se localiza anterior a la arteria pulmonar y conectándose al ventrículo derecho. En consecuencia, la arteria pulmonar recibe el flujo de salida del ventrículo izquierdo (fig. 17-10). Dado que el flujo sanguíneo venoso del lado derecho del corazón fluye hacia la aorta y la sangre oxigenada proveniente de los pulmones regresa a la arteria pulmonar, se da un efecto de dos circuitos sanguíneos paralelos e independientes para la circulación sistémica y pulmonar. La supervivencia es posible sólo si hay una comunicación entre ambos circuitos. Prácticamente, todos estos recién nacidos presentan CIA, la mitad CIV y dos terceras partes CAP.

**PATOLOGÍA:** en condiciones normales, la aorta se origina en situación posterior y del lado izquierdo con respecto a la arteria pulmonar. En su porción ascendente, discurre por detrás y a la derecha de la arteria pulmonar. En la TGA, la aorta se localiza anterior a la arteria pulmonar y del lado derecho (**dextroposición** o **D**) desde su origen.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** es posible corregir esta malformación en las primeras 2 semanas de vida practicando una operación de intercambio arterial, con una supervivencia del 90%.

La **transposición corregida congénita** es una situación en la que la aorta se localiza en una posición anterior, pero pasa al lado izquierdo de la arteria pulmonar **(transposición L).** Aunque las grandes arterias tienen una posición anómala una respecto a la otra y se originan en ventrículos discordantes, el patrón circulatorio es funcional debido a la coexistencia de una discordancia auriculoventricular. Los pacientes con TGA corregida son los únicos en quienes la malformación carece de manifestaciones clínicas. Desafortunadamente, muchos casos presentan otras complicaciones que requieren intervenciones específicas.

La **anomalía de Taussig-Bing** consiste en un ventrículo derecho con doble salida (ambos grandes vasos se originan en el ventrículo derecho) en el que hay CIV por encima de la cresta supraventricular y directamente por debajo de la arteria pulmonar cabalgante. Esta condición tiene características funcionales y clínicas similares a la TGA con CIV e hipertensión pulmonar.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se han observado diversos tipos de ventrículo derecho con doble salida en pacientes con trisomías autosómicas (13, 18, 21) y deleción del 22q11. Las mutaciones en el gen *NKX2.5* y la exposición materna a teratógenos que influyen en el desarrollo de las crestas neurales también han sido implicadas en algunos casos.

### Coartación de la aorta

***La coartación aórtica es el estrechamiento local que casi siempre se produce inmediatamente por debajo del punto de origen de la arteria subclavia izquierda en el lugar de salida del conducto arterioso.*** Pueden producirse casos de coartación raros en cualquier punto desde el arco aórtico hasta la bifurcación abdomi-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 636 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



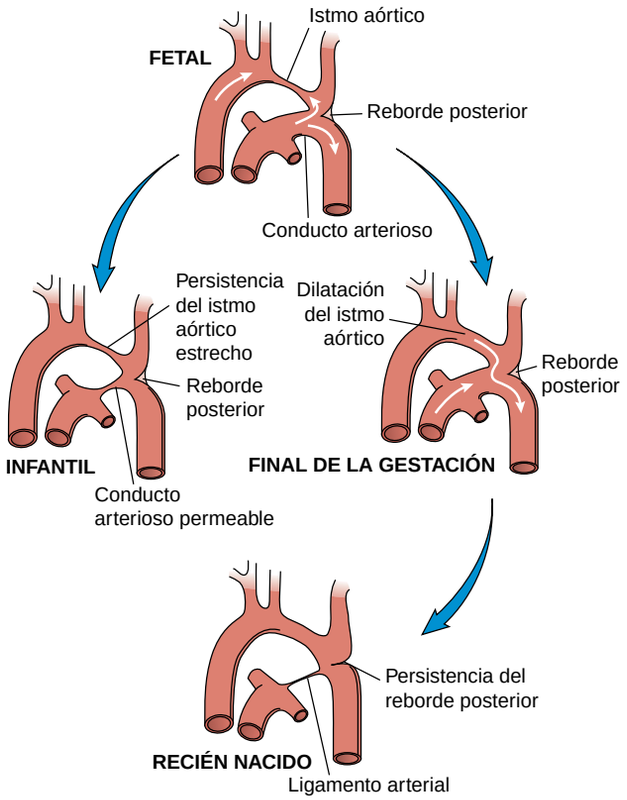



**FIGURA 17-11. Patogenia de la coartación aórtica.** En el feto, la sangre del conducto arterioso es desviada en dos torrentes, uno cefálico y el otro descendente, por acción de un reborde aórtico posterior. En la etapa fetal tardía, el istmo se dilata y aumenta el flujo sanguíneo descendente que atraviesa el orificio del conducto. Después del nacimiento, si este reborde no involuciona de manera normal, la obstrucción del orificio del conducto no permite el flujo libre alrededor del reborde posterior persistente, lo que origina una obstrucción yuxtaductal del flujo sanguíneo en la porción distal de la aorta. Si el istmo aórtico no se dilata durante la etapa tardía del desarrollo del feto, se mantiene estrecho, lo que resulta en la coartación de tipo infantil o preductal. En estos casos, el conducto arterioso suele mantenerse permeable.

nal. Esta enfermedad es de dos a cinco veces más frecuente en el sexo masculino y se relaciona con válvula aórtica bicúspide en dos tercios de los casos. Las malformaciones de la válvula mitral, la CIV y la estenosis subaórtica también pueden acompañar a la coartación aórtica. Hay una asociación particular de este tipo de coartación con el síndrome de Turner, y son más frecuentes los aneurismas saculares en el cerebro.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA:** la patogenia de la coartación de la aorta se relaciona con el patrón de flujo en el conducto arterioso durante la vida fetal (fig. 17-11). El flujo sanguíneo intrauterino a través del conducto es considerablemente mayor que el que se produce en la válvula aórtica. La sangre que deja el conducto es desviada en dos torrentes por la estructura aórtica posterior opuesta al orificio del conducto arterioso. Una de las corrientes pasa en dirección cefálica hacia el istmo aórtico relativamente hipoplásico para irrigar la cabeza y las extremidades superiores; la otra entra en la aorta torácica descendente. Al final de la vida fetal, el aumento del gasto del ventrículo izquierdo dilata el istmo e incrementa el flujo sanguíneo que pasa a través de la obstrucción (representada por el reborde posterior en el arco aórtico) hasta la porción más ancha del orificio del conducto. Después del nacimiento, este orificio se oblitera y el reborde posterior involuciona en condiciones normales, dejando de ser un factor de obstrucción. El reborde puede no involucionar debido a un flujo anterógrado inadecuado en el arco aórtico intrauterino a causa de malformaciones que limitan el flujo de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., válvula aórtica bicúspide). Con frecuencia, este reborde obstructivo es incapaz de involucionar por razones desconocidas. En cualquier caso, el resultado es el tipo más común de coartación de la aorta, es decir, **estenosis yuxtaductal.**

La **coartación de tipo infantil (preductal)** se produce cuando el istmo aórtico se mantiene estrecho (hipoplásico) en una fase tardía de la vida fetal y después del nacimiento. Este tipo de lesión suele ir acompañada de CAP y cortocircuito de derecha a izquierda a través de CIV.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***la característica clínica principal de la coartación aórtica es la discrepancia entre la presión sanguínea de las extremidades superiores e inferiores.*** El gradiente de presión producido por la coartación provoca hipertensión proximal al segmento con estrechamiento y, ocasionalmente, dilatación de esta porción de la aorta.

La hipertensión en la parte superior del cuerpo produce hipertrofia del ventrículo izquierdo y puede producir mareo, cefalea y epistaxis. El aumento de la presión también incrementa el riesgo de rotura de aneurismas saculares y, en consecuencia, de hemorragia subaracnoidea (v. cap. 32). La hipotensión por debajo de la zona de la coartación produce debilidad, palidez y disminución de la temperatura de las extremidades inferiores. Como una manera de establecer una comunicación entre el segmento aórtico superior e inferior, hay un desarrollo de vasos colaterales. En la radiografía de tórax, se observa la presencia de muescas en las superficies internas de las costillas, producidas por el aumento de la presión en las arterias intercostales, que están notablemente dilatadas.

La mayoría de los pacientes con coartación de la aorta mueren antes de los 40 años, a menos que reciban tratamiento. Entre las complicaciones que produce se encuentran: *1)* insuficiencia cardíaca; *2)* rotura de aneurisma disecante (secundaria a necrosis quística de la capa media de la aorta); *3)* endarteritis infecciosa en el área de estrechamiento o en el lugar en donde el chorro de salida impacta contra la pared distal al sitio de la coartación; *4)* hemorragia cerebral, y *5)* estenosis o endocarditis infecciosa de la válvula aórtica bicúspide. La coartación de la aorta se trata de manera exitosa mediante la extirpación quirúrgica del segmento estenótico, preferentemente entre los 1 y 2 años de edad para los pacientes asintomáticos. La dilatación con globo del área estenótica mediante cateterismo cardíaco es otra alternativa.

### Estenosis pulmonar

La estenosis pulmonar se produce por: *1)* malformaciones en la región de las almohadillas endocárdicas (que afectan las válvulas pulmonares); *2)* una anomalía en el músculo infundibular del ventrículo derecho (estenosis subvalvular o infundibular, especialmente como parte de la tetralogía de Fallot), o *3)* desarrollo anómalo de las partes distales del árbol arterial pulmonar (estenosis pulmonar periférica). La estenosis pulmonar periférica, que es mucho menos común que las otras dos, puede producir «coartación» de las arterias pulmonares en uno o varios lugares. Estas anormalidades son más comunes en recién nacidos con **síndrome de Williams,** un trastorno frecuentemente relacionado con mutaciones por deleción en el gen que codifica la síntesis de elastina.

La estenosis pulmonar aislada afecta con frecuencia a las cúspides valvulares, las cuales están fusionadas formando un cono invertido o que funciona como una estenosis. La arteria distal a la válvula puede desarrollar dilatación postestenótica después de varios años. En casos graves, los lactantes muestran hipertrofia auricular y del ventrículo derecho. Si el agujero oval



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 637 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



está permeable, habrá cortocircuito de derecha a izquierda con cianosis, secundario a policitemia, además de dedos en palillo de tambor. Se han obtenido buenos resultados con la dilatación con globo de la válvula estenótica mediante cateterismo cardíaco.

### Estenosis aórtica congénita

Existen tres tipos de estenosis aórtica congénita: valvular, subvalvular y supravalvular.

***ESTENOSIS AÓRTICA VALVULAR:*** es la estenosis aórtica congénita más habitual, en la que la válvula bicúspide se origina por un desarrollo anómalo de las almohadillas endocárdicas. La válvula aórtica bicúspide congénita es mucho más frecuente (4:1) en hombres que en mujeres y se relaciona con otras malformaciones cardíacas (p. ej., coartación de la aorta) en el 20% de los casos. De manera característica, dos de las tres cúspides semilunares (la cúspide coronaria derecha con una de las dos cúspides adyacentes) se encuentran fusionadas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchos niños con estenosis aórtica bicúspide son asintomáticos. Con el paso de los años, la válvula bicúspide resultante tiende a engrosarse y calcificarse, lo que provoca síntomas en la edad adulta. Las formas más graves de estenosis aórtica congénita producen una válvula con una o ninguna comisura. Esta malformación produce síntomas en una etapa temprana de la vida. Se caracteriza por disnea de esfuerzo y angina de pecho. La muerte súbita, debido principalmente a arritmias ventriculares, es uno de los riesgos más importantes de los pacientes con obstrucción grave. En algunos pacientes se puede presentar la endocarditis bacteriana como complicación. El tratamiento indicado es la valvuloplastia.

***ESTENOSIS AÓRTICA SUBVALVULAR:*** este defecto se presenta en el 10% de todos los casos de estenosis aórtica congénita y es causado por un desarrollo anormal de la banda de tejido fibroelástico o del reborde muscular subvalvular. La estenosis se debe a un diafragma membranoso o un anillo fibroso que rodea el área de salida del flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo inmediatamente debajo de la válvula aórtica. Es dos veces más común en hombres que en mujeres.

Muchas personas con estenosis aórtica subvalvular presentan engrosamiento e inmovilidad de las cúspides aórticas, con regurgitación aórtica leve. La endocarditis bacteriana conlleva sus propios riesgos y también puede agravar la regurgitación. El tratamiento quirúrgico de la estenosis aórtica subvalvular incluye la extirpación de la membrana o del anillo fibroso.

***ESTENOSIS AÓRTICA SUPRAVALVULAR:*** este tipo de estenosis es mucho menos común que las otros dos y se relaciona con frecuencia con hipercalciemia infantil idiopática **(síndrome de Williams),** caracterizada por retraso mental y múltiples trastornos sistémicos.

### Arteria coronaria originada en la arteria pulmonar

Puede presentarse una sola arteria coronaria o, rara vez, ambas originadas en la arteria pulmonar en lugar de la aorta. Cuando una de las arteries coronarias tiene un origen anómalo (con mayor frecuencia la coronaria izquierda), se desarrolla una anastomosis entre las arterias coronarias derecha e izquierda. Esto produce un cortocircuito arterial-arterial a través del cual la sangre fluye de una arteria que se origina en la aorta a otra que tiene su origen en la arteria pulmonar. El miocardio irrigado por esta arteria anómala es vulnerable a episodios de isquemia. El resultado puede ser el infarto de miocardio, fibrosis y calcificación y fibroelastosis endocárdica.

### Anomalía de Ebstein

***La anomalía de Ebstein se debe al desplazamiento hacia abajo de la válvula tricúspide anómala en un ventrículo derecho subdesarrollado.*** Una o más de las valvas de la válvula tricúspide están adosadas a la pared del ventrículo derecho a una distancia variable por debajo del anillo auriculoventricular derecho.

**PATOLOGÍA:** suelen estar afectadas las valvas de la válvula tricúspide septal y posterior. Se encuentran alargadas irregularmente y adheridas a la pared del ventrículo derecho, de manera que la parte superior de la cavidad ventricular derecha (región de flujo de entrada) funciona por separado de la cámara distal. La valva anterior suele estar menos afectada, e incluso puede ser normal. El anillo valvular puede estar o no desplazado hacia abajo respecto de su posición habitual. En cualquier caso, el orificio efectivo de la válvula tricúspide está desplazado hacia abajo dentro del ventrículo, dividiéndolo en dos partes separadas: el ventrículo «auriculizado» (ventrículo proximal) y el ventrículo derecho funcional (ventrículo distal). En dos terceras partes de los casos, la importante dilatación del ventrículo funcional dificulta la capacidad de bombeo eficiente de la sangre a través de las arterias pulmonares. El grado de insuficiencia de la válvula tricúspide depende de la gravedad y la configuración del defecto de las valvas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la anomalía de Ebstein produce insuficiencia cardíaca, dilatación masiva de la aurícula derecha, arritmias con palpitaciones y taquicardia, y muerte súbita. El tratamiento quirúrgico ha tenido diferentes grados de éxito.

### Bloqueo cardíaco congénito

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el bloqueo cardíaco congénito total suele estar asociado con otras malformaciones cardíacas. En estos casos, la pérdida de continuidad del sistema de conducción quizás es causada por las malformaciones cardíacas acompañantes. Sin embargo, en casos de bloqueo cardíaco completo como única enfermedad, el fallo del sistema de conducción auriculoventricular se considera debido a falta de regresión del tejido del sulcus, que contiene en su totalidad al tejido conductor durante el desarrollo temprano. El bloqueo cardíaco congénito sin cardiopatía estructural se relaciona con enfermedades del tejido conjuntivo en la madre, especialmente lupus eritematoso sistémico. Si los autoanticuerpos maternos SS-A/Ro o bien SS-B/La se transmiten al feto a través de la placenta, la incidencia del bloqueo cardíaco congénito completo se acerca al 100%.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el corazón de los pacientes con bloqueo cardíaco congénito tiende a mostrar una falta de continuidad entre el miocardio auricular y el nódulo auriculoventricular. En otros casos, el defecto puede consistir en la separación del tejido fibroso entre el nódulo auriculoventricular y el tejido de conducción del ventrículo. Aunque la frecuencia cardíaca es anormalmente lenta, los pacientes con bloqueo cardíaco aislado tienen con frecuencia pocas o mínimas dificultades funcionales. En la fase más tardía de la vida, pueden aparecer hipertrofia cardíaca, ataques de síncope de Stokes-Adams (mareo y desmayo súbito), arritmias e insuficiencia cardíaca.

### Fibroelastosis endocárdica

***La fibroelastosis endocárdica (FEE) se caracteriza por engrosamiento fibroelastósico del endocardio del ventrículo izquierdo, que también puede afectar a las válvulas.*** Este trastorno puede ser primario o secundario, siendo este último caso el más frecuente.

***FIBROELASTOSIS ENDOCÁRDICA SECUNDARIA:*** se produce en asociación con otras anomalías cardiovasculares subyacentes que llevan a hipertrofia del ventrículo izquierdo

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 638 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



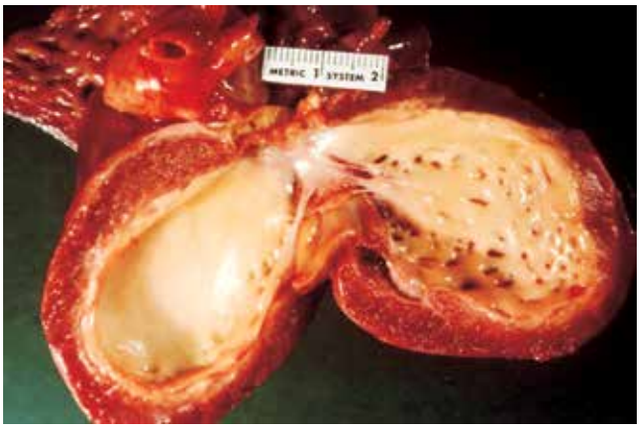


**FIGURA 17-12. Fibroelastosis endocárdica.** Imagen del ventrículo izquierdo de un lactante que murió por fibroelastosis endocárdica en la cual se puede observar engrosamiento del endocardio que recubre la cavidad y la obliteración casi total de las trabéculas cardíacas.

debido a la incapacidad de cubrir el aumento en la demanda de oxígeno por el miocardio. Así, la FEE secundaria es una complicación frecuente de la estenosis aórtica congénita (incluyendo el síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico) y de la coartación aórtica. Es probable que algún tipo de lesión endocárdica esté involucradas en su patogenia.

**PATOLOGÍA:** en la observación macroscópica, el endocardio del ventrículo izquierdo tiene un aspecto irregular, opaco, con placas blanco-grisáceas, que también pueden estar presentes en las válvulas cardíacas. Al microscopio, estas placas corresponden a zonas de endocardio fibroelastósico engrosado, acompañado por lo general de degeneración de los miocitos subendocárdicos adyacentes. Las válvulas pueden tener engrosamiento por colágeno.

***FIBROELASTOSIS ENDOCÁRDICA PRIMARIA:*** se define por la ausencia de cualquier lesión asociada, y es la forma más rara. Afecta a lactantes, por lo general de 4-10 meses de edad. Aunque se presenta en hermanos, no se ha identificado un patrón de herencia específico. Algunas evidencias relacionan la FEE primaria con el sarampión, lo cual podría explicar por qué es tan rara en la actualidad.

**PATOLOGÍA:** el ventrículo izquierdo suele mostrar dilatación evidente pero en ocasiones se encuentra contraído e hipertrófico. El engrosamiento difuso del endocardio afecta a casi todo el ventrículo izquierdo (fig. 17-12), así como a las valvas de la válvula aórtica y mitral. El engrosamiento endocárdico tiende a ocultar el patrón trabecular del miocardio subyacente, y los músculos papilares y cordones tendinosos se ven engrosados y acortados. La situación puede complicarse por la aparición de trombos en la pared.

Los lactantes con FEE primaria desarrollan insuficiencia cardíaca progresiva. El pronóstico es malo y el trasplante cardíaco es la única esperanza de curación.

### Dextrocardia

***La dextrocardia es la orientación hacia el lado derecho del eje de la base-ápice del corazón. Con frecuencia, se relaciona con imagen en espejo de las estructuras situadas normalmente en el lado izquierdo del cuerpo.*** La posición de los ventrículos está determinada por la dirección del desarrollo del asa cardíaca embrionaria. Si el asa protruye hacia el lado derecho, el futuro ventrículo derecho se desarrollará de ese lado y el ventrículo izquierdo ocupará su posición habitual. Si el asa protruye hacia el lado izquierdo, ocurre lo contrario.

**PATOLOGÍA:** cuando se produce dextrocardia sin malposición de los demás órganos viscerales ***(situs inversus),*** invariablemente habrá otras malformaciones cardiovasculares graves. Entre estas se encuentran la transposición de grandes arterias, diversos defectos del tabique interauricular e interventricular, drenaje venoso pulmonar anómalo y otras. Si la dextrocardia se acompaña de *situs inversus,* el corazón suele ser funcionalmente sano, pero pueden presentarse otras malformaciones menores.

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

***La cardiopatía isquémica es, en la mayoría de los casos, una consecuencia de la ateroesclerosis de las arterias coronarias. Se desarrolla cuando el flujo de sangre es insuficiente para satisfacer la demanda de oxígeno del corazón. La cardiopatía isquémica es con mucho el tipo de enfermedad cardíaca más común en EE.UU. y otros países industrializados, donde sigue siendo una de las principales causas de muerte. Es responsable de hasta el 80% de todas las muertes atribuibles a enfermedades cardíacas.*** Por el contrario, la cardiopatía ateroesclerótica es mucho menos frecuente en países subdesarrollados. Los principales efectos de la cardiopatía isquémica son la angina de pecho, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva crónica y la muerte súbita.

***ANGINA DE PECHO: este término hace referencia al dolor asociado a la isquemia del miocardio. Típicamente produce una sensación de intenso ardor o sensación de opresión en la región subesternal del tórax que puede irradiarse al brazo izquierdo, la mandíbula o el epigastrio. Es el síntoma más común de cardiopatía isquémica.*** La ateroesclerosis coronaria suele volverse sintomática sólo cuando la superficie del corte transversal del vaso afectado ha disminuido más del 75%. Un paciente con angina de pecho típica muestra episodios recurrentes de dolor torácico, generalmente exacerbado por la actividad física o el estímulo emocional. El dolor suele tener una duración limitada (1-15 min) y mejora con el reposo o al iniciar tratamiento con nitroglicerina sublingual (un potente vasodilatador).

Aunque la causa más común de angina de pecho es la ateroesclerosis coronaria grave, la disminución del flujo sanguíneo coronario puede ser debida a otras enfermedades, entre las que se puede mencionar el vasoespasmo coronario y estenosis o insuficiencia aórticas. La angina de pecho no suele estar relacionada con cambios anatómicos del miocardio, ya que la duración y gravedad de los episodios de isquemia son insuficientes para producir necrosis del miocardio. Sin embargo, la presencia de episodios repetidos de angina puede contribuir a la degeneración miocitolítica del miocardio (fig. 17-6).

**La angina de Prinzmetal (angina variable)** ***es una forma atípica de angina que tiene lugar en reposo y es causada por espasmo de la arteria coronaria.*** El mecanismo responsable no es del todo conocido pero es probable que se deba en parte a una disfunción endotelial. Los pacientes suelen mostrar respuesta vasoconstrictora a la acetilcolina, lo que refleja una producción anómala de óxido nítrico. También es probable que esté involucrada la activación del tromboxano derivado de las plaquetas. El espasmo en las arterias coronarias estructuralmente sanas puede ser parte del síndrome sistémico de reactividad vasomotora arterial anómala, que incluye cefalea y fenómeno de Raynaud. Sin embargo, suele desarrollarse en arterias coronarias ateroescleróticas, con frecuencia en la porción de los vasos cercana a la placa ateroesclerótica. En este caso, el espasmo de la arteria coronaria puede contribuir al infarto agudo de miocardio o afectar al tamaño del mismo, pero generalmente no es la causa principal del infarto.

***La*** **angina inestable** ***es una variedad de dolor torácico que tiene una relación menos predecible con el ejercicio que la que se observa con la agina estable y que puede ocurrir durante el reposo o el sueño; se relaciona con la presencia de trombos no***



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 639 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



***oclusivos sobre las placas ateroescleróticas.*** En algunos casos de angina inestable, los episodios de dolor torácico se tornan progresivamente más frecuentes y duraderos en un período de 3-4 días. En el electrocardiograma (ECG) no se observan datos característicos de infarto y la concentración en suero de proteínas intracelulares específicas de corazón, como la isoforma MB de CK (CK-MB) o de las troponinas cardíacas T o I (que son indicio de necrosis del miocardio) se mantiene normal. La angina inestable también se conoce como **angina preinfarto, angina acelerada** o **angina *in crescendo*.** Sin una intervención farmacológica o mecánica para tratar la disminución del calibre coronario, muchos de estos pacientes evolucionarán hacia el infarto de miocardio.

***INFARTO DE MIOCARDIO: el infarto de miocardio es una zona de necrosis del músculo cardíaco de isquemia localizada.*** Esta definición excluye la necrosis focal en parches ocasionada por medicamentos, toxinas o virus. La aparición de un infarto se relaciona con la duración de la isquemia y el metabolismo del tejido isquémico. En modelos experimentales de ligadura de la arteria coronaria, los focos de necrosis se forman tras 20 min de isquemia y se extienden conforme el período de esta se incrementa.

***INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA CRÓNICA:*** dado que la mortalidad temprana asociada con el infarto agudo de miocardio es ahora menor del 5%, muchos pacientes con cardiopatía isquémica sobreviven más tiempo y llegan a desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva crónica. La enfermedad coronaria es responsable de insuficiencia cardíaca en más del 75% de los casos. La disminución de la contractilidad en estos pacientes se debe a una pérdida irreversible del miocardio (previa al infarto) e hipoperfusión del músculo superviviente, que conduce a la disfunción crónica del ventrículo (miocardio «hibernante»; fig. 17-6). Muchos de estos pacientes mueren súbitamente, en especial aquellos en los que la disminución de la contractilidad no es grave. Otros desarrollan una insuficiencia de bombeo progresiva y mueren por insuficiencia orgánica múltiple. Debido a que la enfermedad coronaria es en ocasiones tan extensa en estos pacientes y que muchos ya han sido sometidos a cirugía de derivación arterial coronaria, el único tratamiento disponible es el trasplante cardíaco o el uso de sistemas de bombeo artificial (dispositivos de apoyo ventricular).

***MUERTE SÚBITA:*** en algunos pacientes, la primera y única manifestación clínica de cardiopatía isquémica es la muerte súbita secundaria a taquicardia ventricular espontánea que evoluciona a fibrilación ventricular. Algunos expertos consideran que la muerte súbita solamente tiene lugar después de 1 h de iniciados los síntomas. Otros consideran que la muerte debe ocurrir dentro de las 24 h posteriores al comienzo de los síntomas para considerarla muerte súbita o que el deceso debe cumplir con el requisito de ser inesperado. ***En cualquier caso, la ateroesclerosis coronaria es el mecanismo subyacente a la mayoría de los casos de muerte de origen cardíaco durante la primera hora posterior al inicio de los síntomas.***

En animales de experimentación sometidos a obstrucción aguda de las arterias coronarias, se observa una alta incidencia de fibrilación ventricular al cabo de 1 h. La muerte súbita de causa cardíaca por fibrilación ventricular también se presenta en humanos como resultado de trombosis arterial coronaria aguda. Por otro lado, puede aparecer arritmia en los pacientes con enfermedad coronaria grave sin evidencia de trombosis. Los estudios clínicos de los pacientes que han sido desfibrilados y sobreviven a una arritmia muestran que la mayoría no sufrieron infarto agudo de miocardio: los marcadores en suero y los cambios electrocardiográficos característicos del infarto están ausentes. ***Así, en muchos casos, la arritmia mortal es muy probablemente desencadenada por la isquemia aguda sin otro dato de infarto de miocardio evidente.*** La presencia de un infarto resuelto o hipertrofia ventricular aumenta el riesgo de que un episodio de isquemia aguda desencadene una arritmia ventricular que ponga en riesgo la vida.

**EPIDEMIOLOGÍA:** ***los principales factores de riesgo que predisponen a enfermedad coronaria son 1) hipertensión sistémica; 2) tabaquismo; 3) diabetes mellitus, y 4) hipercolesterolemia.*** Cualquiera de estos factores incrementa de manera significativa el riesgo de infarto de miocardio, pero la combinación de varios de ellos aumenta ese riesgo más de siete veces (v. cap. 8).

Durante el s. xx, en EE.UU. se observó un aumento muy notable y un posterior descenso también muy importante en la mortalidad por cardiopatía isquémica. En 1950, la tasa de mortalidad ajustada por edad del infarto de miocardio fue de 226 por cada 100 000 casos; 40 años más tarde era de 108. Esta variación es reflejo de muchos factores, que incluyen la disminución del tabaquismo, el aumento de una dieta baja en grasas saturadas y la aparición de nuevos fármacos para controlar la hipertensión, reducir el colesterol y disolver los trombos coronarios. Entre los avances médicos tecnológicos más importantes, se pueden mencionar la construcción de unidades de cuidados coronarios, el desarrollo de técnicas de revascularización coronaria y el uso de desfibriladores y dispositivos de apoyo ventricular. Al mismo tiempo, se puso mayor atención al papel de la hiperlipidemia en la patogenia de la ateroesclerosis de las arterias coronarias. Esto se advirtió en un principio a través de las evidencias epidemiológicas en poblaciones en las que los hombres presentaban concentraciones de colesterol en suero superiores a la media en relación con una elevada tasa de cardiopatía coronaria. Desde entonces, múltiples estudios han establecido que la elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumenta el riesgo de infarto de miocardio, mientras que el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) lo disminuye. La relación entre colesterol total y HDL parece tener un mejor valor pronóstico para la enfermedad coronaria que la concentración de colesterol en suero por sí sola.

Aunque el perfil de lípidos es un importante indicador de riesgo de aterogénesis, otros factores de riesgo tienen un importante papel como efectos independientes. Una persona con una presión arterial de 160/95 mm Hg tiene un riesgo dos veces mayor de cardiopatía isquémica que aquella que presenta presión arterial de 140/75 mm Hg o menor. El riesgo de cardiopatía isquémica aumenta en proporción al número de cigarrillos consumidos. Los factores en el suero que participan en la trombosis o la trombólisis o que contribuyen a la lesión del endotelio también juegan un papel en el proceso de aterogénesis. Por ejemplo, la concentración plasmática de fibrinógeno tiene correlación con el riesgo de cardiopatía isquémica, probablemente porque el fibrinógeno influye en la aterogénesis y la trombosis de las arterias coronarias. Otros factores que contribuyen a aumentar el riesgo de infarto de miocardio incluyen el factor VII, el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), la homocisteína y la disminución de la actividad fibrinolítica. Los niveles de ciertos marcadores en suero para inflamación, como la proteína C reactiva, también son predictores de un elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

En años recientes, ha habido un importante incremento en la incidencia de diabetes tipo 2 en EE.UU., lo cual es un reflejo del aumento de la obesidad (v. cap. 13). La cardiopatía isquémica es una consecuencia tanto de la diabetes tipo 1 como de la tipo 2, de manera que el riesgo se duplica o triplica en comparación con las personas no diabéticas. Por el contrario, la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica) es responsable del 80% de las muertes entre pacientes diabéticos.

Otros factores de riesgo para cardiopatía isquémica son:

- **Obesidad:** en un estudio longitudinal en una sola población (Framingham Heart Study), se identificó la obesidad como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, con un incremento del riesgo en personas obesas con respecto a las delgadas de 2-2,5.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 640 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



- **Edad:** el riesgo de infarto es mayor conforme aumenta la edad, alcanzando su máximo hacia los 80 años.
- **Sexo:** el 60% de los accidentes coronarios se presentan en hombres. La angina de pecho es considerablemente más frecuente en hombres que en mujeres; la relación entre individuos menores de 50 años es de 4:1, y de 2:1 en individuos mayores de 60.
- **Antecedentes familiares:** en un estudio en el que se controlaron otros factores de riesgo, los familiares de los pacientes con cardiopatía isquémica presentaron un riesgo de dos a cuatro veces mayor para enfermedad coronaria. La base genética para este aumento en el riesgo podría tener una interacción con otros factores externos.
- **Uso de anticonceptivos orales:** las mujeres mayores de 35 años que fuman y usan anticonceptivos orales tienen un ligero aumento en la incidencia de infarto de miocardio.
- **Sedentarismo:** realizar ejercicio con regularidad disminuye el riesgo de infarto de miocardio, quizás al aumentar la concentración de HDL. En un estudio, los individuos en el cuartil más sedentario que fueron sometidos a una prueba de ejercicio presentaron seis veces mayor riesgo de infarto de miocardio que los del cuartil más en forma.
- **Características de la personalidad:** los primeros estudios indicaron que los individuos con un carácter agresivo, ansiosos, de tipo ejecutivo (personalidad «tipo A») presentan con mayor frecuencia enfermedades cardíacas que aquellas personas más relajadas y de carácter más afable (personalidad «tipo B»). Los individuos con «tendencia coronaria», es decir, aquellos con el tipo de conducta A, difieren de los individuos tipo B en que presentan concentraciones más altas de triglicéridos y colesterol en plasma y mayor concentración de catecolaminas excretadas en la orina. Sin embargo, la relación entre la enfermedad coronaria y la personalidad tipo A es controvertida. Estudios más recientes no han logrado demostrar una asociación suficientemente consistente en comparación con los informes anteriores.

**TABLA 17-3**
**CAUSAS DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

| |
|---|
| **Disminución del aporte de oxígeno** |
| ***Enfermedades que afectan al riego sanguíneo*** |
| Ateroesclerosis y trombosis |
| Tromboembolia |
| Espasmo de la arteria coronaria |
| Vasos sanguíneos colaterales |
| Presión arterial, gasto cardíaco y frecuencia cardíaca |
| Otras causas: arteritis (p. ej., periarteritis nudosa), aneurisma disecante, aortitis sifilítica, arteria coronaria con origen anómalo, puente muscular de la arteria coronaria |
| ***Enfermedades que afectan a la disponibilidad de sangre oxigenada*** |
| Anemia |
| Desviación de la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno |
| Monóxido de carbono |
| Cianuro |
| **Aumento en la demanda de oxígeno (es decir, aumento del trabajo cardíaco)** |
| Hipertensión |
| Insuficiencia o estenosis valvular |
| Hipertiroidismo |
| Fiebre |
| Deficiencia de tiamina |
| Catecolaminas |

## Muchas enfermedades limitan el riego sanguíneo del corazón

El corazón es un órgano aerobio, que requiere de la fosforilación oxidativa para obtener la energía para la contracción. La glucólisis anaerobia utilizada por el músculo esquelético bajo condiciones de esfuerzo físico extremo es insuficiente para mantener la contracción cardíaca. La cardiopatía isquémica es provocada por un desequilibrio entre la demanda de oxígeno del miocardio y el suministro de sangre oxigenada (tabla 17-3).

### Ateroesclerosis y trombosis

La patogenia de la ateroesclerosis se explica en detalle en el capítulo 16. Aquí se mencionan brevemente las características de mayor importancia en relación con la cardiopatía isquémica. Las arterias coronarias son vasos de conducción, pequeñas arterias musculares con una lámina elástica interna prominente. Su principal función es la de llevar la sangre hacia los vasos reguladores (pequeñas arterias y arteriolas intraparietales), que controlan el flujo sanguíneo que nutre al miocardio. En personas sanas, hay una reserva de flujo coronario significativa, de manera que la perfusión del miocardio puede aumentar de cuatro a ocho veces con respecto al valor en reposo. En un corazón normal, las grandes arterias coronarias prácticamente no ofrecen resistencia al flujo sanguíneo y la circulación del miocardio está controlada sobre todo por la vasoconstricción y vasodilatación de las pequeñas ramas intramiocárdicas de 400 µm de diámetro. En la ateroesclerosis avanzada de las principales arterias epicárdicas, la estenosis de la luz disminuye la presión sanguínea distal a la zona de estrechamiento. Para compensar la disminución de la presión de perfusión, hay vasodilatación de capilares, para mantener el flujo sanguíneo normal en reposo. Así, la mayoría de los pacientes con ateroesclerosis coronaria no presentan isquemia o angina en reposo. Sin embargo, al realizar ejercicio, la capacidad de la microcirculación para dilatarse aún más es limitada, de manera que la demanda de oxígeno por el miocardio supera el suministro dando como resultado isquemia y angina.

El flujo sanguíneo máximo del miocardio se logra mantener hasta que el diámetro de la luz de la arteria coronaria epicárdica es obstruido en un 75% por la ateroesclerosis (~50% del diámetro calculado mediante angiografía coronaria). Sin embargo, el flujo sanguíneo en reposo no se ve reducido hasta que más del 90% de la luz se encuentra obstruida. En pacientes con angina de pecho de larga evolución, la magnitud y distribución de la circulación colateral tiene un papel muy importante en el riesgo de infarto agudo de miocardio. En algunos casos (p. ej., hipotensión o taquicardia) la demanda de oxígeno y la presión de perfusión pueden mantenerse en equilibrio de manera que se evita el infarto de miocardio aun cuando la arteria coronaria no se encuentre suficientemente disminuida en su calibre como para provocar isquemia.

Aunque el infarto de miocardio se produce con frecuencia durante la práctica de actividad física como correr o esquiar, muchos infartos pueden suceder en reposo o incluso durante el sueño. Así, para muchas personas, la conversión de la ateroesclerosis coronaria silenciosa en un suceso extremadamente grave de infarto de miocardio incluye una disminución importante y súbita del riego sanguíneo al miocardio con o sin aumento de la demanda de oxígeno de este tejido. ***La trombosis de la arteria***



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 641 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



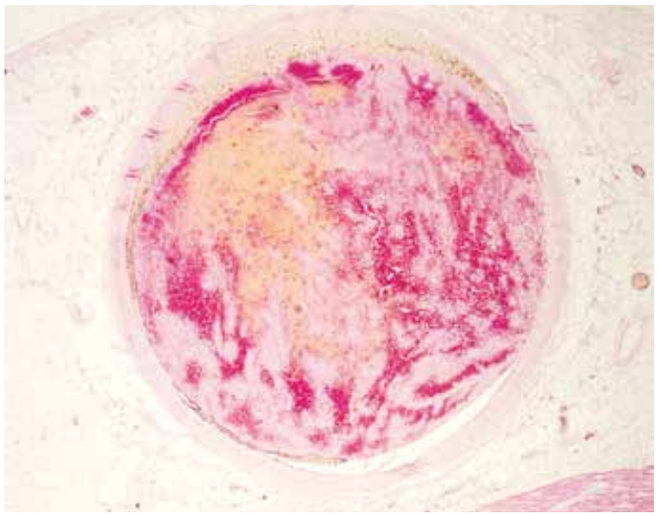


**FIGURA 17-13.** El **émbolo trombótico** en la arteria coronaria descendente anterior izquierda de un hombre con cardiopatía reumática de larga evolución, en la que se observa estenosis mitral y un trombo de la pared en el apéndice de la aurícula izquierda.

***coronaria es el suceso que por lo general desencadena un infarto agudo de miocardio. La trombosis es típicamente el resultado de una rotura espontánea de una placa ateroesclerótica, por lo general en la región que contiene numerosas células inflamatorias y una delgada capa fibrosa.*** El trastorno desencadenante puede ser una hemorragia dentro o debajo de la placa ateroesclerótica.

### Tromboembolia

***La tromboembolia es una causa rara de infarto de miocardio.*** Los émbolos coronarios suelen originarse en el corazón mismo, por lo general a partir de vegetaciones valvulares causadas por endocarditis tanto infecciosa como no bacteriana. Los émbolos coronarios se presentan en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad de la válvula mitral que presentan trombos de la pared en el apéndice auricular izquierdo (fig. 17-13). La obstrucción tromboembólica de la arteria coronaria también se observa en pacientes con trombos de la pared del ventrículo izquierdo secundarios a infarto, aneurisma o cardiomiopatía dilatada.

### Circulación coronaria colateral

Las arterias coronarias normales actúan como arterias terminales. Aunque la mayoría de los corazones normales tienen anastomosis de 20-200 µm de diámetro entre los vasos coronarios, estos vasos colaterales no tienen una función en condiciones normales porque no hay un gradiente de presión entre las arterias a las cuales se conectan. Sin embargo, el gradiente de presión resultado de la obstrucción súbita de la arteria coronaria permite que la sangre fluya de la arteria coronaria permeable hacia la región con isquemia. En el corazón con obstrucción grave por ateroesclerosis de las arterias coronarias se desarrolla una amplia red de conexiones colaterales. Esta red colateral proporciona el suficiente riego sanguíneo arterial para evitar un infarto o para limitar el tamaño del mismo cuando la arteria coronaria epicárdica principal se obstruye de manera aguda.

Las arterias coronarias colaterales bien desarrolladas pueden explicar ciertas situaciones inusuales, como un infarto anterior después de una obstrucción reciente por trombos de la arteria coronaria derecha (el denominado *infarto a distancia)*. Esta situación es reflejo de la presencia de vasos colaterales entre la arteria coronaria descendente anterior izquierda y las arterias coronarias derechas (p. ej., en respuesta al estrechamiento gradual por ateroesclerosis de la arteria coronaria descendente anterior izquierda). Como resultado, el miocardio irrigado en condiciones normales por la arteria coronaria descendente anterior izquierda distal al área de obstrucción depende ahora del riego sanguíneo de la arteria coronaria derecha a través de los vasos colaterales. Bajo estas circunstancias, la trombosis aguda de la arteria coronaria derecha puede provocar un infarto paradójico de la pared anterior del ventrículo izquierdo.

### Otras enfermedades que disminuyen el riego sanguíneo coronario

- La **arteritis coronaria** es causada por diversas enfermedades caracterizadas por vasculitis como la poliarteritis nudosa o la enfermedad de Kawasaki. Puede provocar estrechamiento de la luz de los vasos por engrosamiento de las paredes. También puede causar aneurismas locales que podrían desencadenar en una obstrucción por trombos.
- **Aneurisma disecante de la aorta,** que ocasionalmente puede extenderse y obstruir las arterias coronarias. La necrosis de la media y los aneurismas disecantes rara vez se limitan sólo a la arteria coronaria.
- **Aortitis sifilítica,** que afecta de manera característica a la aorta descendente, la cual puede obstruir el orificio de la arteria coronaria.
- **Malformación congénita del origen de la arteria coronaria** (origen de una arteria coronaria desde el tronco pulmonar o el paso de una arteria coronaria anómala entre la aorta y la arteria pulmonar) puede provocar muerte súbita en jóvenes sanos.
- **Arteria coronaria izquierda anterior descendente de trayecto intraparietal,** que puede provocar isquemia del miocardio y muerte súbita. La arteria en condiciones normales se localiza en la grasa epicárdica. Sin embargo, en algunos corazones se sitúa a mayor profundidad dentro del miocardio por un corto espacio. El puente muscular localizado sobre la arteria coronaria izquierda anterior descendente puede comprimir el vaso durante la sístole o predisponer al espasmo coronario.

## Si la sangre no puede suministrar suficiente oxígeno, el miocardio se encuentra en riesgo de isquemia

La **anemia** es una causa común de disminución del aporte de oxígeno al miocardio. Aunque el corazón con circulación normal puede sobrevivir a la anemia grave, la ateroesclerosis coronaria grave puede limitar cualquier aumento compensatorio en el riego sanguíneo coronario dando como resultado necrosis cardíaca. La anemia también incrementa el trabajo del corazón debido a que aumenta el gasto necesario para oxigenar adecuadamente los órganos vitales.

La intoxicación por **monóxido de carbono** (CO) (v. cap. 8) disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos. La elevada afinidad de la hemoglobina por el CO desplaza el oxígeno, de manera que impide que este llegue a los tejidos. Debe hacerse notar que el humo del cigarrillo produce una cantidad significativa de carboxihemoglobina (una medición de CO) en la sangre.

## El aumento en la demanda de oxígeno puede provocar isquemia cardíaca

Cualquier aumento en el trabajo del corazón incrementa el requerimiento cardíaco de oxígeno. Las situaciones que aumentan la presión sanguínea o el gasto cardíaco, como el ejercicio o el embarazo, incrementan la demanda de oxígeno por el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 642 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



**TABLA 17-4**
**DIFERENCIAS ENTRE LOS INFARTOS SUBENDOCÁRDICO Y TRANSPARIETAL**

| Infarto subendocárdico | Infarto transparietal o de pared |
|---|---|
| Multifocal | Localización única (unifocal) |
| En parches | Sólido |
| Puede ser circunferencial | Sigue la distribución de una arteria coronaria específica |
| Rara vez hay trombosis coronaria | Es frecuente la trombosis coronaria |
| A menudo es resultado de hipotensión o shock | A menudo causa shock |
| Sin epicarditis | Es común la presencia de epicarditis |
| No forma aneurismas ni produce rotura ventricular | Puede dar lugar a aneurisma o rotura ventricular |

miocardio, lo cual puede conducir a angina de pecho o infarto de miocardio. Algunos trastornos de este tipo son la enfermedad valvular (insuficiencia mitral o aórtica, estenosis aórtica), una infección y situaciones como hipertensión, coartación de la aorta y cardiomiopatía hipertrófica (CMH) (tabla 17-3).

El aumento en el metabolismo y la taquicardia presentes en los pacientes con hipertiroidismo se acompaña de incremento en la demanda de oxígeno y mayor trabajo cardíaco. El tratamiento de la enfermedad tiroidea de base es la mejor alternativa para el paciente hipertiroideo con síntomas de cardiopatía isquémica. La fiebre también aumenta el metabolismo basal, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca.

## Los infartos de miocardio son principalmente subendocárdicos o transparietales

### PATOLOGÍA

#### Localización de los infartos

Hay diferencias importantes entre los dos tipos de infartos (tabla 17-4).

Un **infarto subendocárdico** afecta al tercio interno de una de las mitades del ventrículo izquierdo. Puede originarse dentro del territorio de una de las arterias coronarias epicárdicas mayores o puede localizarse en la circunferencia, involucrando a las zonas de riego subendocárdico de múltiples arterias coronarias. ***El infarto subendocárdico sucede por lo general como consecuencia de hipoperfusión cardíaca.*** Puede deberse a ateroesclerosis en una arteria coronaria específica, o desarrollarse de manera secundaria a alguna enfermedad que limite el flujo sanguíneo total al miocardio; es el caso de la estenosis aórtica, el shock hemorrágico o la hipoperfusión durante la derivación cardiopulmonar. La mayor parte de los infartos subendocárdicos no se originan como consecuencia de obstrucción por trombos coronarios, aunque pueden observarse algunas partículas de trombos formadas por fibrina proveniente de las plaquetas en la arteria coronaria epicárdica que irriga la región del infarto. En el caso de infarto subendocárdico circunferencial causado por hipoperfusión global del miocardio, no es necesario que haya estenosis de la arteria coronaria. Debido a que la necrosis está limitada a las capas internas del corazón, las complicaciones originadas por los infartos transparietales (p. ej., pericarditis y rotura ventricular) no suelen observarse en el caso de infarto subendocárdico.

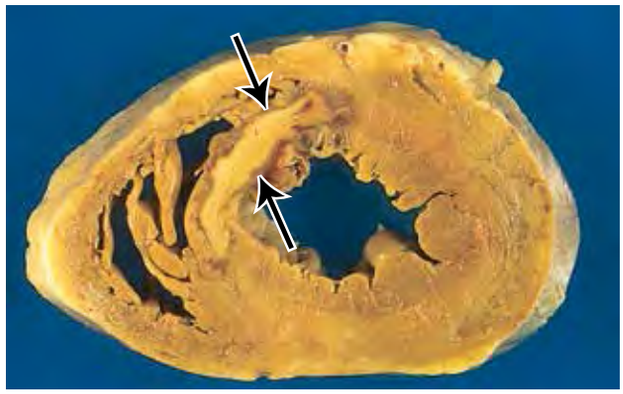


**FIGURA 17-14. Infarto agudo de miocardio.** Corte transversal del corazón de un paciente que murió pocos días después de iniciado un dolor torácico intenso en el que se observa infarto de la pared de la región anteroseptal del ventrículo izquierdo (territorio de la arteria coronaria izquierda anterior descendente). El miocardio necrótico se observa como un tejido de consistencia suave, color amarillento y bien delimitado *(flechas).*

Los **infartos de pared o transparietales** afectan a todo el grosor de la pared del ventrículo izquierdo, por lo general después de la obstrucción de la arteria coronaria. Como resultado, este tipo de infartos siguen la distribución de alguna de las tres arterias coronarias principales (fig. 17-2).

- **Arteria coronaria derecha:** la obstrucción del segmento proximal de este vaso da como resultado el infarto de la región basal posterior del ventrículo izquierdo y el tercio posterior de la mitad del tabique interventricular (infarto «inferior»).
- **Arteria coronaria izquierda anterior descendente:** el bloqueo de esta arteria produce un infarto apical, y de las paredes anterior y anteroseptal del ventrículo izquierdo.
- **Arteria coronaria circunfleja izquierda:** su obstrucción es la causa menos común de infarto de miocardio y produce infarto de la pared lateral del ventrículo izquierdo.

***El infarto de miocardio no tiene lugar de manera instantánea. Más bien, se desarrolla primero en el subendocardio y evoluciona en un patrón de ondas de necrosis desde el subendocardio hasta el subpericardio en el curso de varias horas.*** La obstrucción coronaria transitoria puede provocar necrosis subendocárdica, mientras que la obstrucción persistente puede provocar necrosis transparietal. El objetivo de la intervención coronaria aguda (farmacológica o mediante trombólisis mecánica) es interrumpir este patrón expansivo en ondas y limitar la necrosis del miocardio.

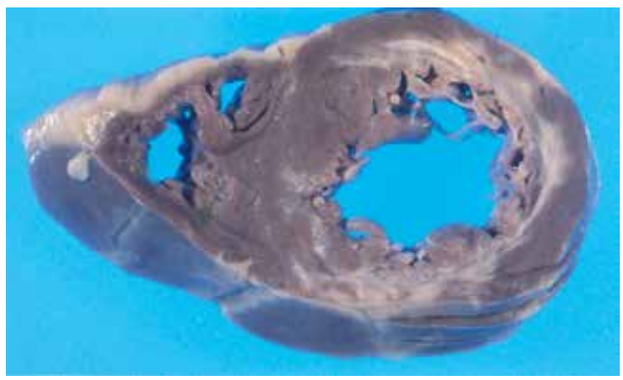


**FIGURA 17-15. Infarto de miocardio resuelto.** Corte transversal del corazón de un hombre que murió después de presentar angina de pecho de larga evolución y diversos infartos de miocardio, en el cual se observa una cicatriz que abarca casi toda la circunferencia del ventrículo izquierdo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 643 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



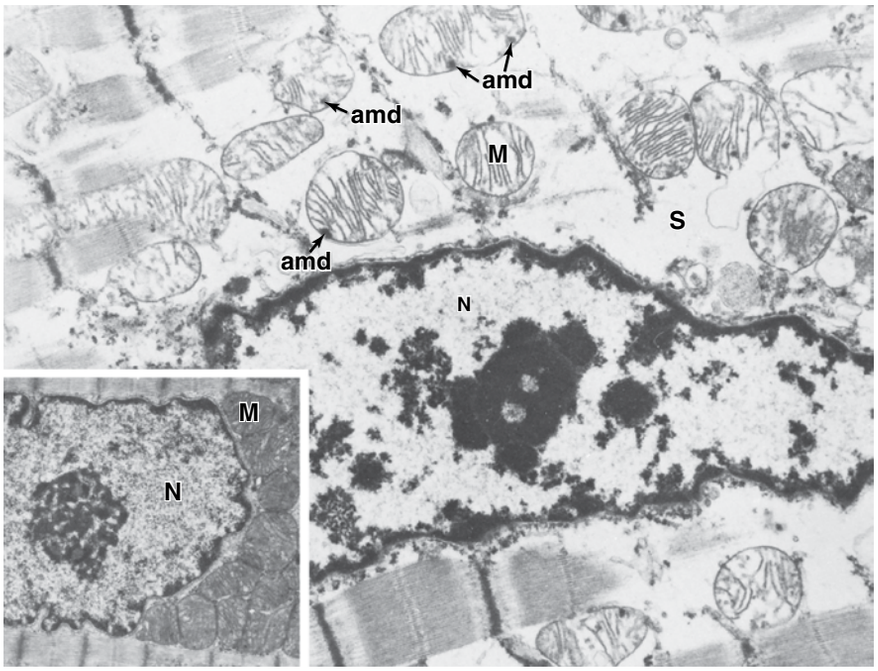



**FIGURA 17-16. Aspecto ultraestructural de la isquemia del miocardio.** Microfotografía electrónica de un miocito con daño irreversible obtenido del corazón de un perro sometido a isquemia de bajo flujo durante 40 min inducida por la obstrucción proximal de la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda. (En el *recuadro* se observa un miocito de control sin isquemia obtenido del mismo corazón [N, núcleo]). El miocito afectado se encuentra edematizado y con abundante sarcoplasma de color claro (S). Las mitocondrias (M) también presentan edema y contienen múltiples estructuras de la matriz de alta densidad de aspecto amorfo (amd), que son características de la muerte celular. El sarcolema de este miocito *(no mostrado)* presentaba pequeñas regiones de rotura. La cromatina del núcleo (N) presenta zonas de aglutinación periférica en contraste con el patrón de distribución uniforme de la cromatina del tejido normal.

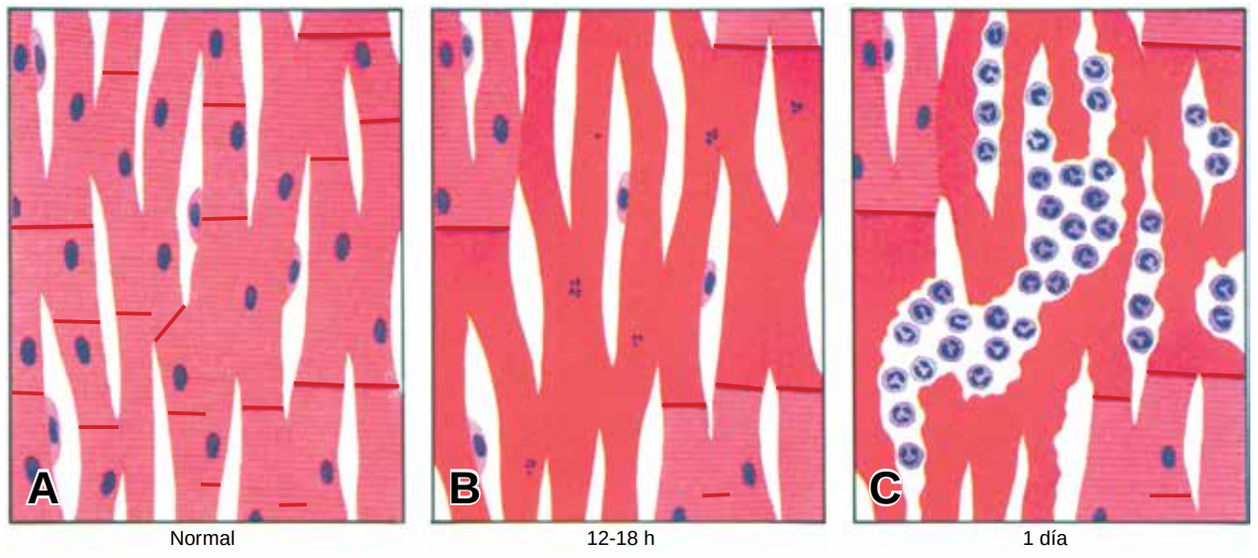



**FIGURA 17-17. Desarrollo del infarto de miocardio. A.** Miocardio normal. **B.** Después de alrededor de 12 h a 18 h, el miocardio infartado presenta eosinofilia *(tinción roja)* en los cortes del corazón teñidos con hematoxilina y eosina. **C.** Después de 24 h de iniciado el infarto, aparece un infiltrado de neutrófilos polimorfonucleares de los miocitos necróticos y en la periferia del infarto. **D.** Después de unas 3 semanas, las porciones periféricas de la zona del infarto están constituidas por tejido de granulación con abundantes capilares, fibroblastos, células linfoideas y macrófagos. La mayoría de los residuos necróticos se han eliminado de la región y han aparecido pequeñas zonas de formación de colágeno. **E.** Después de 3 meses o más, la región infartada es sustituida por tejido de cicatrización.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 644 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



***El volumen del riego arterial colateral es clave para determinar la evolución del infarto transparietal***. En la hipoperfusión cardíaca crónica, la extensa circulación colateral, que irriga preferentemente las capas externa y subepicárdica, limita con frecuencia el infarto a la región subendocárdica del miocardio. Sin embargo, en casos mortales de infarto agudo de miocardio, los infartos transparietales son más comunes que aquellos que se limitan sólo al subendocardio.

***Los infartos afectan al ventrículo izquierdo con mucha mayor frecuencia que al ventrículo derecho***. Esta diferencia puede explicarse en parte por el mayor trabajo al que se enfrenta el ventrículo izquierdo debido a la resistencia vascular sistémica y el mayor grosor de la pared del ventrículo de este lado. La hipertrofia del ventrículo derecho (p. ej., en la hipertensión pulmonar), aumenta la incidencia de infarto del ventrículo derecho. El infarto del ventrículo derecho posterior se presenta en un tercio de los infartos de la pared posterior del ventrículo izquierdo (territorio de la arteria coronaria derecha), pero los infartos que se presentan de manera exclusiva en el ventrículo derecho son raros.

## Características macroscópicas de los infartos de miocardio

Las etapas tempranas del infarto de miocardio han sido descritas con mayor precisión en modelos de animales de experimentación. Al cabo de 10 s después de ligar la arteria coronaria, el miocardio afectado se torna cianótico y, en lugar de contraerse, se observa un abultamiento durante la sístole. Si la obstrucción es suspendida de inmediato, el miocardio vuelve a contraerse y no se detecta daño anatómico, aunque la contractilidad puede estar disminuida en el tejido postisquémico durante varias horas **(miocardio aturdido)** como resultado del efecto de los radicales de oxígeno que se forman durante el proceso de reperfusión del miocardio sometido a isquemia aguda (v. más adelante). Esta etapa reversible continúa durante 20-30 min de isquemia total, después de la cual los miocitos dañados mueren progresivamente.

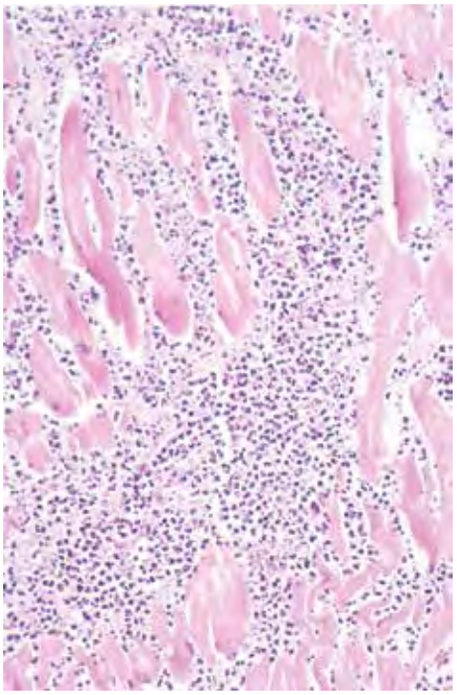


**FIGURA 17-18. Infarto agudo de miocardio.** Las fibras de miocardio necrótico, que son eosinófilas y carecen de estrías cruzadas y núcleos, se encuentran inmersas en un lecho de células inflamatorias.

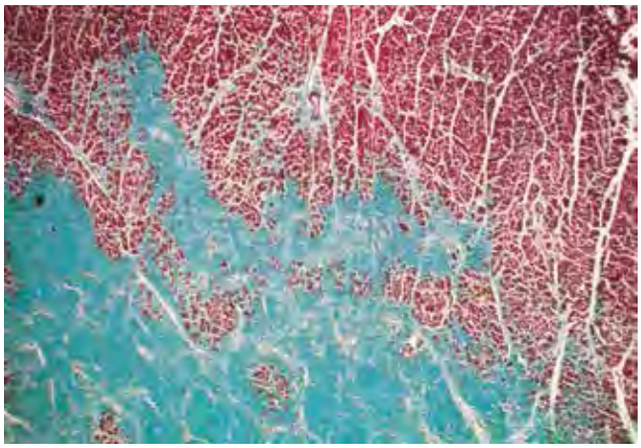


**FIGURA 17-19. Infarto de miocardio resuelto.** Corte del borde de un infarto resuelto teñido para colágeno, en el que se observa una coloración azul-verdosa, caracterizado por regiones densas, acelulares, de matriz colagenosa, bien delimitadas, adyacentes a tejido miocárdico viable.

El infarto agudo de miocardio no es identificable en las primeras 12 h. Después de 24 h, se puede reconocer por la palidez de la superficie de corte del ventrículo afectado. Tras 3-5 días, se observa un patrón moteado y mejor delimitado con una zona central pálida, de color amarillento, y una región necrótica rodeada por una zona de hiperemia (fig. 17-14). A las 2-3 semanas, la región infartada se observa deprimida y de consistencia más suave, con aspecto gelatinoso y refringente. Los infartos de mayor tiempo de evolución ya resueltos se caracterizan por la presencia de tejido firme y contraído con un aspecto de color gris pálido en el tejido cicatricial (fig. 17-15).

## Características microscópicas de los infartos de miocardio

***PRIMERAS 24 h:*** se precisa microscopía electrónica para diferenciar las características morfológicas tempranas de la lesión isquémica (fig. 17-16). Los miocitos con daño reversible muestran cambios sutiles como edema sarcoplasmático, leve edema mitocondrial y pérdida de glucógeno (lo cual tiene una correlación ultraestructural con el miocardio aturdido). Después de 30-60 min de isquemia, cuando el daño a los miocitos se ha tornado irreversible, las mitocondrias muestran una importante edematización con desorganización de las crestas y una densidad de la matriz amorfa compuesta de sales de fosfato de calcio formadas por la sobrecarga masiva de $Ca^{2+}$ en las células con daño más grave. El núcleo muestra aglutinación e hipercromatosis marginal, así como desorganización localizada del sarcolema.

La pérdida de la integridad del sarcolema conlleva la liberación de proteínas intracelulares como mioglobina, LDH, CK y troponinas I y T. Los gradientes iónicos también se ven alterados, de manera que el potasio de los tejidos disminuye conforme aumenta el sodio, el cloro y el calcio.

Los miocitos sometidos a isquemia sin capacidad contráctil son elongados durante cada sístole convirtiéndose en «**fibras ondeantes**». A las 24 h, los miocitos muestran intensa eosinofilia (fig. 17-17) y cambios característicos de necrosis coagulativa (v. cap. 1). Sin embargo, deben transcurrir varios días antes de que los núcleos de los miocitos desaparezcan totalmente.

***2-3 DÍAS:*** los leucocitos polimorfonucleares son atraídos por los miocitos necróticos, pero sólo pueden acceder a ellos en la periferia de la zona de infarto, donde se mantiene el riego sanguíneo. Por lo tanto, se acumulan en los bordes de la zona de infarto y alcanzan una concentración máxima tras 2-3 días (figs. 17-17 y 17-18). Puede aparecer edema intersticial y regiones de hemorragia microscópica. Después de 2-3 días, las células



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 645 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



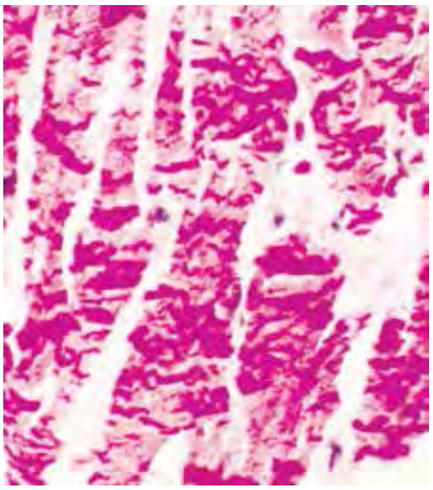


**FIGURA 17-20. Necrosis de las bandas de contracción.** Corte de miocardio con infarto en el que las bandas transversas dentro de las miofibrillas se observan prominentes, agrandadas y onduladas.

musculares se tornan más claramente necróticas, con desaparición del núcleo y estrías menos evidentes. Algunos neutrófilos que habían sido atraídos hacia la región necrótica comienzan el proceso de cariorrexis.

***5-7 DÍAS:*** en este momento, los leucocitos polimorfonucleares son escasos o están ausentes. En la periferia de la región del infarto se observa fagocitosis del músculo necrótico por los macrófagos. Hay proliferación de fibroblastos y aparición de depósitos de colágeno recién formado. Hay una importante presencia de linfocitos y macrófagos. El proceso de sustitución del músculo necrótico por tejido de tejido de cicatrización se inicia alrededor del quinto día en la periferia del infarto para extenderse gradualmente hacia el centro.

***1-3 SEMANAS:*** aparecen depósitos de colágeno, el infiltrado inflamatorio desaparece gradualmente y los capilares de formación reciente presentan obstrucción progresiva.

***TRAS 4 SEMANAS:*** aparece una cantidad importante de tejido fibroso. Los restos necróticos son eliminados paulatinamente y el tejido cicatricial es más sólido con menos celularidad conforme madura (fig. 17-19).

Esta secuencia de procesos inflamatorios y de reparación puede ser alterada por factores locales o sistémicos. Por ejemplo, la extensión inmediata del infarto hacia una región que presentaba necrosis en parches puede no presentar los cambios esperados. Una zona de infarto muy grande tiende a no madurar en su porción central tan rápido como lo hace un infarto más pequeño. Para calcular la edad de un infarto de gran extensión es más preciso tener en cuenta la interpretación de las características del borde externo donde ha comenzado la reparación, en vez de las alteraciones en la zona central. De hecho, en algunos infartos de gran tamaño, en lugar de eliminarse, los miocitos necróticos perduran indefinidamente, «momificados».

### Reperfusión del miocardio isquémico

Las primeras descripciones se realizaron en caso de curación de infartos provocados por obstrucción persistente de las arterias coronarias, como es el caso de aquellos originados por la obstrucción trombótica de la arteria coronaria epicárdica. Sin embargo, el riego sanguíneo puede ser recuperado en las regiones de los infartos emergentes, por trombólisis espontánea o como respuesta a intervenciones terapéuticas que logran abrir las arterias coronarias obstruidas. Cuando esto sucede, el aspecto tanto macro como microscópico del infarto se modifica. El infarto reperfundido se caracteriza por lesiones hemorrágicas, secundarias al riego sanguíneo a través de los capilares dañados. Así, mientras los infartos posteriores a obstrucción persistente no tienen manifestaciones macroscópicas evidentes sino hasta después de 12 h y estas se caracterizan por palidez, la presencia de hemorragia debe hacer pensar de inmediato en un infarto con reperfusión. La reperfusión también acelera la respuesta inflamatoria aguda. Los neutrófilos pueden tener acceso a todo el infarto y no solamente a la periferia. Se acumulan con mayor rapidez, pero también desaparecen de forma más acelerada. El reemplazo del músculo necrótico por tejido fibroso cicatricial también se produce con mayor velocidad, cuando menos en las regiones del infarto en las que se mantiene la perfusión.

Una de las principales características de los infartos reperfundidos es la **necrosis de las bandas de contracción**. Las bandas de contracción están agrandadas, son irregulares y presentan bandas eosinófilas transversales en los miocitos necróticos (fig. 17-20). En la observación con microscopía electrónica, estas bandas corresponden a pequeños grupos de sarcómeros hiperconcentrados y desorganizados con engrosamiento de las líneas Z. El sarcolema se encuentra destruido y las mitocondrias localizadas entre las bandas de contracción se ven edematizadas. Estas pueden contener depósitos de fosfato de calcio en la matriz, así como diferentes densidades amorfas de la misma. Las bandas de contracción se presentan siempre que haya entrada masiva de $Ca^{2+}$ dentro de los miocitos cardíacos. La reperfusión del miocardio isquémico provoca daño sarcolémico difuso mediado principalmente por especies reactivas de oxígeno que permiten la entrada descontrolada de $Ca^{2+}$ hacia los miocitos. La entrada masiva de $Ca^{2+}$ conduce a la hipercontracción de las células que aún mantienen esta capacidad. La entrada de $Ca^{2+}$ en las células con mayor daño que no pueden contraerse produce depósitos muy densos dentro de las mitocondrias, como se observa en la figura 17-16. La necrosis de las bandas de contracción es más visible cuando el miocardio isquémico es reperfundido (p. ej., después de tratamiento trombolítico o posterior a una derivación cardiopulmonar prolongada en la que el miocardio sufre un daño irreversible sostenido). En infartos que se originan por obstrucción coronaria persistente, se observan focos microscópicos de necrosis de bandas de contracción en los bordes, mientras que la variación del riego sanguíneo provoca las enfermedades que favorecen la entrada de $Ca^{2+}$. Otras condiciones asociadas con el daño en las bandas de contracción incluyen la liberación masiva de catecolaminas en pacientes con feocromocitoma o traumatismo craneoencefálico, o en pacientes en shock tratados con altas dosis de vasopresores.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### Diagnóstico clínico

***El inicio del infarto agudo de miocardio es con frecuencia súbito y se relaciona con dolor precordial o subesternal intenso y opresivo.*** El dolor puede percibirse como ardor epigástrico (que se parece a un proceso de indigestión) o puede irradiarse hasta la mandíbula o la cara interna de los brazos. Con frecuencia se acompaña de sudación, náusea, vómitos y dificultad para respirar. En algunos casos, el infarto agudo de miocardio va precedido de angina inestable durante varios días antes. ***Entre la cuarta parte y la mitad de todos los infartos de miocardio no mortales tienen lugar sin la presencia de síntomas y sólo son identificados de manera tardía por alteraciones electrocardiográficas o en la autopsia.*** Estos infartos «silenciosos» son particularmente comunes en pacientes diabéticos con disfunción autonómica y también en pacientes con trasplante cardíaco cuyos corazones están desnervados.

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio se confirma por electrocardiografía y aumento en la concentración en suero de ciertas enzimas o proteínas. En el ECG se observan ondas Q de nueva aparición y alteraciones en el segmento ST y en la forma de la onda T. Hay una buena correlación entre los diferentes

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 646 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



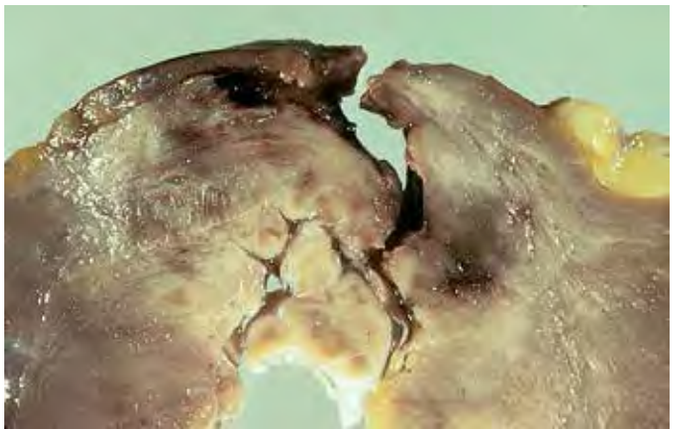


**FIGURA 17-21. Rotura de un infarto agudo de miocardio.** Imagen del corazón de una anciana con un infarto de miocardio reciente que murió por taponamiento cardíaco. El pericardio estaba lleno de sangre, y al corte del ventrículo izquierdo se observa la línea de rotura del miocardio necrótico.

patrones patológicos de los infartos de pared en comparación con los subendocárdicos y las características electrocardiográficas del infarto de miocardio con elevación del ST (IMEST) en comparación con los trastornos no IMEST. La identificación de las proteínas cardíacas, como CK-MB o las troponinas T e I cardíacas es prueba de necrosis del miocardio.

## Complicaciones del infarto de miocardio

La mortalidad temprana por infarto agudo de miocardio (en los primeros 30 días) ha disminuido del 30% en los años 50 a menos del 5% en la actualidad. Sin embargo, la evolución clínica después del infarto agudo puede estar caracterizada por complicaciones funcionales o mecánicas.

***ARRITMIAS:*** casi todos los pacientes que han tenido un infarto de miocardio presentan alteraciones del ritmo cardíaco en algún momento de su evolución. Las arritmias siguen estando en más de la mitad de todas las causas de muerte por cardiopatía isquémica, aunque el advenimiento de las unidades de cuidados coronarios y de los desfibriladores ha disminuido de manera importante la mortalidad temprana por esta causa. El infarto agudo suele estar relacionado con extrasístoles ventriculares, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia auricular paroxística. También pueden presentar bloqueo cardíaco parcial o completo. Las causas de estas arritmias suelen ser multifactoriales. La isquemia aguda altera la conducción, aumenta el automatismo y favorece la actividad umbral asociada al período posterior a la despolarización. El incremento de la actividad simpática por aumento en la concentración de las catecolaminas tanto localmente como en la circulación tiene también un papel importante.

***INSUFICIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y SHOCK CARDIÓGENO:*** el desarrollo de la insuficiencia del ventrículo izquierdo inmediatamente después de un infarto de miocardio es un signo de mal pronóstico que, por lo general, indica destrucción masiva del músculo. Afortunadamente, el shock cardiógeno se presenta en menos del 5% de los casos, debido al desarrollo de las técnicas que limitan la extensión del infarto (tratamiento trombolítico, angioplastia) o apoyan al miocardio dañado (globo de contrapulsación intraaórtica). El shock cardiógeno tiende a desarrollarse tempranamente tras el infarto cuando el 40% o más del ventrículo izquierdo ha sido destruido; la mortalidad llega con el 90%.

***EXTENSIÓN DEL INFARTO:*** la extensión identificable desde el punto de vista clínico del infarto agudo de miocardio tiene lugar en las primeras 1 o 2 semanas en hasta el 10% de los casos. En estudios ecocardiográficos detallados, la mitad de todos los pacientes con infarto anterior del miocardio muestran algún grado de extensión durante las primeras 2 semanas, indicando que muchos episodios de extensión del infarto no son identificados. La extensión del infarto significativa desde el punto de vista clínico se relaciona con un aumento del doble en la mortalidad.

***ROTURA DE LA PORCIÓN LIBRE DE LA PARED DEL MIOCARDIO:*** la rotura del miocardio (fig. 17-21) puede ocurrir casi en cualquier momento durante las 3 semanas posteriores al infarto agudo de miocardio, pero es más común observarla entre los días 1-4, cuando las paredes infartadas son más débiles. Durante este período de mayor vulnerabilidad, el infarto está constituido por tejido necrótico de consistencia suave, en el que la matriz extracelular se encuentra degradada por proteasas liberadas por las células inflamatorias y no se ha formado aún nueva matriz de depósito. Una vez que se empieza a formar el tejido de cicatrización, disminuye la posibilidad de rotura. La rotura de la porción libre de la pared es una complicación de los infartos transparietales; el músculo superviviente suprayacente al subendocardio con infarto evita la rotura. Sin embargo, la rotura suele ocurrir en infartos de pared relativamente pe-

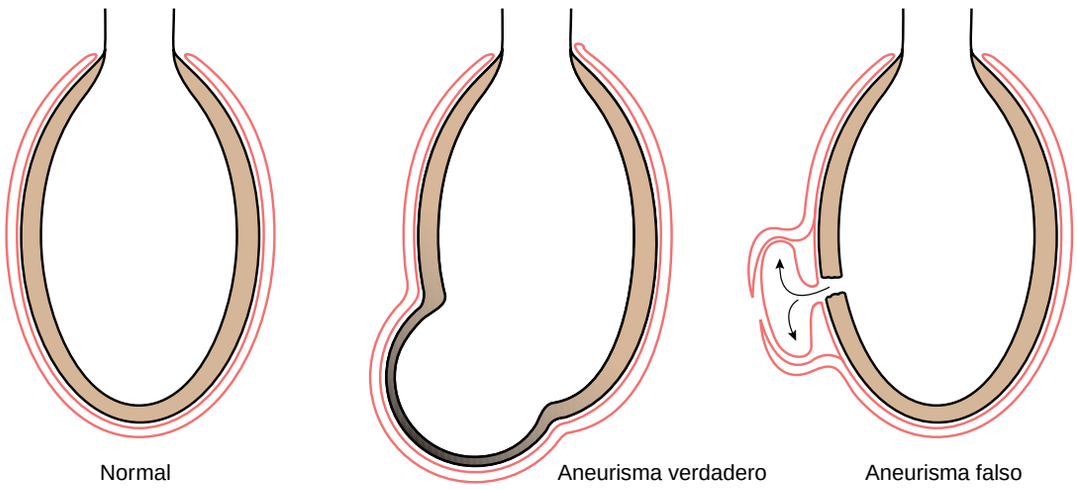



**FIGURA 17-22. Aneurismas verdaderos y falsos del ventrículo izquierdo.** *Izquierda.* Corazón normal. La pared del ventrículo izquierdo *(sombra)* se encuentra localizada dentro del saco pericárdico. *Centro.* En el verdadero aneurisma se observa la pared intacta (color negro), que protruye hacia el exterior. *Derecha.* Los falsos aneurismas muestran una zona de infarto con rotura que está recubierta por pericardio adherido en su porción exterior. Obsérvese que la boca del verdadero aneurisma es más amplia que la de un falso aneurisma.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 647 11/10/16 14:19

booksmedicos.org

**FIGURA 17-23. Aneurisma ventricular.** Corazón de un paciente con antecedentes de infarto de miocardio anteroapical que desarrolló aneurisma ventricular masivo. El ápice del corazón muestra un notable adelgazamiento y dilatación aneurismática.

queños. El miocardio aún viable con capacidad contráctil produce la fuerza mecánica para iniciar y propagar un desgarro a lo largo del borde lateral de la zona de infarto, donde se han acumulado los neutrófilos.

***La rotura de la porción libre de la pared del ventrículo izquierdo provoca con mayor frecuencia hemopericardio y muerte por taponamiento pericárdico.*** La rotura del miocardio explica hasta el 10% de las muertes posteriores a infarto agudo de miocardio de pacientes hospitalizados. Esta complicación es más común en los ancianos que han presentado un primer infarto (más habitual en mujeres). Rara vez un ventrículo roto puede recuperar su integridad y en estos casos el paciente sobrevive con un falso aneurisma (fig. 17-22).

***OTRAS FORMAS DE ROTURA DEL MIOCARDIO:*** algunos pacientes con infarto de miocardio que afecta al tabique interventricular desarrollan **perforación septal** o **del tabique,** de

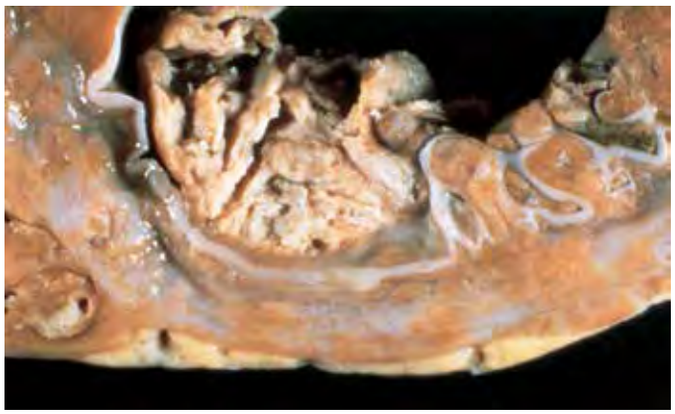


**FIGURA 17-24. Trombo de la pared cubriendo un infarto del miocardio en recuperación.** En este corte transversal de un tejido cardíaco fijado, se observa un trombo organizado, friable, de color blanco grisáceo que recubre el endocardio engrosado situado sobre el miocardio en cicatrización.

longitud variable a partir de 1 cm. La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha resultante y, en consecuencia, el pronóstico, dependen del tamaño de la rotura.

La **rotura de la porción del músculo papilar** produce insuficiencia mitral. En algunos casos, puede haber sección total del músculo papilar, en cuyo caso la insuficiencia total de la válvula mitral lleva a la muerte.

***ANEURISMAS:*** Los aneurismas del ventrículo izquierdo complican el 10-15% de los infartos agudos de miocardio de la pared. Después de un infarto agudo transparietal, la pared ventricular afectada tiende a abultarse durante la sístole en una tercera parte de los casos. Conforme el infarto se resuelve, el nuevo depósito de la matriz de colágeno es capaz de presentar un fenómeno de estiramiento adicional, aunque en algunos casos el tejido de cicatrización no es distensible. La presencia de zonas localizadas de adelgazamiento y elongación de la pared ventricular en la región de cicatrización del infarto de miocardio se ha denominado «expansión del infarto», pero se trata en realidad de un aneurisma en fase inicial. Estos aneurismas están formados por una delgada capa de miocardio necrótico y tejido de colágeno, el cual se expande con cada contracción cardíaca. Conforme el aneurisma se torna más fibrótico, su capacidad de tensión durante el estiramiento aumenta. Sin embargo, el aneurisma continúa dilatándose con cada latido, de manera que «secuestra» alguna porción del gasto del ventrículo izquierdo aumentando el trabajo cardíaco. Los pacientes con aneurismas de ventrículo izquierdo tienen mayor riesgo de desarrollar taquicardia ventricular debido al aumento de las oportunidades de reentrada a lo largo de la periferia del aneurisma. Los trombos de la pared se presentan con frecuencia dentro de los aneurismas y son una fuente de émbolos sistémicos.

Debe hacerse una distinción entre los **aneurismas «verdaderos»** y los «**falsos»** (fig. 17-22). Los aneurismas verdaderos son mucho más comunes que los falsos, y son provocados por protrusión de la pared ventricular izquierda intacta, pero debilitada (fig. 17-23). Por el contrario, los falsos aneurismas son resultado de la rotura de una parte del ventrículo izquierdo, cuya pared ha sido sustituida por tejido de cicatrización pericárdico. Así, la pared del falso aneurisma está formada por pericardio y tejido de cicatrización y no por miocardio del ventrículo izquierdo.

***TROMBOEMBOLIA DE LA PARED:*** entre un tercio y la mitad de los pacientes que mueren por infarto de miocardio presentan trombos de la pared en la zona de infarto identificado durante la autopsia (fig. 17-24). Esto ocurre con mayor frecuencia cuando el infarto afecta al ápice del corazón. De hecho, la mitad de los pacientes tienen algún signo de embolización sistémica. La inflamación del endocardio que recubre el infarto favorece la adhesión de las plaquetas y el depósito de fibrina. También la disminución de la función contráctil del miocardio subyacente favorece la formación de trombos de fibrina y plaquetas en la pared. Los fragmentos de los trombos pueden desprenderse y alcanzar la circulación sanguínea arterial, donde tienen la posibilidad de provocar un accidente cerebrovascular o infartos de miocardio o de vísceras. La presencia de trombos de pared justifica el tratamiento anticoagulante y la administración de fármacos antiplaquetarios.

***PERICARDITIS:*** el infarto de miocardio de la pared afecta al pericardio y produce inflamación del pericardio en el 10-20% de los casos. La pericarditis se manifiesta desde el punto de vista clínico como dolor torácico y puede provocar frotamiento pericárdico. En una cuarta parte de los pacientes con infarto agudo de miocardio, particularmente aquellos con grandes infartos e insuficiencia cardíaca congestiva, se desarrolla derrame pericárdico, con o sin pericarditis. Con menor frecuencia, el tratamiento anticoagulante se relaciona con derrame pericárdico hemorrágico e incluso con taponamiento cardíaco.

El **síndrome postinfarto de miocardio (síndrome de Dressler)** alude a una forma tardía de pericarditis que se desarrolla de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 648 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



2-10 semanas después de un infarto. Un fenómeno similar puede ocurrir después de cirugía cardíaca. En estos pacientes, hay presencia de anticuerpos contra el músculo cardíaco. La enfermedad mejora con el tratamiento con corticoesteroides, lo que hace pensar que el síndrome de Dressler tiene un origen inmunitario.

### Las intervenciones terapéuticas pueden limitar el tamaño del infarto

Debido a que la cantidad de miocardio que presenta necrosis es importante para el pronóstico de la morbimortalidad, cualquier tratamiento que ayude a limitar el tamaño del infarto será beneficioso. Por definición, este tratamiento debe estar dirigido a prevenir la muerte por una lesión reversible, protegiendo a los miocitos afectados por la isquemia y limitando el tamaño del infarto. Los miocitos dañados pueden ser salvados en un período de tiempo posterior al inicio de la isquemia si el tejido logra ser reperfundido con sangre arterial.

- La **recuperación del riego sanguíneo arterial** sigue siendo la única forma de salvar los miocitos que han sufrido isquemia, aunque hay diversas intervenciones que pueden retrasar la lesión isquémica. La más importante es la hipotermia, la cual puede ser utilizada durante la cirugía cardíaca para disminuir el daño al miocardio durante el procedimiento de derivación cardiopulmonar. Se han desarrollado diversas técnicas para recuperar el riego sanguíneo en la zona del miocardio irrigada por una arteria coronaria obstruida.
- Las **enzimas trombolíticas,** como el activador hístico de plasminógeno o la estreptocinasa, pueden ser administradas por vía intravenosa para disolver algún coágulo que esté produciendo obstrucción.
- La **intervención coronaria percutánea (ICP)** es una dilatación de una arteria coronaria estenótica mediante insuflación con un catéter con globo. Esto puede hacerse como el primer procedimiento inmediatamente posterior al inicio de la isquemia o como rescate si los fármacos trombolíticos no logran recuperar el riego sanguíneo arterial. La ICP casi siempre incluye la colocación de una férula o endoprótesis vascular en la arteria coronaria para mantenerla permeable. La liberación lenta de fármacos como el everolimús, un inhibidor de la vía mTOR (diana de la rapamicina en células de mamíferos) (v. caps. 1 y 5), limita la reestenosis posterior al bloquear la respuesta proliferativa de las células del músculo liso al daño local causados por el inflado de balón del catéter y la colocación de la endoprótesis.
- El **injerto para derivación de la arteria coronaria** puede ayudar a recuperar el riego sanguíneo de un segmento de la arteria coronaria más allá de la obstrucción proximal.

Las técnicas encaminadas a recuperar el flujo sanguíneo deben ser realizadas lo más pronto posible, preferentemente en las primeras horas después de iniciados los síntomas. Pasadas 12 h, es poco probable que se logre recuperar el miocardio dañado por la isquemia, aunque la recuperación del infarto puede ser favorecida mediante la reperfusión en esta etapa y limitar un proceso de remodelación anómalo posterior al infarto.

### La cardiopatía isquémica crónica puede provocar cardiomiopatía

En una minoría de pacientes con ateroesclerosis coronaria grave, la contractilidad del miocardio está limitada sin la presencia de infartos, como sucede en la cardiomiopatía dilatada. Esta situación suele ser reflejo de una combinación de factores como la disfunción del miocardio isquémico, la fibrosis difusa y multitud de pequeños infartos resueltos. Sin embargo, hay un grupo de pacientes con insuficiencia del ventrículo izquierdo en quienes la disfunción cardíaca se presenta sin muestras de infarto. En estos casos se dice que presentan **cardiomiopatía isquémica.** En algunos pacientes, el miocardio disfuncional puede estar sujeto a episodios repetidos de lesión por isquemia que provoca cambios degenerativos en los miocitos, con pérdida de miofibrillas (miocardio hibernante) (fig. 17-6). La función contráctil del miocardio hibernante se recupera cuando el tejido afectado es revascularizado. Así, en la medida en que la hibernación juega un papel en la cardiomiopatía isquémica, la revascularización quirúrgica puede ser de gran utilidad.

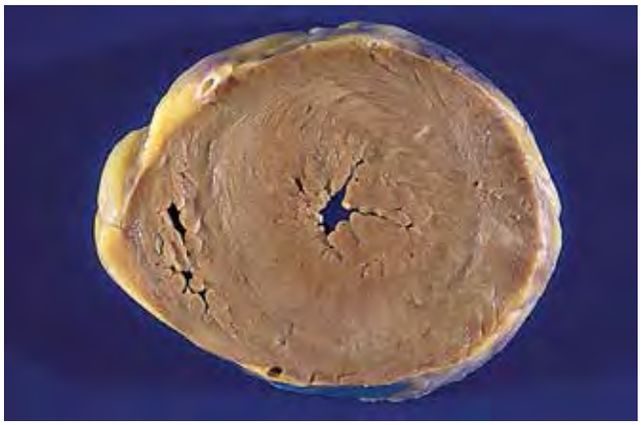


**FIGURA 17-25. Cardiopatía hipertensiva.** Corte transversal de un corazón con evidente hipertrofia del miocardio del ventrículo izquierdo sin dilatación de la cámara. El ventrículo derecho tiene un tamaño normal.

## CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

### Efectos de la hipertensión en el corazón

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la hipertensión como el aumento persistente de la presión arterial sistémica por encima de 140 mm Hg para la sistólica o de 90 mm Hg para la diastólica, o ambas (v. cap. 16). La hipertensión sistémica es una de las causas más prevalentes y graves de enfermedad coronaria y del miocardio en EE.UU. La hipertensión crónica produce sobrecarga por presión que tiene como primer efecto una hipertrofia compensatoria del ventrículo izquierdo y, en algunos casos, insuficiencia cardíaca. El término **cardiopatía hipertensiva** se utiliza cuando el corazón se encuentra agrandado en ausencia de alguna otra causa, aparte de la hipertensión.

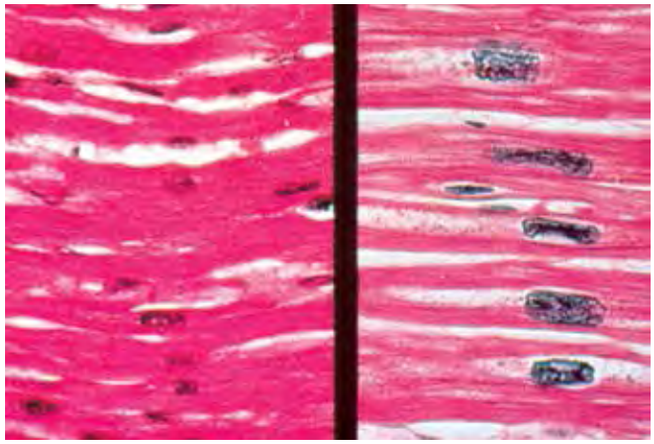


**FIGURA 17-26. Cardiopatía hipertensiva con hipertrofia del miocardio. Izquierda. Miocardio normal. Derecha. El miocardio hipertrófico** (mismo aumento al microscopio) muestra fibras engrosadas y agrandadas, hipercromáticas, con núcleos rectangulares.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 649 11/10/16 14:19

booksmedicos.org

**PATOLOGÍA:** la hipertensión produce hipertrofia compensatoria del ventrículo izquierdo como resultado del aumento del trabajo cardíaco. La pared libre del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular presenta engrosamiento uniforme y concéntrico (fig. 17-25), y el peso del órgano aumenta, superando los 375 g en el hombre y los 350 g en la mujer. Desde el punto de vista microscópico, las células miocárdicas hipertróficas tienen su diámetro aumentado, con crecimiento de los núcleos que adquieren un aspecto hipercromático y rectangular («en furgones») (fig. 17-26).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hipertrofia del miocardio es con toda claridad una manera de aumentar la capacidad del corazón para manejar el incremento en el trabajo cardíaco. Sin embargo, hay un límite después del cual la hipertrofia no alcanza a compensar esta mayor demanda. El límite superior para el cual la hipertrofia es útil es reflejo del aumento de la distancia de difusión entre el intersticio y el centro de cada miofibrilla; si la distancia se vuelve muy grande, el aporte de oxígeno a la miofibrilla puede verse comprometido.

La disfunción diastólica es la alteración funcional más común causada por la hipertensión y por sí misma puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva. Es frecuente el desarrollo de cierto grado de fibrosis intersticial como parte de la hipertrofia que puede contribuir al aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo. La hipertensión también se relaciona con un aumento de la gravedad de la ateroesclerosis de la arteria coronaria. ***La combinación del aumento de la sobrecarga cardíaca (disfunción sistólica), la disfunción diastólica y la disminución del calibre de la arteria coronaria produce mayor riesgo de isquemia del miocardio, infarto e insuficiencia cardíaca.***

### La insuficiencia cardíaca congestiva es la principal causa de muerte en pacientes con hipertensión sin tratamiento

La hemorragia intracerebral mortal también es frecuente. La muerte puede ser asimismo consecuencia de ateroesclerosis coronaria e infarto de miocardio, aneurisma disecante de la aorta o rotura de aneurismas saculares en la circulación cerebral. Puede aparecer insuficiencia renal como consecuencia de nefroesclerosis inducida por hipertensión grave.

## CORAZÓN PULMONAR *(COR PULMONALE)*

***El corazón pulmonar es la hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho secundaria a hipertensión pulmonar.*** El aumento de la presión en la circulación pulmonar puede deberse a un trastorno del parénquima pulmonar o, con menor frecuencia, una enfermedad primaria de los vasos sanguíneos (p. ej., hipertensión pulmonar primaria, pequeños émbolos pulmonares recurrentes).

El **corazón pulmonar agudo** aparece súbitamente caracterizado por hipertensión pulmonar, por lo general secundaria a embolización pulmonar masiva de inicio también súbito. Esta situación causa insuficiencia cardíaca aguda derecha y es una urgencia médica. En la autopsia, los únicos signos cardíacos son dilatación grave del ventrículo derecho y algunas veces de la aurícula del mismo lado.

El **corazón pulmonar crónico** es una enfermedad cardíaca común, presente en el 30-40% de todos los casos de insuficiencia cardíaca en un estudio realizado en Inglaterra y en el 10-30% en una muestra publicada en EE.UU. Esta frecuencia es reflejo de la prevalencia de enfermedad pulmonar crónica en estos países, en especial bronquitis crónica y enfisema. En muchos casos de enfermedad pulmonar crónica, la gravedad de la hipertensión pulmonar tiene una correlación más estrecha con la supervivencia en comparación con cualquier otra variable. De hecho, poco más del 10% de los pacientes con presión arterial pulmonar superior a 45 mm Hg sobrevive más de 5 años.

**TABLA 17-5**
**CAUSAS DE CORAZÓN PULMONAR**

| |
|---|
| **Enfermedades del parénquima pulmonar** |
| Bronquitis crónica por enfisema |
| Fibrosis pulmonar (por cualquier causa) |
| Fibrosis quística |
| **Enfermedad vascular pulmonar** |
| Émbolos pulmonares recurrentes |
| Hipertensión pulmonar primaria |
| Estenosis pulmonar periférica |
| Consumo de drogas intravenosas |
| Residencia a gran altitud |
| Esquistosomiasis |
| **Cardiopatías congénitas** |
| **Limitación de los movimientos de la caja torácica** |
| Cifoescoliosis |
| Síndrome de Pickwickian |
| Fibrosis pleural |
| Trastornos neuromusculares |
| Hipoventilación idiopática |

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el corazón pulmonar crónico puede ser ocasionado por cualquier enfermedad pulmonar que interfiera con los mecanismos ventilatorios o el intercambio de gases o que obstruya el flujo sanguíneo en los vasos pulmonares (tabla 17-5). ***Las causas más comunes de corazón pulmonar crónico son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar.*** La cifoescoliosis grave puede deformar la pared torácica e interferir en su funcionamiento provocando hipoxemia y vasoconstricción pulmonar. La **hipertensión pulmonar primaria** es una enfermedad rara que también puede dar lugar a corazón pulmonar. Como se mencionó antes, algunas cardiopatías congénitas asociadas con aumento del riego sanguíneo pulmonar se complican con hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.

**FISIOPATOLOGÍA:** la patogenia de la hipertensión pulmonar secundaria a émbolos pulmonares recurrentes se relaciona con toda claridad con un efecto de obstrucción mecánica progresiva del riego sanguíneo. Sin embargo, los mecanismos por los que aparece hipertensión pulmonar en enfermedades parenquimatosas pulmonares crónicas son más complejos. Además de la obstrucción de los vasos sanguíneos en los pulmones, estos trastornos también producen vasoconstricción arteriolar pulmonar, que reduce la superficie de corte transversal efectiva del lecho vascular pulmonar sin destruir los vasos. La hipoxia, la acidosis y la hipercapnia causan vasoconstricción pulmonar directamente. La hipoxia también aumenta la resistencia vascular pulmonar indirectamente al propiciar policitemia, que aumenta la viscosidad de la sangre. Las personas que viven

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 650 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



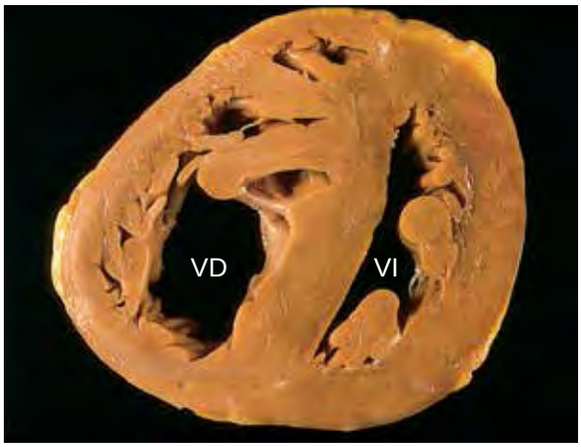



**FIGURA 17-27. Corazón pulmonar.** Corte transversal del corazón de un paciente con hipertensión pulmonar primaria (idiopática) en el que se observa una importante hipertrofia del ventrículo derecho *(lado izquierdo de la imagen).* La pared libre del ventrículo derecho está engrosada casi tanto como la pared del ventrículo izquierdo. El ventrículo derecho se encuentra dilatado. El tabique interventricular rectificado ha perdido su curvatura normal hacia el ventrículo izquierdo como parte del proceso de remodelación secundario al corazón pulmonar.

a gran altitud, por ejemplo, los nativos de la cordillera de los Andes, con frecuencia desarrollan corazón pulmonar secundario a los efectos de la hipoxemia crónica.

**PATOGENIA MOLECULAR:** algunos individuos con hipertensión pulmonar primaria presentan una variante familiar con patrón de herencia dominante y penetrancia incompleta. Muchos de estos individuos presentan mutaciones en el gen que codifica para el receptor de la proteína morfogénica tipo 2 *(BMPR2),* que participa en las vías de señalización que regulan la expresión génica y otras cascadas de señalización (p. ej., la vía de MAPK). Una consecuencia de esta señalización aberrante es la disfunción endotelial con producción insuficiente de vasodilatadores como NO y prostaciclina, y la sobreexpresión de vasoconstrictores como el tromboxano. Los desequilibrios resultantes promueven la vasoconstricción, que causa hiperplasia del músculo liso y engrosamiento de las arterias pulmonares pequeñas, lo que suele observarse en la hipertensión arterial pulmonar.

**PATOLOGÍA:** el corazón pulmonar crónico se caracteriza por hipertrofia ventricular derecha importante (fig. 17-27), la cual puede exceder 1 cm de grosor (rango normal, 0,3-0,5 cm). Con frecuencia también hay dilatación del ventrículo y la aurícula derechos. En condiciones normales, el tabique ventricular presenta concavidad hacia la izquierda (es decir, es parte del ventrículo izquierdo). Con el desarrollo de hipertrofia grave del ventrículo derecho, el tabique interventricular se remodela rectificándose o adquiriendo incluso una concavidad hacia el lado derecho.

## ENFERMEDADES VALVULARES Y ENDOCÁRDICAS ADQUIRIDAS

Diversas enfermedades inflamatorias, infecciosas y degenerativas pueden dañar las válvulas cardíacas e impedir su buen funcionamiento. En condiciones normales, las válvulas están formadas por membranas delgadas y flexibles que se cierran de manera hermética para evitar el retorno del flujo sanguíneo. Las válvulas semilunares son estructural y funcionalmente simples en comparación con las válvulas auriculoventriculares. Estas últimas constan de valvas, anillos valvulares musculares y un aparato subvalvular (cuerdas tendinosas y músculos papilares). En general, la estenosis valvular comprende cambios patológicos de las propias valvas, pero la regurgitación puede ser causada por anomalías de las valvas, el anillo o el aparato subvalvular.

Cuando presentan algún tipo de lesión, las valvas o cúspides pueden presentar engrosamiento, de manera que hay un estrechamiento de la abertura y una obstrucción al flujo sanguíneo, una situación conocida como **estenosis valvular.** Los trastornos que destruyen el tejido valvular también pueden provocar flujo retrógrado de la sangre, una situación conocida como **regurgitación** o **insuficiencia valvular.** Las enfermedades de las válvulas cardíacas pueden provocar tanto estenosis como insuficiencia, pero, por lo general, hay predominio de una de ellas.

La estenosis de las válvulas cardíacas produce hipertrofia **por sobrecarga de presión** de la porción proximal del miocardio (es decir, corriente arriba, en términos del flujo sanguíneo) respecto a la obstrucción. Una vez que los mecanismos de compensación se encuentran agotados, tienen lugar dilatación e insuficiencia de la cámara proximal a la válvula afectada. De esta manera, la estenosis mitral conduce a hipertrofia y dilatación de la aurícula izquierda. Conforme la aurícula izquierda se descompensa y no es capaz de mantener la fuerza necesaria para garantizar el retorno venoso pulmonar a través de la válvula mitral estenótica, se desarrollan signos de congestión pulmonar, seguidos de hipertrofia del ventrículo derecho y, finalmente, corazón pulmonar. De forma similar, la estenosis aórtica produce hipertrofia del ventrículo izquierdo que puede llegar a insuficiencia cardíaca izquierda.

La insuficiencia o regurgitación valvular también puede dar lugar a hipertrofia y dilatación de la cámara proximal a la válvula, debido a **sobrecarga de volumen.** En la insuficiencia aórtica, el ventrículo izquierdo es el primero en presentar hipertrofia. A continuación, cuando no es capaz de adaptarse al volumen regurgitado y mantener un adecuado gasto cardíaco, se produce la dilatación. En el caso de una válvula mitral incompetente se produce hipertrofia y dilatación, tanto de la aurícula como del ventrículo izquierdo, debido a que ambos están sometidos a sobrecarga de volumen.

La dilatación importante del ventrículo izquierdo por cualquier situación en la que la contractilidad cardíaca sea inadecuada (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva posterior a infarto de miocardio de gran magnitud) también ensancha el anillo valvular mitral y produce elongación de los músculos papilares del ventrículo izquierdo. Estos efectos pueden ser tan graves que las valvas no alcanzan a cerrarse de manera apropiada provocando insuficiencia mitral.

### La cardiopatía reumática abarca la miocarditis aguda y la deformidad valvular residual

#### Fiebre reumática aguda

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad multisistémica de la infancia, que sigue a una infección estreptocócica caracterizada por una reacción inflamatoria que afecta al corazón, las articulaciones y el sistema nervioso central.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la FR es una complicación de la infección estreptocócica aguda, casi siempre una faringitis (es decir, faringoamigdalitis por estreptococos) (v. cap. 9). El microorganismo responsable es *Streptococcus pyogenes,* también llamado *estreptococo* β-hemolítico del grupo A. En algunos casos de faringitis estreptocócica epidémica, la incidencia de FR llega a ser de hasta el 3%. La FR es principalmente una enfermedad de la infancia, con una edad mediana de 9-11 años, aunque también puede presentarse en adultos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 651 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



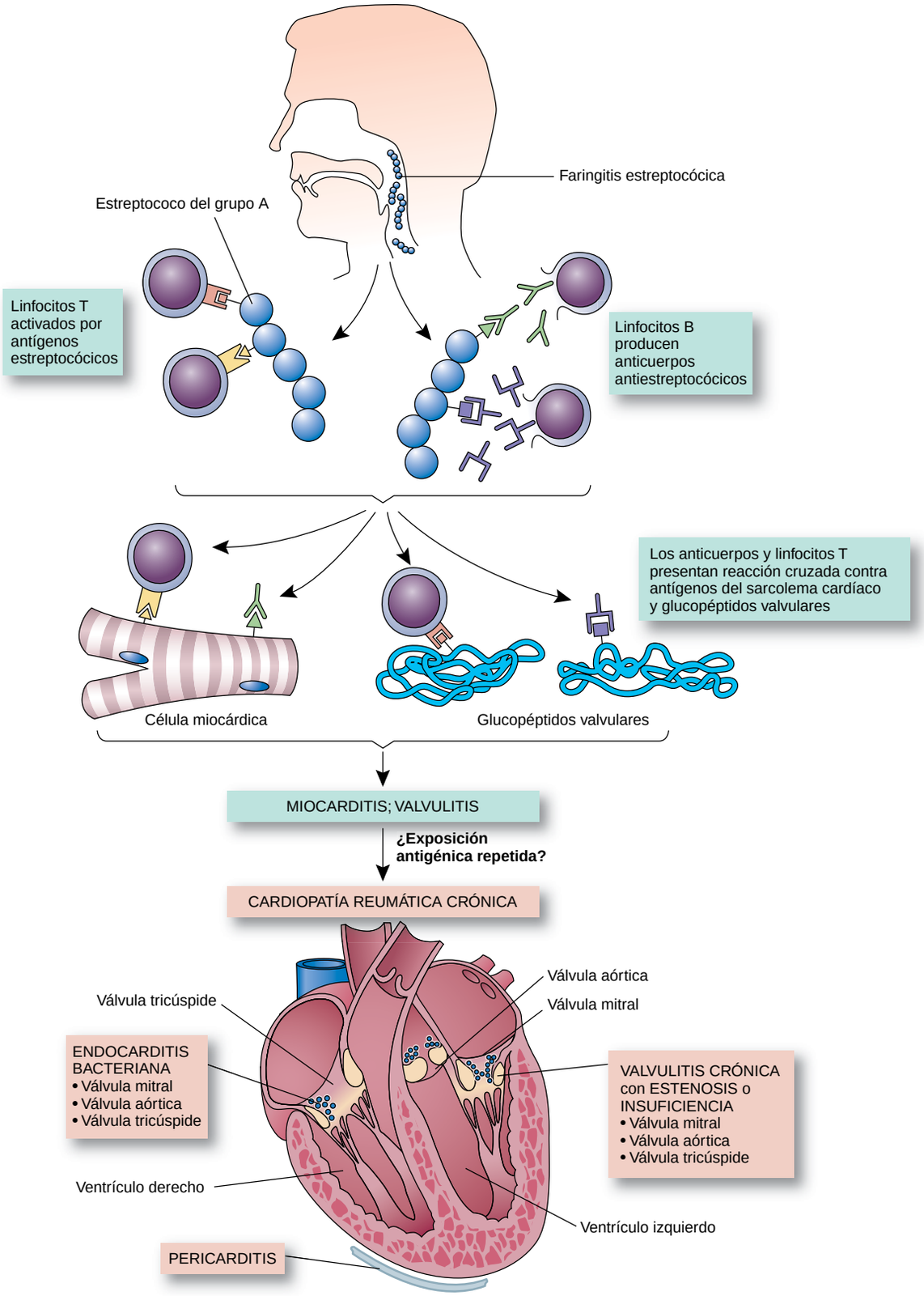



**FIGURA 17-28. Factores biológicos involucrados en la cardiopatía reumática.** En la parte superior de la ilustración se muestra cómo la infección inicial por estreptococo β-hemolítico en la faringe introduce antígenos estreptocócicos dentro del cuerpo y esto puede activar los linfocitos T citotóxicos. Estos antígenos originan la producción de anticuerpos contra diferentes componentes antígenos del estreptococo, los cuales pueden tener reacción cruzada con ciertos antígenos cardíacos, incluyendo aquellos presentes en el sarcolema de los miocitos y glucoproteínas de las válvulas cardíacas. Éste podría ser el mecanismo por el cual se produce inflamación del corazón en la fiebre reumática aguda, que afecta a las tres capas del órgano (endocarditis, miocarditis y pericarditis). Esta inflamación se hace evidente después de un período de latencia de 2 a 3 semanas. La inflamación aguda de las válvulas puede provocar estenosis o insuficiencia valvular crónica. Estas lesiones afectan con mayor frecuencia a las válvulas mitral, aórtica y tricúspide por ese orden.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 652 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



En la primera mitad del s. xx, la FR alcanzó proporciones epidémicas en EE.UU., pero su incidencia ha disminuido de forma notable. Entre 1950 y 1972, la tasa de mortalidad disminuyó de 14,5 a 6,8 por cada 100 000 casos y ha seguido disminuyendo desde entonces. Aunque esta disminución puede deberse en parte al uso cada vez más extendido del tratamiento antibiótico, esto por sí mismo no explica por completo esta reducción, debido a que la tasa de mortalidad había comenzado a disminuir incluso antes del advenimiento de la terapia con antibióticos. La mejoría en las condiciones socioeconómicas, en particular la disminución de las condiciones de vida bajo hacinamiento, quizá contribuyó en mayor medida a esta disminución. ***A pesar de su menor frecuencia en los países industrializados, la FR es una de las principales causas de muerte de origen cardíaco en individuos jóvenes en otras zonas del mundo.***

**PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia de la FR aguda se caracteriza por la siguiente tríada: *1)* un huésped con susceptibilidad genética; *2)* una cepa reumatógena de *Streptococcus* del grupo A, y *3)* una respuesta inmunitaria anómala en el huésped. Aún se desconoce por qué sólo un pequeño número de personas infectadas con el microorganismo responsable desarrolla finalmente FR. Al parecer hay una estrecha relación entre las moléculas del antígeno de leucocitos humanos (HLA) clase II con la susceptibilidad a la enfermedad. El mecanismo subyacente para la asociación con HLA se desconoce, pero quizá tenga relación con un defecto en la presentación por la molécula HLA relacionada con similitudes entre los alelos del HLA clase II y los antígenos estreptocócicos. Se considera que esto lleva a la producción de citocinas aberrantes y formación de anticuerpos contra las proteínas de las válvulas cardíacas y otros tejidos del huésped. Otra alternativa es que las similitudes estructurales pueden causar que los antígenos estreptocócicos guarden semejanza con las moléculas HLA, lo cual desencadena una respuesta inmunitaria aberrante. Estos mecanismos indican la posibilidad de una etiología autoinmunitaria (fig. 17-28).

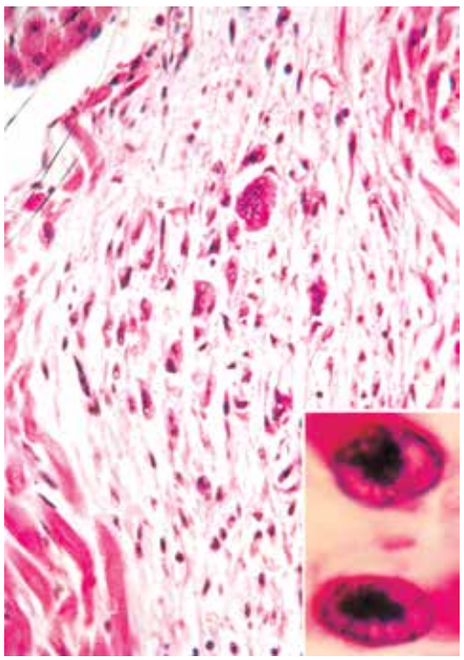


**FIGURA 17-29. Cardiopatía reumática aguda.** Cuerpo de Aschoff en el intersticio del miocardio. Obsérvese la degeneración del colágeno, y la presencia de linfocitos y células gigantes multinucleadas de Aschoff. *Recuadro.* Aspecto del núcleo de los miocitos de Anitschkow, con «ojo de búho» característico en el corte transversal y la forma de «oruga» en el corte longitudinal.

Los antígenos estreptocócicos que tienen una similitud estructural con los presentes en el corazón concluyen el hialuronato de la cápsula bacteriana, los polisacáridos de la pared celular que son similares a una parte de los carbohidratos de las glucoproteínas de las válvulas cardíacas y antígenos de las membranas de la bacteria que comparten epítopes con el sarcolema y los componentes del músculo liso. Aunque los anticuerpos contra estos antígenos están presentes en pacientes con FR, no se ha demostrado que sean citotóxicos o que estén directamente involucrados en la patogenia de la enfermedad. No se ha descartado un efecto tóxico directo de algún producto del estreptococo en el miocardio.

**PATOLOGÍA:** la cardiopatía reumática aguda es una pancarditis; esto es, que afecta las tres capas del corazón (endocardio, miocardio y pericardio).

***MIOCARDITIS:*** en casos graves de FR, algunos pacientes pueden morir durante la etapa temprana de la fase aguda, antes de que se desarrolle la inflamación granulomatosa característica. En esta etapa temprana, el corazón muestra dilatación y miocarditis inespecífica, en la que predominan los linfocitos y macrófagos, aunque pueden observarse algunos neutrófilos y eosinófilos. La presencia de degeneración fibrinoide del colágeno, en la que las fibras se observan edematizadas, fragmentadas y eosinófilas, es característica de esta fase inicial.

Los **cuerpos de Aschoff** son característicos de la lesión granulomatosa por miocarditis reumática (fig. 17-29), que se desarrolla varias semanas después del inicio de los síntomas. En un inicio, esta estructura está formada por un foco perivascular de congestión con colágeno eosinófilo rodeado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Con el tiempo, el cuerpo de Aschoff adquiere un aspecto granulomatoso, con un centro fibrinoide acompañado de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y células gigantes a su alrededor. Finalmente, el cuerpo de Aschoff es sustituido por un nódulo de tejido cicatricial.

Las **células de Anitschkow** son células atípicas en el interior de los cuerpos de Aschoff, cuyo núcleo contiene una banda central de cromatina. Estos núcleos tienen una apariencia de «ojo de búho», y se asemejan a orugas cuando son cortadas longitudinalmente (fig. 17-29). Estas células son macrófagos que suelen estar presentes en pequeñas cantidades pero que se acumulan y son prominentes en ciertos tipos de enfermedades inflamatorias del corazón. Las células de Anitschkow pueden llegar a ser multinucleadas, en cuyo caso se denominan **células gigantes de Aschoff.**

***PERICARDITIS:*** en la fase inflamatoria aguda de la FR se observan depósitos de fibrina irregular en las caras visceral y parietal del pericardio. Este exudado se parece a la superficie rugosa de dos rebanadas de pan con mantequilla que han sido separadas la una de la otra («pericarditis de pan con mantequilla»). La pericarditis puede ser identificada desde el punto de vista clínico mediante la auscultación de un frotamiento debido a la fricción, pero tiene poco efecto funcional y por lo general no conduce a pericarditis constrictiva.

***ENDOCARDITIS:*** durante la fase aguda de la carditis reumática, las valvas cardíacas presentan inflamación y edema. Las cuatro válvulas están afectadas, pero las del lado izquierdo presentan mayor daño debido a que están sometidas a una presión superior a las del lado derecho. El resultado es la lesión y pérdida del endotelio focal alrededor de las líneas de cierre de las valvas valvulares. Esto conduce al depósito de pequeños nódulos de fibrina, los cuales pueden identificarse en la observación microscópica como «estructuras verrugosas» a lo largo de las valvas (de ahí el nombre de endocarditis verrugosa de la FR aguda).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** no hay una prueba específica para diagnosticar FR. El diagnóstico clínico se hace mediante la identificación de dos



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 653 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



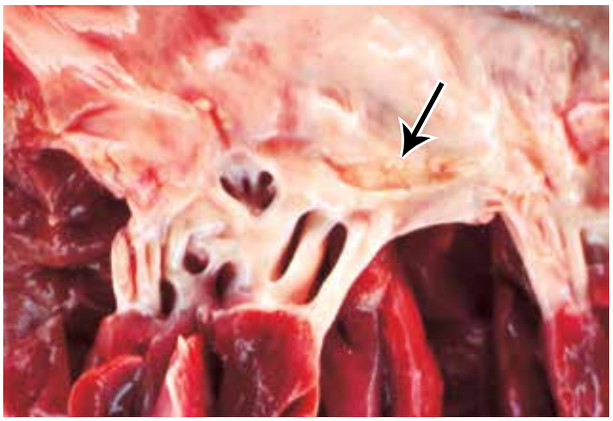


**FIGURA 17-30. Valvulitis reumática crónica.** Las valvas de la válvula mitral se encuentran engrosadas y con zonas de calcificación *(flecha)*, y las comisuras se aprecian parcialmente fusionadas. Las cuerdas tendinosas también se ven acortadas, engrosadas y fusionadas.

criterios mayores (o uno mayor y dos menores) **(criterios de Jones).** Si hay pruebas de infección estreptocócica reciente, la probabilidad de FR es elevada.

Los **criterios mayores** para la FR aguda incluyen carditis (soplo a la auscultación, cardiomegalia, pericarditis e insuficiencia cardíaca congestiva), poliartritis, corea, eritema marginado y nódulos subcutáneos.

Los **criterios menores** son que haya antecedentes de FR, artralgia, la fiebre, ciertas pruebas de laboratorio que indican un proceso inflamatorio activo (p. ej., aumento de la velocidad de sedimentación, resultado positivo en la prueba de proteína C reactiva, leucocitosis) y cambios electrocardiográficos.

Los síntomas de FR se presentan de 2-3 semanas después de una infección con *S. pyogenes.* En esa etapa, las pruebas de exudado faríngeo suelen ser negativas. El aumento creciente de los anticuerpos en suero frente a antígenos del estreptococo del grupo A, como antiestreptolisina O, anti-ADNasa B y antihialuronidasa, son una prueba concreta de infección reciente por *estreptococos* del grupo A. Los síntomas agudos de FR suelen ir desapareciendo en un lapso de 3 meses, pero en caso de carditis grave, las manifestaciones clínicas pueden continuar durante 6 meses o más. La mortalidad por carditis reumática aguda es baja. La principal causa de muerte es insuficiencia cardíaca secundaria a miocarditis, aunque la disfunción valvular también puede tener un papel.

Los **episodios recurrentes de FR** están relacionados con algunos tipos de estreptococo β-hemolítico del grupo A a los que el paciente no haya estado expuesto previamente y, por lo tanto, para los cuales no ha desarrollado respuesta inmunitaria. La tasa de recidiva de FR está relacionada con el intervalo transcurrido entre el episodio inicial y la infección subsiguiente con el estreptococo. En pacientes con antecedentes de un ataque reciente de FR, la tasa de recidiva puede llegar hasta el 65%, mientras que después de 10 años la infección estreptocócica es seguida por una recidiva aguda sólo en el 5% de los casos.

El tratamiento oportuno de la faringitis estreptocócica con antibióticos evita el ataque inicial de FR y, con menor frecuencia, la recidiva de la enfermedad. No hay un tratamiento específico para FR aguda, pero los corticoesteroides y salicilatos son útiles en el tratamiento de los síntomas.

## Cardiopatía reumática crónica

**PATOLOGÍA:** los componentes del miocardio y el pericardio en la pancarditis reumática se resuelven normalmente sin dejar secuelas permanentes. Por el contrario, la inflamación aguda de las válvulas cardíacas en la FR con frecuencia da como resultado una alteración estructural y funcional a largo plazo. Durante la fase de cicatrización, las valvas cardíacas desarrollan fibrosis difusa y se engrosan, se contraen y disminuyen en su distensibilidad. Al mismo tiempo, la resolución de las lesiones verrugosas a lo largo de las líneas de cierre con frecuencia produce la formación de «adherencias» fibrosas entre las valvas, especialmente en las comisuras (fusión de comisura). El resultado es la estenosis valvular que no permite la apertura libre debido a que las valvas se tornan rígidas y están parcialmente unidas. El flujo sanguíneo a través de las válvulas cardíacas se vuelve turbulento, lo cual puede provocar aún más daño y deformación de las valvas debido al efecto de «desgaste» de la válvula. La presencia de un importante proceso cicatricial valvular se desarrolla durante meses o años después de un solo episodio de FR aguda. Por otro lado, los episodios de recidiva de la FR aguda son frecuentes y dan como resultado un daño creciente y progresivo de las válvulas cardíacas.

***La válvula mitral es la más frecuentemente afectada y de manera más importante en la cardiopatía reumática crónica.*** Se cierra de golpe debido a la presión sistólica y, de esta manera, sostiene la mayor carga mecánica con respecto a todas las demás válvulas cardíacas. La inflamación crónica de la válvula mitral se caracteriza por un engrosamiento irregular e importante y calcificación de las valvas, generalmente con fusión de las comisuras y cuerdas tendinosas (fig. 17-30). En caso de enfermedad

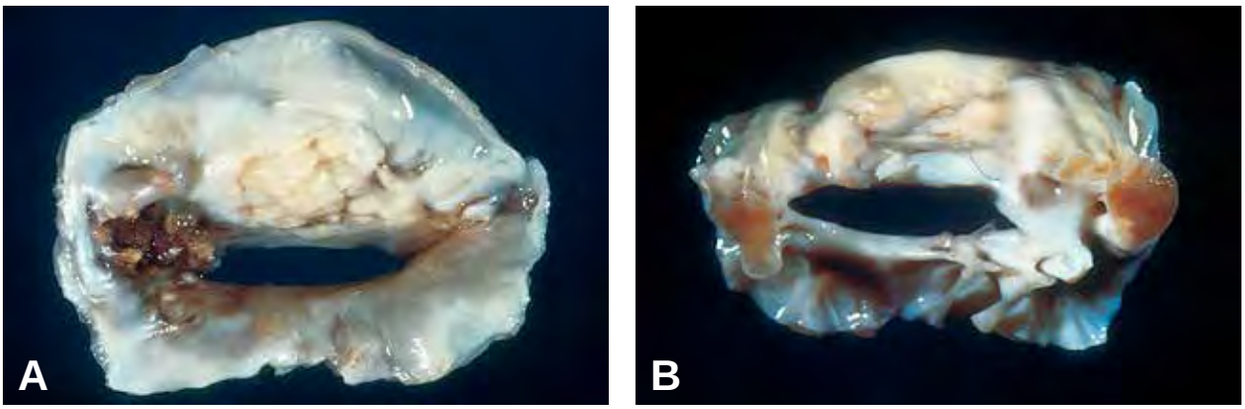



**FIGURA 17-31. Valvulitis reumática crónica.** Vista de una válvula mitral de un paciente con fiebre reumática extirpada quirúrgicamente a partir de la aurícula izquierda **(A)** y el ventrículo izquierdo **(B)** en la que se observa consistencia rígida, engrosada y fusión de las valvas con estrechamiento del orificio, lo que produce el aspecto característico «en boca de pescado» de la estenosis mitral reumática. Obsérvese que las puntas de los músculos papilares (presentados en B) están unidas directamente a la porción inferior de las valvas, lo que es resultado del importante acortamiento y fusión de las cuerdas tendinosas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 654 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



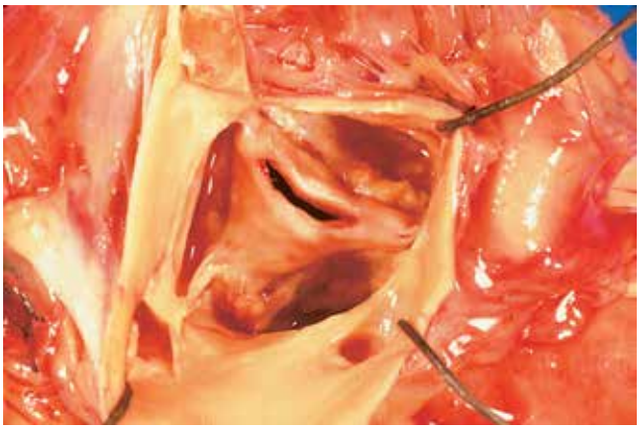


**FIGURA 17-32. Valvulitis aórtica reumática crónica.** Ejemplo de estenosis aórtica reumática grave. Se pueden identificar los tres senos de Valsalva, pero las cúspides se ven con rigidez por fibrosis y calcificación, y hay una importante fusión de las comisuras que origina un estrechamiento del orificio dando una forma de hendidura que se mantiene sin cambio durante el ciclo cardíaco.

de la válvula mitral por cardiopatía reumática crónica grave, el orificio valvular disminuye hasta una abertura estrecha fija que da el aspecto de «boca de pescado» cuando se observa desde el ventrículo (fig. 17-31). La estenosis mitral es la lesión funcional predominante, pero esta válvula también puede presentar insuficiencia. La regurgitación crónica produce un «chorro» sanguíneo dirigido contra la cara posterior de la aurícula izquierda, que daña el endocardio auricular y provoca una pequeña lesión formada por endocardio rugoso y encogido denominada «placa de MacCallum».

***La válvula aórtica, que se cierra de golpe con la presión diastólica, es la segunda válvula afectada con mayor frecuencia en la cardiopatía reumática.*** El engrosamiento por fibrosis difusa de las cúspides y la fusión de las comisuras provocan estenosis aórtica, que en un principio es leve pero que puede agravarse por la persistencia del flujo turbulento de la sangre pasando por la válvula. Con frecuencia, las cúspides se tornan rígidas por calcificación conforme el paciente envejece, lo cual origina estenosis e insuficiencia, aunque suele predominar una de las dos (fig. 17-32). La presencia de una menor presión en las válvulas del lado derecho tiene un papel protector. Sin embargo, en caso de FR recurrente, la válvula tricúspide se deforma en prácticamente todos los casos asociada a lesión mitral y aórtica. La válvula pulmonar rara vez está afectada.

### Complicaciones de la cardiopatía reumática crónica

- La **endocarditis bacteriana** puede ser consecuencia de los diversos episodios de bacteriemia (p. ej., durante procedimientos odontológicos). Las válvulas cicatrizadas del corazón con cardiopatía reumática son un medio ambiente propicio para el desarrollo de bacterias que pueden superar las válvulas normales.
- Los **trombos de la pared** se forman en las cámaras auricular o ventricular en el 40% de los pacientes con cardiopatía valvular reumática. Estos dan lugar a tromboembolia, la cual puede originar infartos en diversos órganos. Rara vez, un trombo de gran tamaño en la aurícula izquierda puede provocar una estructura firme que actúa como un mecanismo de válvula de balín que obstruye el orificio de la válvula mitral.
- La **insuficiencia cardíaca congestiva** se relaciona con cardiopatía reumática tanto de la válvula mitral como de la aórtica.
- La **pericarditis adhesiva,** por lo general es consecuencia de un ataque agudo de pericarditis fibrinosa, pero casi nunca da como resultado pericarditis constrictiva.

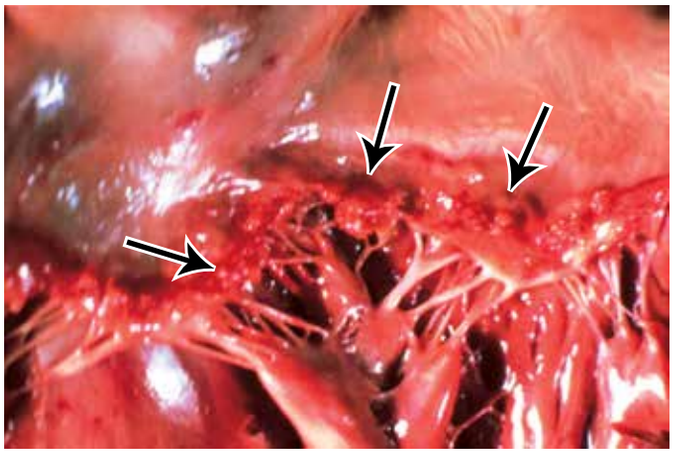


**FIGURA 17-33. Endocarditis de Libman-Sacks.** Corazón de un paciente que murió por complicaciones de lupus eritematoso sistémico en el que se observan vegetaciones verrugosas *(flechas)* en las valvas de la válvula mitral.

## Las enfermedades autoinmunitarias afectan tanto a las válvulas cardíacas como al miocardio

### Lupus eritematoso sistémico

El corazón suele estar afectado en el LES, pero los síntomas cardíacos suelen ser menos evidentes que otras manifestaciones de la enfermedad.

**PATOLOGÍA:** la lesión cardíaca más común es la **pericarditis fibrinosa,** generalmente con derrame. La **miocarditis** en el LES, al menos en forma de disfunción ventricular izquierda subclínica, también es frecuente y supone un reflejo de la gravedad de la enfermedad en otros órganos. En la observación microscópica, se advierte necrosis fibrinoide de vasos de pequeño calibre y degeneración focal del tejido intersticial.

La **endocarditis** es la lesión cardíaca más evidente en el LES. Pueden aparecer vegetaciones verrugosas, de hasta 4 mm de diámetro, que se desarrollan en la cara endocárdica y se denominan **endocarditis de Libman-Sacks.** Son más comunes en la válvula mitral (fig. 17-33), y aparecen típicamente en la cara auricular, cercana al lugar de origen de las valvas del anillo valvular. La válvula aórtica rara vez se encuentra afectada y las estructuras verrugosas pueden extenderse hasta las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. Normalmente, *la endocarditis de Libman-Sacks se recupera sin dejar cicatriz y no produce déficit funcional.*

### Artritis reumatoide

Rara vez el corazón de los pacientes con artritis reumatoide se ve afectado. Puede presentarse inflamación granulomatosa reumatoidea característica con necrosis fibrinoide y presencia de macrófagos y linfocitos en empalizada tanto en el pericardio como en el miocardio o las válvulas. La función cardíaca permanece intacta.

### Espondilitis anquilosante

En hasta el 10% de los casos de espondilitis anquilosante de larga evolución se presenta una lesión valvular aórtica característica. El anillo valvular aórtico se ve dilatado y las cúspides presentan tejido cicatricial y estrechamiento. Se observan lesiones focales inflamatorias en todas las capas de la pared aórtica, particularmente cerca del anillo valvular. La insuficiencia aórtica es la principal consecuencia funcional.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 655 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



**TABLA 17-6**
**FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA**

| | Niños (%) | | Adultos (%) | |
|---|---|---|---|---|
| | Recién nacidos | <15 años | 15-60 años | >60 años |
| **Enfermedad subyacente** | | | | |
| Cardiopatía congénita | 30 | 80 | 10 | 2 |
| Cardiopatía reumática | — | 5 | 25 | 8 |
| Prolapso de la válvula mitral | — | 10 | 10 | 10 |
| Calcificación valvular | — | — | 5 | 30 |
| Consumo de drogas intravenosas | — | — | 15 | 10 |
| Otras | — | — | 10 | 10 |
| Ninguna | 70 | 5 | 25 | 30 |
| **Microorganismos**[a] | | | | |
| *Staphylococcus aureus* | 45 | 25 | 35 | 30 |
| Estafilococos coagulasa negativo | 10 | 5 | 5 | 10 |
| Estreptococos | 15 | 45 | 45 | 35 |
| Enterococos | — | 5 | 5 | 15 |
| Bacterias gramnegativas | 10 | 5 | 5 | 5 |
| Hongos | 10 | Raro | Raro | Raro |
| Cultivo negativo | 5 | 10 | 5 | 5 |

[a]El 5% de las infecciones en el recién nacido son polimicrobianas.

### Esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva)

La lesión cardíaca es la segunda causa de muerte en los pacientes con esclerodermia después de la enfermedad renal. El miocardio muestra esclerosis de la íntima de las arterias de pequeño calibre, lo cual conduce a pequeños infartos y fibrosis en parche. Como resultado, es frecuente la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. De hecho, en la electrocardiografía, se observa ectopia ventricular en dos terceras partes de los pacientes con esclerodermia, y arritmias graves en una cuarta parte. También se puede observar corazón pulmonar secundario a fibrosis intersticial pulmonar y cardiopatía hipertensiva (provocada por la insuficiencia renal).

### Poliarteritis nudosa

El corazón está afectado en hasta el 75% de los casos de poliarteritis nudosa. Las lesiones necrosantes en las ramas de la arteria coronaria dan lugar a un infarto de miocardio, arritmias y bloqueo cardíaco. Son frecuentes la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia secundaria a hipertensión renal-vascular.

## La endocarditis bacteriana es la infección de las válvulas cardíacas

Los hongos, la clamidia y las rickettsias también pueden producir endocarditis infecciosa, pero son causas poco comunes. Antes de la era de los antibióticos, la endocarditis bacteriana era una enfermedad intratable y casi siempre mortal. La infección era clasificada de acuerdo a su evolución clínica como endocarditis aguda o subaguda. La **endocarditis bacteriana aguda** se describía como una infección de las válvulas cardíacas normales por microorganismos purulentos altamente virulentos, sobre todo *Staphylococcus aureus* y *S. pyogenes.* Las válvulas afectadas eran rápidamente destruidas y los pacientes solían morir al cabo de 6 semanas, debido a insuficiencia cardíaca aguda o sepsis generalizada.

La **endocarditis bacteriana subaguda** era una enfermedad menos fulminante producida por microorganismos menos virulentos (p. ej., *Streptococcus viridans* o *Staphylococcus epidermidis*) que infectaban una válvula cardíaca con anomalías estructurales, que se caracterizaba por haber desarrollado algún tipo de deformación por cardiopatía reumática. Estos pacientes solían sobrevivir hasta 6 meses o más, y las complicaciones infecciosas eran poco habituales.

***El tratamiento antimicrobiano ha modificado el patrón clínico de la endocarditis bacteriana y las presentaciones clásicas descritas en la actualidad son poco habituales.*** Hoy en día la enfermedad se clasifica de acuerdo a la localización anatómica y al microorganismo que la origina (tabla 17-6).

**EPIDEMIOLOGÍA:** la mayoría de los niños con endocarditis bacteriana tienen una lesión cardíaca subyacente. En el pasado, la cardiopatía reumática era la responsable de hasta una tercera parte de los casos. Sin embargo, conforme la incidencia de FR ha disminuido, menos del 10% de los casos de endocarditis bacteriana en los niños son atribuibles a esta enfermedad. ***La enfermedad predisponente más común para la endocarditis bacteriana en la infancia es en la actualidad la presencia de cardiopatías congénitas.***

La epidemiología de la endocarditis bacteriana también ha cambiado en los adultos. La cardiopatía reumática afectaba a tres cuartas partes de todos los casos, pero en la actualidad sólo lo hace en unos cuantos casos. La mayoría de los adultos con endocarditis bacteriana no tienen ninguna lesión cardíaca predisponente. ***Hoy en día el prolapso de la válvula mitral y las cardiopatías congénitas son la causa básica más frecuente de endocarditis bacteriana en los adultos.***

- En pacientes con **cardiopatía reumática** y endocarditis bacteriana sobreimpuesta, las válvulas mitrales están afectadas en más del 85%, y las aórticas, en un 50%. La lesión de una sola válvula es más frecuente en las mujeres (2:1), mientras que la relación hombres con respecto a mujeres en endocarditis aórtica aislada es de 4:1.
- Los **consumidores de drogas intravenosas** se inyectan microorganismos patógenos junto con dichas drogas, y la endocarditis bacteriana es una de las complicaciones más importantes. El 80% de estos pacientes no tienen ninguna lesión cardíaca predisponente y la válvula tricúspide se encuentra infectada hasta en la mitad de los casos. La fuente más común de bacterias en los consumidores de drogas intravenosas es la piel, siendo *S. aureus* el causante de más de la mitad de los casos.
- Las **válvulas protésicas** son zonas de infección en el 15% de todos los casos de endocarditis en adultos y el 4% de los pacientes con válvulas protésicas tienen esta complicación. Los estafilococos son nuevamente los responsables en más de la mitad de los casos y la mayoría de los restantes son causados por microorganismos aerobios gramnegativos, estreptococos, enterococos y hongos. Otras formas yatrógenas de endocarditis se originan por la colonización bacteriana de catéteres vasculares intravenosos.
- La **bacteriemia transitoria** de cualquier origen puede dar lugar a endocarditis infecciosa. Algunos ejemplos incluyen procedimientos odontológicos, colocación de sonda urinaria, procedimientos endoscópicos gastrointestinales y proce-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 656 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



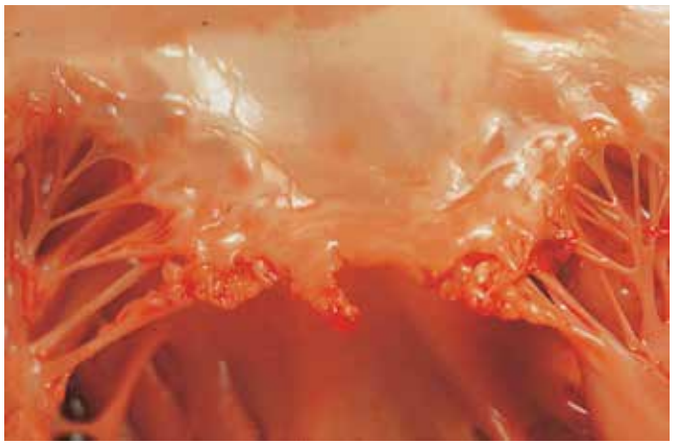


**FIGURA 17-34. Endocarditis bacteriana.** La válvula mitral muestra vegetaciones destructivas que han erosionado los bordes libres de las valvas.

dimientos obstétricos. Se recomienda la profilaxis antibiótica durante la realización de estas maniobras en los pacientes que tienen mayor riesgo de endocarditis bacteriana (p. ej., aquellos con antecedentes de FR o presencia de soplo cardíaco).

- Los **ancianos** también tienen mayor tendencia a desarrollar endocarditis. Diversos cambios degenerativos en las válvulas cardíacas, incluyendo estenosis aórtica por calcificación y del anillo mitral, predisponen al desarrollo de endocarditis.
- La **diabetes** y el **embarazo** también se relacionan con una mayor incidencia de endocarditis bacteriana.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:** los microorganismos virulentos, como *S. aureus*, pueden infectar al parecer cualquier válvula normal, pero el mecanismo por el cual la colonizan no está del todo comprendido. La patogenia de la infección de una válvula dañada por microorganismos menos agresivos puede relacionarse con: *1)* factores hemodinámicos; *2)* la formación de un trombo de plaquetas-fibrina inicialmente estéril, y *3)* las propiedades de adherencia de los propios microorganismos. Una característica clave es la alteración del flujo sanguíneo a través de la válvula dañada. Las lesiones se forman en la porción de flujo de entrada de las válvulas, donde se ejerce la mayor fuerza de presión pulsátil. El gradiente de presión formado a través del orificio de diámetro disminuido (sea por un defecto congénito o valvular) produce una turbulencia del flujo en la periferia y un chorro de alta velocidad en el centro, todo lo cual tiende a desgastar la cara endotelial de la válvula. Esto lleva al depósito localizado de plaquetas y fibrina, lo que origina pequeñas vegetaciones estériles que son lugares favorables para la colonización y el crecimiento bacterianos. Incluso la adhesión plaquetaria es favorecida por la presencia de pequeños desgarros que se producen en la cara libre de las valvas. El endotelio circundante es activado por la presencia de trombos de plaquetas-fibrina y la sobreexpresión de moléculas de adhesión (molécula de adhesión celular vascular 1 [VCAM-1], molécula de adhesión intracelular 1 [ICAM-1] y selectina E), con la respectiva atracción de células inflamatorias. Los microorganismos que llegan a la circulación como resultado de, por ejemplo, un procedimiento odontológico, pueden depositarse dentro de las vegetaciones. En este medio ambiente protegido, el recuento de colonias puede alcanzar hasta $10^{10}$ microorganismos por gramo de tejido. Las metaloproteinasas de la matriz producidas por las bacterias comienzan a destruir las válvulas, propiciando la formación de vegetaciones adyacentes.

Los factores que favorecen la adherencia bacteriana a las vegetaciones estériles parecen ser primordiales en la patogenia de la endocarditis. La fibronectina asociada a células y la que está en circulación se unen a las moléculas de superficie de las bacterias y facilitan la adhesión de fibrina, colágeno y las células. Algunos microorganismos producen polisacáridos extracelulares, los cuales también funcionan como factores de adherencia.

**PATOLOGÍA:** la endocarditis bacteriana afecta con mayor frecuencia a las válvulas cardíacas del lado izquierdo (válvula mitral o aórtica, o ambas). Las lesiones congénitas cardíacas más habituales que provocan endocarditis bacteriana son el CAP, la tetralogía de Fallot, la CIV y la válvula aórtica bicuspídea, la cual se identifica cada vez con mayor frecuencia como un factor de riesgo, especialmente en hombres mayores de 60 años. ***Como regla general, las vegetaciones de la endocarditis bacteriana se forman en la cara auricular de las válvulas auriculoventriculares y en la cara ventricular de las valvas semilunares, con frecuencia en los puntos en donde se cierran las valvas o cúspides (es decir, las superficies expuestas al flujo de entrada)*** (fig. 17-34). Las vegetaciones están formadas por plaquetas, fibrina, restos celulares y cúmulos de microorganismos. El tejido valvular subyacente se ve edematoso e inflamado, y en algunos casos el daño puede ser tan importante que origine perforación de las valvas, lo que ocasiona insuficiencia. Las lesiones varían en tamaño desde pequeños depósitos superficiales hasta vegetaciones voluminosas y exuberantes. El proceso infeccioso puede diseminarse localmente afectando al anillo valvular o al endocardio parietal adyacente y las cuerdas tendinosas.

Los **émbolos infectados** pueden atravesar múltiples áreas del organismo, provocando infartos o abscesos en muchos órganos, entre los que se incluyen el cerebro, los riñones, el intestino y el bazo.

Una posible complicación de la endocarditis infecciosa es la **glomerulonefritis segmentaria focal** (v. cap. 22). Esta es resultado del depósito de complejos inmunitarios en los glomérulos, lo que produce un aspecto hemorrágico en parches de los riñones referido como «riñones con picaduras de pulga».

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchos pacientes muestran síntomas tempranos de endocarditis bacteriana después de una semana del episodio de bacteriemia, y casi todo el espectro es sintomático al cabo de 2 semanas. La enfermedad comienza con síntomas inespecíficos como fiebre de baja intensidad, fatiga, anorexia y pérdida de peso. En prácticamente todos los casos, se desarrolla soplo cardíaco, y con frecuencia, cambia durante la evolución de la enfermedad. En casos de más de 6 semanas de duración, son frecuentes la

**FIGURA 17-35. Endocarditis marántica.** Vegetaciones estériles formadas por plaquetas y fibrina presentes en una valvas de una válvula mitral estructuralmente sana.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 657 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



esplenomegalia, las petequias y los dedos en palillo de tambor. En una tercera parte de los casos, los émbolos sistémicos se pueden identificar en algún momento de la evolución. Una tercera parte de los casos de endocarditis bacteriana muestran alguna prueba de disfunción neurológica, provocada con frecuencia por embolización cerebral. Se observan también aneurismas micóticos de los vasos cerebrales, abscesos cerebrales y hemorragia intracerebral. Las embolias pulmonares caracterizan la endocarditis de la válvula tricúspide en drogadictos.

El tratamiento antibacteriano es efectivo para limitar la morbimortabilidad de la endocarditis bacteriana. La mayoría de los pacientes se curan después de una semana de iniciado el tratamiento. Sin embargo, el pronóstico depende hasta cierto punto del microorganismo etiológico y de la etapa de la infección en la cual se inicia el tratamiento. ***Una tercera parte de los casos de endocarditis por* S. aureus *siguen siendo mortales.*** El reemplazo quirúrgico de la válvula dañada por la endocarditis es un procedimiento arriesgado e implica un alto riesgo de mortalidad quirúrgica a menos que la infección esté totalmente controlada. ***La complicación más común y grave de la endocarditis bacteriana es la insuficiencia cardíaca congestiva, por lo general secundaria a destrucción de la válvula.*** El absceso en el miocardio y el infarto secundario a émbolo de la arteria coronaria contribuyen en ocasiones a la insuficiencia cardíaca.

## La endocarditis trombótica no bacteriana es una complicación de enfermedades consuntivas

***La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB), también conocida como endocarditis marántica, alude a la presencia de vegetaciones estériles en las válvulas cardíacas en apariencia normales, casi siempre en asociación con cáncer o alguna otra enfermedad consuntiva.*** La ETNB afecta las válvulas mitral (fig. 17-35) y aórtica con igual frecuencia. El aspecto macroscópico es similar al de la endocarditis infecciosa, pero no hay destrucción de la válvula afectada, y en el estudio microscópico no se observan ni inflamación ni microorganismos.

La causa de la ETNB no está bien establecida. Es habitual su presencia junto a enfermedades paraneoplásicas, por lo general adenocarcinomas complicados (en especial de páncreas y pulmón) y enfermedades sanguíneas. La ETNB también puede presentarse en pacientes con coagulación intravascular diseminada o acompañando a diversas enfermedades no neoplásicas debilitantes, conocidas bajo el término común de «endocarditis marántica». Se ha atribuido al aumento de la coagulabilidad sanguínea o a depósitos de complejos inmunitarios. En ausencia de bacterias, las vegetaciones se mantienen en un pequeño volumen y no hay destrucción valvular. El principal riesgo asociado a la ETNB es la producción de trombos que llegan a diferentes órganos, que se manifiesta desde el punto de vista clínico como infartos, pero esto es poco habitual y la ETNB por lo general es identificada de manera accidental en la autopsia.

**FIGURA 17-36. Estenosis aórtica calcificante en una válvula aórtica tricúspide de un anciano.** Las valvas presentan importante calcificación, pero no hay fusión de comisuras (compárese con la fig. 17-32).

**FIGURA 17-37. Estenosis aórtica calcificante en una válvula aórtica bicúspide congénita.** Las dos valvas presentan intensa calcificación, pero no hay fusión de comisuras. Las sondas muestran las aperturas de los orificios coronarios.

## La estenosis aórtica calcificante es resultado de daño crónico valvular

***La estenosis aórtica calcificante se caracteriza por el estrechamiento del orificio valvular aórtico por depósito de calcio en las cúspides de las valvas y el anillo valvular.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** la estenosis aórtica por calcificación tiene cuatro causas principales.

- La **valvulopatía aórtica reumática** se caracteriza por engrosamiento fibroso difuso y cicatrización de las cúspides, fusión de comisuras y depósito de calcio, todo lo cual reduce el tamaño del orificio valvular y limita la movilidad de la válvula (fig. 17-32). La estenosis aórtica reumática casi nunca se presenta de manera aislada; casi siempre hay pruebas de enfermedad valvular mitral acompañante. Ahora que la FR aguda se ha vuelto rara en EE.UU. y que la mayoría de los ancianos con valvulopatía reumática han sido sometidos a reemplazo valvular o han muerto, la estenosis aórtica calcificante suele deberse a otras causas.
- La **estenosis calcificante degenerativa (senil)** se presenta en ancianos como un proceso degenerativo que afecta a la válvula aórtica tricúspide. Las cúspides valvulares se tornan rígidas por la calcificación, pero la fusión de comisuras (fig. 17-36), una característica primordial de la valvulopatía aórtica reumática, está ausente. La válvula mitral suele ser normal en los pacientes con estenosis aórtica calcificante senil, aunque el anillo mitral puede presentar calcificación.
- La **estenosis aórtica bicuspídea congénita** se desarrolla conforme avanza la edad (fig. 17-37).
- La **estenosis aórtica calcificante** en válvulas cardíacas con malformación congénita y en condiciones normales está qui-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 658 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



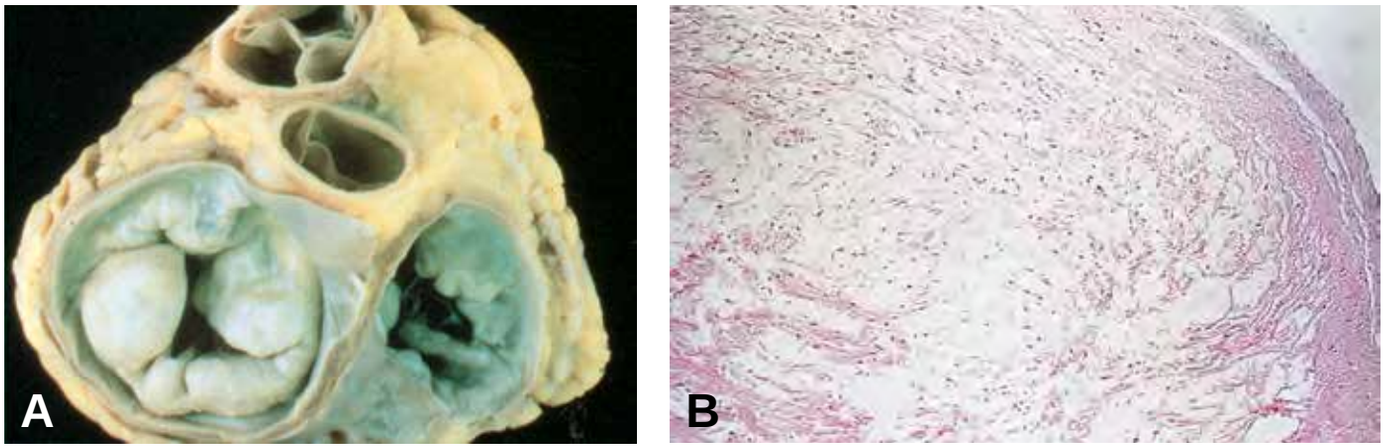



**FIGURA 17-38. Prolapso de la válvula mitral. A.** Vista de una válvula mitral *(izquierda)* de una aurícula izquierda en la cual se observan las valvas redundantes y deformadas, con elevación hacia la cavidad auricular izquierda. **B.** Corte microscópico de una de las valvas de la válvula mitral en la que se observa tejido conjuntivo mixomatoso en el centro de la valva.

zá relacionada con el efecto acumulado durante años, debido a un flujo sanguíneo turbulento alrededor de la válvula. Por ejemplo, aunque la válvula bicúspide no esté estenótica al nacer, su orificio puede tener forma elíptica en lugar de redonda, y el flujo a través de la misma se torna turbulento. El aumento de la rigidez de las cúspides puede producir alteraciones funcionales, sobre todo en los pacientes mayores de 60 años.

En cualquiera de las formas de estenosis aórtica calcificante, la calcificación produce nódulos limitados a la base y la mitad inferior de las cúspides y rara vez afecta a los bordes libres. Sin presencia de tejido cicatricial reumático, las comisuras no se fusionan, por lo que se pueden distinguir las tres cúspides.

La calcificación de la válvula aórtica no es un proceso pasivo en el que el tejido desvitalizado se va mineralizando, como parece implicar el término «calcificación distrófica». De hecho, la calcificación valvular es un proceso activo que implica la modulación de las células intersticiales valvulares, que adquieren un fenotipo osteoblástico y expresan nuevos genes que dan como resultado la mineralización mediada por células de la matriz extracelular. Muchos de los mecanismos y factores de riesgo asociados con la calcificación valvular son los mismos que aparecen en la ateroesclerosis. Las fuerzas mecánicas favorecen la acumulación de partículas de LDL y otros factores, cuyo resultado es la inflamación, activación y transformación de las células intersticiales valvulares, que dan lugar a la remodelación de la matriz extracelular y la secreción de proteínas osteógenas, como la proteína morfogénica ósea 2 y otras proteínas de la matriz no colagenosa. Sin embargo, a pesar de estas similitudes, estrategias preventivas de ateroesclerosis como el uso de estatinas no previenen la calcificación valvular.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la estenosis aórtica grave causa una importante hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. En algunos casos, el ventrículo presenta dilatación e insuficiencia. El reemplazo quirúrgico es un tratamiento muy efectivo (tasa de supervivencia a los 5 años del 85%), siempre y cuando se realice antes de que la disfunción ventricular sea irreversible. En estos casos, el ventrículo izquierdo hipertrófico regresa a su tamaño normal.

### La calcificación del anillo valvular mitral es por lo general asintomática

La calcificación del anillo valvular mitral se presenta con mayor frecuencia en los ancianos y, por lo general, no tiene importancia funcional, aunque en ocasiones produce un soplo. Sin embargo, cuando es suficientemente grave para interferir con la movilidad de la valva posterior mitral durante la sístole, aparece insuficiencia mitral. La calcificación del anillo valvular mitral en los ancianos difiere de la lesión de tipo reumático. En la primera no hay deformación de las valvas o es mínima, y la calcificación es más evidente en el anillo que en las valvas. Cerca del 40% de las mujeres mayores de 90 años presentan este tipo de lesión, mientras que la incidencia es de sólo el 15% en los hombres. La calcificación del anillo valvular mitral está agravada por la presencia de estenosis aórtica, hipertensión y diabetes.

El depósito de calcio transforma el anillo mitral haciéndolo rígido y lo convierte en una barra curva de más de 2 cm de diámetro, que puede ser visible en las radiografías. En primera instancia, se desarrolla una masa amorfa de material calcificado en el tejido conjuntivo del anillo valvular. Sin embargo, con el tiempo, esta calcificación se extiende hasta la base de las valvas y puede llegar al tabique ventricular.

### El prolapso de la válvula mitral es la indicación más común de reparación valvular o valvuloplastia

***El prolapso de la válvula mitral (PBM) supone una situación en la que las valvas de la válvula mitral aumentan de tamaño y se tornan redundantes. Las cuerdas tendinosas se adelgazan y alargan, de manera que las válvulas se elevan protruyendo dentro de la aurícula izquierda durante la sístole*** (fig. 17-38 A). También conocido como «síndrome de válvula mitral flácida», el PBM es la causa más frecuente de insuficiencia mitral que requiere reemplazo o reparación quirúrgica valvular. Hasta el 5% de la población adulta muestra pruebas ecocardiográficas de PBM, aunque la mayoría no presentan una insuficiencia suficientemente grave como para requerir intervención quirúrgica.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el PBM tiene un importante componente hereditario y en muchos casos parece ser transmitido como un rasgo autosómico dominante. Se han relacionado tres diferentes loci de los cromosomas 16, 11 y 13 con la enfermedad, pero no hay una mutación genética específica que se relacione con la misma. En las válvulas mitrales prolapsadas hay una notoria acumulación de tejido conjuntivo mixomatoso en el centro de la valva (fig. 17-38 B). Hay aumento de los proteoglucanos presentes en la válvula, y en la microscopía electrónica se observa fragmentación de las fibrillas de colágeno. Se piensa que estos cambios son reflejo de un defecto molecular en la matriz extracelular que



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 659 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



propicia que las valvas y las cuerdas tendinosas se encuentren ensanchadas y con mayor tensión en circunstancias de alta presión como las que tienen lugar durante el ciclo cardíaco. El PBM es por lo general un signo aislado, pero es particularmente prevalente en pacientes con síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos, osteogenia imperfecta y otras enfermedades del colágeno. La asociación entre enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo sugiere que la anormalidad del mismo está relacionada con la patogenia de la degeneración mixomatosa, pero a pesar de esto no se han podido identificar anormalidades en los genes que codifican la síntesis de las fibrillas de colágeno o los procesos de señalización de TGF-β. El *pectus excavatum*, la escoliosis y la pérdida de la cifosis de la columna dorsal son comunes en los pacientes con PBM, pero se desconoce si estas anormalidades óseas están ligadas genéticamente con la enfermedad.

El riesgo de muerte súbita en pacientes con PBM, quizá debido a taquiarritmias ventriculares, es el doble que en la población general. La reparación de la válvula mitral laxa insuficiente disminuye este riesgo. Los mecanismos no están del todo explicados, pero el riesgo parece depender principalmente del grado de insuficiencia mitral, tal vez en relación con la remodelación ventricular asociada a la sobrecarga de volumen.

**PATOLOGÍA:** las valvas de la válvula mitral se aprecian redundantes y con deformidad (fig. 17-38 A). En el corte tienen un aspecto gelatinoso y una textura resbaladiza, debido a la acumulación de ácidos mucopolisacáridos (proteoglucanos). El proceso degenerativo mixomatoso también afecta el anillo y las cuerdas tendinosas, aumentando el grado de prolapso e insuficiencia. El daño de las cuerdas puede ser suficientemente grave como para favorecer su rotura. La rotura de múltiples cuerdas puede provocar fallo de la válvula mitral que se torna completamente incompetente. Aunque la válvula mitral suele ser la única afectada, la degeneración mixomatosa también puede presentarse en otras válvulas, especialmente en pacientes con síndrome de Marfan, el 90% de los cuales tiene alguna evidencia clínica de PBM.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con PBM son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas del PBM se basan en la identificación de los signos clásicos de la auscultación como son chasquido a la mitad o el final de la sístole, causado por el cierre de las valvas redundantes al protruir dentro de la aurícula izquierda. El soplo sistólico tardío está presente si la insuficiencia mitral es notoria. En algunos casos, se presenta endocarditis, tanto infecciosa como no bacteriana, como una complicación grave, así como trombos cerebrales. En el 15% de los casos se presenta una importante insuficiencia mitral después de 10-15 años de la aparición de la enfermedad, tras los cuales está indicada la reparación o valvuloplastia.

### La disfunción de los músculos papilares puede producir insuficiencia mitral

La disfunción de los músculos papilares del ventrículo izquierdo se debe con gran frecuencia a una isquemia. Los músculos papilares son especialmente vulnerables a la lesión isquémica debido a que son irrigados por las ramas terminales de las arterias coronarias intramiocárdicas. Es decir, que cualquier reducción en el riego sanguíneo coronario puede interferir preferentemente con la función de los músculos papilares. Períodos breves de isquemia (p. ej., durante episodios de angina de pecho) pueden provocar una disfunción transitoria de los músculos papilares (aturdimiento) e insuficiencia mitral temporal. Por el contrario, el infarto de miocardio y la posterior cicatrización de los músculos papilares pueden provocar insuficiencia mitral permanente. De hecho, un tercio de los pacientes que son evaluados para cirugía de derivación de arterias coronarias muestra alguna evidencia de «insuficiencia mitral de origen isquémico». La disfunción de los músculos papilares también se asocia a un infarto de miocardio previo, ya resuelto, en el que hay disminución de la contractilidad del miocardio situado en la base del músculo papilar que interfiere con su funcionamiento. En raras ocasiones, los pacientes pueden desarrollar de manera súbita una insuficiencia mitral que ponga en riesgo la vida después de la rotura de un músculo papilar con infarto agudo.

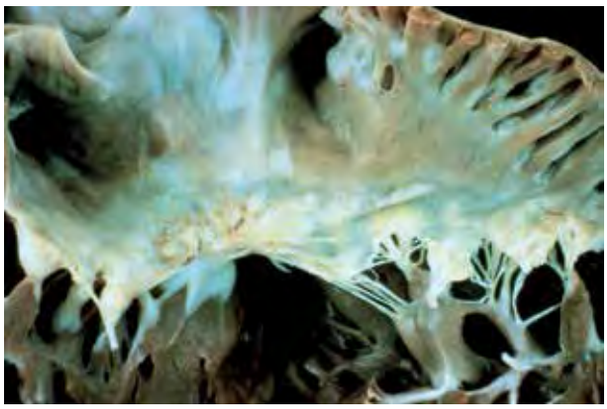


**FIGURA 17-39. Cardiopatía carcinoide.** Depósitos de blanco perlado presentes en las valvas de la válvula tricúspide y el endocardio adyacente. Aunque las valvas no se encuentran totalmente destruidas, se observan deformadas y «adosadas» al endocardio ventricular, lo cual por lo general provoca insuficiencia tricuspídea.

### La cardiopatía carcinoide afecta a las válvulas del lado derecho del corazón

***La cardiopatía carcinoide es una condición poco habitual que afecta únicamente al lado derecho del corazón, produciendo insuficiencia tricuspídea y estenosis pulmonar.*** Se origina en pacientes con tumores carcinoides, por lo general del intestino delgado, que tienen metástasis al hígado.

**FISIOPATOLOGÍA:** la patogenia de la cardiopatía carcinoide no se conoce del todo, pero se piensa que las lesiones valvulares y endocárdicas están causadas por altas concentraciones de serotonina u otras aminas vasoactivas y péptidos producidos por el tumor en el hígado. Debido a que estas sustancias son metabolizadas en el pulmón, la cardiopatía carcinoide afecta al lado derecho del corazón casi exclusivamente. Hay informes que señalan la afectación del lado izquierdo en pacientes con comunicación interauricular o interventricular.

Durante la década de 1990, aparecieron casos de enfermedad valvular mitral y aórtica en pacientes que estaban recibiendo medicamentos supresores del apetito, como la fenfluramina-fentermina. Las características macro y microscópicas de las lesiones valvulares tenían una gran similitud con las encontradas en la cardiopatía carcinoide, excepto que se desarrollaban en las válvulas del lado izquierdo del corazón. Desde entonces, otros medicamentos anorexígenos y medicamentos alcaloides derivados de la ergotamina, como la metisergida y la ergotamina, utilizados para tratar la cefalea asociada a la migraña también se han relacionado con este tipo de lesión valvular. Dado que estos fármacos interfieren con el metabolismo y la transmisión de señales mediadas por serotonina, se piensa que la valvulopatía causada por fármacos y la de origen carcinoide tienen una patogenia similar.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 660 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



**PATOLOGÍA:** las lesiones cardíacas son depósitos en forma de placas formadas por tejido fibroso de color grisáceo perlado de gran densidad situado en la válvula tricúspide (fig. 17-39) y la pulmonar, así como en la superficie endocárdica del ventrículo derecho. Los parches se ven «adosados» a las valvas, sin asociación con inflamación o daño aparente de las estructuras valvulares subyacentes. Sin embargo, las valvas se deforman y su área de superficie está disminuida. Como resultado, las valvas tricúspides pueden encontrarse adosadas al endocardio parietal del ventrículo derecho adyacente, lo que da como resultado insuficiencia o estenosis tricuspídea. El encogimiento de la válvula pulmonar y su anillo produce estenosis pulmonar.

## MIOCARDITIS

***La miocarditis es la inflamación del miocardio asociada a necrosis y degeneración de los miocitos.*** Esta definición descarta específicamente la cardiopatía isquémica. La verdadera incidencia de miocarditis es difícil de establecer debido a que en muchos casos es asintomática. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más común en niños de 1-10 años de edad. Es una de las pocas enfermedades cardíacas que puede causar insuficiencia cardíaca aguda en niños adolescentes o adultos jóvenes previamente sanos. La miocarditis puede provocar arritmias e incluso muerte cardíaca súbita.

### En la mayoría de los casos de miocarditis viral no es posible identificar el agente causal

En general, se atribuye a un origen viral, aunque las pruebas suelen ser circunstanciales a menos que se realicen pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que permitan identificar el genoma viral en biopsias de corazón. Las causas virales más comunes de miocarditis se clasifican en el tabla 17-7.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia de la miocarditis viral incluye la citotoxicidad viral directa y la reacción inmunitaria mediada por células frente a los miocitos infectados. En modelos animales, la inoculación de un virus cardiótropo es seguida de un breve período de replicación

**TABLA 17-7**
**CAUSAS DE MIOCARDITIS**

| |
|---|
| **Idiopáticas** |
| **Infecciosas** |
| • Viral: virus Coxsackie, adenovirus, ecovirus, virus de la gripe, virus de la inmunodeficiencia humana y muchos otros |
| • Rickettsia: tifus, rickettsiosis exantemática del Nuevo Mundo |
| • Bacteriana: difteria, estafilocócica, estreptocócica, meningocócica, infección por *Borrelia* (enfermedad de Lyme) y leptospirosis |
| • Hongos y parásitos protozoos: enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, aspergilosis, criptocócicas e infección por cándida |
| • Parásitos metazoarios: *Echinococcus, Trichina* |
| **No infecciosas** |
| • Enfermedades por hipersensibilidad y causa inmunitaria: fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, reacción medicamentosa (p. ej., por penicilina o sulfonamidas) y artritis reumatoide |
| • Radiación |
| • Varias: sarcoidosis, uremia |

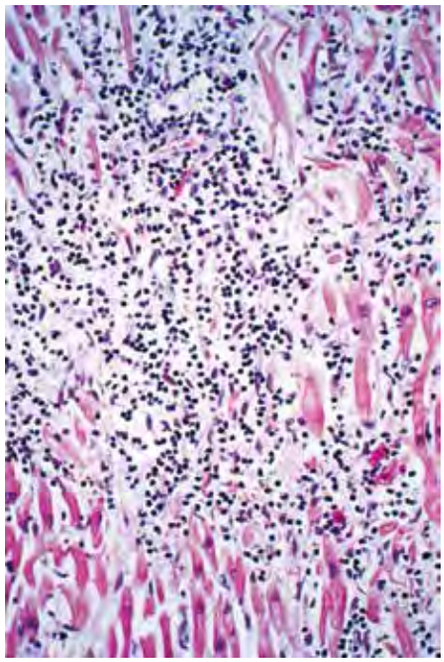


**FIGURA 17-40. Miocarditis viral.** Las fibras del miocardio se aprecian destruidas por un importante infiltrado intersticial constituido por linfocitos y macrófagos.

viral dentro del miocardio. Sólo se observan pequeños focos aislados de necrosis aguda de miocitos con poca o ninguna infiltración de células inflamatorias y evidencias mínimas de efecto funcional. Durante los días posteriores, se observa el desarrollo de un importante infiltrado de células mononucleares, principalmente linfocitos T y macrófagos dentro del miocardio. En este punto, la inflamación alcanza su máximo, desarrollándose signos de insuficiencia cardíaca, aunque los cultivos virales en sangre y miocardio son negativos. Este hallazgo es coincidente con la observación de que los pacientes con miocarditis sintomática por lo general presentan cultivos virales negativos, aunque la determinación de secuencias de ácidos nucleicos virales puede ser detectable mediante PCR.

Los dos virus más comunes que infectan el corazón, virus Coxsackie y adenovirus, entran a los miocitos después de unirse al mismo receptor de superficie celular, el receptor Coxsackie-adenovirus. La supresión de esta molécula en los ratones evita la infección viral. El receptor Coxsackie-adenovirus pertenece a la familia de moléculas de adhesión intercelular. Es especialmente abundante en niños, lo cual puede explicar por qué la miocarditis viral es más común en este grupo de edad. Una vez dentro del miocito, los virus Coxsackie producen proteasas, como la proteasa 2A, que tiene un papel en la replicación viral. Estas proteasas pueden impedir el funcionamiento de los miocitos, y también dividen las proteínas de los miocitos, como la distrofina, que está involucrada en la liberación del virus por los miocitos (la carga viral intracelular aumenta en ausencia de distrofina).

Los miocitos cardíacos contienen potentes mecanismos de defensa antivirales mediados por la cinasa de Janus (JAK) y transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) activados por el interferón α/β, el interferón γ y la interleucina 6 (IL-6). Sin embargo, estas acciones pueden ser inhibidas por supresores de las señales de citocina, proteínas que limitan el potencial dañino de las señales de citocinas en los miocitos cardíacos. La concentración de supresores de las señales de citocina afecta de manera importante a la susceptibilidad de la infección por virus Coxsackie. Así, la alta variabilidad de las manifestaciones clínicas y patológicas de la miocarditis viral



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 661 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



depende de la dinámica de interrelación entre estos mecanismos que determinan la entrada del virus, su replicación y liberación, y los mecanismos inmunitarios (innatos y mediados por linfocitos T) del huésped.

**PATOLOGÍA:** los corazones de los pacientes con miocarditis que presentan insuficiencia cardíaca durante la fase inflamatoria activa muestran dilatación biventricular e hipocinesia miocárdica generalizada. En la autopsia, estos órganos se ven flácidos y dilatados. Los cambios histológicos de la miocarditis viral varían con la gravedad clínica de la enfermedad, pero con pocas excepciones, las características microscópicas son inespecíficas e indistinguibles de la miocarditis tóxica. En la mayoría de los casos, se observa un infiltrado intersticial en parches o difuso, con predominio de células mononucleares, principalmente linfocitos T y macrófagos (fig. 17-40). También pueden estar presentes células gigantes multinucleadas. Con frecuencia hay células inflamatorias rodeando a los miocitos individuales y se aprecia necrosis focal de estos. Durante la fase de resolución, hay proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno intersticial. En la miocarditis viral, no es habitual observar neutrófilos. Sin embargo, si la necrosis es importante, el aspecto histológico se parece al de un infarto: hay un infiltrado neutrófilo seguido por un proceso de organización y reparación. Casi todos los virus que causan miocarditis provocan asimismo pericarditis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchas personas que desarrollan miocarditis viral son asintomáticas. Cuando se presentan síntomas, suelen comenzar pocas semanas después de la infección. La mayoría de los pacientes se recupera de la miocarditis aguda, aunque algunos mueren por insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. La enfermedad puede ser particularmente grave en lactantes y mujeres embarazadas. A pesar de la resolución del proceso inflamatorio activo durante la miocarditis viral, una ligera alteración funcional puede persistir durante años y evolucionar hasta cardiomiopatía evidente. No hay un tratamiento específico para la miocarditis viral, y el tratamiento paliativo es la regla. Los tratamientos antivirales e inmunomoduladores no han demostrado su utilidad.

***MIOCARDITIS EN EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA:*** una proporción significativa de pacientes sintomáticos con SIDA tienen alguna evidencia clínica o patológica de enfermedad cardíaca (derrame pericárdico, miocarditis, endocarditis o cardiomiopatía). Está demostrada una incidencia elevada de miocarditis viral secundaria a virus cardiótropos, como el virus Coxsackie y el adenovirus. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) parece tener un papel menor en la infección de los miocitos cardíacos.

### Agentes transmisibles diferentes a los virus pueden causar miocarditis

Otros microorganismos que pueden llegar al torrente circulatorio pueden infectar al corazón. Entre estos se encuentran la brucelosis, la meningococemia y la psitacosis que con frecuencia producen miocarditis infecciosa. Algunas bacterias (p. ej., difteria) producen cardiotoxinas, que pueden producir miocarditis mortal. La causa más común de miocarditis en Sudamérica es el protozoo *Trypanosoma cruzi*, agente responsable de la enfermedad de Chagas (v. más adelante; v. cap. 9).

- La **infección bacteriana** del miocardio se caracteriza por focos múltiples de infiltrado celular inflamatorio mixto, con neutrófilos como su principal componente. Pueden presentarse microabscesos con la carga de trombos sépticos en la circulación coronaria, con frecuencia como consecuencia de endocarditis infecciosa.
- Las **enfermedades por rickettsia** normalmente causan vasculitis diseminada, la cual afecta a los pequeños vasos sanguíneos coronarios.
- La **infección por hongos** del miocardio es típica de pacientes inmunodeprimidos, aunque el corazón es relativamente resistente a las infecciones micóticas.
- La **toxoplasmosis** puede afectar al miocardio de pacientes inmunodeprimidos; los parásitos intracelulares proliferan dentro de los miocitos cardíacos y desencadenan una respuesta inflamatoria focalizada mixta, con predominio de neutrófilos y eosinófilos.
- La **enfermedad de Chagas** se relaciona con proliferación de los parásitos dentro de los miocitos cardíacos y con un infiltrado de células inflamatorias mixto compuesto principalmente por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

### La miocarditis granulomatosa puede ser causada por microorganismos o estar mediada por mecanismos inmunitarios

La inflamación granulomatosa del miocardio asociada a necrosis de los miocitos se presenta en diversas enfermedades. Los microorganismos relacionados con la miocarditis granulomatosa incluyen a las *Mycobacteriaceae* y algunos tipos de hongos. La lesión del miocardio mediada inmunitariamente también puede producir miocarditis granulomatosa. Algunos ejemplos incluyen la miocarditis reumática (fig. 17-29) y la sarcoidosis (fig. 17-46).

### La miocarditis por hipersensibilidad es secundaria a una reacción medicamentosa

**PATOLOGÍA:** en la miocarditis por hipersensibilidad, la inflamación consiste en un infiltrado intersticial y perivascular, que con frecuencia está limitado al miocardio y no afecta a otros órganos. El infiltrado inflamatorio en la miocarditis por hipersensibilidad se parece al de la miocarditis viral, pero en la primera hay numerosos eosinófilos, así como linfocitos y células plasmáticas. Otra característica típica es la ausencia casi total de necrosis de miocitos aun cuando el infiltrado sea muy intenso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la miocarditis por hipersensibilidad suele ser clínicamente silenciosa. El diagnóstico se hace con mayor frecuencia de manera accidental durante una autopsia. Sin embargo, puede producir dolor torácico y cambios electrocardiográficos similares a la isquemia aguda del miocardio. En ocasiones, puede provocar arritmias ventriculares mortales. Cuando la enfermedad produce síntomas, el tratamiento consiste en suspender el medicamento causante y administrar corticoesteroides o medicamentos inmunodepresores.

### La miocarditis de células gigantes suele ser mortal

La miocarditis de células gigantes es una enfermedad rara, muy agresiva, caracterizada por intensa inflamación, con grandes zonas de necrosis de miocitos y numerosas células gigantes multinucleadas originadas a partir de macrófagos. La causa es desconocida, pero en algunas ocasiones se produce en pacientes con LES, hipertiroidismo o timoma. Se piensa que tiene etiología autoinmunitaria, pero no hay pruebas convincentes aún para esta teoría.

La miocarditis de células gigantes es una enfermedad mortal de evolución rápida presente en adultos en la tercera a quinta década de vida, aunque también se presenta en adolescentes. Los pacientes mueren por insuficiencia cardíaca congestiva o paro cardíaco por arritmias. En la autopsia, el corazón se observa flácido y dilatado y puede contener trombos en la pared. En la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 662 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



observación microscópica, predominan las células gigantes, células linfoides y macrófagos en los bordes de las zonas serpiginosas o de transición de necrosis del miocardio. Aunque las células gigantes son numerosas, no hay formación de granulomas. El único tratamiento efectivo es el trasplante cardíaco, aunque la miocarditis de células gigantes recidiva en corazones trasplantados en una cuarta parte de los casos.

## ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL CORAZÓN

### El hipertiroidismo produce insuficiencia de gasto elevado

La hormona tiroidea tiene un efecto inótropo y cronótropo directo sobre el corazón: *1)* aumenta la actividad de la bomba de sodio del sarcolema; *2)* favorece la síntesis de la isoforma de miosina con actividad de ATPasa rápida y disminuye la producción de la isoforma lenta, y *3)* produce una expresión por sobrerregulación de los canales del calcio lentos en el sarcolema, con lo que facilita la contractilidad. Por tanto, el hipertiroidismo produce una importante taquicardia y aumento de la fuerza de contracción del corazón, lo que disminuye la resistencia periférica y aumenta el gasto cardíaco. Esto puede producir angina de pecho, insuficiencia cardíaca de gasto elevado y/o arritmias (más comúnmente, fibrilación auricular).

### La cardiopatía hipotiroidea disminuye el gasto cardíaco

Los pacientes con hipotiroidismo grave **(mixedema)** tienen una disminución del gasto cardíaco, menor frecuencia cardíaca y reducción de la contractilidad del miocardio, cambios que son opuestos a los observados en el hipertiroidismo. Puede haber derrame pericárdico secundario a aumento de la permeabilidad capilar y fuga de líquido y proteínas dentro de la cavidad pericárdica. La presión de pulso está disminuida por una mayor resistencia periférica y disminución del volumen sanguíneo.

El corazón de los pacientes con mixedema presenta flacidez y dilatación, mientras que las miofibrillas del miocardio se observan edematosas. Es común la degeneración basófila (mucinosa). También puede haber presencia de fibrosis intersticial. A pesar de estos cambios, el mixedema no produce insuficiencia cardíaca en ausencia de otros trastornos del órgano.

### La cardiopatía por deficiencia de tiamina (beriberi) es similar al hipertiroidismo

La cardiopatía por beriberi se presenta en pacientes con una dieta con ingesta inadecuada de vitamina $B_1$ (tiamina) durante al menos 3 meses (v. cap. 8). Se observa en algunas regiones de Asia en donde la dieta está constituida principalmente por

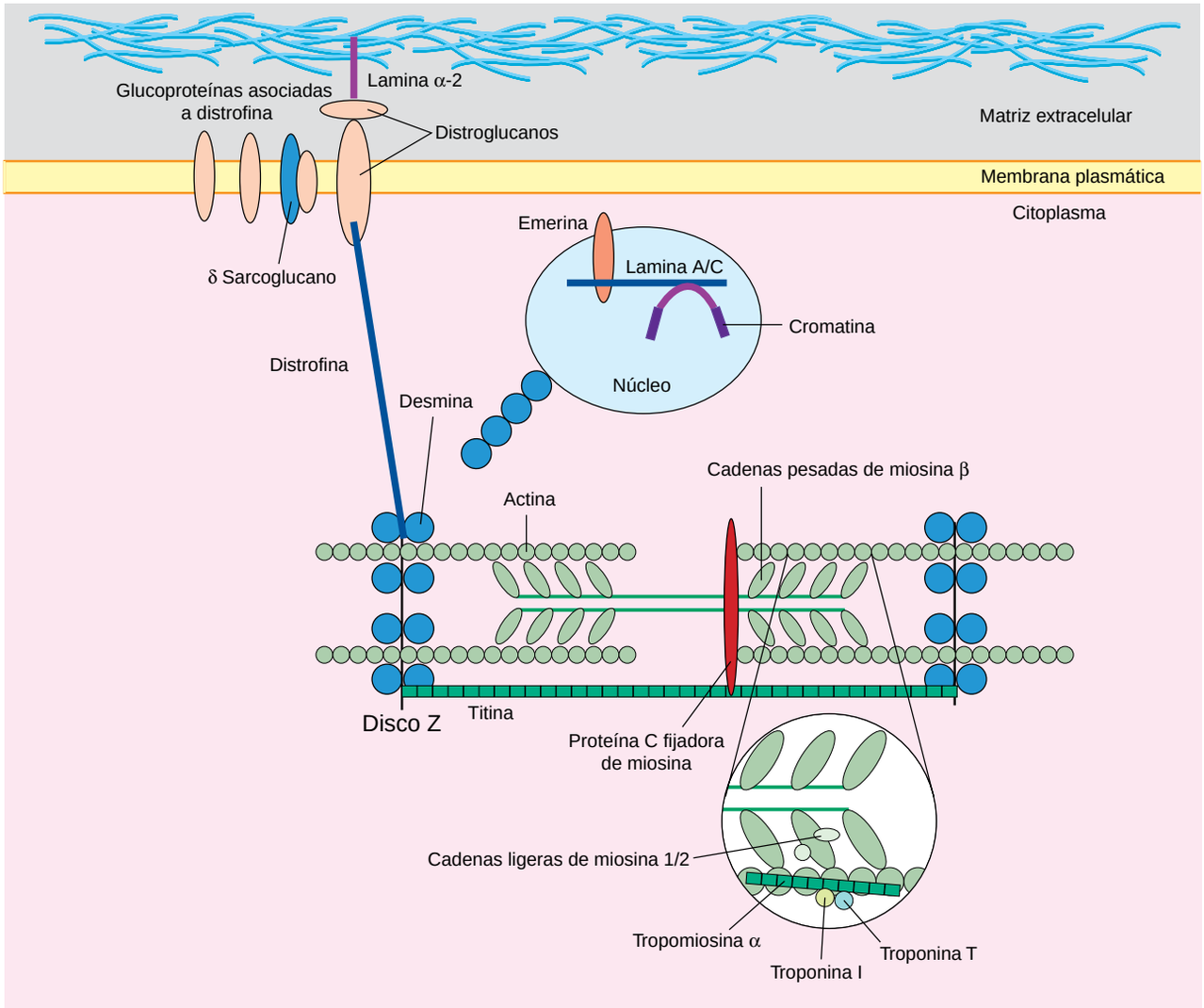



**FIGURA 17-41. Distribución subcelular e interacciones moleculares de las proteínas mutadas que participan en la patogenia de la cardiomiopatía dilatada e hipertrófica.** Las mutaciones específicas responsables de cada tipo se mencionan en las tablas 17-8 y 17-9.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 663 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



**TABLA 17-8**
**ANOMALÍAS GENÉTICAS ASOCIADAS CON LA CARDIOMIOPATÍA DILATADA (CMD)**

| Gen | Locus cromosómico | OMIM[a] | Producto genético | Frecuencia | Enfermedades relacionadas |
|---|---|---|---|---|---|
| **Autosónomico dominante** | | | | | |
| *TTN* | 2q31 | 188840 | Titina | 20-25 % | Cardiomiopatía hipertrófica (CMH) |
| *LMNA* | 1q21.2 | 150330 | Lamina A/C | 4-8 % | Lipodistrofia, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford, distrofia muscular de cadera |
| *MYH7* | 14q12 | 160760 | Cadena pesada de miosina β | 4-6 % | Miopatía distal de Laing, CMH |
| *TNNT2* | 1q32 | 191045 | Troponina cardíaca T | 3 % | CMH |
| *SCN5A* | 3p21 | 600163 | Canal del sodio | 2-3 % | Síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, fibrilación ventricular idiopática, síndrome de seno enfermo, enfermedad del sistema de conducción cardíaca |
| *MYH6* | 14q12 | 160710 | Cadena pesada de miosina α | ? 2-3 % | CMH, CIA con patrón de herencia dominante |
| *DES* | 2q35 | 125660 | Desmina | <1-1 % | Desminopatía, cardiomiopatía arritmógena |
| *VCL* | 10q22.1–23 | 193065 | Metavinculina | <1-1 % | CMH |
| *LDB3* | 10q22.2–23.3 | 605906 | Dominio de unión LIM 3 | <1-1 % | CMH |
| *TCAP* | 17q12 | 604488 | Titina-cap o teletonina | <1-1 % | Distrofia muscular de cadera, CMH |
| *PSEN1/PSEN2* | 14q24.3/1q31–q42 | 104311/600759 | Presenilina 1/2 | <1-1 % | Enfermedad de Alzheimer |
| *ACTC* | 15q14 | 102540 | Actina cardíaca | <1 % | CMH |
| *TPM1* | 15q22.1 | 191010 | Tropomiosina α-1 | <1 % | CMH |
| *SGCD* | 5q33–34 | 601411 | δ-Sarcoglucano | <1 % | Sarcoglucanopatía delta |
| *CSRP3* | 11p15.1 | 600824 | Proteína muscular LIM | <1 % | CMH |
| *ACTN2* | 1q42–q43 | 102573 | α-Actinina 2 | <1 % | CMH |
| *ABCC9* | 12p12.1 | 601439 | SUR2A | <1 % | NA |
| *TNNC1* | 3p21.3–p14.3 | 191040 | Troponina cardíaca C | <1 % | NA |
| **NDF ligada al X** | | | | | |
| *DMD* | Xp21.2 | 300377 | Distrofina | ? | Distrofinopatías (distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker) |
| *TAZ/G4.5* | Xq28 | 300394 | Tafazina | ? | Síndrome de Barth, fibroelastosis endocárdica, variante familiar de ausencia aislada de compactación del miocardio del ventrículo izquierdo |
| **Autosómico recesivo** | | | | | |
| *TNNI3* | 19q13.4 | 191044 | Troponina cardíaca 1 | <1 % | CMH, cardiomiopatía restrictiva |

[a] OMIM alude a la base de datos de Herencia Mendeliana en el Ser Humano en línea (Online Mendelian Inheritance in Man), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim, donde se puede encontrar información adicional de cada uno de los genes mencionados.

arroz sin cáscara. En EE.UU., la deficiencia de tiamina se presenta ocasionalmente en alcohólicos o indigentes. La cardiopatía por beriberi produce disminución de la resistencia vascular periférica y aumento del gasto cardíaco, una combinación similar a la producida por el hipertiroidismo. El resultado es una insuficiencia cardíaca de gasto elevado. Es interesante constatar que la insuficiencia cardíaca puede desarrollarse de manera tan súbita que los pacientes mueren después de 2 días de iniciados los síntomas. En la autopsia, el corazón se aprecia dilatado y sólo presenta cambios microscópicos inespecíficos.

## CARDIOMIOPATÍA

***La cardiomiopatía es una enfermedad importante del miocardio. En sentido estricto, descarta el daño causado por cualquier***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 664 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



***factor extrínseco.*** Habitualmente, las cardiomiopatías primarias se dividen en los siguientes grupos clinicopatológicos principales: **cardiomiopatía dilatada** (CMD), **cardiomiopatía hipertrófica** (CMH), **cardiomiopatía arritmógena del ventrículo derecho** (MCAVD) y **cardiomiopatía restrictiva** (CMR). La CMD es el tipo más común de cardiomiopatía y es la principal indicación de trasplante cardíaco. Se caracteriza por dilatación biventricular, disminución de la contractilidad y en ocasiones insuficiencia cardíaca congestiva. La CMD puede desarrollarse en respuesta a un gran número de factores que dañan directamente los miocitos cardíacos **(CMD secundaria),** o puede ser idiopática **(CMD primaria).**

## La cardiomiopatía dilatada idiopática se caracteriza por disminución de la contractilidad

**PATOGENIA MOLECULAR:** Hay numerosas causas que han sido implicadas en la CMD idiopática y en la mayoría de los casos quizá esté relacionada con una interrelación entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

Los **factores genéticos** son identificados en la actualidad como uno de los principales factores en la patogenia de la CMD. Entre los pacientes con CMD idiopática, al menos una tercera parte tienen antecedentes familiares. La proporción puede ser aún mayor debido a la penetrancia incompleta, que hace difícil identificar los casos tempranos o latentes en otros miembros de la familia. La mayoría de los casos familiares parecen tener un patrón de herencia autosómico dominante, pero también se han descrito casos con un patrón autosómico recesivo, recesivo ligado al X y herencia mitocondrial (tabla 17-8).

Se han descrito mutaciones en más de 50 genes que promueven la CMD. Muchas ocurren en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto, como la lamina A/C, la desmina y la metavinculina. Otros se presentan en genes como el δ-sarcoglucano y la distrofina, los cuales están involucrados en el proceso de anclaje del citoesqueleto y del sarcolema a la matriz extracelular (tabla 17-8). ***Esto ha llevado a la hipótesis de que los defectos en la fuerza de transmisión llevan al desarrollo de dilatación y disminución de la contractilidad del corazón*** (fig. 17-41). Sin embargo, el 35-45% de las causas genéticas de CMD pueden estar relacionadas con mutaciones en genes que codifican proteínas sarcoméricas como la actina, la titina, la troponina T y las cadenas pesadas de miosina α o β. Las mutaciones (principalmente los truncamientos) en la proteína sarcomérica gigante titina, que tiene 35 000 aminoácidos, pueden representar por sí mismas hasta el 25% de las causas genéticas.

De forma interesante, algunas mutaciones en las proteínas sarcoméricas pueden producir fenotipos de CMD o CMH, tal vez en función de si producen un defecto en la generación (CMH) o la transmisión de la fuerza. Por ejemplo, las mutaciones de la actina asociadas con CMH han sido localizadas en una porción de la molécula cercana al sitio de unión de la miosina, la cual podría impedir la función sarcomérica. Por otro lado, las mutaciones asociadas a CMD en la actina se encuentran dentro de la región que se une al complejo distrofina-sarcoglucano (fig. 17-41). Aunque la hipótesis de la fuerza de transmisión es convincente, no alcanza a explicar otras mutaciones relacionadas con la CMD, como aquellas que afectan el canal del sodio cardíaco o la presenilina, ambos también implicados en otros tipos de enfermedad (tabla 17-8). Conforme la lista de factores genéticos se expande, también lo hace el rango de posibles mecanismos moleculares y las percepciones sobre la relación entre el genotipo y el fenotipo. Por ejemplo, las mutaciones en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto y los sarcómeros suelen producir fenotipos dominados por la disfunción contráctil y la insuficiencia cardíaca, mientras que las mutaciones en los genes de las proteínas desmosómicas, la lamina A/C y la proteína del canal de sodio cardíaco Nav 1,5 causan un panorama de CMD más arritmógena.

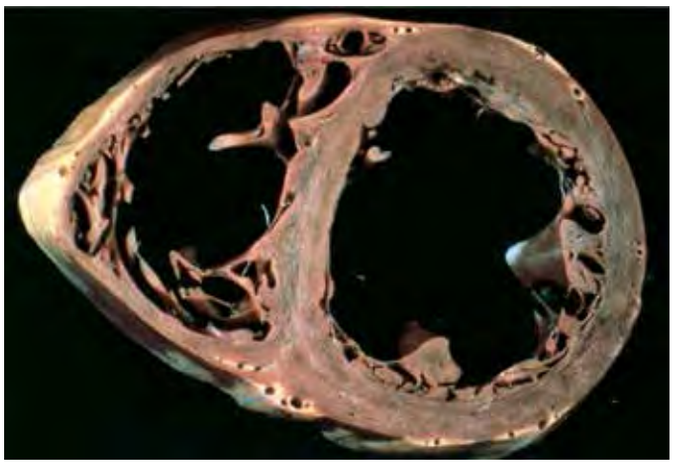


**FIGURA 17-42. Cardiomiopatía dilatada idiopática.** Corte transversal de un corazón dilatado en el que se observa importante dilatación de ambos ventrículos. Aunque la pared ventricular parece adelgazada, el aumento de la masa del corazón indica una considerable hipertrofia.

La **miocarditis viral** puede producir CMD, pero se desconoce cómo la desarrolla. Una vez que se han infectado los miocitos cardíacos, los virus pueden afectar al sistema ubiquitina/proteosoma del huésped y la maquinaria de autofagia para facilitar su replicación. La interacción entre los sistemas del virus y del huésped puede impedir la cinética de eliminación normal de las proteínas del huésped y favorecer el estrés oxidativo. Esto produce, de hecho, una anomalía en la regulación de las proteínas contráctiles y promueve la apoptosis y la muerte celular por autofagia con la aparición final de un fenotipo clínico de remodelación e insuficiencia del ventrículo. Incluso, la persistencia de los genomas virales en el corazón detectados mediante PCR está asociada con un impedimento progresivo de la función del ventrículo izquierdo, en tanto que la eliminación espontánea del virus se relaciona con una mejora de la funcionalidad.

Las **anomalías inmunitarias** que afectan tanto a la respuesta celular como a la humoral han sido identificadas tanto en la miocarditis como en la CMD idiopática. Se ha identificado autoanticuerpos contra diversos antígenos cardíacos, incluyendo diversos antígenos mitocondriales, la miosina cardíaca y los receptores adrenérgicos β. Sin embargo, como en muchos casos de enfermedades autoinmunitarias, aún no se ha demostrado el papel patógeno de los mecanismos inmunitarios: los autoanticuerpos circulantes pueden ser resultado del daño al miocardio, más que su causa.

**PATOLOGÍA:** las características histopatológicas de la CMD son por lo general inespecíficas y similares a otras enfermedades idiopáticas o secundarias a algún agente dañino conocido. En la autopsia, el corazón se encuentra invariablemente ensanchado, con evidente hipertrofia ventricular izquierda y derecha. El peso del corazón puede estar triplicado (>900 g). Por regla general, todas las cámaras cardíacas se encuentran dilatadas, aunque los ventrículos se encuentran más afectados que las aurículas (fig. 17-42). En la fase terminal, la dilatación del ventrículo izquierdo suele ser tan grave que la pared del ventrículo parece tener un grosor normal o incluso más delgado. El miocardio se ve flácido y pálido, y en ocasiones pueden ser evidentes pequeñas cicatrices subendocárdicas. El endocardio del ventrículo izquierdo, especialmente en el ápice, tiende a estar engrosado. Es frecuente la presencia de trombos adheridos a la pared en esta región.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 665 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



En la observación con microscopía, la CMD se caracteriza por la presencia de fibras miocárdicas hipertróficas y atróficas. Los miocitos cardíacos, en especial los que se encuentran en el subendocardio, muestran por lo general cambios degenerativos avanzados, caracterizados por pérdida de miofibrilla (miocitólisis), un efecto que da a las células un aspecto árido y vacuolado. La fibrosis intersticial y perivascular del miocardio es evidente, y también casi tan prominente como en las zonas subendocárdicas. Puede haber presencia dispersa de células inflamatorias crónicas, pero no son muy evidentes. En la microscopía electrónica se suele observar pérdida de sarcómeros y un aparente aumento de mitocondrias.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la evolución clínica de la CMD idiopática y la secundaria es equiparable. Ambas se inician de manera gradual con hipertrofia ventricular compensatoria y dilatación asintomática del ventrículo izquierdo. La intolerancia al ejercicio suele evolucionar de manera paulatina hasta provocar insuficiencia cardíaca congestiva evidente y el 75% de los pacientes muere al cabo de 5 años de iniciados los síntomas. La mitad de todas las muertes por CMD son súbitas y se atribuyen a arritmias ventriculares. Las anomalías en el tratamiento del $Ca^{2+}$ intracelular y ciertas corrientes de repolarización ($K^+$) son características comunes en todas las formas de insuficiencia cardíaca. Tienden a prolongar el intervalo QT y la posibilidad de arritmias desencadenadas por la actividad de estimulación. El tratamiento de apoyo es útil, pero en ocasiones puede ser necesario el trasplante cardíaco o la colocación de un dispositivo de apoyo ventricular.

### Hay más de un centenar de enfermedades que pueden producir las mismas manifestaciones clínicas que la cardiomiopatía dilatada secundaria

Por este motivo, la CMD secundaria es considerada más bien como la fase final común para los efectos de prácticamente cualquier agente tóxico, metabólico o infeccioso que dañe de manera directa a los miocitos cardíacos. En este contexto, el consumo excesivo de alcohol, la hipertensión, el embarazo y la miocarditis viral predisponen a CMD secundaria. La diabetes mellitus y el hábito tabáquico también están relacionados con el aumento en la incidencia de CMD.

### Cardiomiopatía tóxica

Numerosas sustancias químicas y fármacos producen daño al miocardio, pero en este apartado sólo se comentarán algunos de los más importantes.

***ETANOL:*** la cardiomiopatía alcohólica es la causa única identificable más común de CMD en EE.UU. y Europa. El consumo excesivo de etanol puede originar disfunción cardíaca progresiva y crónica, que puede ser mortal. El trastorno es más común en hombres, debido a que el alcoholismo es más frecuente en esta población. El paciente típico se encuentra entre los 30 y 55 años de edad con una historia de consumo intensivo de alcohol de como mínimo 10 años.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia de la cardiomiopatía alcohólica se desconoce. En animales de experimentación, la presencia de etanol tiene un efecto inótropo negativo (disminución de la fuerza de contracción) en el músculo cardíaco, impide el flujo de calcio, inhibe la síntesis de proteínas y produce estrés oxidativo. Más aún, los productos metabólicos derivados del etanol, como el acetaldehído y los ésteres etílicos de ácidos grasos, impiden la función de los miocitos cardíacos. Todos estos efectos son completamente reversibles una vez que se suspende el consumo de etanol. Dado que el desarrollo de la cardiomiopatía alcohólica humana requiere más de 10 años de consumo de alcohol y se relaciona con la dosis total consumida de la sustancia durante la vida, la característica de su reversibilidad es dudosa. En fecha reciente, se ha demostrado que el abuso en el consumo de alcohol aumenta la frecuencia de apoptosis de los miocitos cardíacos humanos, además de que se ha observado un efecto inhibitorio en ciertos tipos de células progenitoras. Hasta qué punto la cardiomiopatía alcohólica representa un desequilibrio entre la apoptosis y el reemplazo de los miocitos cardíacos, como se ha propuesto por la teoría del envejecimiento biológico (v. cap. 10), es todavía un tema que requiere mayor estudio.

***COBALTO:*** la toxicidad cardíaca del cobalto se describe en el capítulo 8.

***CATECOLAMINAS:*** en altas concentraciones, las catecolaminas pueden producir necrosis focal de los miocitos (necrosis de bandas de contracción). La miocarditis tóxica puede presentarse en pacientes con feocromocitoma o en quienes requieren altas dosis de medicamentos inótropos para mantener la presión arterial, así como en víctimas de accidentes que sufren traumatismo craneoencefálico masivo. Hay múltiples mecanismos que contribuyen a la lesión del miocardio, pero el más importante es el aumento de la entrada de calcio hacia los miocitos. La isquemia focal causada por la agregación de plaquetas y la constricción de capilares también puede contribuir. Se ha involucrado a la toxicidad por catecolaminas en la cardiomiopatía de Takotsubo, también conocida como cardiomiopatía apical abombada o cardiomiopatía inducida por estrés, que se caracteriza por el inicio abrupto de la disfunción ventricular izquierda transitoria con dilatación apical, a menudo causada por estrés emocional o físico grave.

***ANTRACICLINA:*** la doxorubicina y otros antracíclicos son potentes medicamentos quimioterápicos, cuya utilidad está limitada por su toxicidad cardíaca, que tiene un patrón acumulativo, dependiente de la dosis. El principal efecto clínico es la disminución de la contractilidad de los miocitos secundaria a degeneración irreversible y crónica de los miocitos cardíacos. Las características histopatológicas de esta enfermedad incluyen vacuolización y pérdida de miofibrillas. La necrosis de miocitos es rara, pero una vez que se produce degeneración grave, se desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva intratable y el pronóstico es sombrío.

**FISIOPATOLOGÍA:** la CMD se inicia en pacientes que reciben dosis acumulada de más de 500 $mg/m^2$ de doxorubicina, y el 35% de los que reciben más de 550 $mg/m^2$ desarrollan cardiomiopatía. El mecanismo por el cual las antraciclinas dañan el corazón parece estar relacionado principalmente con la formación de radicales de oxígeno a través del ciclo de oxidorreducción de los metabolitos de la aglicona y complejos antraciclina-hierro. Aunque el corazón es relativamente resistente a la lesión por radiación, las antraciclinas y la radiación actúan de manera sinérgica. Así, un paciente que ha recibido radioterapia del mediastino tiene riesgo de desarrollar toxicidad por antracíclicos con una menor dosis que otro que no ha recibido radioterapia. Como se detalla a continuación, la CMD por antraciclinas es solamente un ejemplo de las complicaciones cardiovasculares a largo plazo en pacientes que han sobrevivido a los tratamientos contra el cáncer.

***CICLOFOSFAMIDAS:*** este agente alquilante se utiliza con frecuencia a altas dosis antes de iniciar un trasplante de médula ósea. Aunque no produce el cuadro clásico de CMD, puede provocar pericarditis y ocasionalmente miocarditis hemorrágica masiva. Esta última se considera que es secundaria a lesión endotelial y trombocitopenia.

***COCAÍNA:*** el uso de cocaína está frecuentemente relacionando con dolor torácico y palpitaciones. La verdadera CMD

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 666 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



**TABLA 17-9**
**CAUSAS GENÉTICAS DE CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA**

| Gen | Locus | OMIM[a] | Producto genético | Frecuencia | Enfermedades relacionadas |
|---|---|---|---|---|---|
| **Autosómico dominante** | | | | | |
| *MYH7* | 14q12 | 160760 | Cadena pesada de miosina β | 45 % | Cardiomiopatía dilatada (CMD) |
| *MYBPC3* | 11p11.2 | 600958 | Proteína C fijadora de miosina | 35 % | CMD |
| *TNNT2* | 1q32 | 191045 | Troponina cardíaca T | 5 % | CMD |
| *TNNI3* | 19q13.4 | 191044 | Troponina cardíaca T | 5 % | CMD, cardiomiopatía restrictiva |
| *TPM1* | 15q22.1 | 191010 | Tropomiosina α-1 | ≈1-2 % | CMD |
| *MYL2* | 12q23–q24.3 | 160781 | Cadena ligera 2 de miosina cardíaca | ? | |
| *MYL3* | 3p | 160790 | Cadena ligera de miosina 3 | ≈1 % | |
| *ACTC* | 15q14 | 102540 | Actina cardíaca | ≈1 % | CMD |
| *TTN* | 2q31 | 188840 | Titina | Rara | CMD |
| *MYH6* | 14q12 | 160710 | Cadena pesada de miosina α | <1 % | CMD, CIA con patrón de herencia dominante |
| *TCAP* | 17q12 | 604488 | Titina-cap o teletonina | <1 % | CMD, distrofia muscular de cadera |
| *MYOZ2* | 4q26–q27 | 605602 | Miocenina 2 | <1 % | |
| *CSRP3* | 11p15.1 | 600824 | Proteína muscular LIM | Rara | CMD |
| *MYLK2* | 20q13.3 | 606566 | Cinasa de cadena ligera de miosina 2 | Rara | |
| *LDB3* | 10q22.2–q23.3 | 605906 | Dominio de unión LIM 3 | Rara | CMD |
| *VCL* | 10q22.1–q23 | 193065 | Metavinculina | Rara | CMD |
| *ACTN2* | 1q42-q43 | 102573 | α-actinina 2 | Rara | CMD |
| *PLN* | 6q22.1 | 172405 | Fosfolambán | Rara | CMD |
| *JPH2* | 20q12 | 605267 | Juntofilina 2 | Rara | |
| *CAV3* | 3p25 | 601253 | Caveolina 3 | Rara | Síndrome de QT largo, distrofia muscular de cadera |
| *CALR3* | 19p13.12 | 611414 | Calreticulina 3 | Rara | |

[a] OMIM se refiere a la base de datos de Herencia Mendeliana en el Ser Humano en línea (Online Mendelian Inheritance in Man), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim.

es una complicación poco habitual del uso de cocaína, pero hay datos de miocarditis, necrosis focal y engrosamiento de las arterias coronarias intramiocárdicas. La isquemia o infarto de miocardio asociados al consumo de cocaína se atribuyen a vasoconstricción coronaria debida al aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio. Es conocida la presencia de muerte súbita por taquiarritmias ventriculares espontáneas. Las arritmias inducidas por cocaína pueden deberse a vasoconstricción relacionada con la sustancia, actividad simpaticomimética, respuesta de hipersensibilidad y efecto tóxico directo.

### Cardiomiopatía del embarazo

Una forma particular de CMD es la que se desarrolla en el último trimestre del embarazo, o en los primeros 6 meses después del parto. Este trastorno es relativamente raro en EE.UU., pero en algunas regiones de África se observa hasta en el 1% de las mujeres embarazadas. El riesgo de cardiomiopatía del embarazo es mayor en mujeres de raza negra, multíparas y mayores de 30 años de edad. Algunas pacientes muestran células inflamatorias en las biopsias de corazón obtenidas durante la fase sintomática de la enfermedad, lo cual es compatible con la hipótesis de que la causa de la CMD en esta población es un trastorno inmunitario.

A diferencia de otras variedades de CMD, la mitad de las mujeres con cardiomiopatía del embarazo se recuperan espontáneamente hasta normalizar la función cardíaca. La otra mitad de los casos se mantiene con disfunción ventricular izquierda persistente o desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva evidente y muerte temprana. En las pacientes que sobreviven, los siguientes embarazos poseen un alto riesgo de aparición y de mortalidad materna.

**FISIOPATOLOGÍA:** se ha implicado la sobreproducción de prolactina en la cardiomiopatía del embarazo. En el embarazo normal, la prolactina aumenta el volumen sanguíneo, disminuye la presión arterial y la excreción de agua, sodio y potasio en el riñón. Las pacientes con cardiomiopatía posparto muestran aumento en la concentración sanguínea del fragmento proteolítico biológicamente activo de la prolactina. En estudios clínicos de pequeña magnitud con el uso de bromocriptina para inhibir la secreción de prolactina, se han obtenido resultados favorables.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 667 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



### La hipertrofia de la cardiomiopatía hipertrófica es desproporcionada en relación con la carga hemodinámica

La CMH se presenta sin ninguna razón fisiológica aparente, quizás esté determinada genéticamente en la mayoría de los casos y tiene un patrón autosómico dominante en la mitad de los pacientes. Muchas personas sin antecedentes familiares pueden presentar mutaciones espontáneas o una forma leve de la enfermedad que es difícil de detectar. La prevalencia de CMH en EE.UU. es de aproximadamente 1 por 500.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el cuadro clínico de la CMH está causado característicamente por mutaciones dominantes de los genes que codifican para la síntesis de las proteínas de los sarcómeros (tabla 17-9). En cerca del 80% de los casos de CMH en los que se puede identificar una base genética, las mutaciones se presentan en uno de dos genes: aquellos que codifican las cadenas pesadas de miosina β y la proteína C fijadora de miosina. Las mutaciones en los genes para la troponina cardíaca T, troponina cardíaca I y tropomiosina α-1 (integrantes del complejo de troponina) explican la mayoría del resto de los casos. Sin embargo, al igual que en la CMD, en la CMH hay una notoria heterogeneidad alélica de manera que casi todas las mutaciones se producen «de manera individual» o en frecuencias menores del 1%. De esta manera, cientos de mutaciones diferentes, la mayoría sin sentido, han sido identificadas. Además, las mutaciones en diversos genes para las proteínas no sarcoméricas rara vez han sido relacionadas con el fenotipo clínico de CMH. Como se mencionó antes con la CMD, diferentes mutaciones en el mismo gen pueden dar lugar a diversos fenotipos clínicos de CMD o de CMH.

El mecanismo que vincula las mutaciones con la expresión clínica y el fenotipo patológico de la CMH no está del todo esclarecido. En general, se piensa que la proteína mutada se incorpora dentro del sarcómero, donde actúa de una manera dominante-negativa que ocasiona la pérdida de la función sarcomérica. ***El mecanismo propuesto ha llevado a la hipótesis de que la CMH está relacionada con defectos en la generación de la fuerza debido a que altera la función sarcomérica.*** La hipertrofia se producía entonces como una respuesta compensatoria. Otras mutaciones, como las que afectan a las cadenas ligeras de miosina y los genes de tropomiosina α-1, quizá favorezcan la contractilidad y, por lo tanto, favorezcan la hipertrofia. Incluso otras (p. ej., mutaciones en el gen de la proteína C fijadora de miosina) pueden producir proteínas que no se incorporan dentro de los sarcómeros. Esto podría provocar hipertrofia, ya que la proteína funcional está ausente, en lugar de un efecto dominante-negativo.

Debido al riesgo de muerte súbita en la CMH, se han desarrollado varios intentos de utilizar la genética para ayudar a estratificar el riesgo. En términos generales, el resultado ha sido insatisfactorio, aunque se han podido establecer algunas correlaciones. Por ejemplo, algunas mutaciones en los genes de las cadenas pesadas de la miosina β y de la troponina T, se relacionan con mayor posibilidad de muerte súbita. En el caso de las mutaciones de las cadenas pesadas de miosina β, el riesgo de muerte súbita se correlaciona con la magnitud de la hipertrofia, mientras que las mutaciones de la troponina T, que también están relacionadas con muerte súbita, producen mínima o nula hipertrofia. La CMH en pacientes con mutaciones de la proteína C fijada a miosina es por lo habitual de evolución clínica benigna y se relacionan con hipertrofia lentamente progresiva que se establece en la fase tardía de la vida. Algunos casos (2-5%) tienen mutaciones en dos genes. Esto suele estar relacionado con un inicio temprano y un fenotipo clínico más grave.

**PATOLOGÍA:** el corazón en la CMH siempre se encuentra aumentado de volumen, pero el grado de hipertrofia es diferente en las diversas variantes genéti-

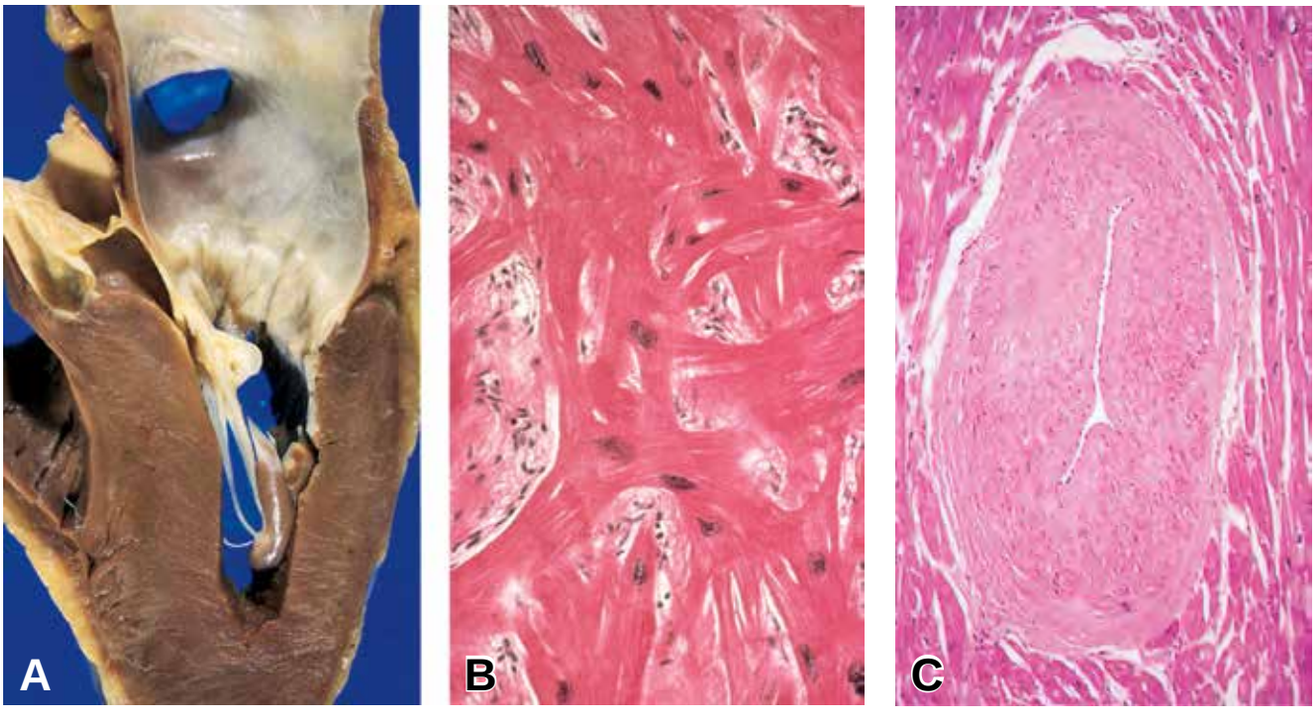



**FIGURA 17-43. Cardiomiopatía hipertrófica (CMH). A.** El corazón se ha abierto para mostrar la importante hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo. El tabique interventricular es más grueso que la pared libre del ventrículo izquierdo y afecta al trayecto de salida de la sangre que entra en contacto con el lado inferior de la valva de la válvula mitral anterior. La aurícula izquierda está notoriamente ensanchada. **B.** Corte del miocardio en el que se observa el desarreglo de las miofibrillas e hiperplasia de células intersticiales. **C.** Pequeño vaso coronario intraparietal en el que se observa engrosamiento e hipercelularidad de la capa media. Este tipo de remodelación de los vasos coronarios puede contribuir al desarrollo de síntomas semejantes a la angina en algunos pacientes con CMH.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 668 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



cas. La pared del ventrículo izquierdo se encuentra engrosada, pero la cavidad está disminuida y en algunas ocasiones tan reducida que apenas es una hendidura. Los músculos papilares y las estructuras trabeculares son prominentes y ocupan la luz. Más de la mitad de los casos muestran hipertrofia asimétrica del tabique interventricular, con un índice de relación entre el grosor del tabique y la pared libre del ventrículo izquierdo mayor de 1,5 (fig. 17-43 A). Hay algunas formas genéticas raras de CMH en las que sólo la parte apical del ventrículo izquierdo o los músculos papilares se encuentran selectivamente hipertrofiados. Con frecuencia, el tabique interventricular hipertrófico engrosado protruye dentro del ventrículo afectando al flujo de salida durante la sístole ventricular, lo que provoca obstrucción subvalvular del flujo de salida aórtico. En esta situación, es frecuente ver una placa parietal endocárdica en el trayecto de salida que corresponde al punto de contacto donde la valva anterior de la válvula mitral afecta a la cara septal de la pared por el trayecto del flujo de salida durante la sístole. Por lo general, ambas aurículas se encuentran dilatadas.

***La característica histológica más notable de la CMH es el* desarreglo de las miofibrillas,** que es más importante en el tabique interventricular. En lugar del patrón de miocitos distribuidos de manera paralela en los haces musculares, las miofibrillas se encuentran distribuidas de manera desordenada adoptando una posición oblicua y, en ocasiones, perpendicular respecto a los miocitos hipertróficos adyacentes (fig. 17-43 B). Mediante microscopía electrónica, las miofibrillas y miofilamentos dentro de los miocitos individuales se ven también desorganizados. Esta alteración estructural se observa asimismo con frecuencia en lactantes con cardiopatías congénitas y puede apreciarse en diversas circunstancias. Sin embargo, en la CMH son siempre muy notorias y no se encuentran tan dispersas como en otros casos. Habitualmente, hay hiperplasia de células intersticiales y las arterias coronarias intraparietales presentan engrosamiento y aumento de la celularidad (fig. 17-43 C).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchos pacientes con CMH presentan pocos o ningún síntoma y el diagnóstico se hace en general durante la revisión de algún familiar afectado. A pesar de la ausencia de síntomas, estas personas tienen riesgo de muerte súbita, particularmente durante la práctica de ejercicio intenso. De hecho, la CMH desapercibida es un hallazgo común en la autopsia de deportistas de competición jóvenes que mueren de manera súbita (fig. 17-47). La identificación clínica de la CMH puede presentarse a cualquier edad, por lo general en la tercera, cuarta o quinta décadas de vida, pero el trastorno se presenta también en ancianos (principalmente en pacientes con mutaciones de la proteína C unida a miosina). Algunos pacientes con CMH pueden quedar incapacitados por la sintomatología cardíaca, en la que la disnea, la angina de pecho y el síncope son los trastornos más comunes. La evolución clínica tiende a mantenerse estable durante muchos años, aunque en algunos casos la enfermedad puede evolucionar a insuficiencia cardíaca congestiva. En el 10 % de los pacientes se desarrolla CMD.

Pese al hecho de que las proteínas mutadas impiden la función contráctil de los sarcómeros, en la CMH tienden a ser hiperdinámicas. La fracción de eyección suele estar muy aumentada y casi todo el volumen sistólico es expulsado al inicio de la sístole. El aspecto más notorio de la disfunción presente en la CMH es la disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo (disfunción diastólica), que da como resultado un aumento de la presión diastólica final. En muchos de estos pacientes también aparece insuficiencia mitral, que conlleva dilatación auricular, común en la CMH (obsérvese el aumento de tamaño de la aurícula izquierda en la fig. 17-43). En una cuarta parte de los pacientes, la obstrucción funcional del flujo de salida del ventrículo izquierdo tiene lugar cerca del final de la sístole, lo cual

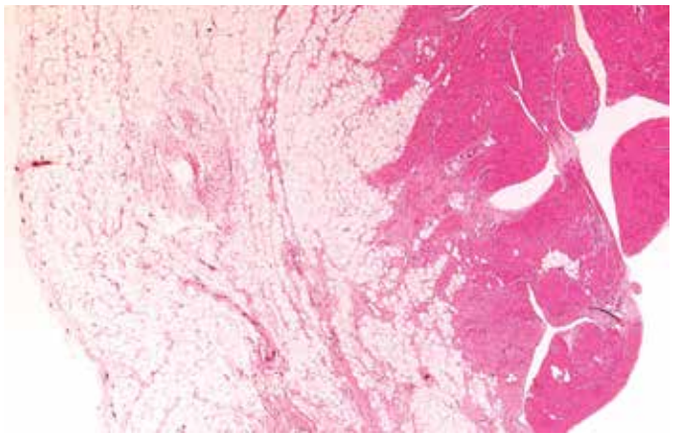


**FIGURA 17-44. Cardiomiopatía arritmógena del ventrículo derecho.** En este corte la pared libre del ventrículo derecho permite observar cómo gran parte del miocardio ha sido reemplazado por tejido adiposo maduro y fibrosis dejando solamente haces de músculo subendocárdico.

da como resultado un gradiente de presión entre el ápice y la región subvalvular del ventrículo izquierdo.

La CMH responde de manera paradójica a la intervención farmacológica. La insuficiencia cardíaca por otras causas se suele tratar con glucósidos cardíacos, que aumentan la contractilidad del miocardio, y diuréticos para disminuir el volumen intravascular. Estos medicamentos pueden agravar los síntomas de la CMH. Por eso en su lugar la CMH es tratada con bloqueadores adrenérgicos β y bloqueadores del canal del calcio, los cuales reducen la contractilidad, disminuyen la obstrucción del flujo de salida y pueden mejorar la relajación del ventrículo izquierdo durante la diástole. La extirpación quirúrgica de la porción del tabique hipertrofiado o la inyección de etanol dentro de la arteria septal para causar infarto localizado han sido estrategias exitosas para aliviar los síntomas de obstrucción, pero no parecen tener un impacto en el riesgo de muerte súbita.

### La cardiomiopatía arritmógena del ventrículo derecho es una enfermedad del desmosoma con alto riesgo de muerte súbita

La cardiomiopatía arritmógena (CA) es una forma sumamente arritmógena de enfermedad cardíaca humana. Aunque primero se describió como una enfermedad ventricular derecha (cardiomiopatía ventricular derecha arritmógena), ahora se reconoce que la CA incluye la forma biventricular y dominante izquierda, que puede ser diagnosticada erróneamente como cardiomiopatía dilatada o miocarditis. Afecta a cerca de 1 de cada 5 000 individuos. Es más común en países del Mediterráneo, donde es la causa principal de muerte súbita en personas jóvenes (menores de 35 años de edad).

**PATOGENIA MOLECULAR Y PATOLOGÍA:** la CA se relaciona con arritmias graves y muerte súbita, que puede ocurrir en una fase temprana de la enfermedad, antes de que se desarrolle remodelación estructural significativa y disfunción de la contractilidad. La forma clásica afecta típicamente a la pared libre del ventrículo derecho, aunque hay formas de predominio izquierdo y biventricular identificadas cada vez con más frecuencia. Las características patológicas son degeneración de los miocitos cardíacos y reemplazo por grasa y tejido fibroso (fig. 17-44), pero la magnitud de este cambio puede ser muy variable y en ocasiones no es notoria en pacientes que mueren en forma súbita.

La CA es una enfermedad familiar, por lo general con un patrón hereditario autosómico dominante. Su verdadera inci-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 669 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



dencia quizá está subestimada debido a su muy baja penetrancia, la evolución con la edad y la gran variedad fenotípica. El diagnóstico puede ser difícil de realizar y precisa el análisis de diversos criterios clínicos, los cuales, aunque son relativamente específicos, no son muy sensibles. Las mutaciones de los genes que codifican las proteínas en los desmosomas, orgánulos de adhesión célula-célula, pueden ser identificadas en casi la mitad de los individuos que cumplen los criterios. Entre estos se encuentran los genes para moléculas de adhesión de desmosomas como la desmogleína 2 y las proteínas desmosómicas intracelulares, incluyendo la placoglobina, desmoplaquina y placofilina 2, las cuales forman un complejo que liga las moléculas de adhesión a la desmina del citoesqueleto de los miocitos cardíacos. Las mutaciones en el gen de la placofilina 2 se observan con mayor frecuencia en la cardiomiopatía ventricular derecha arritmógena clásica, mientras que las mutaciones en los genes de la desmoplaquina a menudo se asocian con las formas biventricular o de predominio izquierdo de la CA. Los desmosomas son particularmente abundantes en el corazón y la piel, dos órganos que presentan gran exposición a las fuerzas de tracción mecánica, y las mutaciones de los genes desmosómicos por lo general dan lugar a enfermedades cutáneas o cardíacas dependiendo del patrón de expresión específico en los tejidos de las isoformas mutadas. Aún se desconoce el mecanismo mediante el cual las mutaciones de los desmosomas causan CA, pero existen cada vez más pruebas que apuntan hacia las alteraciones en las vías de señalización Wnt y a las respuestas anómalas a la estimulación mecánica del corazón durante el ejercicio.

## La cardiomiopatía restrictiva impide la función diastólica

***La cardiomiopatía restrictiva (CMR) es un grupo de enfermedades en las que las anomalías del miocardio o el endocardio limitan el llenado del corazón durante la diástole, mientras que la función contráctil se mantiene normal.*** Es menos frecuente que la cardiomiopatía en los países occidentales, aunque en algunos países en desarrollo (p. ej., regiones de África ecuatorial, Sudamérica y Asia), la enfermedad endomiocárdica secundaria a infecciones parasitarias es una de las principales causas de CMR.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** la CMR es causada por: *1)* infiltración intersticial con amiloide, carcinoma metastásico o granuloma sarcoideo; *2)* enfermedad endomiocárdica caracterizada por importante engrosamiento fibrótico del endocardio; *3)* enfermedades genéticas y de almacenamiento, incluyendo hemocromatosis y cardiomiopatía relacionada con desmina, y *4)* aumento notable de tejido fibroso intersticial. La consecuencia fisiopatológica es un estado dependiente de la precarga, caracterizado por un defecto en la distensibilidad diastólica, restricción del llenado ventricular, aumento de la presión diastólica final, dilatación auricular y congestión venosa. En muchos aspectos, estos cambios hemodinámicos son similares a los que tienen lugar durante la pericarditis constrictiva. Muchos casos de CMR son clasificados como idiopáticos, con la fibrosis intersticial como la única característica histopatológica identificable.

La enfermedad casi siempre evoluciona a insuficiencia cardíaca congestiva y sólo el 10% de los pacientes sobreviven después de 10 años.

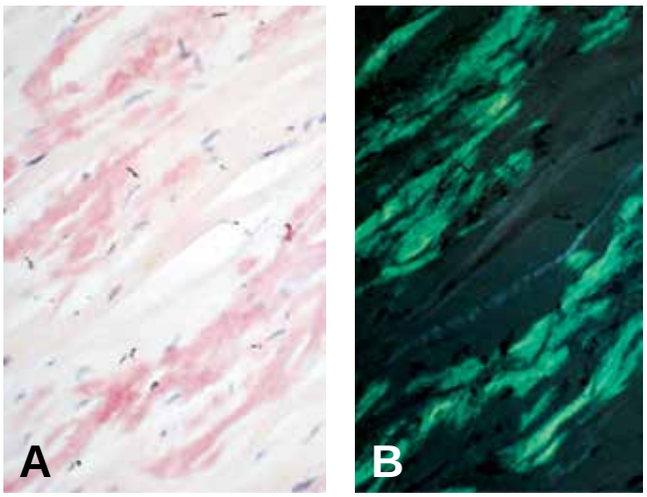



**FIGURA 17-45. Amiloidosis cardíaca. A.** Corte del miocardio teñido con rojo Congo que muestra depósitos de amiloide intersticiales con tinción rosa. **B.** Bajo la luz polarizada, el mismo corte muestra la característica birrefringencia verde de las fibrillas amiloideas.

## Amiloidosis

El corazón está afectado en la mayoría de las variantes de amiloidosis generalizada (v. cap. 15). De hecho, la CMR es la causa más habitual de muerte en la amiloidosis AL (de cadenas ligeras) de la discrasia de células plasmáticas.

**PATOLOGÍA:** la infiltración amiloidea del corazón da como resultado aumento del volumen cardíaco sin dilatación ventricular. El aspecto macroscópico del corazón puede parecerse al observado en la CMH. Las paredes ventriculares se encuentran engrosadas, de consistencia firme y gomosa. Desde el punto de vista microscópico, la acumulación de amiloide es muy evidente en las regiones intersticial, perivascular y endocárdica (fig. 17-45). Puede afectar al endocardio, sobre todo en la aurícula, donde los depósitos endocárdicos nodulares dan un aspecto granular y una textura áspera a la superficie endocárdica. Los depósitos de amiloide también pueden provocar engrosamiento de las válvulas cardíacas. En casos raros, los depósitos de amiloide dentro de las paredes de las arterias coronarias intraparietales estrechan su luz y provocan lesión isquémica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la amiloidosis cardíaca es, con mayor frecuencia, una cardiomiopatía restrictiva, con disfunción diastólica progresiva que finalmente es sistólica. La infiltración del sistema de conducción puede causar varios grados de bloqueo cardíaco y taquiarritmias ventriculares. La ecocardiografía muestra engrosamiento ventricular concéntrico con afección ventricular derecha y, habitualmente, una fracción de eyección cercana a lo normal. A menudo se observa crecimiento auricular debido a la falta de distensibilidad de las paredes ventriculares. El complejo QRS de bajo voltaje es un rasgo característico en el electrocardiograma.

El pronóstico para los pacientes con amiloidosis clásica sintomática es sombrío: la mayoría sobrevive menos de 1 año. Sin embargo, algunos pacientes han sobrevivido durante más tiempo después del tratamiento exitoso de la discrasia de células plasmáticas subyacente con quimioterapia o con el trasplante de médula ósea. También se han documentado remisiones prolongadas con bortezomib, un inhibidor del proteasoma utilizado en el mieloma múltiple.

***AMILOIDOSIS CARDÍACA SENIL:*** en la amiloidosis cardíaca senil una proteína muy relacionada con la prealbúmina (transtiretina) se deposita en el corazón de los pacientes ancianos (v. cap. 15). La enfermedad puede presentarse en alguna magnitud en hasta el 25% de los individuos de 80 años o más de edad. No sólo afecta al corazón (aurícula y ventrículo), sino que, en muchos casos, puede alcanzar los pulmones y el recto. Los depósitos de amiloide también pueden encontrarse en las paredes de los vasos sanguíneos de muchos órganos, pero prácticamente nunca en los glomérulos renales. La importancia

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 670 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



funcional de la amiloidosis cardíaca senil con frecuencia es mínima: por lo general es un hallazgo accidental en la autopsia. Aun cuando el depósito de amiloide sea abundante y esté asociado con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, la evolución de la enfermedad es mucho más lenta que la de la amiloidosis AL.

Otras dos formas de amiloidosis cardiovascular aislada frecuentes en los ancianos son la **amiloidosis aórtica senil y** la **amiloidosis auricular aislada.** Ninguna de estas formas de amiloide contiene prealbúmina o proteínas de este tipo.

### Cardiomiopatía relacionada con desmina

La desmina es una proteína de los filamentos intermedios presente en los músculos cardíaco, estriado y liso. Los filamentos de desmina se unen a los desmosomas en los discos intercalados y se extienden a lo largo del miocito cardíaco uniéndose a los discos Z de los sarcómeros y otros orgánulos intracelulares.

**PATOGENIA MOLECULAR Y PATOLOGÍA:** se han descrito numerosas mutaciones en la desmina en pacientes con cardiomiopatía y miopatías esqueléticas; la mayoría se heredan como un rasgo autosómico dominante. La cardiopatía suele manifestarse como CMR, con engrosamiento de la pared ventricular, pérdida de la distensibilidad ventricular y disfunción diastólica. Además, algunas cardiomiopatía relacionadas con desmina se parecen a CA o CMD, presumiblemente por las interacciones moleculares alteradas entre la desmina y los componentes de los desmosomas y el citoesqueleto. En muchas formas, la proteína mutada se expresa y aparentemente interfiere con la producción normal de filamentos de desmina. Se pueden observar grandes acúmulos intracelulares de material refringente en la microscopía electrónica, que corresponden a masas de filamentos de desmina desordenados.

### Enfermedad endomiocárdica

La enfermedad endomiocárdica consiste en dos enfermedades presentes en dos localizaciones distintas.

***FIBROSIS ENDOMIOCÁRDICA:*** esta enfermedad es muy común en África ecuatorial, donde produce el 10-20% de todas las muertes de origen cardíaco. También se presenta ocasionalmente en regiones tropicales y subtropicales. Aunque es más común en niños y adultos jóvenes, la fibrosis endomiocárdica puede presentarse en personas de hasta 70 años de edad. Produce insuficiencia miocárdica progresiva y tiene mal pronóstico, aunque la supervivencia puede llegar a 12 años.

***ENFERMEDAD ENDOMIOCÁRDICA EOSINÓFILA (ENDOCARDITIS DE LÖFFLER):*** esta enfermedad cardíaca se presenta en regiones de clima templado y se caracteriza por hipereosinofilia (hasta 50 000/μl). Por lo general, se presenta en hombres en la quinta década de vida y con frecuencia se acompaña de erupción cutánea. La endocarditis de Löffler se caracteriza por evolucionar a insuficiencia cardíaca congestiva y muerte, aunque los corticoesteroides pueden mejorar la supervivencia.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la fibrosis endomiocárdica y la endocarditis de Löffler eran consideradas enfermedades distintas, pero hay un consenso cada vez mayor en que representan variantes de la misma enfermedad. ***La enfermedad endomiocárdica quizá se deba a lesión del miocardio producida por eosinófilos, tal vez mediada por componentes cardiotóxicos de los gránulos.*** En los trópicos, la cifra de eosinófilos en sangre puede aumentar en gran medida como resultado de infecciones parasitarias; en climas templados, la hipereosinofilia idiopática es por lo general persistente.

La enfermedad endomiocárdica puede ser clasificada en tres etapas:

1. La etapa necrótica se presenta en los primeros meses tras el inicio la enfermedad y se caracteriza por un intenso infiltrado eosinófilo que afecta a todas las capas del miocardio, por lo general de ambos ventrículos. El infiltrado es perivascular e intersticial, y hay pruebas de daño vascular y necrosis de los miocitos. La etapa necrótica dura varios meses, pero es raro que produzca algún efecto funcional significativo.
2. La etapa trombótica aparece después de un año o más, con presencia de trombos de la pared adheridos al endocardio dañado y ligeramente engrosado. En esta etapa, el miocardio ya no está inflamado, pero muestra signos de hipertrofia temprana. La presencia de embolización es una complicación habitual.
3. La etapa fibrótica es la fase crónica de la enfermedad endomiocárdica y se caracteriza por un importante engrosamiento de tipo fibrótico del endocardio y notable fibrosis. Esto produce una disminución de la distensibilidad y alteración de la función diastólica. La adherencia de la valva de la válvula mitral posterior al endocardio da como resultado insuficiencia mitral o, en el lado derecho, insuficiencia tricuspídea.

**PATOLOGÍA:** en la autopsia, se puede observar una capa blanco-grisácea de endocardio engrosado que se extiende desde el ápice hasta el ventrículo izquierdo siguiendo el músculo papilar posterior hasta la valva posterior de la válvula mitral y por un trayecto a corta distancia del lugar de salida del flujo sanguíneo en el corazón izquierdo. En el corte, se puede observar que la fibrosis endocárdica se encuentra diseminada hasta la porción interna de entre una tercera parte y hasta la mitad de la pared ventricular. Pueden estar presentes trombos de la pared en diferentes etapas de organización. Cuando está afectado el ventrículo derecho, toda la cavidad puede mostrar engrosamiento endocárdico, que puede penetrar a tanta profundidad que llega hasta el pericardio. En la observación microscópica, el endocardio fibrótico contiene unas cuantas fibras elásticas. Las miofibrillas atrapadas dentro del tejido de colágeno muestran cambios degenerativos inespecíficos.

### Enfermedades por almacenamiento

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico se describen con detalle en el capítulo 6. En este apartado sólo se revisarán las manifestaciones cardíacas.

***ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO:*** de las diversas formas de enfermedades de almacenamiento de glucógeno, la tipo II (enfermedad de Pompe), la III (enfermedad de Cori), y la IV (enfermedad de Andersen), afectan al corazón. La lesión más común y grave tiene lugar en la en-

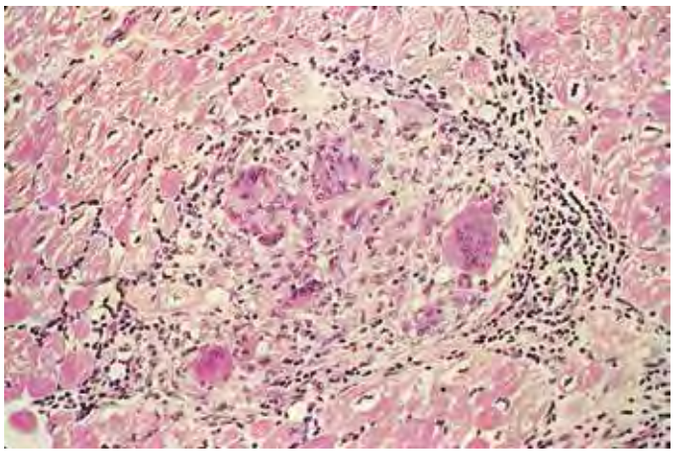


**FIGURA 17-46. Sarcoidosis cardíaca.** El miocardio se ve infiltrado por granulomas no caseificados, con predominio de células gigantes. Se observa una considerable destrucción de los miocitos cardíacos con fibrosis.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 671 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



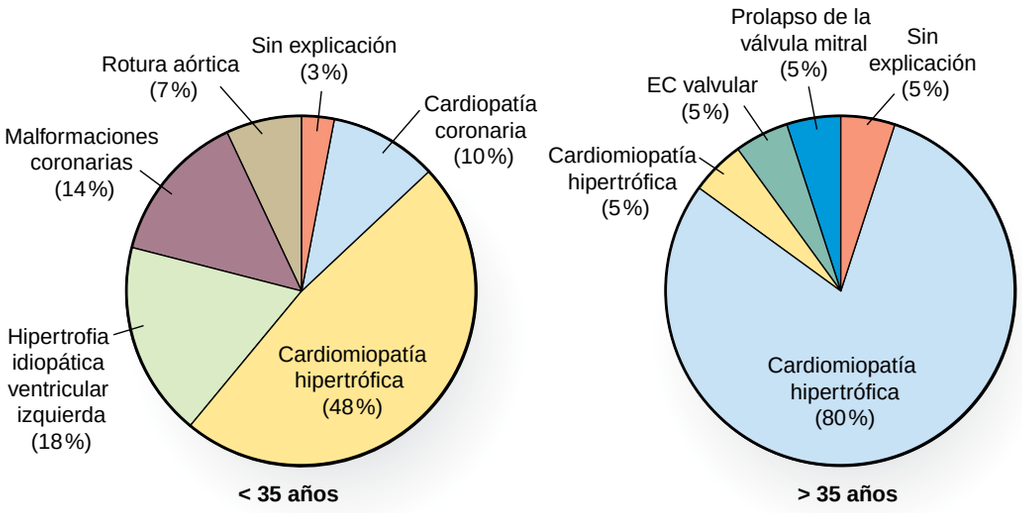



**FIGURA 17-47. Distintas causas de muerte súbita cardíaca en deportistas jóvenes y de mayor edad.** EC, enfermedad cardíaca.

fermedad de Pompe. En lactantes con esta enfermedad, el corazón presenta un importante agrandamiento (hasta siete veces su tamaño normal), y un 20% de los pacientes presentan fibroelastosis endocárdica. Los miocitos se encuentran vacuolados debido a la presencia de grandes cantidades de glucógeno acumulado. Desde el punto de vista fisiológico, los pacientes muestran una cardiomiopatía con un patrón restrictivo y por lo general mueren por insuficiencia cardíaca.

***MUCOPOLISACARIDOSIS:*** diversas mucopolisacaridosis afectan al corazón. La enfermedad cardíaca es consecuencia de la acumulación lisosómica de mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos) en las diversas células. En general, se desarrolla seudohipertrofia de los ventrículos y la contractilidad de los mismos disminuye gradualmente. Las arterias coronarias pueden presentar estrechamiento por engrosamiento de la íntima y de la capa media. En los síndromes de Hurler y de Hunter, es frecuente el infarto de miocardio. Las valvas de las válvulas cardíacas pueden estar engrosadas, lo que produce disfunción valvular progresiva, que se manifiesta por estenosis aórtica (síndrome de Scheie) o insuficiencia mitral (síndromes de Hurler y de Morquio). Puede presentarse corazón pulmonar como resultado de la hipertensión pulmonar debida a estrechamiento de las vías respiratorias.

***ESFINGOLIPIDOSIS:*** la **enfermedad de Fabry** puede dar lugar a acumulación de glucoesfingolípidos en el corazón, que provoca cambios funcionales y patológicos similares a los descritos en las mucopolisacaridosis. La enfermedad de Fabry se caracteriza por la presencia de importantes cambios macro y microscópicos que se parecen a la CMH, pero el aspecto vacuolado característico de los miocitos cardíacos es una clave importante para sospechar una enfermedad por almacenamiento. La **enfermedad de Gaucher,** que rara vez afecta al corazón, puede producir infiltración intersticial del ventrículo izquierdo por macrófagos repletos de cerebrósidos, lo que limita la distensibilidad del ventrículo izquierdo y del gasto cardíaco.

***HEMOCROMATOSIS:*** esta enfermedad multiorgánica se relaciona con el depósito excesivo de hierro en muchos tejidos (v. cap. 20). La magnitud de los depósitos de hierro en el corazón varía y tiene baja correlación con la cantidad presente en otros órganos. En el corazón se caracteriza por cardiomiopatía tanto dilatada como restrictiva, con alteración de la función sistólica y diastólica. ***La insuficiencia cardíaca congestiva se presenta hasta en una tercera parte de los casos de hemocromatosis.***

En la autopsia, el corazón se ve dilatado y las paredes ventriculares engrosadas. El color café observado en el examen macroscópico se correlaciona con los depósitos de hierro en los miocitos cardíacos. En todos los casos hay fibrosis intersticial, pero su magnitud no tiene una buena correlación con el grado de acumulación de hierro. La gravedad de la disfunción miocárdica es al parecer proporcional a la cantidad de hierro acumulado.

### Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa generalizada que puede afectar al corazón (v. cap. 18). En una cuarta parte de los casos de sarcoidosis se presentan algunos granulomas en el corazón durante la autopsia, pero menos del 5% de los casos con esta complicación presentan algún síntoma clínico. La sarcoidosis del corazón tiene un cuadro clínico mixto de CMD y CMR. Los granulomas sarcoideos con frecuencia producen grandes zonas de daño al miocardio. Suele afectar de manera específica a la base del tabique interventricular. Debido a que en esta región se encuentran componentes fundamentales del sistema de conducción auriculoventricular, con frecuencia aparece bloqueo de rama o bloqueo cardíaco completo. Son frecuentes las arritmias potencialmente mortales y la muerte súbita. En el examen macroscópico del corazón en diversos casos de sarcoidosis cardíaca se observa infiltración del miocardio por granulomas no caseificados, destrucción masiva de miocitos y reemplazo por fibrosis intersticial (fig. 17-46).

## MUERTE SÚBITA CARDÍACA

***Más de 300 000 personas en EE.UU. mueren súbitamente cada año.*** La mayoría de estas muertes son causadas por taquiarritmias ventriculares mortales espontáneas (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) en pacientes con algún tipo de cardiopatía. Muchas muertes súbitas se presentan fuera del hospital en sujetos aparentemente sanos que presentan cardiopatía coronaria en la autopsia, pero que habían tenido mínimas manifestaciones clínicas durante su vida.

Las causas más comunes de muerte cardíaca difieren en individuos jóvenes y de mayor edad. Esto ha sido estudiado sobre todo en deportistas de competición (fig. 17-47). En sujetos jóvenes, menores de 35 años de edad, puede aparecer CMH, hipertrofia ventricular izquierda idiopática (quizá como resultado de formas genéticas de enfermedades del músculo cardíaco, al menos en algunos casos) y malformaciones congénitas coronarias en hasta el 75% de los casos de muerte súbita. En Italia, y otros países del Mediterráneo, la MCAVD es la principal causa de muerte súbita en personas jóvenes. ***Sin embargo, en países desarrollados, la cardiopatía coronaria es responsable de la mayoría de los casos de muerte súbita en adultos de mediana edad y ancianos.***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 672 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



**PATOLOGÍA:** el ECG de superficie en algunas ocasiones puede indicar una patología estructural específica que puede estar implicada como causa de muerte súbita; es el caso de una conexión auriculoventricular accesoria en el síndrome de Wolff-Parkinson-White o una lesión que afecte a algún componente menor del sistema de conducción ventricular que produce un bloqueo de rama de nueva aparición. ***Sin embargo, las arritmias mortales por lo general surgen por cambios patológicos que afectan a las características de conducción del miocardio ventricular en actividad.*** En la autopsia, el corazón de víctimas de muerte súbita suele mostrar alteraciones estructurales del miocardio, que podrían crear «el sustrato anatómico de arritmias». Estos cambios pueden estar localizados (p. ej., infartos de miocardio resueltos o aneurismas del ventrículo izquierdo) o difusos (p. ej., grados variables de hipertrofia de miocitos cardíacos y fibrosis intersticial). El desarrollo espontáneo de una arritmia cardíaca mortal puede ser considerado como un suceso aleatorio que tiene lugar por la interacción compleja entre un sustrato anatómico y factores desencadenantes agudos y transitorios como isquemia aguda, la activación neurohormonal, cambios en la concentración de electrólitos y otros factores de estrés. Muchos pacientes tienen potencial para padecer arritmia. En la mayoría de los casos, puede ser necesario, pero no suficiente, para la arritmogénesis. La arritmia es más probable cuando hay cambios electrofisiológicos agudos (factores desencadenantes) superpuestos a un sustrato previamente existente de un miocardio con remodelación que posee características de conducción anómalas. Incluso, el cuadro clinicopatológico más frecuente en el que se presenta la muerte súbita incluye isquemia aguda (suceso desencadenante transitorio) en una región del corazón que contiene un infarto antiguo (sustrato anatómico común).

### La muerte súbita de origen cardíaco se presenta en pacientes con corazón estructuralmente normal, pero esta situación es rara

Algunos pacientes (quizá muchos) presentan canalopatías, es decir, enfermedades genéticas en las que hay mutaciones en los genes que codifican para las proteínas que constituyen los canales de $Na^+$, $K^+$ y $Ca^{2+}$, responsables de diversos síndromes de muerte súbita (v. cap. 1). Aunque estos síndromes son raros, han permitido conocer más en profundidad los mecanismos moleculares de las arritmias mortales.

## PATOGENIA MOLECULAR

***SÍNDROME DE QT LARGO:*** esta condición se define por alargamiento del intervalo QT y alteraciones de la onda T en el ECG unidos a antecedentes de síncope y arritmias ventriculares o asociados a muerte súbita. Se han descrito más de 10 tipos diferentes de síndrome de QT largo congénito. La mayoría son causados por pérdida de mutaciones funcionales en los genes que codifican las proteínas que forman diversos canales de $K^+$. La pérdida de la función alarga la repolarización del potencial de acción cardíaco (con lo que aumenta el intervalo QT en el ECG) favoreciendo arritmias al aumentar el umbral posterior a la despolarización. El síndrome de QT largo también puede ser causado por mutaciones por ganancia de función en el *SCN5A*, el gen que codifica la proteína que constituye el canal cardíaco de $Na^+$. Estas mutaciones alargan el intervalo QT al permitir la salida de la corriente de despolarización durante la repolarización. Las mutaciones en las proteínas responsables del tráfico y cierre del canal iónico, como la anquirina B y caveolina 3, también están implicadas en el síndrome de QT largo. Las arritmias se producen en el síndrome QT largo porque los canales iónicos mutados se suelen distribuir en el corazón de una manera especialmente heterogénea. El defecto funcional causado por la mutación forma gradientes iónicos que promueven la formación de un impulso eléctrico anómalo (despolarizaciones tardías) y la conducción anómala de los impulsos, condiciones propicias para el desarrollo de taquicardias ventriculares.

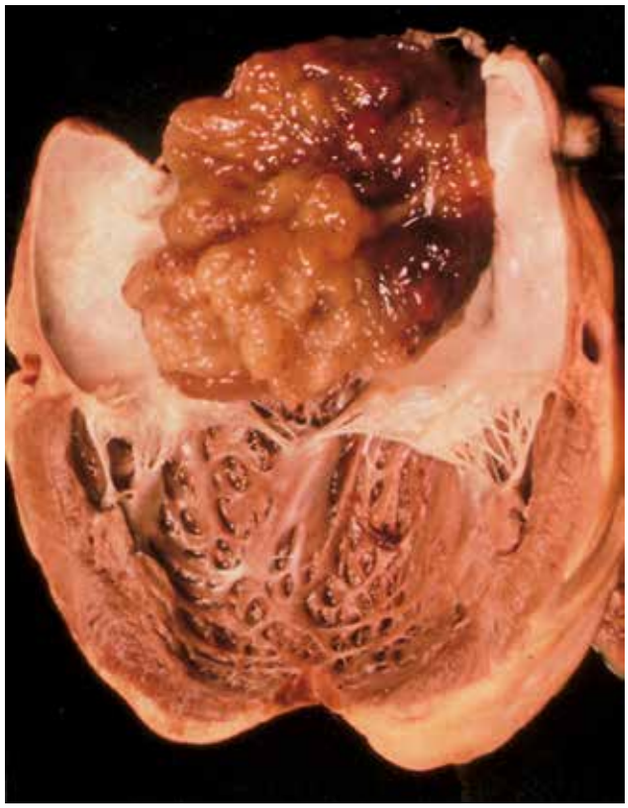


**FIGURA 17-48. Mixoma cardíaco.** En la aurícula izquierda se observa un tumor polipoide de gran tamaño que protruye hacia el orificio de la válvula mitral.

***SÍNDROME DE BRUGADA:*** se trata de una enfermedad autosómica dominante presente en un corazón anatómicamente sano en el cual hay elevación característica del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, bloqueo de rama derecha y tendencia a arritmias potencialmente mortales. En el 25% de los casos se identifican mutaciones por pérdida de función en *SCN5A*.

***TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA:*** en esta enfermedad, las arritmias y la muerte súbita se presentan en respuesta a la elevación de catecolaminas que acompaña al ejercicio o al estrés emocional. Se relaciona con mutaciones en los genes que codifican las proteínas involucradas en la regulación de la homeostasis intracelular de $Ca^{2+}$ y del acoplamiento de las funciones de excitación-contracción, como RyR2 y calsecuestrina. Estas mutaciones propician la salida de $Ca^{2+}$ desde el RS, lo que da como resultado arritmias desencadenadas por corrientes posdespolarización.

## TUMORES CARDÍACOS

Los tumores cardíacos primarios son raros, pero pueden provocar problemas graves cuando se presentan.

### Los mixomas cardíacos son los tumores primarios del corazón más comunes

Los mixomas cardíacos representan el 30-50% de todos los tumores cardíacos primarios.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 673 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



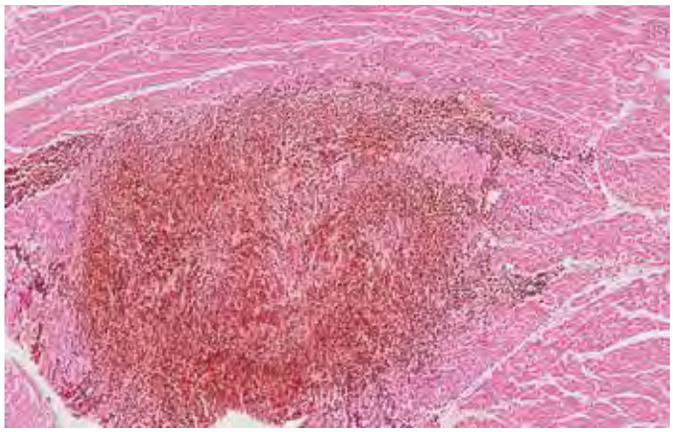


**FIGURA 17-49. Melanoma maligno metastásico del corazón.** El miocardio presenta metástasis tumoral altamente pigmentada.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la mayoría de los mixomas cardíacos aparecen de manera esporádica, pero hasta el 7% son parte de un síndrome familiar autosómico dominante, que también incluye lesiones por hiperpigmentación de la piel e hiperplasia corticosuprarrenal. Estos casos han sido relacionados con mutaciones en el gen que codifica la subunidad reguladora de la proteína cinasa dependiente de AMPc (proteína cinasa A), la cual, entre otras acciones, parece actuar como gen supresor tumoral que controla la proliferación celular.

**PATOLOGÍA:** los mixomas pueden presentarse en cualquier cámara o válvula cardíaca, pero la mayor parte de los casos (75%) se presentan en la aurícula izquierda. Los tumores consisten en masas polipoideas de aspecto brillante y gelatinoso, por lo general de 5-6 cm de diámetro, con un pedículo corto (fig. 17-48). Pueden tener una movilidad suficiente como para obstruir el orificio de la válvula mitral. En el microscopio, se observa el estroma mixoide laxo que contiene abundantes proteoglucanos. Dentro de la matriz se pueden observar células estrelladas poligonales, tanto aisladas como en pequeños cúmulos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** más de la mitad de los pacientes con mixomas de la aurícula izquierda presentan evidencias clínicas de disfunción de la válvula mitral. Aunque el tumor no produce metástasis en el sentido habitual, con frecuencia produce émbolos. Una tercera parte de los pacientes con mixomas del ventrículo izquierdo fallecen por tromboembolia cerebral. La extirpación quirúrgica del tumor suele ser exitosa.

### El rabdomioma es el tumor primario del corazón más común en la infancia

Este tumor forma masas nodulares en el miocardio. Puede presentarse como hamartoma (v. más adelante) más que como una verdadera neoplasia, aunque esto está todavía en discusión. Casi todos los rabdomiomas son múltiples y afectan a ambos ventrículos y, en un tercio de los casos, también a las aurículas. En la mitad de los pacientes, el tumor se proyecta hacia la cámara del corazón y obstruye la luz o los orificios valvulares.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los rabdomiomas se presentan en una tercera parte de los pacientes con esclerosis tuberosa, la forma familiar de la cual es causada por mutaciones en *TSC1* y *TSC2*, que son los genes que codifican para la hamartina y la tuberina, respectivamente. Ambos genes funcionan como supresores tumorales (v. cap. 5) y regulan el crecimiento embrionario y neonatal, así como la diferenciación de los miocitos cardíacos.

**FIGURA 17-50. Hemopericardio.** El pericardio parietal ha sido abierto para mostrar la cavidad pericárdica distendida con presencia de sangre fresca. El paciente presentó una rotura de un infarto de miocardio.

**PATOLOGÍA:** en el examen macroscópico, los rabdomiomas cardíacos son masas de color pálido, de 1 mm a varios centímetros de diámetro. Al microscopio, las células tumorales muestran un pequeño núcleo central y citoplasma de color claro con abundante glucógeno, en el cual las estructuras fibrilares que contienen los sarcómeros se irradian hasta los bordes de las células («células araña»). Con frecuencia, estos tumores se presentan junto con esclerosis tuberosa (entre una tercera parte y la mitad de los casos). Algunos rabdomiomas cardíacos han podido ser extirpados con éxito.

### El fibroelastoma papilar afecta a las válvulas cardíacas

En las válvulas cardíacas pueden crecer estructuras de 3-4 cm de diámetro de aspecto frondoso a partir de los músculos papilares, que se parecen a una anémona. Estos tumores no son neoplásicos y pueden ser denominados de manera más apropiada como **hamartomas.** Estas estructuras frondosas tienen un núcleo central denso formado por colágeno y fibras elásticas rodeadas por tejido conjuntivo laxo. Están cubiertas por la continuación de las células endoteliales valvulares en las cuales se origina este tumor. En la mayoría de los casos, los fibroelastomas papilares no producen ningún problema clínico, pero pueden fragmentarse y dirigirse como émbolos hacia otros órganos u obstruir el orificio arterial coronario y producir isquemia del miocardio.

### Otros tumores cardíacos son raros

Otros tumores primarios del corazón incluyen los angiomas, fibromas, linfangiomas, neurofibromas y sus equivalentes sarcomatosos. Se ha observado hipertrofia lipomatosa del tabique interauricular y lipomas encapsulados.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 674 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



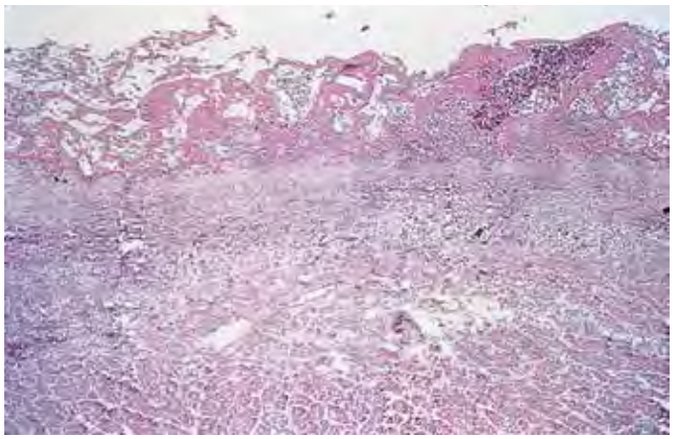


**FIGURA 17-51. Exudado pericárdico fibrinoso.** La superficie epicárdica se observa edematosa, inflamada y cubierta con filamentos de fibrina.

Los **tumores metastásicos** en el corazón se presentan con frecuencia en pacientes con las formas más prevalentes de carcinomas, es decir, pulmonar, mamario y digestivo. Una minoría de pacientes con estos tumores presenta metástasis al corazón. Los linfomas y la leucemia también pueden afectar al corazón. De todos los tumores, el que produce metástasis con mayor frecuencia en el corazón es el melanoma maligno (fig. 17-49). El cáncer metastásico que afecta al miocardio puede dar como resultado manifestaciones clínicas de CMR, sobre todo los tumores cardíacos que se relacionan con importante fibrosis. En ocasiones, los tumores metastásicos pueden alterar los componentes del sistema de conducción auriculoventricular, causando patrones de bloqueo cardíaco o bloqueo de rama en el electrocardiograma de superficie.

## ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

### El derrame pericárdico puede provocar taponamiento cardíaco

***El derrame pericárdico es la acumulación de líquido en exceso dentro de la cavidad pericárdica, que puede ser trasudado o exudado***. El saco pericárdico contiene, en condiciones normales, no más de 50 ml de líquido lubricante. Si el pericardio sufre una distensión lenta, puede albergar hasta 2 l de líquido sin consecuencias hemodinámicas de importancia. Sin embargo, cuando se acumula rápidamente una cantidad mínima de 150-200 ml de líquido pericárdico o sangre, la presión intrapericárdica aumenta de manera importante y limita el llenado diastólico, en especial del ventrículo y aurícula derechos.

- El **derrame pericárdico seroso** es con frecuencia una complicación del aumento en el volumen de líquido extracelular, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva o el síndrome nefrótico. El líquido tiene escaso contenido de proteínas y pocos elementos celulares.
- El **derrame quiloso** (líquido que contiene quilomicrones) es resultado de la comunicación entre el conducto torácico y el espacio pericárdico debido a obstrucción linfática por un tumor o infección.
- El **derrame pericárdico serohemático** puede desarrollarse después de traumatismo torácico, bien por un accidente o bien causado por una maniobra de reanimación cardiopulmonar.
- El **hemopericardio** es la presencia de sangre directamente en la cavidad pericárdica (fig. 17-50). La causa más común es la rotura de la pared libre del ventrículo después de infarto de miocardio. Otras causas menos frecuentes son traumatismo penetrante del corazón, rotura de aneurisma disecante de la aorta, infiltración de un vaso por un tumor o diátesis hemorrágica.

**FIGURA 17-52. Pericarditis fibrinosa.** Corazón de un paciente que murió por uremia en el que se observa exudado fibrinoso, de aspecto rugoso recubriendo la cara visceral del pericardio.

El **taponamiento cardíaco** ***es el síndrome producido por acumulación rápida de líquido pericárdico, que limita el llenado del corazón.*** Las consecuencias hemodinámicas van desde síntomas mínimos hasta una crisis cardiovascular súbita y la muerte. Conforme la presión pericárdica aumenta, alcanza y supera la presión venosa central, limitando el retorno al corazón. El gasto cardíaco y la presión arterial disminuyen y tiene lugar **pulso paradójico** (una disminución anómala de la presión sistólica durante la inspiración) en casi todos los pacientes. El taponamiento cardíaco agudo es casi siempre mortal, a menos que se logre disminuir la presión extrayendo el líquido pericárdico, ya sea mediante pericardiocentesis o con algún procedimiento quirúrgico.

### La pericarditis aguda puede aparecer después de infecciones virales

***La pericarditis es la inflamación del pericardio visceral o parietal.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las causas de la pericarditis son similares a las de la miocarditis (tabla 17-7). En la mayoría de los casos, la causa de la pericarditis aguda no es evidente y, como en la miocarditis, suele atribuirse a infección viral no diagnosticada. La pericarditis bacteriana es rara desde el advenimiento de los antibióticos. Los tumores metastásicos pueden causar exudado serofibrinoso o hemorrágico y reacción inflamatoria cuando alcanzan el pericardio. Los tumores más comunes que afectan al pericardio y producen derrame pericárdico maligno son los carcinomas de mama y pulmonar. La pericarditis relacionada con infarto de miocardio y fiebre reumática fue descrita con anterioridad.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 675 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



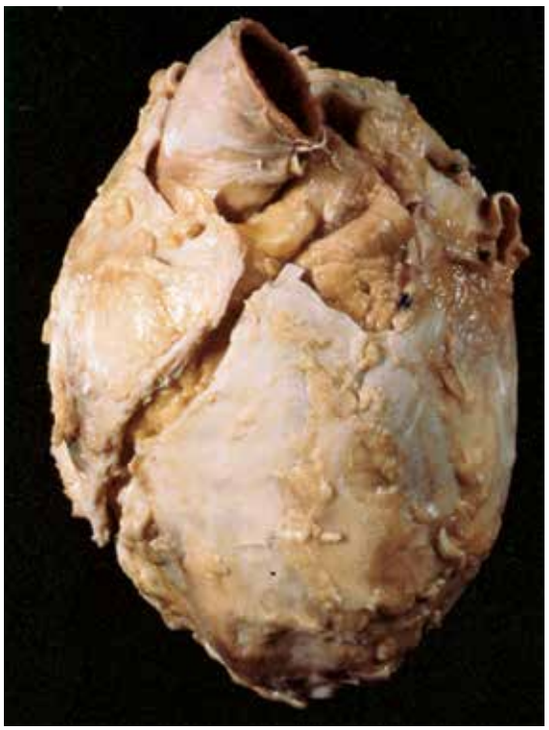


**FIGURA 17-53. Pericarditis constrictiva.** El espacio pericárdico se encuentra obstruido y el corazón está rodeado por el pericardio fibrótico y engrosado.

**PATOLOGÍA:** la pericarditis aguda puede clasificarse como **fibrinosa, purulenta** o **hemorrágica,** dependiendo de las características macro y microscópicas de la superficie pericárdica y el líquido. La forma más común es la pericarditis fibrinosa, en la cual la superficie de pericardio presenta su aspecto liso normal y brillante que es reemplazado por un exudado espeso, granular y rico en fibrina (fig. 17-51). La textura rugosa de la superficie pericárdica inflamada produce el frotamiento característico en la auscultación. El líquido del derrame en la pericarditis fibrinosa suele ser rico en proteínas, y el pericardio contiene principalmente células inflamatorias mononucleares. La uremia puede causar pericarditis fibrinosa (fig. 17-52), aunque el uso cada vez mayor de la diálisis renal hace que la pericarditis urémica sea rara en la actualidad en EE.UU. Las causas más habituales son infecciones virales y la pericarditis posterior a infarto de miocardio.

Las infecciones bacterianas producen pericarditis purulenta, en la cual el exudado pericárdico tiene el aspecto de pus y contiene muchos neutrófilos. El sangrado en el espacio pericárdico causado por infecciones o procesos neoplásicos agresivos o defectos en la coagulación conduce a pericarditis hemorrágica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la manifestación inicial de la pericarditis aguda es dolor torácico súbito, intenso, subesternal, en ocasiones focalizado en la espalda, hombro o cuello. Debe diferenciarse del dolor por angina de pecho o infarto de miocardio debido a que no se irradia hacia el brazo izquierdo. Es característica la presencia de un frotamiento pericárdico en la auscultación. Hay cambios electrocardiográficos que reflejan alteraciones en la repolarización del miocardio.

La pericarditis idiopática o viral es una enfermedad autolimitada, aunque no es raro que produzca pericarditis constrictiva. Los corticoesteroides son el tratamiento de elección. El tratamiento para otras formas específicas de pericarditis aguda varía según la causa.

### La pericarditis constrictiva puede simular insuficiencia cardíaca derecha

***La pericarditis constrictiva es una enfermedad fibrosante crónica del pericardio, que comprime el corazón y limita el flujo sanguíneo de entrada.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** la pericarditis constrictiva no es una enfermedad inflamatoria activa. Más bien es resultado de una respuesta de cicatrización excesiva después de una lesión pericárdica aguda. El espacio pericárdico es obliterado y las capas visceral y parietal se funden en una sola masa de tejido fibroso denso y rígido. El pericardio cicatrizado puede llegar a ser tan grueso (hasta 3 cm) que cierra el orificio de la vena cava (fig. 17-53). La capa fibrosa puede contener depósitos de calcio. Esta situación es rara en la actualidad y, en países desarrollados, es sobre todo idiopática. Anteriormente, la radioterapia del mediastino y la cirugía cardíaca eran responsables de más de una tercera parte de los casos. En otros, la pericarditis constrictiva aparecía después de una infección purulenta o tuberculosa. Aunque la tuberculosis produce menos del 15% de los casos de pericarditis constrictiva en los países industrializados, sigue siendo una de las principales causas en los países subdesarrollados.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con pericarditis constrictiva tienen un corazón de tamaño pequeño, silencioso, en el que el flujo venoso está limitado, debido a que la rigidez del pericardio determina el volumen diastólico del corazón. Estos pacientes tienen una presión venosa elevada, bajo gasto cardíaco, presión de pulso reducida y retención de líquido con ascitis y edema periférico. El tratamiento de elección es la pericardiectomía total.

La **pericarditis adhesiva** es una forma mucho más leve de curación de un pericardio inflamado. Se observa por lo general como un hallazgo incidental en la autopsia y es el resultado final de muchos tipos de pericarditis antigua que sólo ha dejado adherencias fibrosas entre las caras visceral y parietal del pericardio.

## PATOLOGÍA RELACIONADA CON INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

### Los procedimientos percutáneos coronarios son utilizados para el tratamiento de la enfermedad coronaria ateroesclerótica

La ICP se utiliza para dilatar mecánicamente una arteria estenótica por ateroesclerosis y mantener permeable su luz. Se coloca un catéter con un globo desinflado cubierto por una malla metálica cilíndrica colapsada (***stent*** o férula) en el segmento estenótico. El insuflamiento del globo fractura la placa y estira la pared del vaso. Mientras el *stent* se encuentra en su sitio, mantiene la pared fragmentada abierta, garantizando la permeabilidad del vaso. Las complicaciones agudas de la ICP, como la disección de la arteria coronaria, la obstrucción trombótica aguda y la perforación, son raras. La mayoría de los pacientes reciben *stents* impregnados de fármaco que liberan de forma lenta sustancias antiproliferativas como sirolimús o paclitaxel. Su uso ha disminuido de manera notable la incidencia de recidiva de estenosis.

### La derivación coronaria mediante injerto permite esquivar segmentos obstruidos

La colocación de un injerto para derivación coronaria, utilizando la vena safena o la arteria mamaria interna izquierda para derivar el flujo sanguíneo más allá del lugar de obstrucción, es un

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 676 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



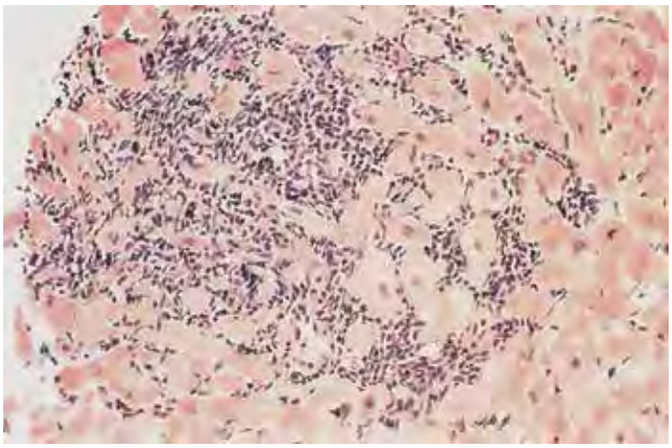


**FIGURA 17-54. Rechazo de trasplante cardíaco.** Biopsia endomiocárdica en la que se observan linfocitos rodeando miocitos individuales y expansión del intersticio.

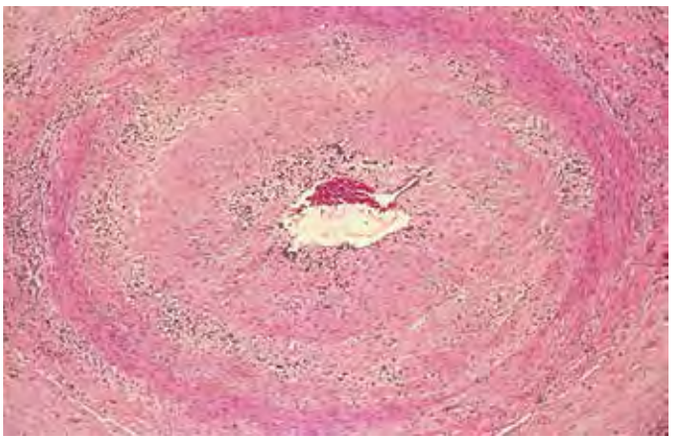


**FIGURA 17-55. Rechazo crónico de trasplante cardíaco.** Una rama intramiocárdica de la arteria coronaria en la que se observa una importante proliferación de la íntima e inflamación con estrechamiento concéntrico de la luz.

tratamiento común para la estenosis coronaria proximal. Aunque la mortalidad operatoria es baja y en la mayoría de los pacientes permite aliviar los síntomas de forma temprana, la perfusión del miocardio no mejora permanentemente, lo cual puede producir las siguientes complicaciones: *1)* trombosis temprana; *2)* hiperplasia de la íntima, y *3)* ateroesclerosis de los injertos venosos. Más aún, la evolución de la ateroesclerosis de las arterias coronarias nativas no se ve influida por el procedimiento de injerto.

El injerto con arteria mamaria interna presenta menos cambios patológicos y tiene mayor duración que el injerto venoso. Los segmentos extirpados de la vena safena utilizados para el injerto están sujetos a manipulación quirúrgica inevitable y un intervalo de isquemia durante su extracción, que da como resultado lesión de células endoteliales. Las venas injertadas también están expuestas a la presión arterial, que es mucho mayor que la de su zona original. Finalmente, el calibre de la vena, que expandido por la presión arterial, es por lo general mucho mayor que el de la porción distal de la arteria coronaria en el sitio de la anastomosis con el injerto y esta diferencia favorece la estasis sanguínea. En el período posoperatorio inmediato, estos factores aumentan la probabilidad de trombosis y quizá tengan un papel en el desarrollo final de hiperplasia de la íntima. La hiperplasia de la íntima se caracteriza por proliferación concéntrica de las células del músculo liso y fibroblastos, además de depósitos de colágeno en la capa íntima de la vena. Después de varios años, los lípidos pueden depositarse y formar placas ateroescleróticas en la íntima engrosada de los segmentos injertados venosos. La ateroesclerosis es la causa más frecuente de fallo del injerto venoso en pacientes que han tenido buen funcionamiento después de varios años de la cirugía.

Debido a que las arterias dan mejores resultados que las venas como conductos de derivación aortocoronarios, algunos cirujanos han desarrollado técnicas de derivación arterial total utilizando la arteria mamaria, la interna y la radial y ciertos segmentos de arterias abdominales que pueden ser obtenidos sin causar demasiado daño en el órgano terminal.

## Los xenotrasplantes hísticos y las válvulas mecánicas generalmente se usan para reemplazar las válvulas cardíacas dañadas

En la mayoría de los pacientes con disfunción grave de las válvulas cardíacas, la valvuloplastia es la mejor alternativa para mejorar los síntomas a largo plazo. La mortalidad operatoria es baja, en especial en pacientes con una adecuada función miocárdica preoperatoria. La mitad de todos los pacientes con válvulas protésicas están libres de complicaciones pasados 10 años.

***VÁLVULAS DE TEJIDO:*** la prótesis valvular de tejido más comúnmente utilizada se realiza mediante una malla mecánica a la cual se fija una válvula aórtica porcina unida con glutaraldehído o fragmentos de pericardio bovino. Estas válvulas tienen características hemodinámicas adecuadas, producen mínima obstrucción y son resistentes a complicaciones tromboembólicas. Desafortunadamente, no son muy duraderas. La causa más común de fallo de las prótesis de válvulas de tejido es la degeneración del mismo con calcificación importante y fragmentación de las cúspides de la válvula protésica. Esta complicación se presentaba en prácticamente todas las válvulas aórticas porcinas de primera generación a los 5 años de implantadas y llevaba al fallo de la válvula en el 20-30% de los pacientes al cabo de 10 años. Sin embargo, al haber aumentado el conocimiento sobre las características de calcificación de tejido valvular, se han podido desarrollar tratamientos anticalcificantes para mejorar la longevidad y actividad de las válvulas. La calcificación de las válvulas de tejido se presenta principalmente en células residuales desvitalizadas por el tratamiento con glutaraldehído. Las estrategias para evitar o retardar la calcificación valvular incluyen la eliminación de células residuales, la fijación de inhibidores de la calcificación al tejido fijado con glutaraldehído y el uso de otros tejidos entrecruzados y sustancias que actúan como conservadores.

***VÁLVULAS MECÁNICAS:*** el modelo de prótesis mecánicas más utilizado es el de disco, de una o dos hojas que no obstruyen el flujo sanguíneo a través de la válvula y tienen una excelente durabilidad. Sin embargo, el riesgo de tromboembolia hace imperativa la administración de tratamiento anticoagulante a largo plazo.

## Los supervivientes de cáncer pueden tener complicaciones cardiovasculares a largo plazo

Conforme más pacientes sobreviven a la quimioterapia y/o radioterapia contra el cáncer, se observa con mayor frecuencia el aumento en las tasas de enfermedad cardiovascular atribuibles a su tratamiento. La exposición del corazón a la radiación aumenta la tasa de enfermedad isquémica cardíaca. Cada gray de radiación (v. cap. 8) se asocia con un aumento estimado de 7,4% en el riesgo de un evento coronario grave, que aparentemente persiste al menos dos décadas después de terminar el tratamiento con radiación. La radiación también contribuye a la enfermedad pericárdica, la cardiomiopatía y la disfunción



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 677 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



valvular. Las pacientes con cáncer de mama tratadas con fármacos dirigidos a HER2/neu tienen mayor riesgo de eventos coronarios y disfunción ventricular.

## El trasplante cardíaco puede ser útil para la curación de enfermedades cardíacas terminales, pero conlleva el riesgo de rechazo del injerto por el huésped

El desarrollo de medicamentos inmunodepresores efectivos y de protocolos de biopsia endomiocárdica ha hecho del trasplante cardíaco un tratamiento efectivo para enfermedades terminales de corazón. El rechazo del aloinjerto (v. cap. 4) es, sin embargo, la principal complicación de este procedimiento.

El **rechazo hiperagudo** tiene lugar si hay incompatibilidad de grupo sanguíneo o diferencias importantes en la histocompatibilidad. En estos casos, los anticuerpos previamente formados provocan daño vascular inmediato al corazón del donante, con hemorragia difusa, edema, coágulos de plaquetas-fibrina intracapilares, necrosis vascular e infiltración con neutrófilos. Los estudios de detección de incompatibilidad por grupos sanguíneos han hecho que esta complicación sea rara.

El **rechazo agudo humoral** se caracteriza por depósito vascular de anticuerpos y complemento, y edema de células endoteliales. Esta forma inusual de rechazo tiene un peor pronóstico que el rechazo celular agudo.

El **rechazo celular agudo,** la forma más común de rechazo a aloinjerto, suele ocurrir a los pocos meses del trasplante. Comienza con infiltración perivascular de linfocitos T, que es focal y no está relacionada con necrosis aguda de los miocitos. Con frecuencia esta reacción se resuelve espontáneamente y, por lo tanto, no necesita ninguna modificación en el esquema inmunodepresor. El rechazo celular moderado se caracteriza por infiltración de linfocitos T en los espacios intersticiales adyacentes, donde los linfocitos rodean cada uno de los miocitos y se expanden en el intersticio (fig. 17-54). En este caso, también hay presencia de necrosis focal aguda de miocitos. El rechazo celular moderado no produce por lo general alteración funcional detectable y tiende a resolverse al cabo de pocos días o una semana después del tratamiento. Sin embargo, el tratamiento inmunodepresor adicional debe ser instituido debido a que el rechazo celular moderado puede evolucionar a rechazo grave. Este último se caracteriza por daño vascular, necrosis masiva de miocitos, infiltración de neutrófilos, hemorragia intersticial y daño funcional, que es difícil de revertir.

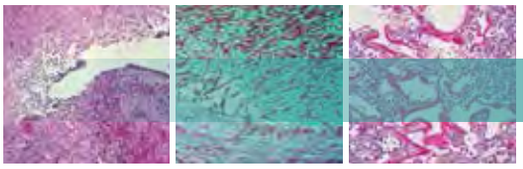
La etapa temprana de rechazo celular a aloinjerto es característicamente asintomática. Una vez que aparecen los síntomas, el rechazo está por lo general mucho más avanzado y ha provocado pérdida irrecuperable de los miocitos cardíacos. La técnica de detección más fiable es la biopsia endomiocárdica de la parte derecha del tabique interventricular, realizada mediante cateterismo cardíaco.

El **rechazo vascular crónico,** también denominado **enfermedad coronaria acelerada,** es la causa más común de muerte en pacientes con trasplante cardíaco a partir del primer año de haberse realizado el trasplante. Afecta a las arterias coronarias epicárdica, distal y proximal, a las ramas penetrantes de la arteria coronaria e incluso a las arteriolas. Al microscopio, la enfermedad coronaria acelerada se caracteriza por proliferación concéntrica de la íntima (fig. 17-55), que puede producir obstrucción coronaria e infarto de miocardio. Esta complicación es silenciosa debido a que el corazón trasplantado está desnervado. Así, puede haber un importante daño al miocardio antes de que el paciente trasplantado presente manifestaciones de isquemia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH017.indd 678 11/10/16 14:19

booksmedicos.org



18

# Aparato respiratorio

Mary Beth Beasley ■ William D. Travis

**APARATO RESPIRATORIO NORMAL**

**Embriología**

**Anatomía**

**Mecanismos de defensa**

**LOS PULMONES**

**Malformaciones congénitas**

**Enfermedades de los bronquios y bronquíolos**
Infecciones
Gases irritantes
Granulomatosis broncocéntrica
Bronquiolitis constrictiva
Obstrucción bronquial
Bronquiectasias

**Infecciones**
Neumonía bacteriana
*Mycoplasma*
Tuberculosis
Actinomicosis
*Nocardia*
Infecciones por hongos
Neumonía viral
Absceso pulmonar

**Daño alveolar difuso**
Causas específicas
Síndrome de dificultad respiratoria del neonato

**Enfermedades alveolares raras**
Proteinosis alveolar
Síndromes de hemorragia pulmonar difusa
Neumonía eosinófila
Neumonía lipídica endógena
Neumonía lipídica exógena

**Enfermedades pulmonares obstructivas**
Bronquitis crónica
Enfisema
Asma

**Neumoconiosis**
Silicosis
Neumoconiosis de los trabajadores del carbón
Padecimientos por asbesto
Beriliosis
Talcosis

**Enfermedades pulmonares intersticiales**
Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca)
Sarcoidosis
Neumonía intersticial habitual
Neumonía intersticial inespecífica
Neumonía intersticial descamativa
Enfermedad intersticial pulmonar con bronquiolitis respiratoria
Patrón de neumonía organizada (neumonía organizada criptógena)
Neumonía intersticial aguda
Neumonía intersticial linfoide
Histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X)
Linfangioleiomiomatosis

**Trasplante pulmonar**

**Vasculitis y granulomatosis**
Granulomatosis con poliangitis
Poliangitis microscópica
Granulomatosis eosinófila con poliangitis
Granulomatosis sarcoidea necrosante

**Hipertensión pulmonar**
Hipertensión pulmonar precapilar *versus* poscapilar
Hipoxemia e hipertensión pulmonar
Causas cardíacas de hipertensión pulmonar
Enfermedad pulmonar venooclusiva

**NEOPLASIAS PULMONARES**

**Hamartoma pulmonar**

**Carcinoma pulmonar**
Características generales del cáncer pulmonar
Subtipos histológicos
Metástasis pulmonares

**LA PLEURA**

**Neumotórax**

**Derrame pleural**

**Pleuritis**

**Tumores pleurales**
Tumor fibroso localizado (solitario) de la pleura
Mesotelioma maligno

## Aparato respiratorio normal

### EMBRIOLOGÍA

El aparato respiratorio incluye la laringe, la tráquea, los bronquios, los bronquíolos y los alvéolos. Durante la cuarta semana de gestación, se desarrolla la cavidad laringotraqueal como una evaginación ventral del intestino primitivo.

1. **Período embrionario:** entre la cuarta y sexta semana de gestación, el brote traqueobronquial se divide para formar las vías respiratorias proximales hasta el nivel de los bronquios segmentarios.
2. **Período seudoglandular:** entre las 6 y 16 semanas de gestación, las vías respiratorias distales se forman a partir de los bronquíolos terminales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 679 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



3. **Desarrollo acinoso o canalicular:** durante las semanas 17 a 28, *1)* se desarrollan las estructuras donde se lleva a cabo la hematosis pulmonar; *2)* formación de los ácinos; *3)* desarrollo del sistema vascular; *4)* los capilares alcanzan el epitelio, y *5)* se inicia el intercambio gaseoso o hematosis. En este punto la vida extrauterina comienza a ser factible.
4. **Período sacular:** en las semanas 28 a 34 de la gestación, los sáculos primarios se subdividen en crestas secundarias, un proceso que da lugar a una mayor complejidad de la superficie de intercambio gaseoso y al adelgazamiento de las paredes de las vías respiratorias.
5. **Período alveolar:** la última fase del desarrollo pulmonar corresponde a las semanas 34 a 36 de la gestación y es entonces cuando se desarrollan los alvéolos. Al nacer, el número de alvéolos es muy variable, entre 20-150 millones. La mayoría de los alvéolos se desarrollan en los primeros 2 años de vida.

## ANATOMÍA

***TRÁQUEA Y BRONQUIOS:*** la tráquea es un tubo hueco de 25 cm de longitud y hasta 2,5 cm de diámetro. El bronquio derecho forma un ángulo menor respecto a la tráquea en comparación con el izquierdo, razón por la cual los cuerpos extraños suelen ser aspirados con mayor frecuencia en el lado derecho. En la entrada al pulmón, el bronquio principal se divide en dos bronquios lobulares y posteriormente en los bronquios segmentarios que corresponden a los 19 segmentos pulmonares. Debido a que los segmentos corresponden a unidades individuales con su respectivo suministro broncovascular pueden ser extirpados individualmente.

El árbol traqueobronquial contiene cartílago y glándulas mucosas submucosas en la pared (fig. 18-1). Esta última está compuesta por glándulas tubulares, que contienen **células mucosas** (pálidas) y **células serosas** (granulares, más basófilas). El epitelio seudoestratificado se encuentra distribuido en capas, aunque todas las células alcanzan la membrana basal. La mayoría de las células son ciliadas, pero también hay células secretoras de moco (caliciformes) y células basales. Las **células basales,** que no alcanzan la superficie, son precursoras que se diferencian en células epiteliales traqueobronquiales especializadas. También hay células cilíndricas no ciliadas, o **células de Clara,** que se acumulan y desintoxican muchos de los componentes tóxicos inhalados (p. ej., dióxido de nitrógeno [$NO_2$]). En la mucosa traqueobronquial hay también **células neuroendocrinas** distribuidas aisladamente que contienen diversos polipéptidos y aminas vasoactivas con actividad hormonal.

***BRONQUÍOLOS:*** distales respecto a los bronquios se encuentran los bronquíolos, que difieren respecto a los primeros en que carecen de cartílago y glándulas secretoras de moco (fig. 18-1). El epitelio bronquiolar se torna más delgado conforme se va ramificando, hasta que sólo se encuentra una capa de células en su interior. La última porción de la estructura con función conductora antes de llegar a los alvéolos son los **bronquíolos terminales,** que contienen epitelio respiratorio ciliado seudoestratificado y músculo liso en su pared. Las células mucosas desaparecen gradualmente del recubrimiento de los bronquíolos hasta que es completamente reemplazado en los bronquíolos más pequeños por células no ciliadas, cilíndricas de Clara. Los bronquíolos terminales se dividen en **bronquíolos respiratorios,** los cuales dan lugar a los **conductos alveolares** y los **alvéolos.** Los **ácinos** son unidades de intercambio gaseoso de los pulmones y constan de bronquíolos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos.

***ALVÉOLOS:*** los alvéolos se encuentran recubiertos por dos tipos de epitelio (fig. 18-1). Las **células tipo I** recubren el 95% de la superficie alveolar, pero constituyen sólo el 40% de las células epiteliales alveolares. Son delgadas y tienen una gran superficie que en conjunto facilita el intercambio gaseoso. Las **células tipo II** producen surfactante y constituyen hasta el 60% de las células que recubren los alvéolos. Su estructura es más cuboidal que las células tipo I y representan sólo el 5% de la superficie alveolar. Las células tipo I son particularmente vulnerables a la lesión. Cuando son destruidas, los neumocitos tipo II se multiplican y diferencian hasta formar nuevas células tipo I, permitiendo restaurar la integridad de la superficie alveolar.

El epitelio alveolar y las células endoteliales se encuentran distribuidas idealmente para favorecer el intercambio gaseoso. El citoplasma de las células epiteliales y endoteliales se encuentra disperso de manera muy fina a cada lado de la membrana basal fusionada, permitiendo un intercambio eficiente de oxígeno y dióxido de carbono. La extensa red capilar alcanza el 85-95% de la superficie alveolar. Lejos del lugar de intercambio gaseoso, el tejido conjuntivo intersticial es más abundante y está constituido por colágeno, elastina y proteoglucanos. Puede haber fibroblastos y miofibroblastos. Estas regiones constituyen el espacio intersticial de la pared alveolar, donde tiene lugar un importante intercambio de líquidos y de moléculas.

***VASCULATURA PULMONAR:*** los pulmones tienen un **suministro sanguíneo doble,** tanto del sistema pulmonar como del bronquial. Las arterias pulmonares acompañan a las vías respiratorias a través de una capa de tejido conjuntivo, el **haz broncovascular.** Las arterias más proximales son elásticas y se encuentran adosadas a las arterias musculares, arteriolas pulmonares y finalmente en los capilares pulmonares.

Las venas más pequeñas, que tienen semejanza con las arterias más pequeñas se unen a otras venas y drenan hacia los tabiques lobulillares, separaciones de tejido conjuntivo que subdividen el pulmón en pequeñas unidades respiratorias. En estos tabiques, las venas forman una red independiente de haces broncovasculares.

Las arterias bronquiales se originan en la aorta torácica y nutren al árbol bronquial hasta los bronquíolos respiratorios. Estas arterias están acompañadas por sus respectivas venas, las cuales drenan hacia las venas ácigos o hemiácigos.

No hay vasos linfáticos en la mayoría de las paredes alveolares. Estos vasos comienzan en los alvéolos en la periferia de los ácinos, las cuales se encuentran a lo largo de los tabiques lobulillares, haces broncovasculares o la pleura. Los vasos linfáticos del tabique lobulillar y del haz broncovascular acompañan estas estructuras, y los vasos linfáticos pleurales drenan hasta el hilio a través de los vasos linfáticos broncovasculares.

## MECANISMOS DE DEFENSA

El sistema respiratorio tiene mecanismos de defensa efectivos que le permiten enfrentarse a las numerosas partículas y agentes infecciosos inhalados durante la inspiración.

La **nariz** y la **tráquea** mantienen a una temperatura y humedad adecuadas el aire que entra a los pulmones. La nariz atrapa casi todas partículas de más de 10 µm de diámetro y cerca de la mitad de todas las partículas de 3 µm de diámetro aerodinámico (fig. 18-2; v. cap. 8). (Por diámetro aerodinámico se entiende la forma en que las partículas se comportan en el aire más que al tamaño que poseen.)

El **tapete mucociliar** del epitelio de las vías respiratorias permite seleccionar las partículas de 2-10 µm de diámetro. El movimiento ciliar desplaza la capa de moco hacia la tráquea. Las partículas que se encuentran en su superficie son eliminadas de los pulmones mediante la deglución o la tos.

Los **macrófagos alveolares** protegen el espacio alveolar. Estas células derivan de la médula ósea, probablemente por división y maduración del intersticio pulmonar, y posteriormente entran en el espacio alveolar. Son particularmente efectivas para eliminar las partículas con diámetro aerodinámico menor de 2 µm. Las partículas muy pequeñas no pueden ser fagocitadas y son exhaladas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 680 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



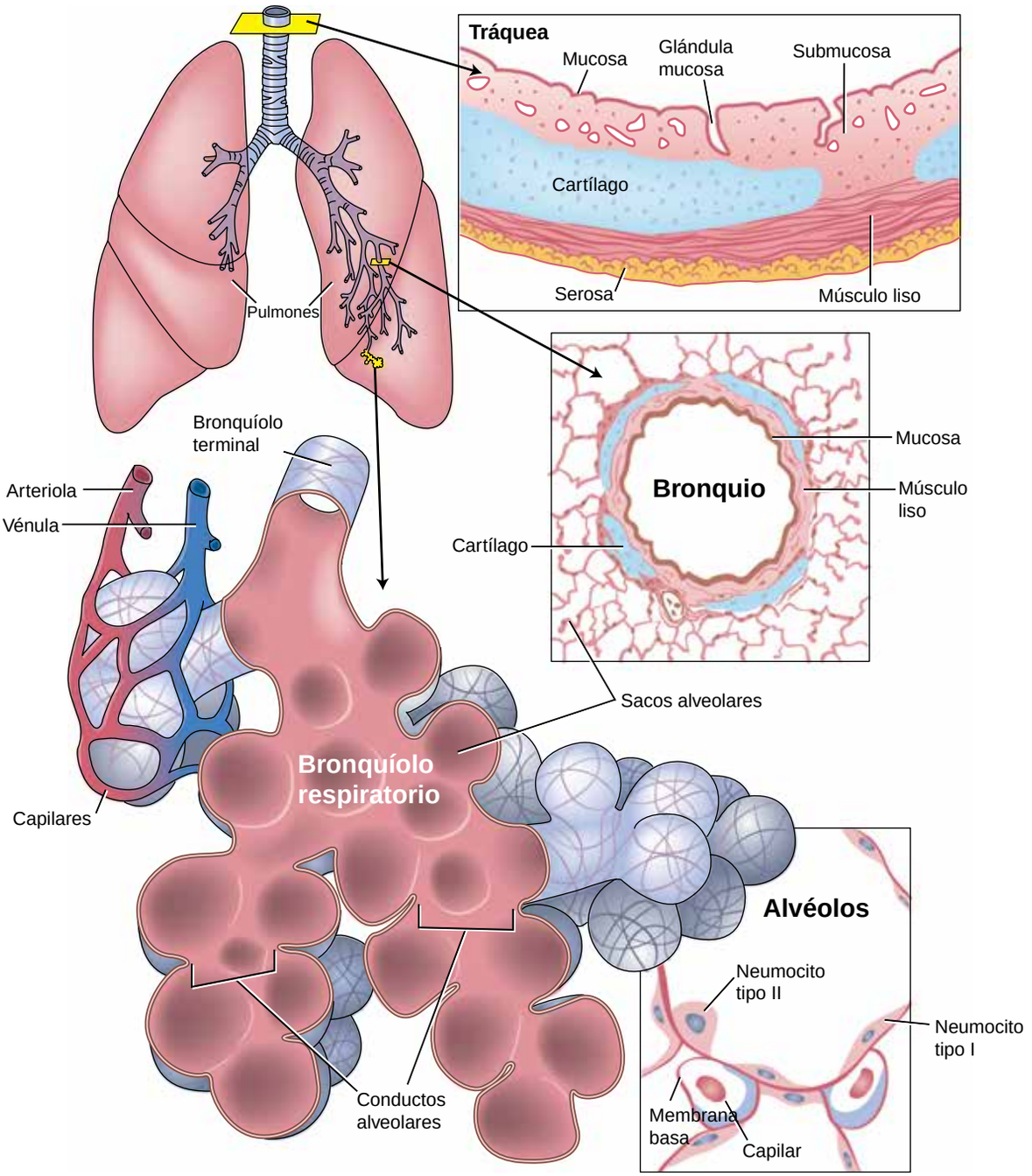



**FIGURA 18-1. Anatomía del pulmón.** Las estructuras conductoras del pulmón incluyen *1)* la tráquea, que es una estructura cartilaginosa con forma de herradura; *2)* los bronquios, que tienen placas de cartílago en sus paredes (tanto la tráquea como los bronquios poseen glándulas secretoras de moco en sus paredes), y *3)* los bronquíolos, que no poseen cartílago en sus paredes y contienen a los bronquíolos terminales en su extremo. Los componentes responsables del intercambio gaseoso distales a los bronquíolos terminales son denominados ácinos. Los alvéolos se encuentran recubiertos por células tipo I, caracterizadas por ser de gran tamaño, planas y recubrir casi toda la pared alveolar y por otro lado las células tipo II, que secretan surfactante y son progenitoras del epitelio alveolar. El intercambio gaseoso se produce precisamente en la pared alveolar.

# Los pulmones

## MALFORMACIONES CONGÉNITAS

***ATRESIA BRONQUIAL:*** es más frecuente que esta anomalía afecte a los bronquios del segmento apical posterior del lóbulo superior izquierdo. En lactantes la lesión puede dar como resultado una porción sobreexpandida del pulmón. En una fase tardía el lóbulo sobreexpandido puede volverse enfisematoso. La acumulación distal de moco en los bronquios en la región atrésica puede observarse en la radiografía como una masa.

***HIPOPLASIA PULMONAR:*** esta enfermedad es producto del desarrollo incompleto o defectuoso del pulmón. El pulmón es de menor tamaño de lo normal, con ácinos más pequeños o en menor cantidad. Es la malformación congénita más común del pulmón, presente en el 10% de las autopsias neonatales. En la



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 681 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



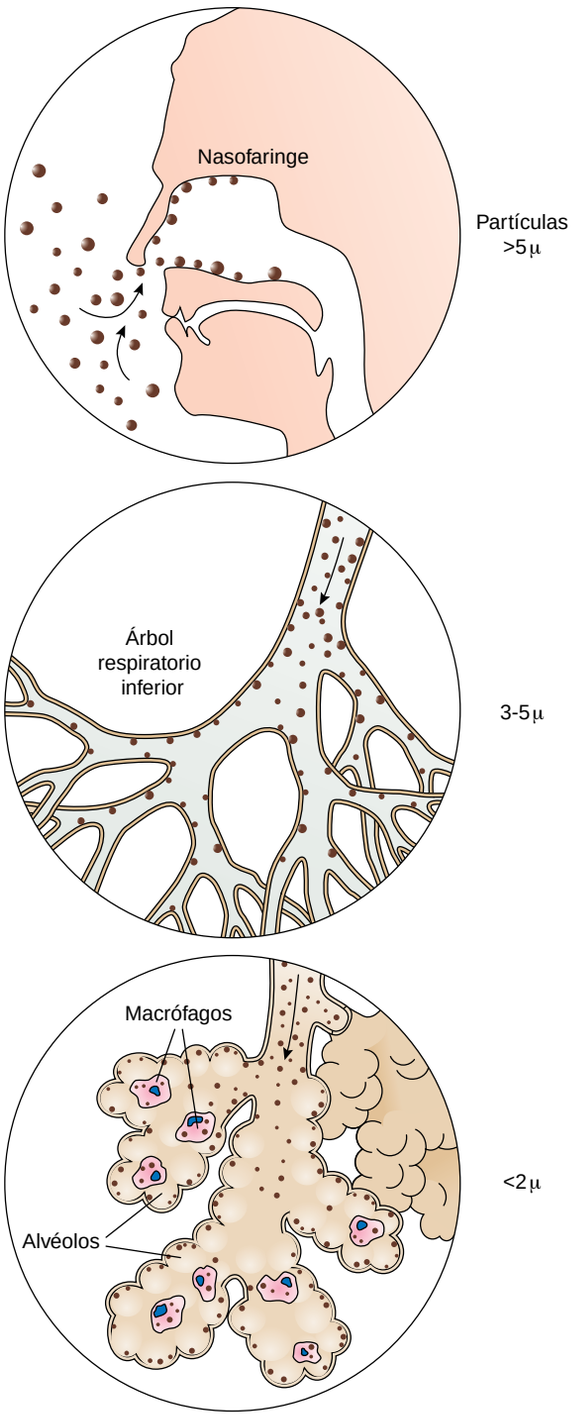



**FIGURA 18-2. Depósito de partículas en el aparato respiratorio.** Las partículas de mayor tamaño son atrapadas en la nariz. Las partículas de tamaño intermedio se depositan en los bronquios y bronquíolos para ser posteriormente eliminadas a través de la capa mucociliar. Las partículas más pequeñas terminan en los espacios respiratorios y son eliminadas por los macrófagos. Las partículas diminutas se comportan como un gas y pueden ser exhaladas.

mayoría de los casos (90%), se produce junto con otras malformaciones congénitas, la mayoría de las cuales afectan al tórax. La lesión puede estar acompañada de hipoplasia de los bronquios y vástagos pulmonares si la lesión se produce tempranamente durante la gestación, como sucede con la hernia diafragmática congénita. La hipoplasia pulmonar también se presenta en las trisomías 13, 18 y 21.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los tres principales factores que pueden producir hipoplasia pulmonar son:

- **Hernia diafragmática congénita,** que se produce típicamente en el lado izquierdo, debido a un fallo en el cierre del canal pleuroperitoneal. Las vísceras abdominales pueden estar presentes en grado variable en el hemitórax afectado y ocasionar compresión pulmonar. El grado de hipoplasia es por lo tanto variable. En un extremo, el pulmón en el lado afectado se encuentra reducido hasta una pequeña porción de tejido mientras que el pulmón del lado opuesto se encuentra gravemente hipoplásico. En el otro extremo la hipoplasia suele ser demasiado leve para que el niño tenga síntoma alguno y las anomalías suelen detectarse de manera incidental al realizar una radiografía de tórax. Otras causas de hipoplasia incluyen anomalías de la pared torácica, derrames pleurales y ascitis, así como eritroblastosis fetal. El desarrollo anómalo de los vasos pulmonares produce con frecuencia hipertensión pulmonar persistente.
- El **oligohidramnios** (volumen de líquido amniótico inadecuado) suele ser debido a malformaciones genitourinarias y es una causa importante de hipoplasia pulmonar (v. cap. 6).
- Se ha demostrado experimentalmente que la **disminución de la respiración** produce pulmones hipoplásicos, probablemente por falta de estiramiento repetido del pulmón.

***MALFORMACIÓN ADENOMATOIDE QUÍSTICA CONGÉNITA (MALFORMACIÓN ADENOMATOIDE PULMONAR CONGÉNITA):*** esta malformación frecuente consiste en la presencia de estructuras bronquiolares anómalas de diferente tamaño o distribución. La mayoría de los casos se observan en los primeros 2 años de vida. La lesión suele afectar a un lóbulo pulmonar y consiste en múltiples espacios de tipo quístico cubiertos por epitelio bronquiolar y separados por tejido fibroso laxo (fig. 18-3). Algunos pacientes pueden presentar otras malformaciones congénitas. Los síntomas más comunes son dificultad respiratoria y cianosis. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección.

***QUISTE BRONCÓGENO:*** esta es una lesión pequeña, extrapulmonar, caracterizada por una masa ocupada por líquido y recubierta por epitelio respiratorio con paredes bien delimitadas que contienen músculo y cartílago. Se encuentra con mayor frecuencia en la porción media del mediastino. En neonatos, el quiste broncógeno puede comprimir las principales vías respiratorias e inhibir esta función. La infección secundaria del quiste en pacientes de mayor edad puede ocasionar hemorragia y perforación. Muchos quistes broncógenos son asintomáticos y sólo se detectan en radiografías de tórax de rutina.

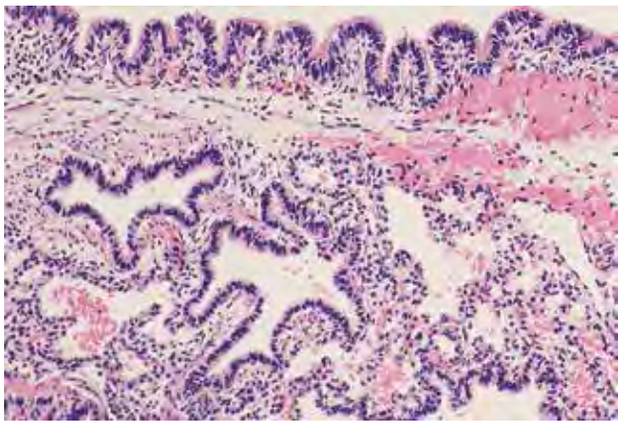


**FIGURA 18-3. Malformación adenomatoide quística congénita.** Múltiples espacios con características glandulares cubiertas por epitelio bronquiolar.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 682 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



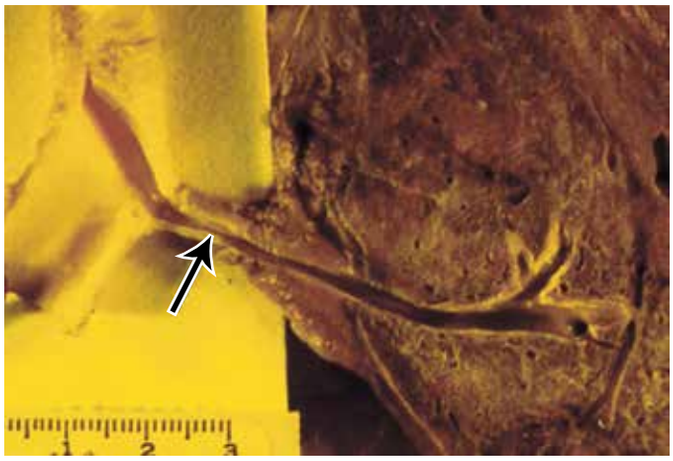


**FIGURA 18-4. Secuestro extralobular.** El tejido pulmonar secuestrado se encuentra fuera del parénquima pulmonar. Es irrigado por una arteria aberrante *(flecha)* proveniente de la aorta y no está conectado al árbol bronquial.

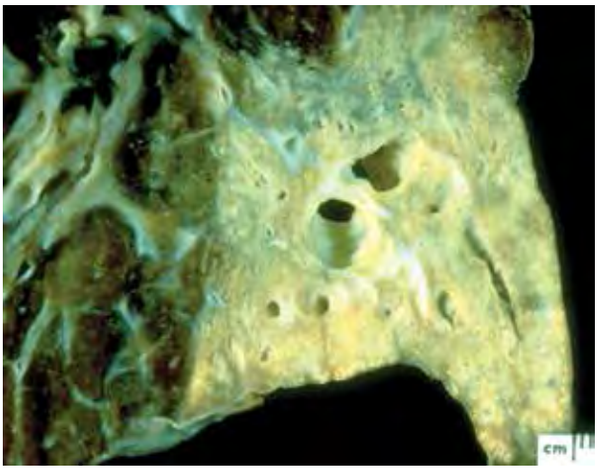


**FIGURA 18-5. Secuestro intralobular.** El tejido secuestrado se encuentra dentro de la pleura visceral y muestra cambios quísticos y densa fibrosis. En este caso se identificó una arteria aberrante como fuente de irrigación (no se muestra).

***SECUESTRO EXTRALOBULAR:*** el secuestro extralobular es una masa de tejido pulmonar que no está conectada al árbol bronquial y se encuentra fuera de la pleura visceral. La irrigación es proporcionada por una arteria anómala, por lo general originada en la aorta (fig. 18-4).

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** se dice que esta lesión se origina en una eventración del intestino primitivo, distinta a la pulmonar, pero que pierde más tarde su conexión con esta estructura embrionaria. Es tres o cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres y está asociada a otras malformaciones en dos tercios de los casos.

**PATOLOGÍA:** en la observación macroscópica, los secuestros extralobulares son masas piramidales o redondeadas, de 1-15 cm de tamaño, recubiertas por pleura. Al microscopio, se observa dilatación de los bronquíolos, los conductos alveolares y los alvéolos. La presencia de infección o infartos puede alterar el aspecto histopatológico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la mitad de los casos, el secuestro extralobular es detectado antes de un mes de edad y es identificado a los 2 años de edad en el 75% de los pacientes. En muchos casos la enfermedad está asociada con una malformación quística adenomatoide congénita. En el período neonatal, el secuestro extralobular puede causar disnea y cianosis, por lo general desde el primer día de vida. En niños de mayor edad, pueden presentarse infecciones broncopulmonares recurrentes, que suelen ser el síntoma que llama la atención del médico. La extirpación quirúrgica es curativa.

***SECUESTRO INTRALOBULAR:*** el secuestro intralobular es una masa de tejido pulmonar localizada dentro de la pleura visceral, aislada del árbol traqueobronquial e irrigada por una arteria sistémica (fig. 18-5). Se piensa que es una malformación adquirida.

**PATOLOGÍA:** los secuestros intralobulares se encuentran casi siempre en el lóbulo inferior. No es habitual la presencia de lesión bilateral. En el examen macroscópico, el tejido secuestrado muestra un patrón de neumonía recurrente crónica, con fibrosis en estadio final y cambios quísticos en panal de abeja. Estos quistes tienen un tamaño aproximado de 5 cm de diámetro y se encuentran dentro de un estroma fibroso tenso. En la observación microscópica, los espacios quísticos se muestran recubiertos casi en su totalidad por epitelio cuboidal o cilíndrico y la luz contiene macrófagos espumosos y material eosinófilo. La inflamación crónica intersticial y la hiperplasia linfoide folicular son las características más prominentes. Puede observarse neumonía aguda y organizada.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas presentes en casi todos los pacientes son tos, esputo y neumonía recurrente. En la mayoría de los casos es descubierta en adolescentes y adultos jóvenes. Sólo una cuarta parte de los pacientes se encuentran en la primera década de la vida y la lesión rara vez es identificada en lactantes. El tratamiento indicado es la extirpación quirúrgica.

## ENFERMEDADES DE LOS BRONQUIOS Y BRONQUÍOLOS

La mayoría de los trastornos bronquiales y bronquiolares consisten en situaciones agudas y sus complicaciones. La bronquitis crónica se explica más adelante.

### Las infecciones de las vías respiratorias son causadas por diversos microorganismos

En este apartado se hace una distinción entre las infecciones entre las vías respiratorias y el parénquima por razones didácticas y de clasificación, pero esta separación no debe ser considerada de manera rígida. Los agentes causales de estas infecciones se explican con mayor detalle en el capítulo 9.

Muchos agentes infecciosos que afectan a las vías respiratorias intrapulmonares tienden a afectar a las vías respiratorias más periféricas **(bronquiolitis),** por ejemplo, adenovirus, virus sincitial respiratorio (VSR) y sarampión. Todos producen una enfermedad más grave en niños desnutridos y en poblaciones que no están expuestas habitualmente a estos organismos. Las infecciones con síntomas más intensos son más frecuentes en lactantes y niños, en los cuales es más común la recuperación. Los síntomas incluyen tos, sensación de opresión en el pecho y en casos extremos, disnea e incluso cianosis.

***GRIPE:*** este es un ejemplo característico de la traqueobronquitis, y en el paciente ocasional que llega a morir por esta infección el aspecto de los bronquios es dramático. La superficie de las vías respiratorias se ve de color rojo intenso, producto de la inflamación aguda y la congestión de la mucosa.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 683 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



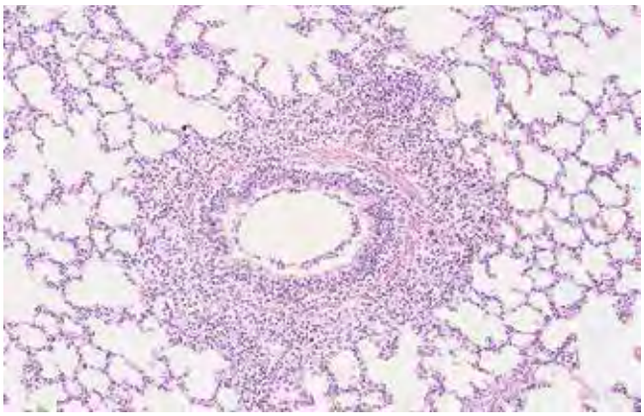


**FIGURA 18-6. Bronquiolitis ocasionada por adenovirus.** En la imagen la pared del bronquíolo muestra un intenso infiltrado inflamatorio crónico con extensión local al tejido peribronquial circundante.

***ADENOVIRUS:*** la infección por adenovirus produce secuelas muy graves, con inflamación extensa de los bronquíolos (fig. 18-6), y posteriormente al cicatrizar da lugar a fibrosis. Los bronquíolos pueden presentar obstrucción o disminución del calibre por la presencia de tejido fibroso laxo **(bronquiolitis obliterante).**

***VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO:*** la infección por VSR se produce con frecuencia de manera epidémica en salas de neonatos. Es por lo general autoeliminada, pero puede haber algunos casos en que produzca la muerte. Puede provocar infecciones nosocomiales en niños y (rara vez) adultos. En un análisis histopatológico se observa inflamación peribronquiolar y desorganización del epitelio. Puede apreciarse una importante sobredistensión sin muestra de obstrucción bronquiolar, quizás debido a desplazamiento de surfactante desde la superficie bronquiolar.

***SARAMPIÓN:*** en algún momento fue la principal causa de bronquiolitis, pero en la actualidad es un problema raro presente en países en desarrollo desde el advenimiento de la inmunización contra esta enfermedad. Sin embargo, la bronquiolitis inducida por sarampión sigue siendo un problema grave sobre todo en poblaciones con poca exposición al virus. De manera similar al adenovirus, puede ocasionar obliteración bronquiolar y bronquiectasias.

***BORDETELLA PERTUSSIS:*** esta bacteria por lo general infecta las vías respiratorias y es causa de tos ferina. Al ampliarse la vacunación contra la tos ferina, la enfermedad se volvió rara en EE.UU. Desafortunadamente, la vacunación no es obligatoria en Inglaterra y la incidencia de la enfermedad está aumentando. Desde el punto de vista clínico, la tos ferina se caracteriza por fiebre y períodos de tos en accesos prolongados, seguidos de la característica inspiración profunda. En casos mortales se observa una intensa inflamación bronquial y bronquiolar. Antes del advenimiento de la inmunización, la tos ferina era una de las causas más comunes de bronquiectasias.

***HAEMOPHILUS INFLUENZAE Y STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE:*** además de la neumonía, estos microorganismos han sido implicados en la aparición de exacerbaciones de bronquitis crónica. Estos episodios contribuyen a la morbilidad por bronquitis crónica y se tratan con antibióticos.

***CANDIDA ALBICANS:*** este hongo es un huésped normal de la cavidad bucal, intestinal y vaginal y es más conocido por las infecciones en estas regiones. También afecta a los pulmones, por lo general a través del crecimiento no invasor en la superficie del epitelio de las vías respiratorias, donde puede producir úlceras de la mucosa. Los factores predisponentes para el crecimiento invasor incluyen traumatismo, quemaduras, cirugía gastrointestinal, colocación de catéteres intravenosos y neutropenia, ya que se ha relacionado con la quimioterapia citotóxica para la leucemia aguda.

## Los gases irritantes están presentes en la contaminación ambiental y en accidentes industriales

Los gases irritantes de mayor importancia en la atmósfera son los oxidantes (ozono, óxidos nitrogenados) y el dióxido de sulfuro ($SO_2$). Los oxidantes se derivan de la acción de la luz solar sobre las emisiones de los automóviles y son de gran importancia en las grandes ciudades (v. cap. 8). El $SO_2$ se produce sobre todo por la combustión de fuentes fósiles. Los efectos de bajas concentraciones de estos agentes aisladamente son inciertos, pero pueden ser semejantes a los efectos adversos del humo del tabaco. Incluso, los habitantes de zonas urbanas y regiones altamente contaminadas tienen una función pulmonar más deteriorada (p. ej., menor flujo espiratorio) en comparación con los que residen en lugares menos contaminados. Las infecciones respiratorias también son más comunes en los niños más pequeños que viven en regiones altamente contaminadas. Sin embargo, estos efectos son menores en la población más saludable.

En personas con enfermedad pulmonar crónica, la situación es diferente: en pruebas experimentales, el ozono hace que las vías respiratorias sean más reactivas, un efecto que se relaciona con inflamación de las vías respiratorias. ***Así, la contaminación del aire puede exacerbar los síntomas en personas asmáticas y en aquéllos con una enfermedad respiratoria previamente establecida. En altas concentraciones, los gases irritantes producen cambios morfológicos y funcionales importantes.***

***$NO_2$:*** el $NO_2$ se encuentra con frecuencia en las industrias, incluyendo las de soldadura, galvanoplastia, limpieza y abrasión de metales. El gas también se produce por la descomposición de granos almacenados en silos. Dado que el $NO_2$ es más pesado que el aire, tiende a acumularse inmediatamente sobre la superficie de los graneros. Un trabajador que entre a un silo inhala altas concentraciones del gas, por lo que puede resultar afectado por importante daño pulmonar conocido como **enfermedad de los rellenadores de silos.** Los síntomas respiratorios en estos casos pueden tardar en surgir hasta 30 h, después de las cuales aparecen tos y disnea. Muchos casos se recuperan pero algunos desarrollan bronquiolitis progresiva obliterante que en ocasiones puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria.

***$SO_2$:*** es un gas altamente soluble que cuando es inhalado crónicamente en animales de experimentación produce lesiones en las vías respiratorias centrales que se asemejan a la bronquitis crónica y que pueden evolucionar a metaplasia escamosa. En los humanos, la exposición a muy altas concentraciones $SO_2$ se ha relacionado con inflamación grave y bronquiolitis.

***CLORO Y AMONIO:*** estos gases son liberados en altas concentraciones en accidentes industriales. Al ser inhalados producen lesión extensa en bronquios y bronquíolos. La inflamación secundaria puede desencadenar importantes bronquiectasias, en parte obliteración bronquiolar y en parte daño directo a los bronquios.

## La granulomatosis broncocéntrica es por lo general reflejo de una respuesta alérgica a un proceso infeccioso

La granulomatosis broncocéntrica es un tipo de inflamación granulomatosa inespecífica localizada principalmente en los bronquios o bronquíolos (fig. 18-7). ***El patrón histológico puede estar presente en diversas situaciones clínicas y no es característico de ninguna de ellas.***

**Los pacientes asmáticos,** en su mayor parte, presentan aspergilosis broncopulmonar alérgica (v. a continuación). Además de la granulomatosis broncocéntrica, estos pacientes presentan tapones de moco en los bronquios, bronquiectasias y bronquiolectasia, así como neumonía eosinófila. Dentro de los tapones de moco se pueden observar fragmentos irregulares de hifas de *Aspergillus*. La vasculitis secundaria inespecífica suele concentrarse en las vías respiratorias más que en los vasos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 684 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



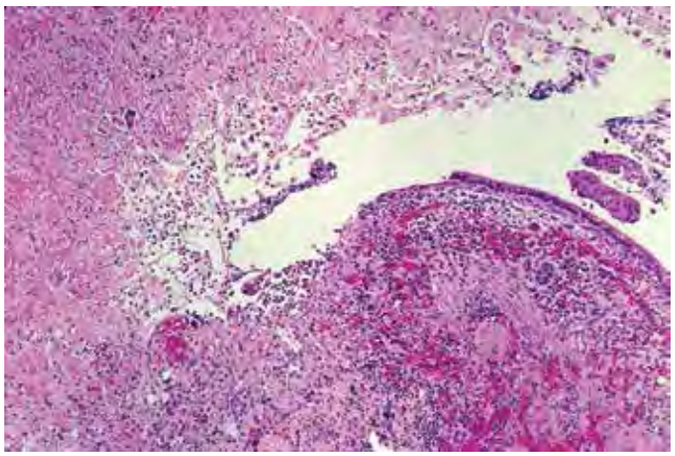


**FIGURA 18-7. Granulomatosis broncocéntrica.** En la imagen se observa un bronquíolo con úlcera y necrosis de la mucosa y submucosa con inflamación granulomatosa. El paciente tenía granulomatosis con poliangitis con afección pulmonar en el patrón de granulomatosis broncocéntrica.

En los **pacientes no asmáticos** con granulomatosis broncocéntrica la causa más probable es una infección, especialmente tuberculosis u hongos tales como *Histoplasma capsulatum*. Este trastorno también puede ser una manifestación de problemas inmunitarios, tales como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la granulomatosis con poliangitis. Los pacientes con granulomatosis broncocéntrica tanto de tipo de alérgico como no alérgico por lo general responden adecuadamente a la administración de corticoesteroides.

## La bronquiolitis constrictiva puede obliterar las vías respiratorias

En la bronquiolitis constrictiva, a la bronquiolitis inflamatoria inicial le puede suceder la presencia de cicatrices y fibrosis bronquiolar con estrechamiento progresivo y, finalmente, destrucción por completo de la luz de la vía respiratoria (fig. 18-8). El término **bronquiolitis obliterante** es sinónimo de esta enfermedad.

**PATOLOGÍA:** los bronquíolos muestran inflamación crónica de la pared y diversos grados de fibrosis entre el epitelio y el músculo liso, con el consecuente estrechamiento de la luz. Estas lesiones son por lo general localizadas y pueden ser difíciles de identificar. Las tinciones para elastina pueden ser de utilidad para identificar las cicatrices bronquiolares. En las vías respiratorias adyacentes se pueden observar bronquiolectasias y taponamientos de moco. El tejido pulmonar circundante suele ser normal.

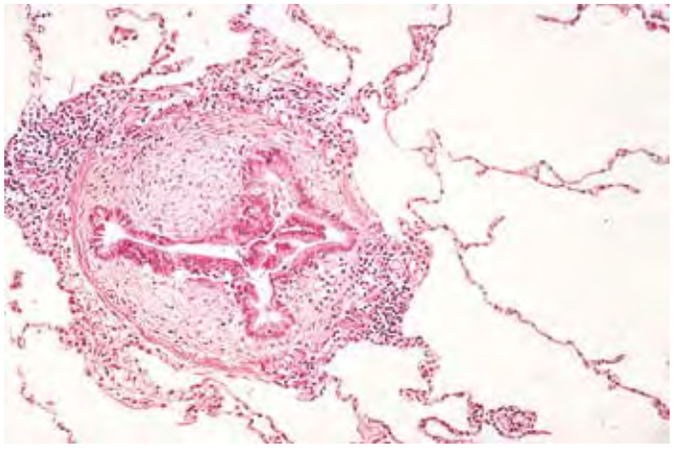


**FIGURA 18-8. Bronquiolitis constrictiva.** Se puede observar la luz del bronquíolo notablemente estrechada, debido a una importante fibrosis submucosa.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes pueden presentar disnea y sibilancias secundarias a obstrucción grave de la función pulmonar. En las radiografías de tórax y la tomografía computarizada (TC) pueden verse normales u observarse sobre distensión, ocasionada por atrapamiento de aire en un espacio distal a los bronquíolos obliterados. Este patrón de fibrosis se observa en diversas situaciones, incluyendo *1)* trasplante de médula ósea (enfermedad de injerto contra el huésped); *2)* trasplante pulmonar (rechazo crónico); *3)* enfermedades vasculares del colágeno (especialmente artritis reumatoide); *4)* trastornos postinfecciosos (en especial infecciones virales); *5)* tras inhalación de toxinas ($SO_2$, amonio, fosgeno), y *6)* ingestión de ciertos medicamentos (penicilamina). También puede ser idiopática. Muchos pacientes presentan una evolución clínica progresiva continua. Aunque muchos casos son tratados con esteroides, no tiene un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

## La obstrucción bronquial conduce a la formación de atelectasias

La obstrucción bronquial en el adulto se debe principalmente a extensión endobronquial de tumores pulmonares primarios, aunque también la presencia de tapones de moco y la aspiración de contenido gástrico o de cuerpos extraños pueden ser la causa, sobre todo en niños. Si la obstrucción es parcial, el aire atrapado puede ocasionar sobredistensión de la porción distal del segmento afectado; la obstrucción total da lugar a atelectasias. Las regiones distales al área de obstrucción también pueden desarrollar neumonía, abscesos y bronquiectasias (v. a continuación).

Las **atelectasias** implican insuficiencia del tejido pulmonar expandido (fig. 18-9). Si la fuente de aire es obstruida, el gas es transferido desde los alvéolos hacia la sangre, provocando que la región afectada entre en crisis. Las atelectasias se presentan como

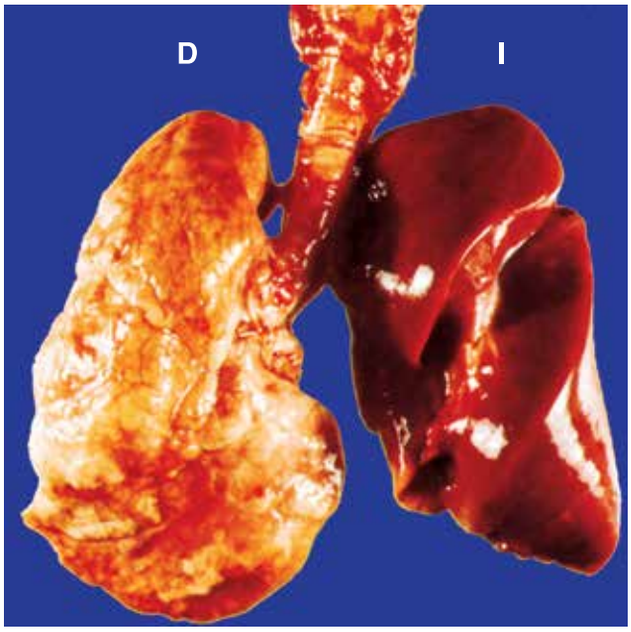



**FIGURA 18-9. Atelectasias.** En la imagen se observa el pulmón derecho de un lactante caracterizado por palidez y sobredistensión por aire; el pulmón izquierdo se aprecia colapsado.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 685 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



complicación postoperatoria de cirugía abdominal debido a que hay obstrucción por moco de los bronquios, y/o hay disminución de los movimientos respiratorios como resultado del dolor postoperatorio. Con frecuencia son asintomáticas, pero cuando son graves pueden ocasionar hipoxemia y una desviación del mediastino *hacia* el lado afectado.

Las atelectasias suelen ser causadas por obstrucción bronquial, pero también pueden deberse a compresión directa del pulmón (p. ej., hidrotórax o neumotórax). Si la compresión es suficientemente intensa, la función del pulmón afectado puede verse comprometida y el mediastino presentar una desviación *hacia el lado contrario* del lado afectado.

En las atelectasias de larga duración, la región afectada del pulmón se torna fibrótica y los bronquios se dilatan, en parte por la presencia de infección en la porción distal al área de obstrucción. El resultado es la dilatación bronquial permanente (bronquiectasias).

El término **síndrome del lóbulo medio derecho** alude a la presencia de atelectasias debidas a obstrucción de los bronquios del lóbulo medio derecho, por lo general debido a compresión externa por nódulos linfáticos hiliares. Estos bronquios son particularmente susceptibles a la compresión externa debido a que son más largos y delgados y están rodeados de nódulos linfáticos. En el análisis histopatológico, los pulmones muestran bronquiectasias, bronquitis crónica y bronquiolitis, hiperplasia linfoide, formación de abscesos e importante fibrosis. Puede haber neumonía tanto aguda como organizada. La linfadenitis tuberculosa o la metástasis de cáncer pulmonar pueden ser la causa del aumento de tamaño de los nódulos linfáticos, pero la causa de la obstrucción por lo general no está bien definida.

## Las bronquiectasias se deben a dilatación irreversible de los bronquios causada a su vez por la destrucción de la pared muscular bronquial y de sus elementos elásticos

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las bronquiectasias pueden ser tanto obstructivas como no obstructivas.

Las **bronquiectasias obstructivas** se localizan y tienen lugar en un área distal al lugar de obstrucción mecánica del bronquio central debido a, por ejemplo, tumores, inhalación de cuerpos extraños, tapones de moco en el asma o inflamación de nódulos linfáticos. **Las bronquiectasias no obstructivas** suelen producirse después de infecciones respiratorias o defectos en las defensas de las vías respiratorias ante una infección. Pueden ser localizadas o generalizadas.

Las bronquiectasias no obstructivas **localizadas** eran muy comunes, por lo general después de infecciones broncopulmonares secundarias a sarampión, tos ferina u otras bacterias. Con el advenimiento de las vacunas y los antibióticos disminuyó la incidencia de bronquiectasias, pero la mayoría de los casos siguen siendo debidos a infecciones broncopulmonares, generalmente por adenovirus o VSR. Las infecciones respiratorias de la infancia siguen siendo una causa importante de bronquiectasias en países en desarrollo.

Las **bronquiectasias generalizadas** son, en su mayor parte, secundarias a la incapacidad hereditaria de los mecanismos de defensa del huésped o a enfermedades adquiridas que permiten la introducción de microorganismos infecciosos en el interior de las vías respiratorias. Los trastornos adquiridos que predisponen a bronquiectasias son *1)* trastornos neurológicos que impiden el estado de consciencia, la adecuada deglución, la eliminación de cuerpos extraños a través de los mecanismos respiratorios y el reflejo de la tos; *2)* incompetencia del esfínter esofágico inferior; *3)* intubación nasogástrica, y *4)* bronquitis crónica. Las principales **enfermedades hereditarias** asociadas con bronquiectasias generalizadas son la fibrosis quística, el síndrome de los cilios discinéticos, las hipogammaglobulinemias y deficiencias de subclases específicas de inmunoglobulina (Ig) G.

El **síndrome de Kartagener** es uno de los síndromes de inmovilidad ciliar (discinesia ciliar) y se caracteriza por una tríada formada por dextrocardia (con o sin *situs inversus*), bronquiectasias y sinusitis. Es causado por defectos en los brazos externos o internos de dineína que constituyen los cilios, los cuales, respectivamente, generan o regulan el movimiento ciliar. Otros síndromes de cilios discinéticos incluyen la **deficiencia de cuerpos o láminas radiales** («síndrome de Sturgess») y la ausencia de dobletes de microtúbulos centrales de los cilios. En estos trastornos los cilios son deficientes en su estructura en todo el cuerpo. Tanto el hombre como la mujer son estériles, debido a la imposibilidad del desplazamiento ciliar en los conductos deferentes y en las trompas de Falopio. En el aparato respiratorio, los defectos ciliares conllevan la presencia de infecciones de las vías respiratorias altas y bajas de repetición y, de la misma manera, a bronquiectasias.

La inmunodeficiencia puede también predisponer a infecciones pulmonares y bronquiectasias de repetición. En las hipogammaglobulinemias la falta de IgA o IgG que protejan contra los virus o bacterias pueden desembocar en infecciones pulmonares recurrentes. Los trastornos adquiridos y hereditarios de los neutrófilos también pueden implicar un gran riesgo de infecciones respiratorias y bronquiectasias.

**PATOLOGÍA:** en la observación macroscópica, se aprecian dilatación bronquial sacular, varicosa o cilíndrica.

- Las **bronquiectasias saculares** afectan al tercio proximal de las ramas bronquiales de cuarta generación (fig. 18-10). Estos bronquios presentan dilatación grave y rematan en sus extremos con sacos dilatados, con insuficiencia y fibrosis en el parénquima pulmonar distal.
- Las **bronquiectasias cilíndricas** afectan a las ramificaciones bronquiales de sexta a octava generación, las cuales muestran una dilatación moderada y uniforme. Es la presentación más leve de las bronquiectasias saculares y tiene pocas manifestaciones clínicas.
- Las **bronquiectasias varicosas** se producen en los bronquios de manera que parecen venas varicosas cuando se observan

**FIGURA 18-10. Bronquiectasias.** La porción resecada del lóbulo superior muestra una importante dilatación bronquial, con engrosamiento de las paredes del bronquio e insuficiencia y fibrosis del parénquima pulmonar.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 686 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



en la imagen radiográfica por broncografía, con presencia de zonas de dilatación y constricción irregular. Pueden identificarse ramificaciones bronquiales de segunda a octava generación. La obliteración bronquiolar no es muy grave y el grado de anomalías parenquimatosas es variable.

Las bronquiectasias generalizadas suelen ser bilaterales y son más comunes en los lóbulos inferiores, y más del lado izquierdo que del derecho. Las bronquiectasias localizadas pueden presentarse en cualquier lugar en el que haya obstrucción o infección. Los bronquios están dilatados y presentan coloración blanquecina o amarillenta de las paredes engrosadas. La luz bronquial con frecuencia contiene secreción mucopurulenta de consistencia espesa. Al microscopio, se aprecian evidencias de inflamación intensa de los bronquios y bronquíolos, que da como resultado destrucción de todos los componentes de la pared bronquial. Con la consecuente disfunción del parénquima pulmonar distal, los bronquios dañados se dilatan. La inflamación de las vías respiratorias centrales conduce a la hipersecreción de moco y a anomalías de la superficie del epitelio, incluyendo metaplasia escamosa y aumento de las células caliciformes. Los folículos linfoideos se observan con frecuencia en las paredes bronquiales, y en los bronquios y bronquíolos distales pueden aparecer cicatrices, además de que con frecuencia se encuentran obliterados. Las arterias bronquiales aumentan su tamaño para irrigar la pared bronquial inflamada y el tejido fibroso. Se establece un círculo vicioso, porque la cantidad de moco producida es responsable de la producción de mayor infección, lo que lleva a la destrucción de las paredes bronquiales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con bronquiectasias presentan tos crónica productiva, por lo general con producción de cientos de mililitros de esputo mucopurulento por día. Es habitual la hemoptisis, ya que la inflamación bronquial erosiona las paredes de las arterias bronquiales adyacentes. Pueden presentarse disnea y sibilancias en grado variable dependiendo de la magnitud de la enfermedad. La neumonía es frecuente y los pacientes de larga evolución tienen mayor riesgo de hipoxia crónica e hipertensión pulmonar. En las pruebas radiológicas, los bronquios muestran dilatación y engrosamiento de las paredes. El diagnóstico definitivo se realiza mediante tomografía pulmonar. Puede ser necesario el tratamiento quirúrgico de las bronquiectasias localizadas especialmente si complicaciones como la hemoptisis grave o la neumonía, están presentes. Sin embargo, en la enfermedad generalizada, la extirpación quirúrgica es más paliativa que curativa.

La dilatación bronquial reversible y aguda puede seguir a una infección broncopulmonar bacteriana o viral y pueden pasar meses antes de que los bronquios regresen a su tamaño normal.

## INFECCIONES

Las infecciones pulmonares se describen con mayor detalle en el capítulo 9. Las principales entidades pulmonares se describen a continuación, con particular atención a sus características histopatológicas.

### La neumonía bacteriana es la inflamación y consolidación del parénquima pulmonar

La neumonía bacteriana ha sido clasificada históricamente como neumonía lobular o bronconeumonía, pero estos términos tienen poca importancia clínica en la actualidad. En la **neumonía lobular** todo un lóbulo se encuentra consolidado (fig. 18-11), mientras que con **bronconeumonía** se alude a la presencia de focos con cicatrices sólidas en los mismos o diversos lóbulos (fig. 18-12).

**FIGURA 18-11. Neumonía lobular.** En la imagen se observa cómo el lóbulo inferior izquierdo se encuentra consolidado en su totalidad y en la etapa de hepatización roja. El lóbulo superior se encuentra expandido en un nivel normal.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** *Streptococcus pneumoniae* fue el causante clásico de neumonía lobular, pero con el advenimiento de la terapia con antibióticos, la implicación de los lóbulos tiende a ser incompleta y más de un lóbulo suele estar afectado. En contraste, la bronconeumonía sigue siendo una causa común de muerte y ha sido descrita como «vieja amiga del hombre». Típicamente se desarrolla en los pacientes terminales, generalmente en la parte inferior y posterior de los pulmones. Se observan focos irregulares dispersos de neumonía predominantemente en los bronquíolos terminales y

**FIGURA 18-12. Bronconeumonía.** Se observan focos de consolidación dispersos *(flechas)* predominantemente en bronquios y bronquíolos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 687 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



bronquíolos respiratorios. Se puede observar bronquiolitis, con presencia de exudado rico en leucocitos polimorfonucleares en los alvéolos adyacentes. En la bronconeumonía no se observan regiones amplias contiguas que involucran a los alvéolos.

Las neumonías bacterianas se dan en tres escenarios:

- **Neumonía adquirida en la comunidad** se origina fuera del hospital en personas sin ninguna enfermedad primaria del sistema inmunitario. El término puede ser utilizado de manera general para denominar la neumonía lobular.
- **Neumonía nosocomial** es la infección que se desarrolla en el ambiente hospitalario y tiende a ser más común en pacientes inmunodeprimidos.
- **Neumonía por oportunistas** afecta a personas con inmunodeficiencia.

Las neumonías bacterianas pueden clasificarse en función del agente etiológico, de las características clínicas y morfológicas y del tratamiento, que generalmente varía de un microorganismo causante a otro.

Casi todas las bacterias que producen neumonía pertenecen a la flora normal de la bucofaringe y nasofaringe que alcanza los alvéolos por aspiración de secreciones. Otras vías de infección incluyen la inhalación a través del aire ambiental, la diseminación hematógena a partir de un foco infeccioso y (rara vez) la diseminación bacteriana desde una zona adyacente. El cambio en la flora de la bucofaringe del predominio de huéspedes normales a microorganismos virulentos suele ser el antecedente para el desarrollo de neumonías. Los factores predisponentes se deben por lo general a la disminución de las defensas del huésped e incluyen tabaquismo, bronquitis crónica, alcoholismo, desnutrición grave, enfermedades que produzcan deterioro progresivo y diabetes no controlada. Los pacientes débiles o inmunodeprimidos hospitalizados tienen alteración de la flora de la cavidad oral y hasta el 25% de ellos desarrolla neumonía nosocomial.

## Neumonía por neumococos

Aun con el advenimiento de la terapia con antibióticos, *S. pneumoniae* (neumococos) sigue siendo uno de los problemas más significativos como causa de neumonía. Es la enfermedad más importante en adultos jóvenes o de mediana edad. Es rara en los lactantes, menos común en los ancianos y mucho menos frecuente en los hombres que en las mujeres.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la neumonía por neumococos es generalmente consecuencia de una alteración de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio. Con frecuencia aparece después de una infección de las vías respiratorias altas de origen viral (p. ej., gripe). La estimulación de las secreciones bronquiales por la infección viral produce un ambiente favorable para el crecimiento de *S. pneumoniae,* que forma parte de la flora normal de la nasofaringe. Las secreciones acuosas y líquidas transportan a los microorganismos hacia los alvéolos, donde inician una respuesta inflamatoria. La inflamación aguda intensa con edema difuso sugiere la presencia de un mecanismo inmunitario. La aspiración del neumococo también puede observarse en casos de inhibición del reflejo epiglótico, como ocurre después de la exposición al frío, la anestesia o una intoxicación alcohólica. La lesión pulmonar causada, a manera de ejemplo, por insuficiencia cardíaca congestiva y gases irritantes también aumenta la susceptibilidad a neumonía por neumococos.

La cápsula del neumococo protege al microorganismo contra la fagocitosis por parte los macrófagos alveolares. Este microorganismo debe entonces ser opsonizado antes de poder ser ingerido y eliminado. En una persona inmunocompetente, los anticuerpos antineumococos actúan como opsoninas, pero en un huésped que no ha tenido exposición previa a una cepa infecciosa específica de *S. pneumoniae*, hay que buscar una alternativa complementaria para opsonizar a la bacteria.

**PATOLOGÍA:** en una fase temprana de la neumonía por neumococo se produce líquido de edema rico en proteínas con abundantes microorganismos que ocupan los alvéolos (fig. 18-13). La intensa congestión capilar conlleva la salida masiva de leucocitos polimorfonucleares y una hemorragia intraalveolar (fig. 18-14). Dada la consistencia firme del pulmón afectado, este tiene semejanzas con el hígado, por lo que esta fase ha sido también denominada «**hepatización roja**» (fig. 18-13).

La siguiente fase, que se produce 2 días o más después, dependiendo del éxito del tratamiento, incluye la lisis por leucocitos polimorfonucleares y la aparición de macrófagos, que fagocitan los neutrófilos fragmentados y otros restos inflamatorios. En esta etapa, la congestión disminuye, pero el pulmón todavía tiene una consistencia dura **(«hepatización gris»)** (fig. 18-13). El exudado alveolar es eliminado y el pulmón regresa gradualmente a la normalidad.

Algunas de las complicaciones de la neumonía por neumococos son:

- **Pleuritis (inflamación de la pleura),** por lo general dolorosa, que es frecuente debido a que el neumococo se extiende con facilidad hacia la pleura.
- **Derrame pleural** (líquido en el espacio pleural), que se produce con frecuencia, pero por lo general se resuelve.
- Empiema/**piotórax (pus en el espacio pleural)** es causado por la infección del derrame pleural y puede sanar, provocando una fibrosis grave.
- **Bacteriemia,** que se presenta en etapas tempranas de la neumonía por neumococo en más del 25% de los casos y que puede producir endocarditis o meningitis. Los pacientes con asplenia por lo general mueren cuando se produce bacteriemia por este agente.
- **Fibrosis pulmonar,** que es una complicación rara de la neumonía por neumococos. El exudado intraalveolar se organiza formando tapones intraalveolares de tejido de granulación conocidos como **neumonía organizada.** Gradualmente, el aumento de la fibrosis alveolar produce un lóbulo endurecido y contraído, una complicación rara conocida como **carnificación.**
- **Absceso pulmonar (agrupación localizada de pus)** es una complicación rara de la neumonía por neumococo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la neumonía neumocócica comienza súbitamente, acompañada de fiebre y escalofríos. Es normal la presencia de dolor torácico secundario a implicación de la pleura. Es frecuente asimismo la aparición de hemoptisis, que es característicamente «herrumbrosa», debido a que deriva de sangre modificada en el espacio alveolar. En la radiografía se puede observar ocupación alveolar de grandes zonas del pulmón, que producen un aspecto sólido que se extiende en todos los lóbulos o segmentos. Antes del tratamiento antibiótico era habitual la presencia de fiebre intensa, disnea, debilitamiento e incluso pérdida de la conciencia. Estos síntomas eran seguidos por **crisis** tras 5-10 días, cuando el paciente moribundo se tornaba súbitamente afebril y la posibilidad de fallecimiento se alejaba. La mejoría satisfactoria de la crisis era reflejo de la instauración de una respuesta inmunitaria efectiva contra la infección. Desafortunadamente, cerca de un tercio de los casos terminaba en muerte. En la actualidad se cuenta con un tratamiento efectivo para la neumonía neumocócica y algunos síntomas responden rápidamente, aunque la lesión puede persistir en las radiografías varios días antes de desaparecer.

## Neumonía por *Klebsiella*

Junto a *S. pneumoniae, Klebsiella pneumoniae* es el único microorganismo que produce neumonía lobular con cierta frecuencia. Sin embargo, *K. pneumoniae* sólo causa el 1% de todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad. La enfermedad se

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 688 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



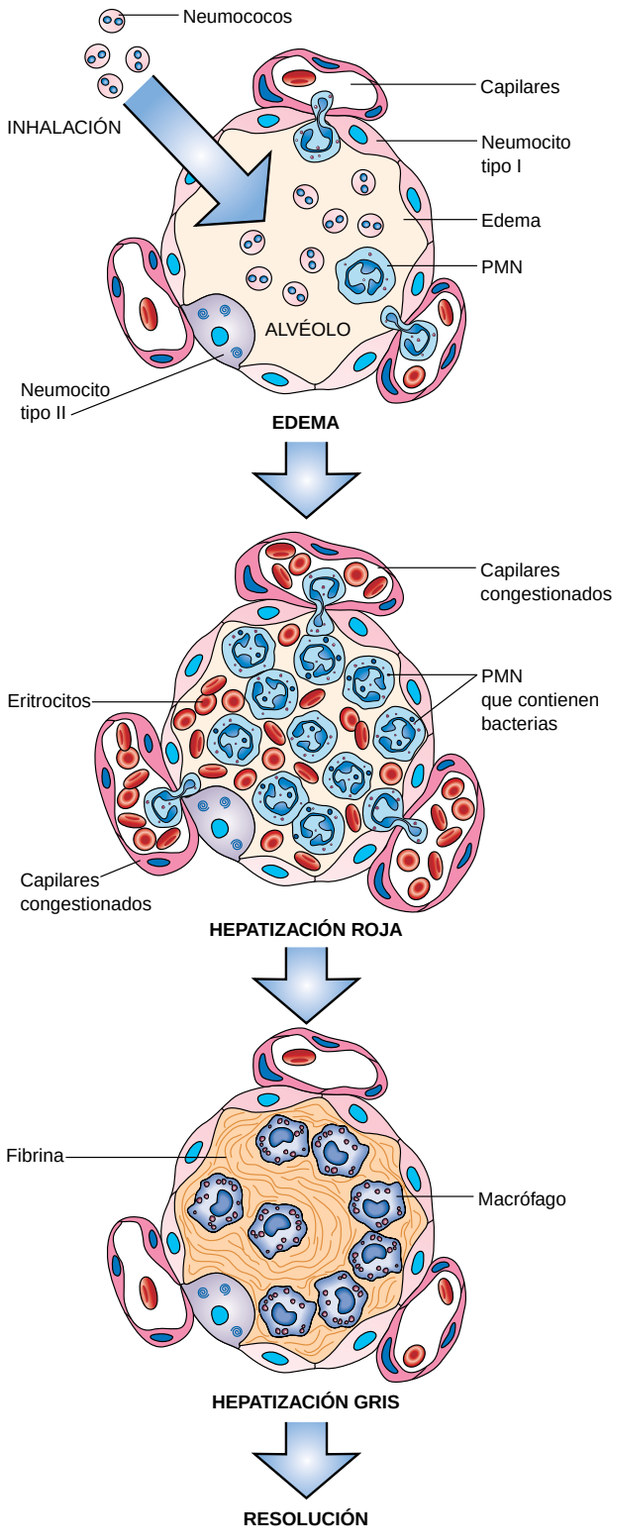



**FIGURA 18-13. Patogenia de la neumonía lobular neumocócica.** El neumococo, con un patrón característico en pares (diplococos), se multiplica con rapidez en los espacios alveolares, donde produce un importante edema. Desencadena una respuesta inflamatoria aguda en la que destacan los leucocitos polimorfonucleares y la congestión (hepatización roja). Conforme el proceso inflamatorio continúa, los macrófagos reemplazan a los leucocitos polimorfonucleares y comienzan el proceso de digestión de restos (hepatización gris). Este proceso suele resolverse, pero pueden aparecer algunas complicaciones. PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

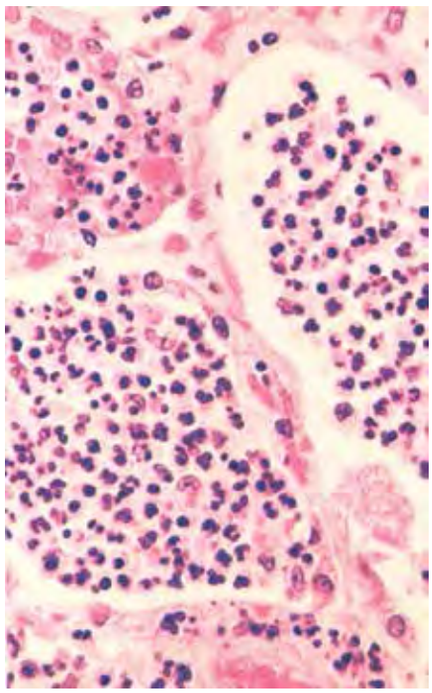


**FIGURA 18-14. Neumonía neumocócica.** Se observan los alvéolos ocupados por completo con exudado conformado por leucocitos polimorfonucleares y algunos macrófagos.

relaciona muy frecuentemente con alcoholismo y es más habitual en individuos del sexo masculino de mediana edad, aunque la diabetes y la enfermedad pulmonar crónica también aumentan el riesgo de padecerla.

**PATOLOGÍA:** las etapas de la neumonía por *Klebsiella* no están tan bien descritas como en el caso de la neumonía por neumococo, pero la fase de congestión aguda y hemorragia es menos acentuada. El microorganismo *K. pneumoniae* posee una cápsula gruesa, gelatinosa, que da a la superficie de corte del pulmón una apariencia mucosa característica. Otro rasgo de la neumonía por *Klebsiella* es que el lóbulo afectado aumenta de tamaño, de manera que las cisuras se «abultan» y alcanzan regiones no afectadas. Hay una tendencia a la presencia de necrosis y formación de abscesos. Una complicación grave es la **fístula broncopleural** (es decir, una comunicación entre la vía respiratoria bronquial y el espacio pleural).

El inicio de la neumonía por *Klebsiella* es menos dramático que el de la neumonía por neumococo, pero la enfermedad puede ser más peligrosa. Antes del uso de los antibióticos, la mortalidad de neumonía por *Klebsiella* era del 50-80%. Incluso con el inicio oportuno de administración de antibióticos, la mortalidad sigue siendo considerable.

### Neumonía estafilocócica

La neumonía estafilocócica produce sólo el 1% de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad. Sin embargo, *Staphylococcus aureus* implica una sobreinfección pulmonar común después de haber cursado gripe y otras infecciones virales del aparato respiratorio. Los episodios repetidos de neumonía por estafilococos se observan en pacientes con fibrosis quística, debido a colonización de las vías respiratorias con bronquiectasias. La neumonía estafilocócica nosocomial se presenta típicamente en pacientes con enfermedades crónicas con predisposición a la aspiración y en aquellos que se encuentran intubados.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 689 11/10/16 14:21

booksmedicos.org

**PATOLOGÍA:** al igual que las infecciones estafilocócicas en otras zonas, la neumonía por este microorganismo se caracteriza por la aparición de absceso. La neumonía estafilocócica de focos múltiples produce muchos pequeños abscesos. En los lactantes y, con menor frecuencia, en los adultos, esto puede conllevar la producción de **neumatoceles,** es decir espacios quísticos de pared delgada cubiertos fundamentalmente por tejido respiratorio. Los neumatoceles se pueden expandir rápidamente y comprimir estructuras pulmonares circundantes o romperse en la cavidad pleural causando a su vez neumotórax a tensión. Los neumatoceles se desarrollan cuando los abscesos se rompen dentro de la vía respiratoria, lo que permite la expansión del primero por la tracción ejercida durante la inspiración. Otras complicaciones de la neumonía por estafilococos son la aparición de cavernas y los derrames pleurales, pero el empiema es raro. La neumonía por estafilococo requiere un tratamiento agresivo, sobre todo porque el *S. aureus* es con frecuencia resistente a los antibióticos.

### Otras neumonías estreptocócicas

Las infecciones pulmonares por *Streptococcus pyogenes* de grupo A fueron identificadas en soldados a principios del s. XIX. Sus características histopatológicas fueron descritas durante la Primera Guerra Mundial. La neumonía por estreptococos se presenta de manera característica después de infecciones de las vías respiratorias de origen viral. Es raro que se presente en la comunidad, pero se produce ocasionalmente en pacientes inmunodeprimidos o debilitados.

**PATOLOGÍA:** en el examen macroscópico, los pulmones de los pacientes que mueren por neumonía por estreptococo tienen mayor peso por la presencia de edema y sangre. La consolidación seca (hepatización) no es característica de esta enfermedad. En la observación con microscopio, los alvéolos se encuentran ocupados por líquido rico en fibrina, pero los neutrófilos son escasos. Después de una neumonía prolongada puede aparecer necrosis alveolar. El empiema es una complicación común.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con neumonía por estreptococo presentan fiebre de inicio súbito, disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis y con frecuencia cianosis. En la radiografía, se observa un patrón de bronconeumonía; no se aprecia consolidación lobular. Se requiere tratamiento antibiótico intensivo.

La **neumonía por estreptococo en el neonato** suele ser producida por el estreptococo del grupo B *(Streptococcus agalactiae),* un germen habitual en el aparato genital femenino. Los síntomas son similares a los del síndrome de dificultad respiratoria del neonato. Sin embargo, los neonatos a término generalmente presentan un cuadro de toxemia grave y pueden morir al cabo de unas cuantas horas.

### Neumonía por *Legionella*

En 1976, una enfermedad respiratoria desconocida con una elevada mortalidad produjo un brote en la Legión Americana, en Filadelfia. El microorganismo responsable, *Legionella pneumophila,* es una bacteria de crecimiento difícil, con requerimientos especiales para su desarrollo en cultivo. Los estudios serológicos e histológicos mostraron que diversas epidemias de causa no identificada sucedidas con anterioridad habían sido producidas por el mismo agente. Los microorganismos del género *Legionella* pueden sobrevivir en ambientes acuáticos y ocasionar brotes de neumonía que se originan en el agua contaminada presente en los sistemas de enfriamiento por aire acondicionado, los condensadores por evaporación y lugares en construcción. No se contagia de persona a persona y no hay un reservorio animal ni humano.

**PATOLOGÍA:** en casos mortales de neumonía por *Legionella,* múltiples lóbulos muestran bronconeumonía, con grandes áreas confluentes. En el análisis microscópico, los alvéolos contienen fibrina y células inflamatorias, que pueden ser tanto neutrófilos como macrófagos. La necrosis de las células inflamatorias (leucocitoclasia) puede ser muy extensa. Si el paciente sobrevive durante varias semanas, el exudado puede mostrar organización fibrosa. Una tercera parte de los casos pueden complicarse con empiema. La *Legionella* suele ser abundante dentro y fuera de las células fagocíticas. Es gramnegativo pero es difícil de observar mediante las tinciones convencionales. La mejor manera de observarla es mediante las tinciones argénticas y por inmunofluorescencia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la neumonía por *Legionella* tiene un inicio súbito, con malestar general, fiebre, mialgia y, algo curioso, dolor abdominal. Es habitual la tos productiva y el dolor torácico, debido a que en ocasiones se produce pleuritis. La radiografía de tórax puede tener signos variables, pero el patrón más común es el de infiltrados alveolares localizados, que pueden ser bilaterales. Los síntomas suelen ser menos graves de lo que muestra la radiografía. La mortalidad es del 10-20%, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

La **fiebre de Pontiac,** también causada por especies de *Legionella*, es una enfermedad febril con síntomas respiratorios leves, alteraciones radiológicas y un buen pronóstico. Se presenta en forma de epidemia en edificios de oficinas y afecta al parecer a personas sanas.

### Neumonía causada por bacterias gramnegativas

Las neumonías causadas por microorganismos gramnegativos, entre los cuales los más comunes son *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa,* se han vuelto más frecuentes con el advenimiento de los tratamientos inmunodepresores y citotóxicos, el uso de antibióticos de amplio espectro y el SIDA.

***ESCHERICHIA COLI:*** la neumonía por *E. coli* puede presentarse después de bacteriemia posterior a una cirugía gastrointestinal y genitourinaria, incluso en pacientes inmunocompetentes. También se observa en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y en personas con enfermedades crónicas en el espacio pulmonar o cardíaco. Se presenta como una bronconeumonía y responde mal al tratamiento.

***PSEUDOMONAS AERUGINOSA:*** la neumonía por *Pseudomonas* se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos o en los que sufren quemaduras o fibrosis quística. Es habitual tener antecedentes de administración de tratamiento antibiótico por alguna otra infección. Con frecuencia se relaciona con vasculitis infecciosa, en la que se pueden apreciar un gran número de microorganismos en las paredes de los vasos sanguíneos, que dan como resultado infartos pulmonares. La respuesta al tratamiento antibiótico de la neumonía por *Pseudomonas* suele ser mala.

### Neumonía por otros microorganismos anaerobios

Muchos microorganismos anaerobios son habituales en la cavidad bucal, en especial en personas con mala higiene dental. Entre estos se encuentran ciertos estreptococos, fusobacterias y especies de *Bacteroides*. Los trastornos de la deglución, como sucede en los alcohólicos, pacientes anestesiados y personas con crisis convulsivas, predisponen a la aspiración de bacterias anaerobias. Las infecciones pulmonares resultantes producen neumonías necrosantes, que con frecuencia desembocan en abscesos pulmonares. La complicación más drástica es la gangrena pulmonar,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 690 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



resultado de la trombosis de algunas de las ramas de la arteria pulmonar y el consecuente infarto. Es una urgencia médica que requiere la extirpación de la parte afectada del pulmón.

### Psitacosis

La psitacosis es una infección pulmonar debida a la inhalación de *Chlamydia psittaci*, presente en polvo contaminado con heces de pájaros, por lo general mascotas y con mayor frecuencia pericos. Se caracteriza por síntomas sistémicos graves, como fiebre, malestar general y mialgia, pero de manera sorpresiva con pocos síntomas respiratorios distintos a la presencia de tos. Las radiografías de tórax suelen ser negativas y cuando hay anomalías, se observa consolidación irregular y un patrón intersticial. Las características morfológicas en la mayoría de los casos se desconocen, pero la enfermedad se origina muy probablemente por una neumonía intersticial. En caso de muerte, se observan diferentes grados de daño alveolar difuso (DAD) junto con edema, neumonía intraalveolar y necrosis.

## Neumonía por ántrax y peste neumónica

Los acontecimientos mundiales más recientes han propiciado que se ponga mayor atención a los agentes infecciosos que pueden ser utilizados como armas biológicas con fines de terrorismo. Entre estos destacan ***Bacillus anthracis*** y ***Yersinia pestis.***

*B. anthracis* es el agente causal del ántrax y está caracterizado por ser un microorganismo grampositivo de tipo bacilo formador de esporas. El ántrax se produce en muchas especies de animales domésticos, pero la infección en el ser humano es muy poco frecuente o sólo en brotes esporádicos. La transmisión se produce por contacto directo con las esporas y el contagio persona a persona es raro. El ántrax cutáneo rara vez es mortal, pero la inhalación tiene una alta mortalidad. Las esporas de ántrax son muy resistentes a la sequedad y cuando son inhaladas se ven transportadas hacia los nódulos linfáticos del mediastino. Desde este lugar, los bacilos se reproducen y diseminan con rapidez a través del torrente sanguíneo para alcanzar otros órganos, incluyendo los pulmones. Posteriormente se produce necrosis hemorrágica de los órganos infectados, entre los cuales destaca la masa mediastínica hemorrágica. En los pulmones, la enfermedad se manifiesta por bronquitis hemorrágica y zonas confluentes de neumonía hemorrágica.

*Y. pestis* es el agente causal de la **peste,** que produce dos formas de infección, una bubónica y otra neumónica. En la peste neumónica los microorganismos son inhalados directamente sin transmisión por un artrópodo vector y la enfermedad puede diseminarse también de persona a persona. Los pulmones muestran extensa bronconeumonía hemorrágica, pleuritis y crecimiento de los nódulos linfáticos mediastínicos. Sin tratamiento la enfermedad avanza rápidamente y con una alta mortalidad.

## La neumonía por *Mycoplasma* produce un patrón de neumonía atípica

A diferencia de la neumonía lobular, la neumonía atípica tiene un inicio gradual. La leucocitosis está ausente o es muy leve y la evolución suele ser prolongada. Los síntomas respiratorios pueden ser mínimos o graves, y en la radiografía de tórax se observa un patrón de neumonía intraalveolar en parches o infiltrado intersticial. La infección produce característicamente bronquiolitis con exudado neutrófilo intraluminal y un intenso infiltrado linfoplasmocítico en las paredes bronquiolares (fig. 18-15). El *Mycoplasma* carece de una pared celular rígida, como sucede con la mayoría de las bacterias. Este crecimiento es lento y con frecuencia es difícil de obtener en cultivos con métodos tradicionales. El diagnóstico suele establecerse mediante la detección con pruebas serológicas de anticuerpos contra *M. pneumoniae* o aglutininas en frío. La eritromicina es efectiva y la infección rara vez desemboca en la muerte.

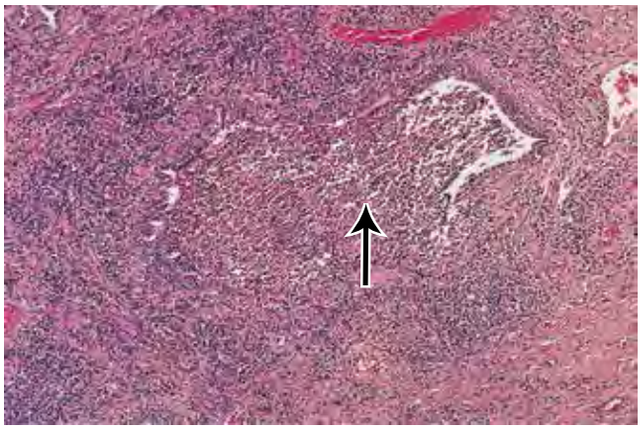


**FIGURA 18-15. Neumonía por micoplasma.** Bronquiolitis crónica con exudado neutrófilo en su luz *(flecha).*

## La tuberculosis es la infección granulomatosa clásica

Conocida desde el antiguo Egipto, la tuberculosis azotó Europa y Norteamérica en el s. XIX. Su prevalencia disminuyó exponencialmente en el s. XX por la mejora de las condiciones de vida y trabajo, así como el advenimiento de los antituberculosos, que disminuyó aún más su impacto. Sin embargo, la tuberculosis ha resurgido en fechas recientes, en particular por cepas farmacorresistentes y entre pacientes con SIDA (v. cap. 9).

La tuberculosis representa la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, aunque algunas infecciones por micobacterias atípicas pueden simular tuberculosis. La enfermedad se divide en tuberculosis primaria y secundaria (o reactivación).

***TUBERCULOSIS PRIMARIA:*** la enfermedad es adquirida por la exposición inicial a *Mycobacterium tuberculosis*, por lo general como resultado de la inhalación de aerosoles infectados generados cuando tose una persona con tuberculosis cavitaria. Los microorganismos inhalados se multiplican en los alvéolos debido

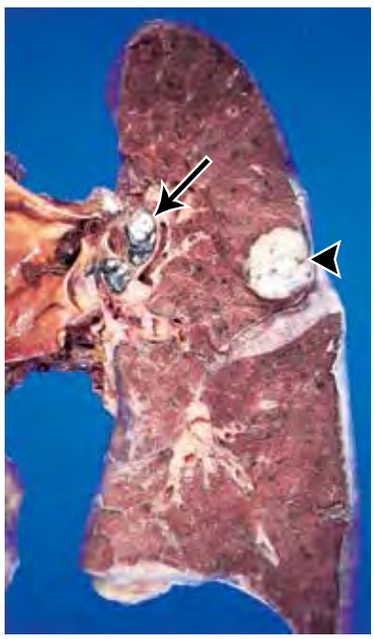


**FIGURA 18-16. Tuberculosis primaria.** El complejo de Ghon resuelto está representado por un nódulo subpleural y los nódulos linfáticos hiliares afectados.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 691 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



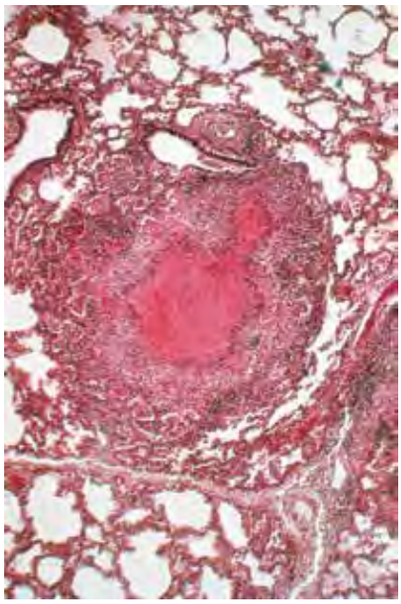


**FIGURA 18-17. Granuloma necrosante por *Mycobacterium tuberculosis*.** Presencia de pequeño granuloma tuberculoso con necrosis caseosa central presente en el parénquima pulmonar. El centro necrótico está rodeado por histiocitos, células gigantes y tejido fibroso.

a que los macrófagos alveolares no pueden eliminar con efectividad la bacteria.

**PATOLOGÍA:** la **lesión de Ghon** es la primera que aparece con la tuberculosis primaria y consiste en un granuloma parenquimatoso periférico, por lo general en los lóbulos superiores. Cuando esta lesión se asocia con crecimiento de nódulos linfáticos mediastínicos, se forma el **complejo de Ghon** (fig. 18-16). En el examen macroscópico, se observa una cicatriz, con un nódulo de Ghon subpleural de 1-2 cm de diámetro, bien delimitado y con necrosis central. En fases más avanzadas, se observa fibrosis y calcificación. En el análisis microscópico, hay un granuloma con necrosis caseosa central (fig. 18-17) y grado variable de fibrosis; las características microscópicas del drenaje de los nódulos linfáticos hiliares son similares a las de la lesión parenquimatosa periférica.

La mayoría (el 90% o más) de las infecciones primarias de tuberculosis son asintomáticas; las lesiones se mantienen localizadas y se curan. En algunos casos, hay extensión autolimitada a la pleura, con derrame pleural secundario. Con menos frecuencia, la tuberculosis primaria no se limita y se disemina a otras partes del pulmón **(tuberculosis primaria progresiva).** Esto suele suceder en niños pequeños o adultos inmunodeprimidos. En estos casos, la lesión inicial crece produciendo áreas de necrosis de hasta 6 cm o más en su diámetro mayor. La presencia de licuefacción central produce cavernas, las cuales se expanden hasta ocupar la mayor parte del lóbulo inferior. Al mismo tiempo, el drenaje de los nódulos linfáticos muestra cambios histológicos similares. La erosión de los bronquios por un proceso de necrosis conduce a la diseminación pulmonar de la enfermedad.

***TUBERCULOSIS SECUNDARIA:*** esta etapa representa la reactivación de la tuberculosis pulmonar primaria o una nueva infección en un huésped previamente expuesto a la tuberculosis primaria.

**PATOLOGÍA:** la reacción inicial a *M. tuberculosis* es diferente en la tuberculosis secundaria. La respuesta inmunitaria celular se produce después de un intervalo de latencia y lleva a la formación de muchos granulomas y diseminación del tejido necrótico. Los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores son los más frecuentemente afectados, pero el segmento superior del lóbulo inferior también puede serlo y no hay parte del pulmón que se pueda excluir. Aparece una lesión difusa, fibrótica, mal delimitada, con áreas localizadas de necrosis caseosa. Por lo general, este foco se resuelve y calcifica, pero en algunos casos erosiona el bronquio, después de lo cual drena material infeccioso que origina una caverna tuberculosa.

Las cavernas tuberculosas varían de 1 cm de diámetro a regiones quísticas que ocupan casi la totalidad del pulmón. La mayoría miden de 3-10 cm de diámetro y tienden a localizarse en los ápices de los lóbulos superiores (fig. 18-18), aunque pueden presentarse en cualquier parte del órgano. La pared de la cavidad está formada por una membrana interna delgada de color gris que contiene nódulos necróticos suaves; una zona intermedia de tejido de granulación, y un reborde externo de colágeno. La luz se encuentra ocupada por material caseoso que contiene bacilos resistentes al ácido-alcohol. Las cavidades con frecuencia se comunican libremente con los bronquios y la liberación de material infeccioso hacia las vías respiratorias se produce con facilidad dentro del pulmón. Las paredes de las cavidades tuberculosas resueltas pueden volverse fibróticas y calcificarse.

La tuberculosis secundaria se relaciona con diversas complicaciones:

- La **tuberculosis miliar** se caracteriza por múltiples granulomas tuberculosos de tamaño muy pequeño (como semillas de mijo) (fig. 18-19) presente en muchos órganos. Los microorganismos se diseminan desde el pulmón hacia otros lugares a través de la circulación, por lo general durante la tuberculosis secundaria, pero ocasionalmente también en la tuberculosis primaria.
- La **hemoptisis** es causada por la erosión de pequeñas arterias pulmonares en la pared de la cavidad. Pueden ser lo suficientemente graves como para que un paciente pueda sufrir asfixia con su propia sangre.
- La **fístula broncopleural** se presenta cuando una cavidad subpleural se rompe hacia el espacio pleural. De hecho, esto produce empiema y neumotórax.
- La **laringitis tuberculosa** es consecuencia de la salida de material infeccioso durante la tos.
- La **tuberculosis intestinal** puede ser resultado de la deglución de este mismo material infectado con tuberculosis.
- La **aspergiloma** es una masa micótica que se produce por la sobreinfección de una cavidad permanentemente abierta cuando se expone a *Aspergillus;* el hongo puede llenar toda la cavidad.

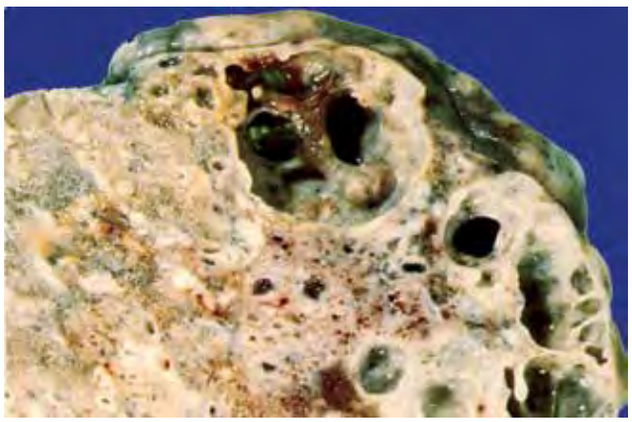


**FIGURA 18-18. Caverna tuberculosa.** El ápice del lóbulo superior izquierdo muestra cavidades tuberculosas rodeadas de parénquima pulmonar consolidado y fibrótico que contiene pequeños tubérculos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 692 11/10/16 14:21

booksmedicos.org

**FIGURA 18-19. Tuberculosis miliar.** Múltiples nódulos de tamaño milimétrico *(flechas)* distribuidos en todo el parénquima pulmonar.

***MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE (MAI):*** en pacientes con SIDA, cuya capacidad de superar una reacción granulomatosa está disminuida, la neumonía por MAI se caracteriza por un infiltrado difuso de macrófagos e innumerables microorganismos resistentes a ácido-alcohol (fig. 18-20). MAI puede colonizar las vías respiratorias de individuos de edad avanzada inmunocompetentes con trastornos pulmonares de base, como bronquiectasias, o puede producir inflamación granulomatosa con o sin cavitación. *Mycobacterium kansasii* produce un espectro de enfermedad similar al de la MAI, pero no es tan frecuente, presentándose con una distribución geográfica más limitada.

## La actinomicosis se caracteriza por producir múltiples abscesos pulmonares

La actinomicosis es causada por la infección con actinomicetos, entre los cuales el microorganismo pulmonar más habitual es *Actinomyces israelii.* Aunque este actinomiceto tiene el aspecto de un hongo, se trata de una bacteria filamentosa anaerobia. Estos microorganismos grampositivos residen en condiciones normales en la cavidad bucal y nasal e infectan los pulmones por aspiración de contenido de la bucofaringe o por extensión a partir de un absceso subdiafragmático o hepático actinomicótico.

**PATOLOGÍA:** las lesiones pulmonares por actinomicosis consisten en múltiples pequeños abscesos pulmonares interconectados. Los bordes de los abscesos son granulomatosos, pero la zona de necrosis central es purulenta y contiene colonias de microorganismos, que son bacterias grampositivas delgadas, ramificadas y filamentosas. En los bordes de las colonias se observan filamentos basófilos con el extremo en forma de palillo de tambor que son observables a simple vista como pequeñas partículas amarillas **(«gránulos de azufre»).** Los abscesos pueden invadir la pleura y producir fístulas y empiema broncopulmonar. También pueden extenderse hasta la pared torácica.

## *Nocardia* suele ser un microorganismo oportunista

Las especies de *Nocardia* son bacterias grampositivas filamentosas que causan neumonía progresiva, aguda o crónica. La infección es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquéllos con linfomas, neutropenia, enfermedades granulomatosas de la infancia y proteinosis alveolar pulmonar. La causa más común de neumonía de este tipo es *Nocardia asteroides*.

**PATOLOGÍA:** en el análisis histopatológico, los pulmones muestran abscesos (fig. 18-21 A), los cuales tienen características granulomatosas propias de las infecciones crónicas. Los microorganismos se caracterizan por ser delgados, característicamente con filamentos finos y ramificados casi siempre en ángulo recto (fig. 18-21 B). En los cortes de tejido, se aprecian mejor con tinción de Gram o de Gomori argéntica con metenamina (fig. 18-21 B). También se tiñe débilmente con la técnica resistente a ácido-alcohol.

## Las infecciones por hongos pueden ser geográficas u oportunistas

### Histoplasmosis

La histoplasmosis es una enfermedad del medio oeste y del sureste de EE.UU., en especial de las riveras del Misisipi y Ohio. Es causada por inhalación de *Histoplasma capsulatum,* presente en polvo infectado por lo general de guano de aves.

**PATOLOGÍA:** la histoplasmosis tiene muchas características clínicas y patológicas en común con la tuberculosis. La mayoría de las infecciones son asintomáticas y producen lesiones similares al complejo de Ghon, incluyendo el granuloma parenquimatoso y lesiones similares en los nódulos linfáticos de drenaje. Los granulomas son particularmente propensos a calcificarse, con frecuencia siguiendo un patrón con-

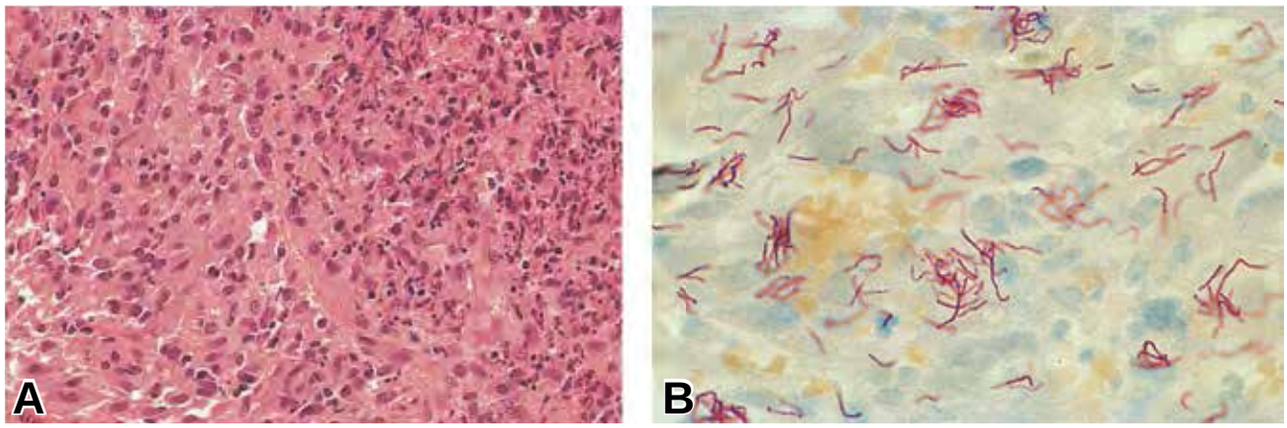



**FIGURA 18-20.** La neumonía por ***Mycobacterium avium-intracellulare*** en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). **A.** La neumonía se caracteriza por un vasto infiltrado con macrófagos. **B.** En la tinción de Ziehl-Neelsen se observan numerosos microorganismos resistentes a ácido-alcohol.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 693 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



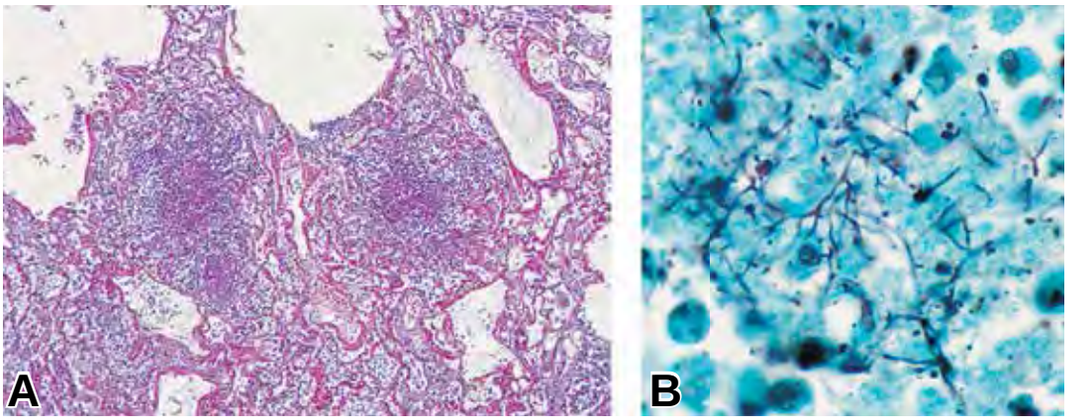



**FIGURA 18-21. Nocardiosis. A.** Corte de tejido en el que se observan abscesos formados por múltiples acumulaciones localizadas de inflamación aguda. **B.** Los microorganismos son bacterias delgadas, filamentosas y ramificadas (con tinción argéntica con metenamina de Gomori).

céntrico laminar. En la fase aguda, se observan numerosos microorganismos dentro de los macrófagos. Posteriormente, aparece inflamación granulomatosa, con frecuencia con una región de necrosis central. Los granulomas se resuelven dando lugar a fibrosis y calcificación, pero la zona de necrosis central puede persistir. Los microorganismos de forma esférica se observan con mayor facilidad mediante tinción argéntica como estructuras de diámetro de 2-4 µm y patrón de gemación de base estrecha.

En algunos casos las lesiones pulmonares evolucionan o se reactivan, dando lugar a lesión fibrótica progresiva y lesión necrótica, que se asemejan a la reactivación de la tuberculosis. Sin embargo, las lesiones por histoplasmosis son más fibróticas que las de la tuberculosis y es menos común la presencia de cavitaciones. La razón para la progresión se desconoce, aunque se atribuye a una elevada dosis del agente infeccioso y la mala respuesta del huésped como factores determinantes. Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo particularmente elevado de diseminación de *Histoplasma* dentro de los pulmones y hacia otros órganos.

### Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis, causada por inhalación de esporas de *Coccidioides immitis,* era conocida originalmente como fiebre del valle de San Joaquín, después de haber sido identificada esta enfermedad como endémica de esta zona durante muchos años. Sin embargo, la infección se ha diseminado por otras zonas del suroeste de EE.UU. y comparte muchas manifestaciones clínicas y patológicas con la histoplasmosis y la tuberculosis. En los cortes histológicos el microorganismo se observa como pequeñas esferas, de 30-100 µm de diámetro, con una gruesa pared refringente. Las esferas contienen innumerables endosporas, de 2-5 µm de diámetro, también pueden observarse las esférulas vacías o endosporas que han sido liberadas en los tejidos.

**PATOLOGÍA:** en la mayoría de los casos las lesiones se encuentran limitadas por un granuloma parenquimatoso periférico, con o sin granulomas de nódulos linfáticos. En ocasiones, la lesión puede evolucionar lentamente. En personas inmunodeprimidas la enfermedad puede evolucionar con rapidez, con liberación de endosporas en el pulmón, en cuyo caso la reacción hística puede ser purulenta, como en los padecimientos granulomatosos.

### Criptococosis

La criptococosis se debe a la inhalación de esporas de *Cryptococcus neoformans*, que se encuentra por lo general en heces de palomas. Las lesiones pulmonares varían desde pequeños granulomas parenquimatosos hasta varios grandes nódulos, neumonía consolidada e incluso formación de cavidades. La mayoría de los casos más graves de criptococosis pulmonar se producen en pacientes con inmunodeficiencia, en los cuales los microorganismos proliferan masivamente dentro del espacio alveolar con poca reacción hística. Los microorganismos tienen un diámetro de 4-6 µm, pero pueden ser aún mayores, con una base en ciernes estrecha y una cápsula mucoide gruesa.

### Blastomicosis norteamericana

La blastomicosis es una enfermedad rara causada por *Blastomyces dermatitidis.* Se concentra más en las cuencas de los ríos Misuri, Misisipi y Ohio en EE.UU., así como en la región sur de Manitoba y noroccidental de Ontario en Canadá. Las características clínicas y patológicas se asemejan a las de otras infecciones por hongos ya mencionadas. La infección inicial produce una lesión semejante al complejo de Ghon o neumonitis progresiva. A diferencia de los complejos de Ghon tuberculosos, las lesiones localizadas de blastomicosis presentan necrosis central con reacción purulenta, rodeada de una zona de inflamación granulomatosa; los microorganismos tienen un diámetro de 8-15 µm, con una pared refringente gruesa y patrón de gemación de base ancha.

### Aspergilosis

La infección pulmonar por especies de *Aspergillus,* por lo general, por *Aspergillus niger* o *Aspergillus fumigatus*, puede ocurrir bajo diversas circunstancias.

- **Aspergilosis invasiva:** es la forma más grave de infección por *Aspergillus*, presente casi exclusivamente como infección oportunista en personas inmunodeficientes por lo general bajo tratamiento citotóxico o con SIDA. Los pulmones presentan zonas de consolidación en parches, multifocales y, en ocasiones, cavidades. La importante invasión de vasos sanguíneos (por lo general arterial [fig. 18-22]) da como resultado obstrucción, trombosis e infartos en el tejido pulmonar. La aspergilosis invasiva es una infección pulmonar fulminante que no tiene un tratamiento hasta la actualidad.
- **Aspergiloma («bola micótica» o micetoma):** el género *Aspergillus* puede crecer en cualquier cavidad previamente existente, como aquellas originadas por tuberculosis o bronquiectasias, donde prolifera originando masas formadas por hongos (fig. 18-23). En las radiografías se observan grandes masas dentro de una cavidad que contiene aire. Las masas micóticas pueden pasar desapercibidas en el análisis clínico y ser un mero signo de interés radiológico. Sin embargo, cuando presenta manifestaciones clínicas, lo más común es la hemoptisis,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 694 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



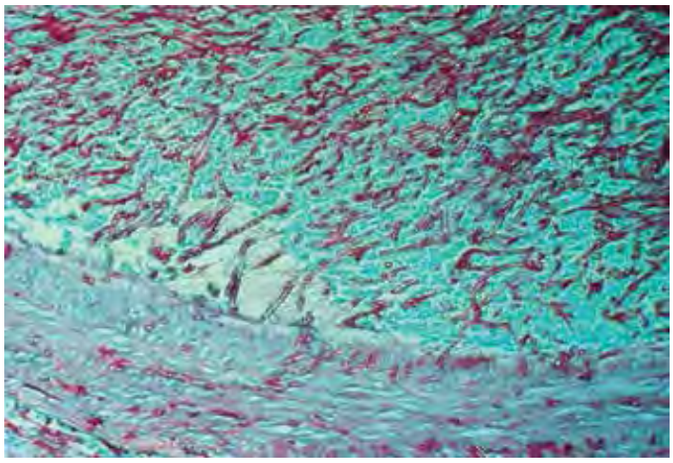


**FIGURA 18-22. Aspergilosis pulmonar invasiva.** Rama de la arteria pulmonar en la que se observan hifas del hongo en la pared y dentro de la luz (tinción argéntica con metenamina de Gomori).

**FIGURA 18-23. Bola micótica por *Aspergillus.*** La imagen pulmonar muestra una cavidad ocupada por una masa micótica.

que puede deberse a una enfermedad subyacente o, con menor frecuencia, a la infección micótica de la pared de la cavidad.

- **Aspergilosis broncopulmonar alérgica:** ciertos pacientes asmáticos presentan reacciones inmunitarias inusuales por *Aspergillus* caracterizadas por: *1)* infiltrados pulmonares transitorios en la radiografía de tórax; *2)* eosinofilia en sangre y esputo; *3)* reacción en las pruebas de sensibilidad cutánea y medición de precipitinas en suero contra *A. fumigatus*, y *4)* aumento de IgE. En una TC se observa engrosamiento de las paredes bronquiales y tapones de moco en los bronquios.

**PATOLOGÍA:** la aspergilosis broncopulmonar alérgica se encuentra invariablemente relacionada con bronquiectasias proximales (centrales), que afectan al bronquio segmentario y las siguientes dos a cuatro ramificaciones de los bronquios. Los pulmones muestran taponamientos de moco en los bronquios y los bronquíolos, infiltrado con eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden (fig. 18-24 A y B). También pueden presentarse granulomatosis broncocéntrica y neumonía eosinófila. El moco presente en los bronquios puede contener hifas tabicadas de los hongos, con una ramificación de 45°. Es interesante mencionar que el árbol bronquial periférico se encuentra disminuido.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica presentan sibilancias, dolor torácico y tos, y con frecuencia producen tapones de moco espeso. Los corticoesteroides sistémicos suelen ser útiles para controlar los episodios agudos.

### *Pneumocystis jiroveci*

Descrita por vez primera como «neumonía de células plasmáticas» en lactantes desnutridos al final de la Segunda Guerra Mundial, la infección pulmonar por *Pneumocystis jiroveci* (previamente conocida como *Pneumocystis carinii*) es causa frecuente de neumonía infecciosa en pacientes con VIH/SIDA. También se encuentran en riesgo los pacientes bajo tratamiento inmunodepresor tras un trasplante renal o los que reciben quimioterapia contra el cáncer. Antes considerado un protozoo, *Pneumocystis* se ha reclasificado en la actualidad como un hongo.

**PATOLOGÍA:** La lesión clásica de neumonía por *Pneumocystis* es un infiltrado intersticial constituido por células plasmáticas y linfocitos, así como hiperplasia de neumocitos tipo II. Los alvéolos se encuentran ocupados

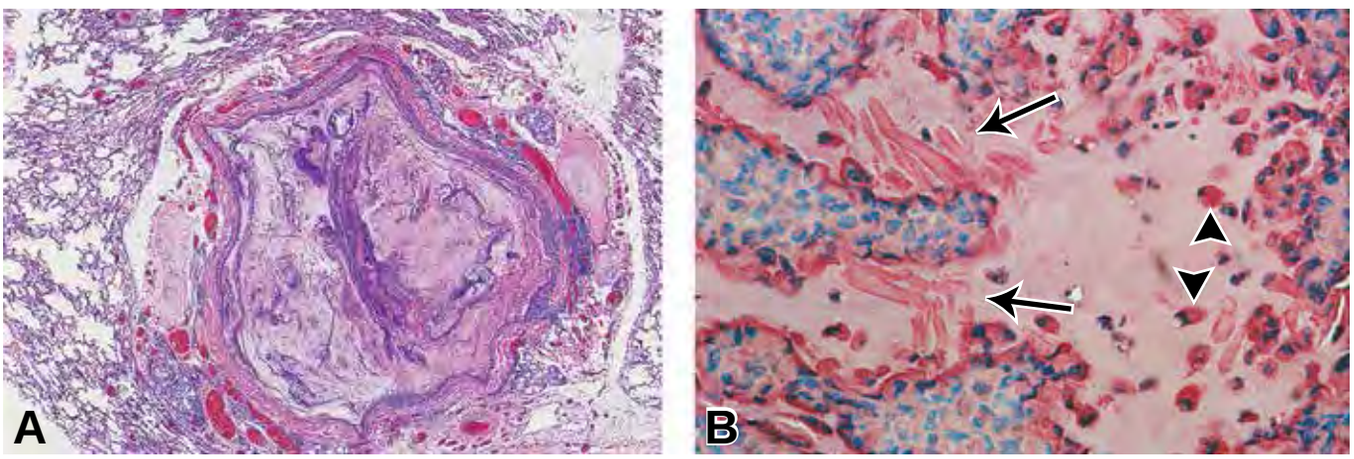



**FIGURA 18-24. Aspergilosis broncopulmonar alérgica. A.** Bronquio dilatado ocupado por un tapón de moco que presenta una densa capa de infiltrado eosinófilo. **B.** A mayor ampliación se observan numerosos eosinófilos *(punta de las flechas)* y cristales Charcot-Leyden *(flechas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 695 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



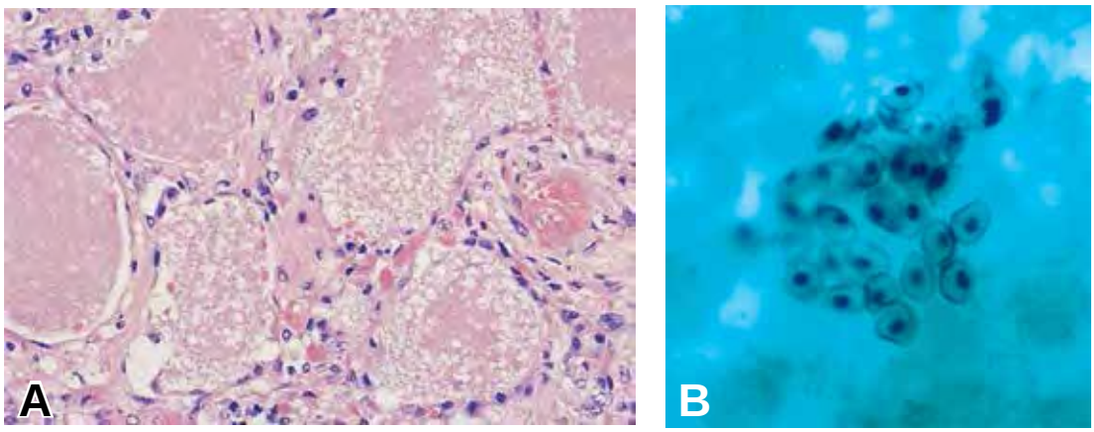



**FIGURA 18-25. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. A.** Los alvéolos se aprecian ocupados por un exudado espumoso, mientras que el intersticio se encuentra engrosado y contiene infiltrado inflamatorio crónico. **B.** En la muestra de lavado broncoalveolar centrifugado y teñido mediante técnicas argénticas se observa un cúmulo de quistes de *Pneumocystis*.

por un exudado espumoso característico, en el que aparecen microorganismos que se presentan como pequeñas burbujas en un fondo de exudado proteináceo (fig. 18-25 A). Mediante la tinción argéntica, los quistes se muestran redondeados y con muescas («en cuarto creciente»), de 5 µm de diámetro (fig. 18-25 B). Después de que se desarrollan los esporozoítos dentro del quiste, este se rompe y adquiere una forma hendida. Los esporozoítos dan lugar a trofozoítos, los cuales pueden observarse mediante tinción de Giemsa en muestras de citología, pero son muy difíciles de observar en los cortes histológicos ordinarios. La inflamación granulomatosa presente en la neumonía por *Pneumocystis* es rara pero se observa en hasta el 5% de las biopsias de pulmón de pacientes infectados por el VIH. En algunos casos, *Pneumocystis* también produce DAD (v. a continuación).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las características clínicas y radiológicas de la neumonía por *Pneumocystis* son variables. En un extremo, los síntomas pueden ser mínimos, mientras que por otro lado puede presentarse insuficiencia respiratoria de evolución rápida. En pacientes con SIDA, pueden desarrollarse quistes de pared delgada y predisponer al desarrollo de neumotórax. El diagnóstico se hace mediante la identificación del microorganismo a través de la evaluación del esputo, lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial, biopsia por aspiración con aguja y biopsia pulmonar abierta. El tratamiento indicado es con trimetoprima-sulfametoxazol o pentamidina.

## Infecciones virales del pulmón que producen daño alveolar difuso o neumonía intersticial

**PATOLOGÍA:** las infecciones virales afectan en un principio al epitelio alveolar y posteriormente ocasionan infiltrado mononuclear del intersticio pulmonar (fig. 18-26). La presencia de membranas hialinas y necrosis de células epiteliales tipo I producen un aspecto indistinguible del DAD por otras causas. En algunos pacientes, el daño alveolar puede ser casi indistinguible y la enfermedad se caracteriza por hiperplasia de neumocitos tipo II e inflamación intersticial. Esta presentación contrasta con la de la mayoría de las infecciones bacterianas, en las que el exudado intraalveolar predomina y el intersticio se encuentra afectado sólo de manera ocasional (fig. 18-27).

El **citomegalovirus** produce una neumonía caracterizada por intensa infiltración intersticial con linfocitos. Los alvéolos se encuentran recubiertos por células tipo II que son regeneradas para cubrir el defecto epitelial ocasionado por la necrosis de las células tipo I. Las células alveolares infectadas son de gran tamaño (citomegalia) con una sola inclusión nuclear basófila oscura, con un halo periférico y múltiples inclusiones basófilas citoplasmáticas indistintas (fig. 18-28).

La **infección por sarampión** afecta tanto a las vías respiratorias como al parénquima. Se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas de gran tamaño (100 µm de diámetro) con inclusiones citoplasmáticas eosinófilas (fig. 18-29). La neumonía intersticial es una complicación bien identificada de sarampión, pero rara vez produce la muerte, excepto en personas inmunodeprimidas que no hayan tenido exposición previa al virus.

La **infección por varicela** (y herpes zóster) produce una neumonía diseminada, con lesiones pulmonares necróticas focales e intersticial. La lesión pulmonar suele ser asintomática, excepto en individuos inmunodeprimidos, en quienes puede llevar a la muerte. Las inclusiones virales pueden estar presentes en el núcleo, y se caracterizan por ser eosinófilas y refringentes además de estar rodeadas de un halo de color más claro. Puede presentarse multinucleación.

El **herpes simple** puede ocasionar traqueobronquitis necrosante, así como DAD. Las inclusiones virales son idénticas a las observadas en la infección por varicela.

El **adenovirus** produce bronquiolitis necrosante y bronconeumonía. Pueden observarse dos tipos de inclusiones nucleares: inclusiones nucleares eosinófilas rodeadas de un halo claro y «células manchadas», así como la presencia indistinta de inclusiones basófilas nucleares que llenan todo el núcleo y se encuentran rodeadas sólo por un delgado anillo de cromatina (fig. 18-30).

El **virus de la gripe** produce típicamente neumonitis intersticial y bronquiolitis similar a la observada en otras neumonías virales. No tiene un patrón de cambios citopáticos virales característico con los cortes histopatológicos. La reciente pandemia de gripe H1N1 ha llamado la atención sobre los aspectos patológicos de la neumonía por gripe. Mientras que la mayoría de los casos de infección por H1N1 son afortunadamente leves y autolimitados, algunos pacientes, sobre todo aquellos con enfermedades subyacentes, pueden llegar a la muerte. El rango de signos microscópicos varía desde neumonía intersticial y bronquiolitis hasta DAD. En algunos casos, puede haber presencia de hemorragia masiva. Con la mayoría de las cepas de virus de la gripe es habitual la sobreinfección bacteriana.

## La causa más común de absceso pulmonar es la broncoaspiración

Los abscesos pulmonares son acumulaciones localizadas de pus acompañadas de destrucción del parénquima pulmonar, incluyendo los alvéolos, las vías respiratorias y los vasos sanguíneos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 696 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



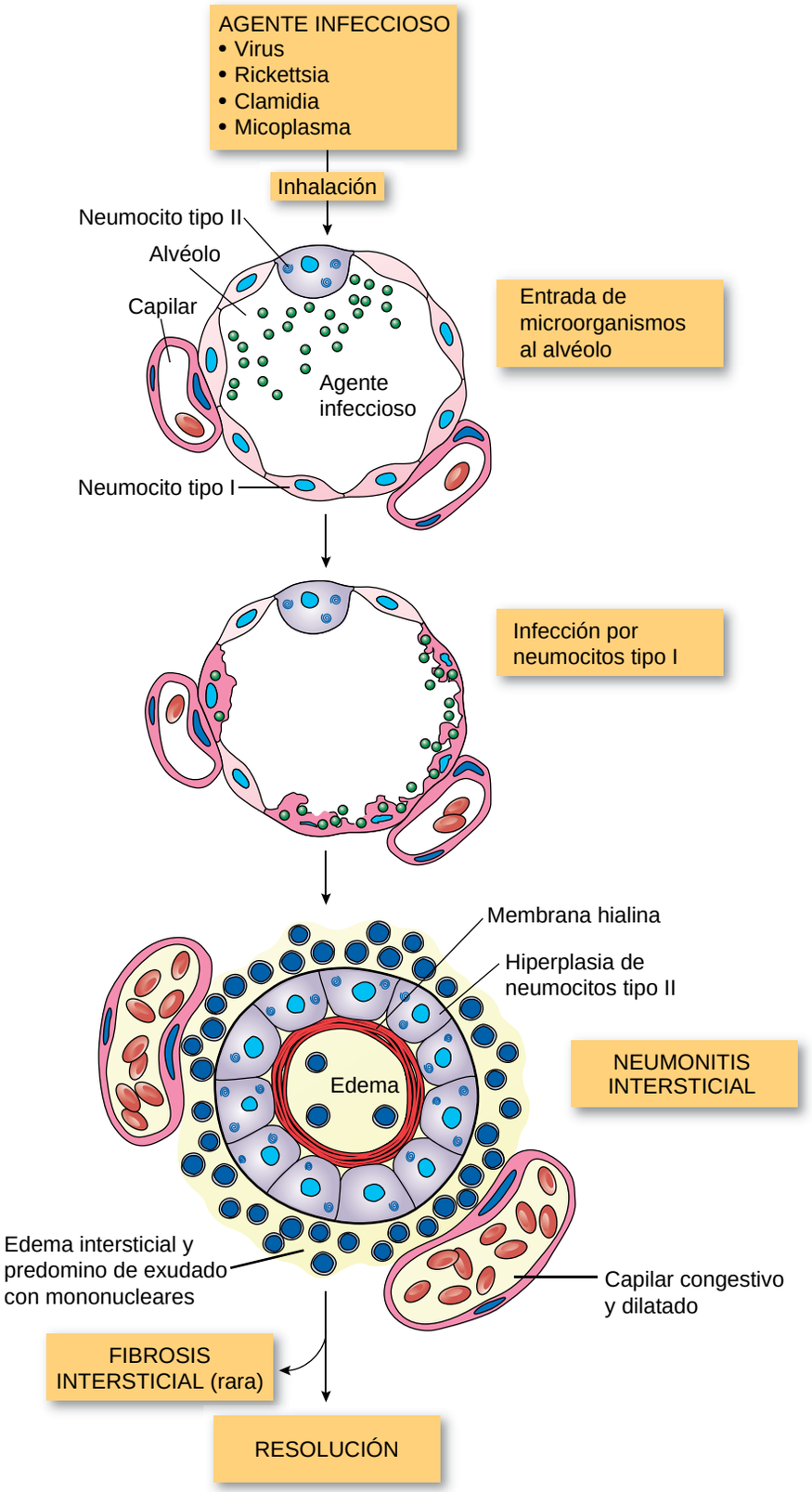



**FIGURA 18-26. Patogenia de la neumonía intersticial.** Aunque la neumonía intersticial es causada con mayor frecuencia por virus, existen otros microorganismos que también pueden producir importante inflamación intersticial. Las células tipo I son las más sensibles a este tipo de daño, perdiendo su integridad, que a su vez ocasiona edema intraalveolar. El exudado proteináceo y los restos celulares forman membranas hialinas y hay multiplicación de células tipo II en el recubrimiento del alvéolo. La inflamación intersticial se caracteriza principalmente por la presencia de células mononucleares. La enfermedad suele curarse por completo pero en ocasiones evoluciona hacia fibrosis intersticial

La presencia de una disminución del estado de conciencia con frecuencia predispone a la broncoaspiración, que ocasiona abscesos pulmonares y la entrada de bacterias anaerobias procedentes de la bucofaringe provoca más del 90% de los casos. Las infecciones son por lo general polimicrobianas, con frecuencia con bacterias fusiformes y especies del género *Bacteroides*. Otros microorganismos presentes en los abscesos pulmonares causados por broncoaspiración incluyen *S. aureus, K. pneumoniae, S. pneumoniae* y *Nocardia*.

El desarrollo de absceso pulmonar tras la aspiración requiere la presencia de un gran número de bacterias anaerobias en la flora de la cavidad bucal, así como en individuos con mala



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 697 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



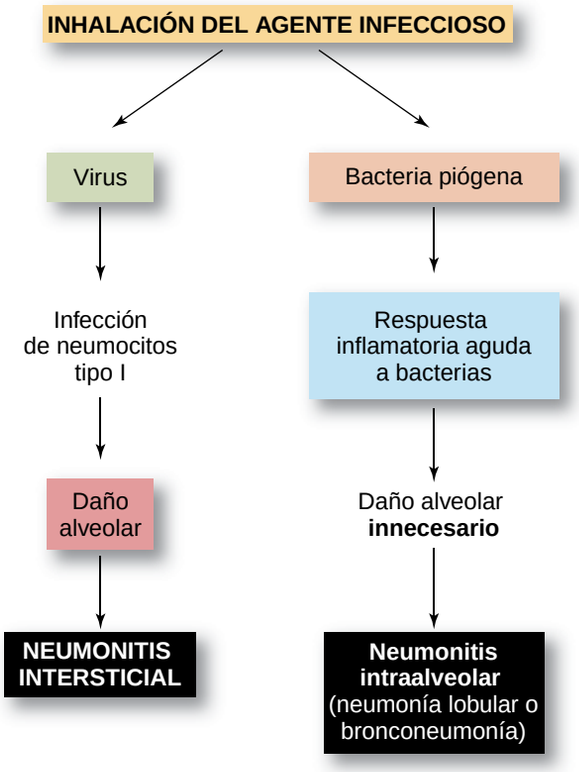



**FIGURA 18-27. Patogenia de la neumonitis intersticial e intraalveolar.**

higiene o enfermedad periodontal. El reflejo de la tos o de limpieza tranqueobronquial también puede estar disminuido. No es sorprendente que el alcoholismo suponga la situación más común que predispone a abscesos pulmonares. También la sobredosis de medicamentos, la epilepsia y otros trastornos neurológicos aumentan el riesgo. Otras causas de abscesos pulmonares incluyen neumonías necrosantes, obstrucción bronquial, trombos pulmonares infectados, traumatismo penetrante y extensión de una infección proveniente de los tejidos adyacentes a los pulmones.

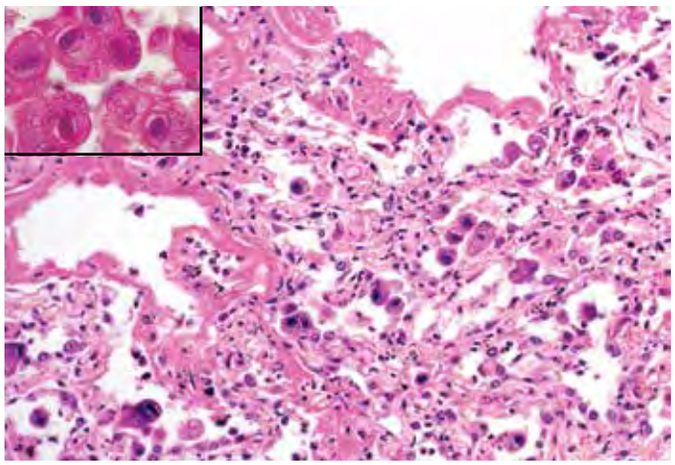


**FIGURA 18-28. Neumonitis por citomegalovirus.** Las células alveolares infectadas se ven aumentadas de tamaño y muestran inclusiones nucleares de color azul oscuro características. *Recuadro.* Mediante un acercamiento con mayor amplificación se pueden observar las células alveolares infectadas que presentan inclusiones nucleares basófilas aisladas con un halo perinuclear y múltiples inclusiones citoplasmáticas basófilas distribuidas de manera indistinta.

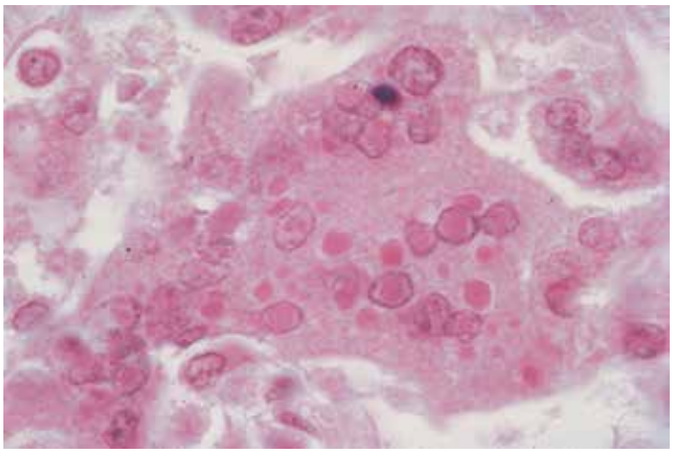


**FIGURA 18-29. Neumonitis por sarampión.** Células gigantes multinucleadas con una inclusión aislada, eosinófila, refringente dentro de cada núcleo, así como múltiples inclusiones citoplasmáticas eosinófilas irregulares.

**PATOLOGÍA:** los abscesos pulmonares varían de tamaño de 2-6 cm de diámetro; del 10-20 % tienen múltiples cavidades, por lo general después de neumonía necrosante o diseminación de émbolos sépticos pulmonares. El pulmón del lado derecho está afectado con mayor frecuencia que el izquierdo, debido a que el bronquio principal derecho tiene una dirección en la relación con la tráquea mucho más cercana a su bifurcación. Los abscesos pulmonares agudos no están bien definidos respecto al parénquima pulmonar circundante. Muestran presencia de abundantes leucocitos polimorfonucleares, y dependiendo del tiempo de evolución de la lesión, cantidades variables de macrófagos y restos de tejido necrótico. Los abscesos se encuentran rodeados por hemorragia, fibrina e inflamación. Conforme pasa el tiempo, se forma una pared fibrosa alrededor de los bordes. Los abscesos pulmonares difieren de los abscesos en otras regiones por el hecho de que pueden drenar espontáneamente. La cavidad formada de esta manera contiene aire, restos necróticos y exudado pulmonar (fig. 18-31), lo que crea un nivel de líquido que es fácilmente observable en las radiografías. El recubrimiento de las cavidades se encuentra cubierto por epitelio escamoso regenerativo. Las paredes de los abscesos más antiguos

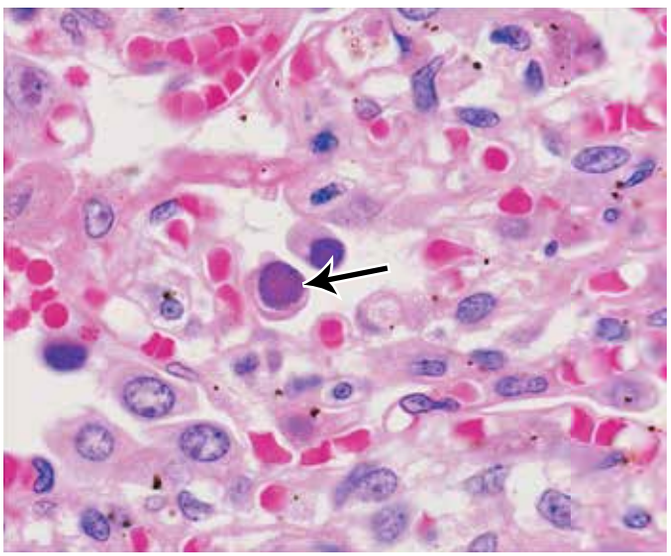


**FIGURA 18-30. Neumonía por adenovirus.** Célula «manchada» en el centro *(flecha)* formada por una inclusión nuclear basófila de aspecto heterogéneo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 698 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



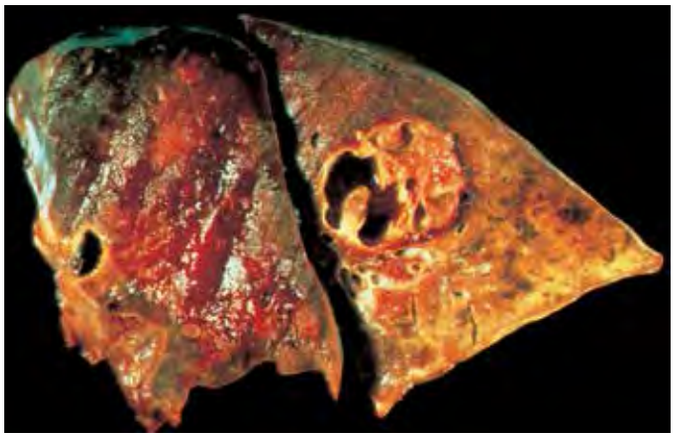


**FIGURA 18-31. Abscesos pulmonares.** Absceso quístico pulmonar de gran tamaño que contiene exudado purulento y está delimitado por una pared fibrosa. Hay presencia de neumonía en el parénquima pulmonar circundante.

pueden estar cubiertas por epitelio respiratorio ciliado, lo que hace muy difícil distinguirlo de bronquiectasias.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi todos los pacientes con abscesos pulmonares presentan fiebre y tos, que de forma característica produce grandes cantidades de esputo de olor fétido. Muchos pacientes refieren dolor torácico de tipo pleurítico y en el 20% aparece hemoptisis.

El diagnóstico diferencial del absceso pulmonar incluye cáncer pulmonar y tuberculosis cavitaria. Incluso, el cáncer es una causa común de cavidades de los abscesos pulmonares. Las cavidades debidas al cáncer son resultado de necrosis del tumor en la mitad de los casos, mientras que en la otra mitad son resultado de la obstrucción bronquial o posterior infección. Las cavidades tuberculosas rara vez muestran niveles hidroaéreos característicos de los abscesos pulmonares.

Entre las complicaciones del absceso pulmonar se encuentran la rotura del espacio pleural, que da como resultado empiema y hemoptisis grave. El absceso puede drenar hacia el bronquio, con la consecuente diseminación de la infección a otras partes del pulmón. A pesar del tratamiento antimicrobiano vigoroso dirigido principalmente contra bacterias anaerobias, la mortalidad por absceso pulmonar sigue siendo del 5-10%.

## DAÑO ALVEOLAR DIFUSO

El daño alveolar difuso (DAD) hace referencia a un patrón de respuesta en una parte de epitelio alveolar y las células endoteliales a diversos factores de daño agudo (tabla 18-2). La contraparte clínica del DAD grave es el **síndrome de dificultad respiratoria aguda** (SDRA). En el SDRA, los pulmones de aspecto normal presentan un daño que evoluciona con rapidez a insuficiencia respiratoria. La distensibilidad pulmonar disminuye (al punto de requerir ventilación mecánica), con presencia de hipoxemia y opacidades radiológicas en ambos pulmones («blanqueamiento»). La mortalidad por SDRA es superior al 50% y en pacientes mayores de 60 años de edad alcanza el 90%.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el DAD es una patología final común causada por una gran variedad de factores (tabla 18-1), entre los que se incluyen infecciones respiratorias, sepsis, shock, broncoaspiración de contenido gástrico, inhalación de gases tóxicos, casi ahogamiento, neumonitis por radiación y consumo de muchos medicamentos y otras sustancia químicas. Estas situaciones están vinculadas con el hecho de que pueden dañar el epitelio alveolar y las células endoteliales, dando lugar a DAD. ***Es importante mencionar, que, a menos que se logre identificar los agentes infecciosos específicos, la causa precisa de DAD no puede ser determinada por las características morfológicas del pulmón exclusivamente.*** En algunos pacientes no puede encontrarse ninguna causa. Este DAD idiopático es descrito en el análisis clínico como **neumonía intersticial aguda** (NIA) y también incluye casos referidos históricamente como **enfermedad de Hamman-Rich**.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la lesión de las células endoteliales favorece la salida del líquido rico en proteínas desde los capilares alveolares hasta el espacio intersticial (fig. 18-32). La pérdida de neumocitos tipo I permite al líquido entrar al espacio alveolar, donde el depósito de proteínas plasmáticas da como resultado la formación de zonas de precipitación de fibrina (membranas hialinas) en las paredes alveolares dañadas (fig. 18-33). Aunque hay pérdida de neumocitos tipo I, la membrana basal alveolar se mantiene intacta y funciona como una base para los neumocitos tipo II, cuya proliferación reemplaza el epitelio que recubre en situación normal los alvéolos.

Si el paciente sobrevive a la fase aguda del SDRA, aparece proliferación de fibroblastos en el espacio intersticial y depósito de colágeno en las paredes alveolares (fig. 18-34). En pacientes que se recuperan por completo las lesiones se recuperan, el exudado alveolar y las membranas hialinas se reabsorben y el epitelio alveolar normal se regenera. Se interrumpe la proliferación de fibroblastos y el colágeno en exceso es metabolizado. Los pacientes que se recuperan de SDRA recuperan el funcionamiento pulmonar normal. En pacientes que no sanan, el DAD puede evolucionar hacia fibrosis terminal en la que la remodelación de la estructura normal del pulmón produce muchos espacios de tipo quístico dentro del pulmón **(pulmón en panal de abeja).** Estos espacios se encuentran separados por tejido fibroso y están recubiertos por neumocitos tipo II, epitelio bronquiolar o células escamosas.

**TABLA 18-1**
**PRINCIPALES CAUSAS DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA**

| Trauma no torácico | Infección | Aspiración | Medicamentos y otras sustancias |
|---|---|---|---|
| Shock por cualquier causa | Sepsis por gramnegativos | Casi ahogamiento | Heroína |
| Embolia grasa | Otras infecciones bacterianas<br>Infecciones virales | Brancoaspiración de contenido gástrico | Oxígeno<br>Radiación<br>Paraquat<br>Medicamentos citotóxicos |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 699 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



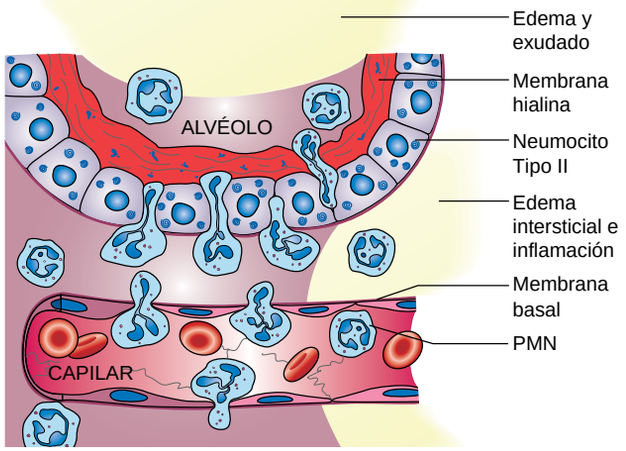



**FIGURA 18-32. Daño alveolar difuso (síndrome de dificultad respiratoria aguda, SDRA).** En el SDRA, las células tipo I mueren como resultado del daño alveolar difuso. Se produce entonces edema intraalveolar, con posterior formación de membranas hilianas compuestas por exudado proteínico y restos celulares. En la fase aguda, los pulmones presentan una importante congestión y aumentan de peso. Las células tipo II se multiplican recubriendo la superficie del alvéolo. Es característica la inflamación intersticial. La lesión puede resolverse por completo o evolucionar hacia fibrosis intersticial. PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

Los mecanismos responsables del DAD no se conocen del todo. Se piensa que la activación del complemento (p. ej., mediante endotoxinas en el caso de septicemia por gramnegativo) conduce al secuestro de neutrófilos en el lecho marginal. Sólo una pequeña proporción, quizás una tercera parte, de los neutrófilos activos circulantes se mantienen activos en la circulación sanguínea; el resto permanece en el pulmón. En condiciones normales, estos neutrófilos no ocasionan ningún daño, pero después de la activación del sistema de complemento, la liberación de radicales de oxígeno y enzimas hidrolíticas, favorece el daño del endotelio capilar pulmonar. El papel de los neutrófilos en la patogenia del DAD aún está en debate debido a que el SDRA se presenta en pacientes con neutropenia grave.

En el DAD secundario a inhalación por gases tóxicos o casi ahogamiento, el daño tiene lugar principalmente en la superficie epitelial del alvéolo. Las uniones epiteliales alveolares son por lo general muy estrechas; el daño del epitelio afecta a estas uniones, permitiendo el exudado de líquido y proteínas desde el intersticio hacia los espacios alveolares.

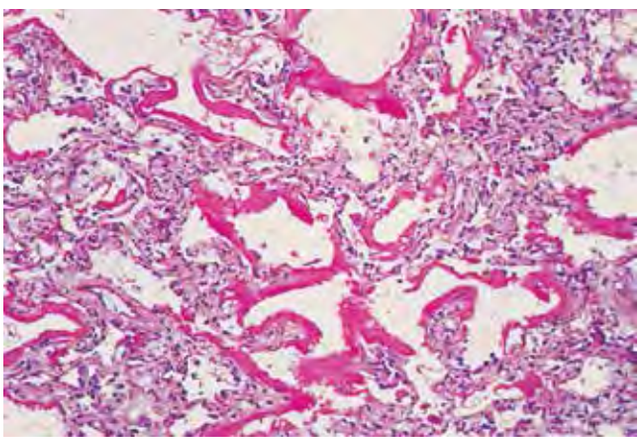


**FIGURA 18-33. Daño alveolar difuso, fase aguda (exudativa).** La pared alveolar se observa engrosada por efecto del edema y el intenso infiltrado inflamatorio. Los alvéolos se encuentran recubiertos por membranas hialianas eosinófilas.

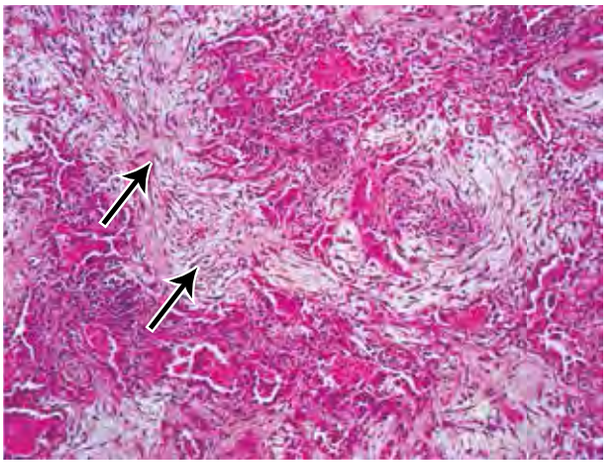


**FIGURA 18-34. Daño alveolar difuso, fase aguda y de organización.** Las paredes alveolares se aprecian engrosadas por la presencia de fibroblastos y pérdida de tejido conjuntivo *(flechas)*.

**PATOLOGÍA:** el primer paso es la **fase exudativa inicial de DAD,** que se desarrolla en la primera semana después del daño pulmonar, con presencia de edema, formación de membranas hialinas, fuga de proteínas plasmáticas y acumulación de células inflamatorias (fig. 18-33). El daño alveolar se detecta inicialmente mediante microscopía electrónica por cambios degenerativos en las células endoteliales y en los neumocitos tipo I. Esto es seguido por desprendimiento de células tipo I, lo que deja al descubierto las membranas basales. El edema intersticial y alveolar es notorio desde el primer día pero paulatinamente disminuye. Las «**membranas hialinas**» comienzan a aparecer al segundo día y sus características morfológicas son más evidentes en la fase exudativa tras 4 o 5 días. Se caracterizan por un aspecto eosinófilo y vidrioso, compatible con las proteínas plasmáticas precipitadas y los restos citoplasmáticos y de núcleos provenientes de las células epiteliales desprendidas. La inflamación intersticial, con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, es evidente desde una fase temprana y alcanza su máximo después de alrededor de 1 semana. Al final de la primera semana y durante toda la siguiente **fase organizativa** aparecen neumocitos tipo II cuboidales distribuidos de manera regular a lo largo de la pared alveolar destruida. Los capilares alveolares y las arteriolas pulmonares pueden contener trombos de fibrina. En casos mortales por DAD, los pulmones aumentan de peso, se tornan edematosos y prácticamente carecen de aire.

La **fase organizativa del DAD** comienza en torno a 1 semana después de la lesión inicial, y se caracteriza por una notable proliferación de fibroblastos dentro de las paredes alveolares (fig. 18-34). Persisten la inflamación intersticial y la proliferación de neumocitos tipo II, pero ya no se forman más membranas hialinas. Los macrófagos alveolares comienzan a eliminar los restos de las membranas hialinas y otros restos celulares. La pared alveolar se muestra engrosada por fibrosis laxa, que se resuelve en los casos más leves. En casos graves de DAD, la fibrosis evoluciona hasta alterar la estructura del parénquima pulmonar.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes que desarrollan SDRA tienen un período libre de síntomas de unas cuantas horas después del daño inicial. Posteriormente, aparecen taquipnea y disnea que marcan el inicio del síndrome. En la gasometría se identifica hipoxemia arterial y disminución de $pCO_2$. Conforme el SDRA evoluciona, la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 700 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



disnea empeora y el paciente se torna cianótico. En la radiografía se observan infiltrado difuso, bilateral, intersticial y alveolar. El aumento de la concentración de oxígeno en el aire inspirado no es suficiente para mantener una adecuada oxigenación de la sangre, por lo que se hace necesaria la asistencia ventilatoria mecánica. En casos mortales, la combinación entre taquipnea en aumento y disminución del volumen corriente ocasiona hipoventilación alveolar, hipoxemia progresiva y aumento del $pCO_2$.

Los pacientes que sobreviven al SDRA pueden recuperar la función pulmonar normal, pero en casos graves la enfermedad deja cicatrices pulmonares, disfunción respiratoria y, en algunos casos, hipertensión pulmonar.

## El daño alveolar difuso tiene diversas causas

### Toxicidad por oxígeno

Los pacientes que reciben altas concentraciones de oxígeno por problemas respiratorios desarrollan DAD. Las lesiones pulmonares se pueden identificar después de la exposición durante largo tiempo a concentraciones tan bajas como el 28%, pero por lo general es seguro respirar oxígeno del 40-60% durante largos períodos. Se considera que la toxicidad por oxígeno está ocasionada por un aumento en la producción de radicales de oxígeno activados en los pulmones (v. cap. 1).

### Shock

El SDRA aparece con frecuencia después de un shock por cualquier causa, incluyendo sepsis (v. cap. 12) por gramnegativos, traumatismo o hipovolemia, en cuyo caso el estado del pulmón es descrito coloquialmente como «pulmón de shock». La patogenia del DAD secundario a shock no está del todo explicada, pero quizá es multifactorial. La necrosis de los tejidos en los órganos dañados por el traumatismo o la isquemia puede ocasionar liberación de péptidos vasoactivos en la circulación. Esto favorece el aumento de la permeabilidad vascular en el pulmón. La coagulación intravascular diseminada puede afectar a los capilares alveolares y los émbolos de grasa provenientes de las fracturas óseas pueden obstruir los lechos capilares distales en los pulmones. La patogenia de la lesión de células endoteliales en el shock endotóxico se describe en el capítulo 7.

### Aspiración

La aspiración de contenido gástrico provoca que el pH alcance un valor menor de 3,0 en los alvéolos. El importante daño químico de la capa de células que recubren el alvéolo desencadena DAD. En el casi ahogamiento y la aspiración de agua se produce lesión pulmonar y SDRA.

### Daño alveolar difuso secundario a medicamentos

Muchos medicamentos producen DAD, especialmente los fármacos quimioterápicos citotóxicos. El más conocido es la bleomicina, pero otros incluyen 1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU), metotrexato, 5-fluorouracilo, busulfano y ciclofosfamida. Con la bleomicina, se ha demostrado una relación con la dosis, aunque imprecisa, pero el efecto con la mayoría de los otros medicamentos no es aparente.

La presencia de células tipo II con núcleos hipercromáticos, atípicos y muy deformados es particularmente común en el daño alveolar secundario a quimioterapia (fig. 18-35). El daño evoluciona aun cuando la sustancia desencadenante es suspendida, aunque puede modificarse con la administración de corticoesteroides. Puede presentarse fibrosis intersticial progresiva, que por lo general conserva la estructura pulmonar. El metotrexato difiere del resto de medicamentos por el hecho de que en algunas ocasiones produce reacción de hipersensibilidad en el pulmón, en cuyo caso el DAD es reversible después de suspender el medicamento. Las lesiones que reflejan hipersensibilidad se caracterizan por inflamación granulomatosa y en ocasiones vasculitis. Los medicamentos distintos a los quimioterápicos que pueden causar DAD incluyen la nitrofurantoína, la amiodarona y la penicilamina.

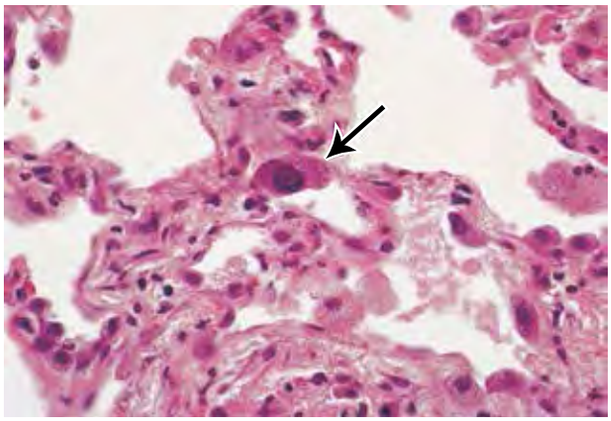


**FIGURA 18-35. Daño alveolar difuso (DAD) relacionado con tratamiento con busulfano.** Neumocito atípico *(flecha)* presente en un caso de DAD organizado secundario a tratamiento con busulfano.

### Neumonitis por radiación

Hay dos formas de neumonitis por radiación: el DAD agudo y la fibrosis pulmonar crónica. El daño alveolar se considera secundario a la generación de radicales de oxígeno por la radiólisis del agua (v. cap. 1).

La **neumonitis aguda por radiación** se presenta en hasta el 10% de los pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de pulmón o mama, o por linfoma mediastínico. El DAD causado por radiación sigue un patrón dependiente de la dosis y aparece de 1-6 meses después de la radioterapia, cuando los pacientes comienzan con fiebre, tos y disnea. En el análisis patológico, los pulmones muestran células atípicas recubriendo los alvéolos, con presencia de núcleos hipercromáticos aumentados de tamaño y células multinucleadas. La mayoría de los pacientes se recuperan después de neumonitis aguda posradiación.

En la **neumonitis crónica por radiación** aparece fibrosis intersticial después del DAD agudo o puede desarrollarse desde un principio. En la biopsia pulmonar se observa fibrosis intersticial, cambios vasculares inducidos por la radiación y presencia de neumocitos tipo II atípicos. La enfermedad es asintomática a menos que afecte a una parte importante del volumen pulmonar.

### Paraquat

La exposición a paraquat, un herbicida de uso común, puede producir DAD. La enfermedad pulmonar se hace evidente de 4-7 días después de su ingestión, cuando se desarrolla SDRA. Los pacientes rara vez se recuperan después de que las complicaciones pulmonares han aparecido. Aparece un exudado intraalveolar característico y se inicia el proceso de organización, aunque es más habitual la presencia de fibrosis intersticial. El exudado intraalveolar se organiza de manera que la estructura alveolar persiste y los espacios respiratorios son ocupados por tejido de granulación laxo.

## El síndrome de dificultad respiratoria del neonato se asemeja al SDRA

El ***síndrome de dificultad respiratoria del neonato*** (v. cap. 6) es secundario a la inmadurez del sistema de producción de surfactante en el momento del nacimiento, generalmente por



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 701 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



importante prematuridad. El advenimiento del tratamiento de reemplazo con surfactante y los avances en las técnicas de asistencia ventilatoria han mejorado la supervivencia y disminuido la frecuencia de complicaciones por síndrome de dificultad respiratoria del neonatos en lactantes prematuros de mayor edad, pero los neonato con prematuridad extrema aún pueden desarrollar **displasia broncopulmonar**. Esta se debe en principio al daño de los ácinos pulmonares y su posterior reparación, que da lugar a la formación de atelectasias, fibrosis y destrucción de los conglomerados acinosos. Con el advenimiento de la terapia de sustitución con surfactante, la bronquiolitis necrosante y la fibrosis septal alveolar por displasia broncopulmonar prácticamente han desaparecido y el hallazgo de una disminución de los alvéolos se ha hecho más frecuente. El síndrome de dificultad respiratoria del neonato y la displasia broncopulmonar se describen con mayor detalle en el capítulo 6.

## ENFERMEDADES ALVEOLARES RARAS

### La proteinosis alveolar se caracteriza por exceso de un material rico en lípidos dentro de los alvéolos

La proteinosis alveolar, también conocida como **lipoproteinosis,** es una enfermedad rara en la que los alvéolos se encuentran ocupados con material granular eosinófilo, el cual es muy rico en surfactantes. Descrita en un principio como idiopática, la proteinosis alveolar se relaciona en la actualidad con *1)* inmunodeficiencia; *2)* diversos tipos de cáncer, en especial leucemia y linfoma; *3)* infecciones respiratorias, y *4)* exposición a polvos inorgánicos presentes en el ambiente. También es una enfermedad congénita rara causada por una mutación específica en el gen para el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

**FISIOPATOLOGÍA:** se considera que la proteinosis alveolar se debe a un defecto en la eliminación de material surfactante por los macrófagos. En fecha reciente se ha atribuido a un defecto en la actividad, o deficiencia, de GM-CSF. Hay presencia de autoanticuerpos anti GM-CSF en la mayoría de los pacientes con la forma idiopática de la enfermedad, lo que indica una etiología autoinmunitaria. La patogenia de la proteinosis alveolar secundaria es menos clara, pero al parecer está relacionada con un defecto en el funcionamiento de los macrófagos a través de la alteración de la actividad GM-CSF.

**PATOLOGÍA:** los pulmones se ven aumentados de peso y tienen una consistencia viscosa, además de que sale un líquido amarillento al corte de la superficie. Hay presencia de nódulos aislados, firmes, de color amarillo-blanquecinos, de tamaño variable que va de unos cuantos milímetros hasta 2 cm de diámetro. Al microscopio se observa material granular en los alvéolos, los bronquíolos respiratorios y los conductos alveolares (fig. 18-36). En el microscopio electrónico se observan estructuras tubulares de mielina surfactante. Es importante recordar que la arquitectura intersticial del pulmón se mantiene intacta y hay escasa inflamación.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** aunque se ha informado de algunos casos en lactantes y niños, la proteinosis alveolar es una enfermedad propia de los adultos. Los pacientes presentan fiebre, tos productiva y disnea. En las radiografías de tórax se observan infiltrados difusos, bilaterales y simétricos los cuales pueden extenderse hasta las regiones hiliares. Son frecuentes las infecciones repetidas del aparato respiratorio, por lo general con hongos o *Nocardia,* quizás por la alteración en la actividad de los neutrófilos y macrófagos. Es interesante destacar que las infecciones se presentan tanto en el ámbito pulmonar como extrapulmonar, lo que indica una predisposición sistémica a las infecciones. Antes del advenimiento del tratamiento, la proteinosis alveolar evolucionaba gradualmente hasta insuficiencia respiratoria en un tercio de los casos. En la actualidad, el lavado broncoalveolar permite retirar el material de los alvéolos y el lavado repetido (en ocasiones durante años) permite la curación o la interrupción de la enfermedad. Se está investigando el tratamiento con la reconstitución de GM-CSF.

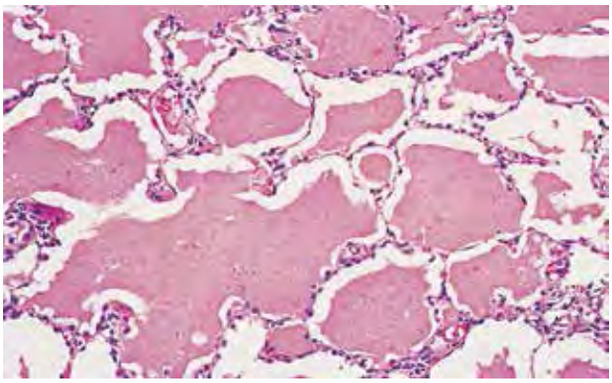


**FIGURA 18-36. Proteinosis alveolar.** Presencia de material eosinófilo, granular en los alvéolos y conductos alveolares.

### Los síndromes de hemorragia pulmonar difusa son principalmente trastornos inmunitarios

La hemorragia alveolar difusa puede presentarse en diversas situaciones clínicas (tabla 18-2). En el análisis histológico, estas enfermedades se caracterizan por hemorragia aguda (presencia de numerosos eritrocitos intraalveolares) o hemorragia crónica (hemosiderosis). En prácticamente todas las enfermedades hay infiltrado de neutrófilos en las paredes alveolares **(capilaritis neutrófila),** que se asemeja a la vasculitis leucocitoclásica presente en otros órganos, como la piel. Este tipo de lesión tiende a ser más evidente en síndromes hemorrágicos asociados a granulomatosis con poliangitis o lupus eritematoso sistémico.

Algunos síndromes hemorrágicos difusos pulmonares se relacionan con patrones de inmunofluorescencia característicos. La presencia de fluorescencia lineal en las paredes alveolares se presenta en el síndrome de Goodpasture o enfermedad de anticuerpos antimembrana basal. Hay un patrón granular de complejos inmunitarios asociados al lupus eritematoso sistémico. En los trastornos pauciinmunitarios hay anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos (ANCA) (p. ej., granulomatosis con poliangitis, poliangitis microscópica o síndromes hemorrágicos pulmonares idiopáticos), en los que no puede determinarse una etiología o esta es de origen inmunitario (tabla 18-2).

#### Síndrome de Goodpasture

El síndrome de Goodpasture describe una tríada formada por hemorragia alveolar difusa, glomerulonefritis y presencia de autoanticuerpos citotóxicos circundantes contra un componente de las membranas basales. La reacción cruzada entre las membranas basales y la glomerular explica el ataque simultáneo a pulmón y riñones. La patogenia de este síndrome se explica con mayor detalle en el capítulo 22.

**PATOLOGÍA:** los pacientes con síndrome de Goodpasture presentan importante hemorragia intraalveolar (fig. 18-37 A). Los pulmones se aprecian de color rojo oscuro y aumentados de peso en la fase aguda y adquieren

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 702 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



**TABLA 18-2**
**ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE HEMORRAGIA PULMONAR**

| Enfermedad | Mecanismo inmunitario | Patrón de inmunofluorescencia |
|---|---|---|
| Síndrome de Goodpasture | Anticuerpos antimembrana basal | Lineal |
| Polivasculitis microscópica | Anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos (ANCA) | Negativo o paucinmunitario |
| Lupus eritematoso sistémico | Complejos inmunitarios | Granular |
| Crioglobulinemia mixta | | |
| Púrpura de Henoch-Schönlein | | |
| Deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) | | |
| Granulomatosis con poliangitis | Anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos (ANCA) | Negativo o paucinmunitario |
| Glomerulonefritis idiopática | | |
| Hemorragia pulmonar idiopática | Sin marcadores inmunitarios | |

un color café oscuro en una fase más tardía, cuando los eritrocitos han sido fagocitados. Se observan eritrocitos y macrófagos rellenos de hemosiderina ocupando los espacios respiratorios. La presencia de neutrófilos dentro y alrededor de los capilares alveolares puede sugerir una «alveolitis», pero esta reacción puede ser transitoria. Las paredes alveolares se ven ligeramente engrosadas por fibrosis intersticial e hiperplasia de neumocitos tipo II. Mediante inmunofluorescencia, se observa depósito de IgG y complemento en la membrana basal de los alvéolos y glomérulos (fig. 18-37 B).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el síndrome de Goodpasture puede afectar a adultos de ambos sexos y de cualquier edad, pero es más común en hombres jóvenes. La mayoría de los pacientes (95%) presentan en un inicio hemoptisis, con frecuencia acompañada por disnea, debilidad y anemia leve. La glomerulonefritis se hace evidente después de las manifestaciones pulmonares al cabo de 3 meses (entre 1 semana y 1 año), aunque algunos pacientes no presentan daño renal. En la radiografía se observan infiltrados alveolares difusos bilaterales, que pueden desaparecer con rapidez en cuestión de días conforme los eritrocitos empiezan a lisarse y ser fagocitados. Es habitual la presencia de hipoxemia y alcalosis respiratoria, pero la función respiratoria regresa a una situación normal una vez resuelta la hemorragia. El diagnóstico se hace a partir de la biopsia renal o pulmonar.

El síndrome de Goodpasture se trata con corticoesteroides, medicamentos citotóxicos y plasmaféresis. Antes de la introducción de este tratamiento agresivo, la mortalidad por síndrome de Goodpasture era del 80%. Incluso con el tratamiento disponible en la actualidad, la supervivencia a 2 años es de sólo el 50%, y el pronóstico empeora cuando hay inhibición renal.

### Hemorragia pulmonar idiopática

Esta enfermedad rara (también conocida como **hemosiderosis pulmonar idiopática**) se caracteriza por hemorragia alveolar difusa similar al síndrome de Goodpasture pero sin lesión renal ni anticuerpos antimembrana basal. En el análisis microscópico es indistinguible del síndrome de Goodpasture pulmonar.

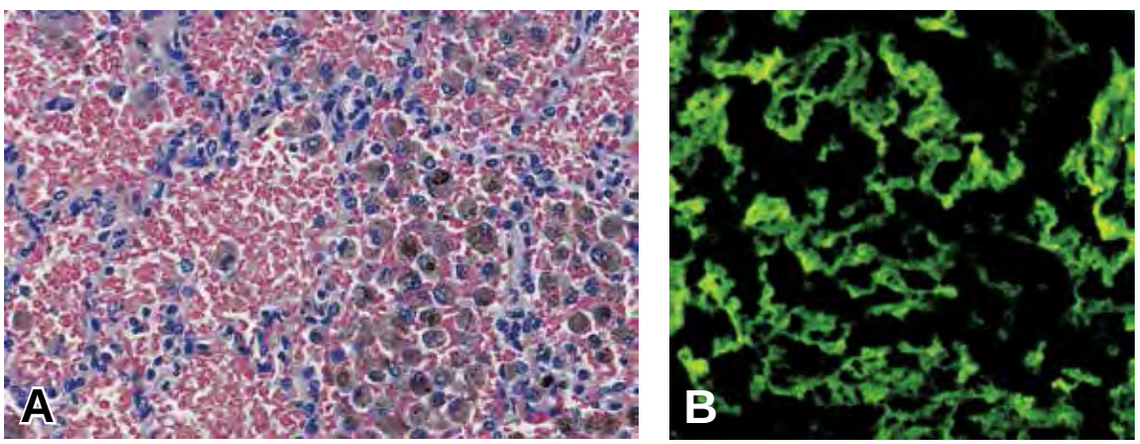



**FIGURA 18-37. Síndrome de Goodpasture. A.** Corte del pulmón en el que se observa una importante hemorragia intraalveolar *(izquierda)* y acúmulos de macrófagos con hemosiderina *(derecha).* La pared alveolar se ve engrosada y los alvéolos se encuentran recubiertos por neumocitos tipo II hiperplásicos. **B.** Depósito lineal de inmunoglobulina G (IgG) dentro de la pared alveolar identificado mediante inmunofluorescencia.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 703 11/10/16 14:21

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hemosiderosis pulmonar idiopática afecta principalmente a niños, pero hasta el 20% de los casos son adultos, por lo general menores de 30 años de edad. Hay un predominio en los hombres de 2:1 entre los adultos, pero la distribución entre sexos es igual entre los niños. Los pacientes presentan tos (con o sin hemoptisis), disnea, dolor torácico subesternal, fatiga y anemia ferropénica. Las hemorragias pulmonares son recurrentes e intermitentes. La evolución es más prolongada que el síndrome de Goodpasture.

La respuesta a los corticoesteroides es variable, y la supervivencia media es de 3-5 años. Una cuarta parte de los casos fallecen rápidamente por hemorragia masiva. Otra cuarta parte presentan la enfermedad persistente y activa; la presencia de episodios repetidos de hemoptisis da lugar a fibrosis intersticial y *cor pulmonale*. En otra cuarta parte de los casos, la enfermedad se mantiene inactiva, pero pueden persistir la disnea y la anemia. El resto de los casos se recupera por completo sin recidiva.

La **hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca** se presenta en lactantes y niños por lo general menores de 2 años de edad y puede dar lugar a hemorragia pulmonar difusa similar a la observada en la hemorragia pulmonar idiopática. La suspensión de la leche de la dieta mejora esta enfermedad.

## La neumonía eosinófila es principalmente una reacción alérgica o de hipersensibilidad

La neumonía eosinófila describe la acumulación de eosinófilos en los espacios alveolares. La enfermedad se clasifica como **idiopática** o bien **secundaria** si hay una enfermedad subyacente (tabla 18-3).

**TABLA 18-3**
**TIPOS DE NEUMONÍA EOSINÓFILA**

| |
|---|
| **Idiopática** |
| Neumonía eosinófila crónica |
| Neumonía eosinófila aguda |
| Neumonía eosinófila simple (síndrome de Löffler) |
| **Neumonía eosinófila secundaria** |
| Infección |
| Parasitaria |
| Neumonía eosinófila tropical |
| *Ascaris lumbricoides, Toxocara canis,* filarias |
| Dirofilaria |
| Micótica |
| *Aspergillus* |
| Medicamentos |
| Antibióticos |
| Fármacos citotóxicos |
| Antiinflamatorios |
| Antihipertensivos |
| L-triptófano (fascitis eosinófila) |
| Enfermedades inmunitarias o sistémicas |
| Aspergilosis broncopulmonar alérgica |
| Síndrome de granulomatosis con poliangitis y eosinofilia |
| Síndrome hipereosinófilo |

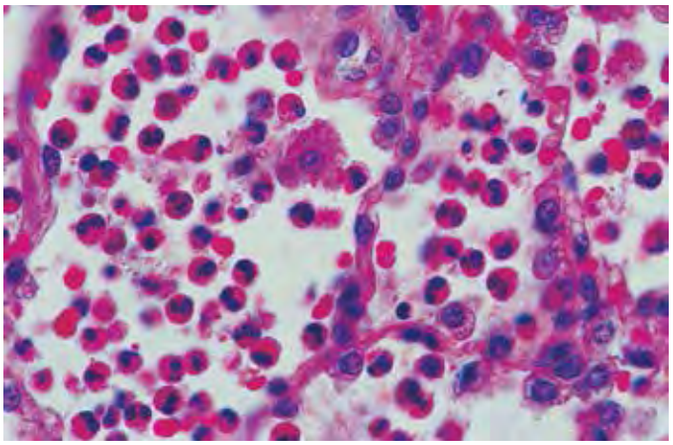


**FIGURA 18-38. Neumonía eosinófila.** Los espacios alveolares se encuentran ocupados por exudado inflamatorio formado por eosinófilos y macrófagos. La pared de los alvéolos se encuentra engrosada por la presencia de numerosos eosinófilos.

## Neumonía eosinófila idiopática

***NEUMONÍA EOSINÓFILA SIMPLE:*** la neumonía eosinófila simple (síndrome de Löffler) es un trastorno leve caracterizado por infiltrados pulmonares fugaces, que por lo general se resuelven al cabo de un mes. Los pacientes presentan característicamente eosinofilia en sangre periférica pero con frecuencia están asintomáticos. En el análisis histológico, los pulmones muestran neumonía eosinófila, pero el diagnóstico se suele hacer en base a criterios clínicos y rara vez se indica una biopsia pulmonar.

***NEUMONÍA EOSINÓFILA AGUDA:*** en esta enfermedad, los pacientes comienzan con síntomas que van aumentando en el transcurso de 7 días y entre los cuales se incluyen fiebre, hipoxemia e infiltrados alveolar e intersticial difuso en la radiografía de tórax. La etiología es desconocida, pero se piensa que la causa es un tipo de reacción de hipersensibilidad. Aunque hay ausencia de eosinofilia en sangre periférica, en el lavado broncoalveolar suelen encontrarse abundantes eosinófilos. En el análisis histológico, el pulmón presenta neumonía eosinófila acompañada por las características del DAD (es decir, membrana hialina). Los pacientes responden excelentemente a los corticoesteroides y, a diferencia de la neumonía eosinófila crónica, la neumonía eosinófila aguda no presenta recidiva.

***NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA:*** se desconoce la etiología de la neumonía eosinófila crónica, pero en casi todos los pacientes se puede identificar una causa alérgica.

**PATOLOGÍA:** los espacios alveolares se encuentran ocupados con eosinófilos, macrófagos alveolares y un exudado proteínico (fig. 18-38). Algunos casos también presentan neumonía intersticial eosinófila. Es notoria la presencia de hiperplasia de neumocitos tipo II. En ocasiones se encuentran abscesos eosinófilos, con una masa central necrótica con eosinófilos rodeada de una barrera de macrófagos. Puede estar presente una vasculitis eosinófila leve. En ocasiones se describe la presencia de un patrón de neumonía organizada (v. a continuación).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes presentan fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso, tos productiva con eosinófilos y disnea. En muchos pacientes se acompaña de la presencia de asma, y es importante la eosinofilia en sangre periférica. La radiografía de tórax es diagnóstica y se describe como «fotografía negativa de edema pulmonar», caracterizada por infiltrados alveolares periféricos con borrado del hilio. La respuesta a los corticoesteroides es muy buena y ayuda a confirmar el diagnóstico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 704 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



### Neumonía eosinófila secundaria

La neumonía eosinófila puede presentarse en diferentes situaciones clínicas, incluyendo infecciones por parásitos u hongos, intoxicación por medicamentos y enfermedades sistémicas tales como el síndrome de granulomatosis con poliangitis y eosinofilia (tabla 18-3). En países industrializados, la causa más frecuente de neumonía eosinófila es la hipersensibilidad a los medicamentos, incluyendo reacciones a antibióticos, antinflamatorios, medicamentos citotóxicos y antihipertensivos. La enfermedad pulmonar desaparece sin dejar secuelas a largo plazo. Las presentaciones clínicas de hallazgos histológicos son las mismas descritas con anterioridad.

La forma clásica de **neumonía eosinófila infecciosa** asociada a infección por parásitos es la **neumonía eosinófila tropical.** La migración de los parásitos a través del pulmón se suele acompañar de manifestaciones respiratorias agudas y autolimitadas caracterizadas por fiebre; tos productiva con esputo con abundantes eosinófilos, e infiltrados pulmonares transitorios.

En **zonas templadas,** el *Ascaris lumbricoides* es el organismo responsable más habitual. La hipersensibilidad a *Toxocara canis* también suele presentarse en algunos casos. Sin embargo, la infección más importante asociada a neumonía eosinófila es la aspergilosis broncopulmonar alérgica (v. anteriormente la descripción en el apartado de Aspergilosis).

En **regiones tropicales,** la neumonía eosinófila se presenta con mayor frecuencia como una respuesta a la infestación por los nematodos filariásicos *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*, aunque puede ser ocasionada por otros parásitos.

### La neumonía lipídica endógena ocasiona obstrucción bronquial

Esta enfermedad localizada, también denominada «neumonía dorada», se origina en un segmento distal a una vía respiratoria obstruida, y se caracteriza por la presencia de macrófagos repletos de lípidos en el espacio alveolar. El tamaño de las zonas afectadas tiene correspondencia con el calibre del bronquio afectado. La obstrucción bronquial ocasiona retención de secreciones y productos de desecho originados por la respuesta inflamatoria así como células epiteliales. Aunque el componente proteico es rápidamente digerido, los lípidos son fagocitados por los macrófagos, los cuales ocupan la porción alveolar distal al lugar de obstrucción.

**PATOLOGÍA:** la neumonía lipídica endógena se caracteriza por la presencia de acúmulos de color amarillo dorado y de pequeñas gotas de lípidos dentro de los macrófagos alveolares. Al microscopio, los alvéolos se encuentran repletos de macrófagos espumosos con hendiduras en forma de aguja característicos de los cristales de colesterol, acompañados de inflamación crónica leve y fibrosis. Las paredes alveolares están característicamente intactas. Si la obstrucción desaparece, el pulmón afectado puede recuperar su estado normal a menos que aparezcan bronquiectasias o bronconeumonía recurrente crónica, que causa un daño irreversible.

### La neumonía lipídica exógena es resultado de la aspiración de aceites

Las causas de la neumonía exógena incluyen la aspiración de aceites minerales (algún laxante o un vehículo para medicamentos intranasales), aceites vegetales utilizados en la cocina y otros de origen animal ingeridos en forma de aceite de hígado de bacalao o suplementos vitamínicos. Otra posible causa de esta enfermedad es la exposición a medios de contraste utilizados para la broncografía en presentación oleosa. La neumonía lipídica exógena es más común en personas mayores, que utilizan gotas nasales o laxantes antes de irse a dormir y los aspiran durante el sueño. En la TC se pueden observar masas espiculadas que pueden tener el aspecto de un tumor maligno. Los niños pueden aspirar medicamentos con vehículo oleoso cuando se les intentan administrar por la fuerza.

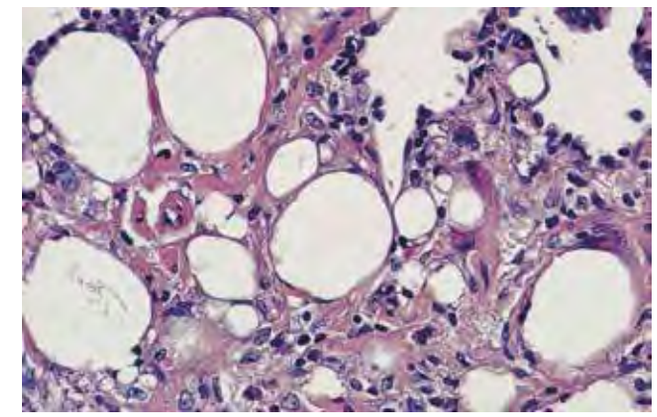


**FIGURA 18-39. Neumonía lipoidea exógena (aspiración de aceite mineral).** Los espacios quísticos se encuentran vacíos porque los lípidos han sido eliminados durante el proceso de preparación del corte con parafina. Se puede apreciar la reacción de células gigantes.

**PATOLOGÍA:** en la inspección macroscópica, la neumonía exógena se presenta como una lesión grisácea, de aspecto grasoso y mal delimitada. Se pueden observar macrófagos espumosos en los espacios alveolar e intersticial (fig. 18-39). Las grandes gotas de aceite en ambas localizaciones se encuentran rodeadas por un tejido granulomatoso en respuesta al cuerpo extraño. Debido a que la mayor parte del aceite es eliminada durante el proceso de preparación de los cortes de tejido con parafina, en las laminillas se suelen observar los espacios vacuolares vacíos. En casos crónicos, las áreas afectadas pueden tornarse densamente fibróticas.

Los pacientes con neumonía lipídica exógena suelen estar asintomáticos; la enfermedad es motivo de atención médica cuando se identifica una masa que simula una infección o tumor en una radiografía de tórax.

## ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS

Diversas enfermedades, incluyendo bronquitis crónica, enfisema, asma y algunos tipos de bronquiectasias y fibrosis quística, se agrupan en conjunto porque tienen en común el mecanismo de obstrucción al flujo de aire en los pulmones.

La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC) implica bronquitis crónica y enfisema, en el que el volumen espiratorio forzado, medido mediante espirometría, está disminuido.

El flujo del aire sigue un patrón hidráulico y puede ser reducido aumentando la resistencia al flujo o la presión de flujo de salida. En el pulmón, el estrechamiento de las vías respiratorias ocasiona aumento de la resistencia, mientras que la pérdida de la elasticidad de los conductos da lugar a disminución de la presión. El estrechamiento de las vías respiratorias tiene lugar en la bronquitis crónica o en el asma, mientras que el enfisema ocasiona pérdida de la distensibilidad de los conductos.

### La bronquitis crónica se caracteriza por la presencia de tos productiva crónica sin una causa evidente durante más de la mitad del tiempo transcurrido en un lapso de 2 años

La definición patológica de la enfermedad es menos satisfactoria, ya que las alteraciones morfológicas son un continuo; la bronquitis crónica leve puede mostrar histología normal.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 705 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



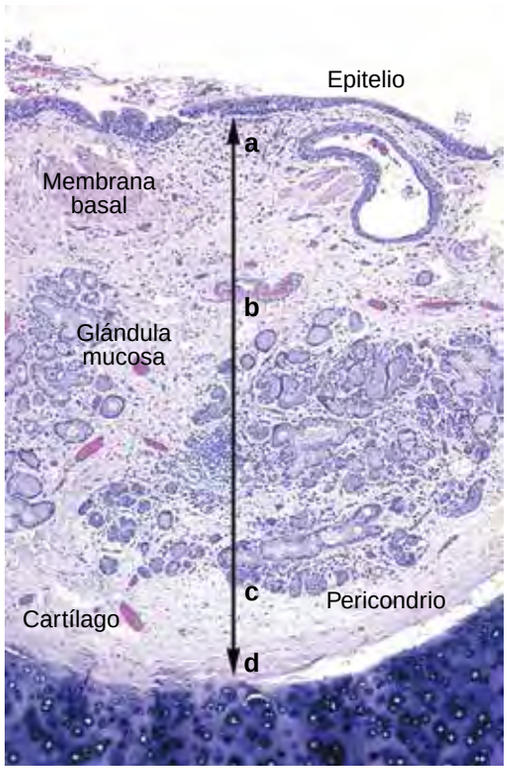



**FIGURA 18-40. Bronquitis crónica.** La submucosa bronquial se aprecia muy ensanchada por la presencia de glándulas submucosas hiperplásicas que constituyen más del 50 % del grosor de la pared bronquial. El índice Reid equipara el máximo grosor de las glándulas mucosas bronquiales internas en relación con el cartílago *(b en relación con c)* dividido entre el grosor total de la pared bronquial *(desde a hasta d).*

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** ***dado que el 90% de los casos de bronquitis crónica se producen en fumadores, la enfermedad es reflejo principalmente de las consecuencias del tabaquismo*** (v. cap. 8). La bronquitis crónica se presenta en menos del 5% de los no fumadores, del 10-15% de fumadores moderados y más del 25% de los fumadores intensivos. La frecuencia y gravedad de las infecciones agudas del aparato respiratorio aumentan en los pacientes con bronquitis crónica; por el contrario, las infecciones se consideran relacionadas con la etiología y evolución de la enfermedad. La bronquitis crónica es más común en habitantes de zonas urbanas en las que hay mayor contaminación del aire ambiental, así como en trabajadores expuestos a inhalantes tóxicos industriales, pero los efectos del tabaquismo sobrepasan con mucho a los demás factores desencadenantes.

Se desconoce la manera en que el humo del cigarrillo y otros contaminantes dañan los bronquios. En experimentos de laboratorio, los roedores que inhalan humo de cigarrillo o $SO_2$, o a los que se administran ácidos mediante instilación, desarrollan metaplasia escamosa del epitelio bronquial. Una alteración similar se presenta cuando ciertas proteasas son introducidas en los bronquios, produciendo un efecto que puede ser prevenido mediante el tratamiento previo con antiproteasas. La metaplasia epitelial bronquial también se presenta en roedores a los que se administran agonistas adrenérgicos y colinérgicos, lo que sugiere que la estimulación autónoma puede tener un papel en la patogenia de la bronquitis crónica.

**PATOLOGÍA:** los principales signos morfológicos en la bronquitis crónica son el aumento de la secreción mucosa bronquial (fig. 18-40). Hay dos tipos de células que recubren las glándulas mucosas: células mucosas pálidas, que son mucho más comunes y célula serosas, que son más basófilas y contienen gránulos. ***En la bronquitis crónica, las células mucosas presentan hiperplasia e hipertrofia, por lo que aumentan en relación con las células serosas.*** De esta manera, tanto ácinos como glándulas individuales aumentan de tamaño (fig. 18-41).

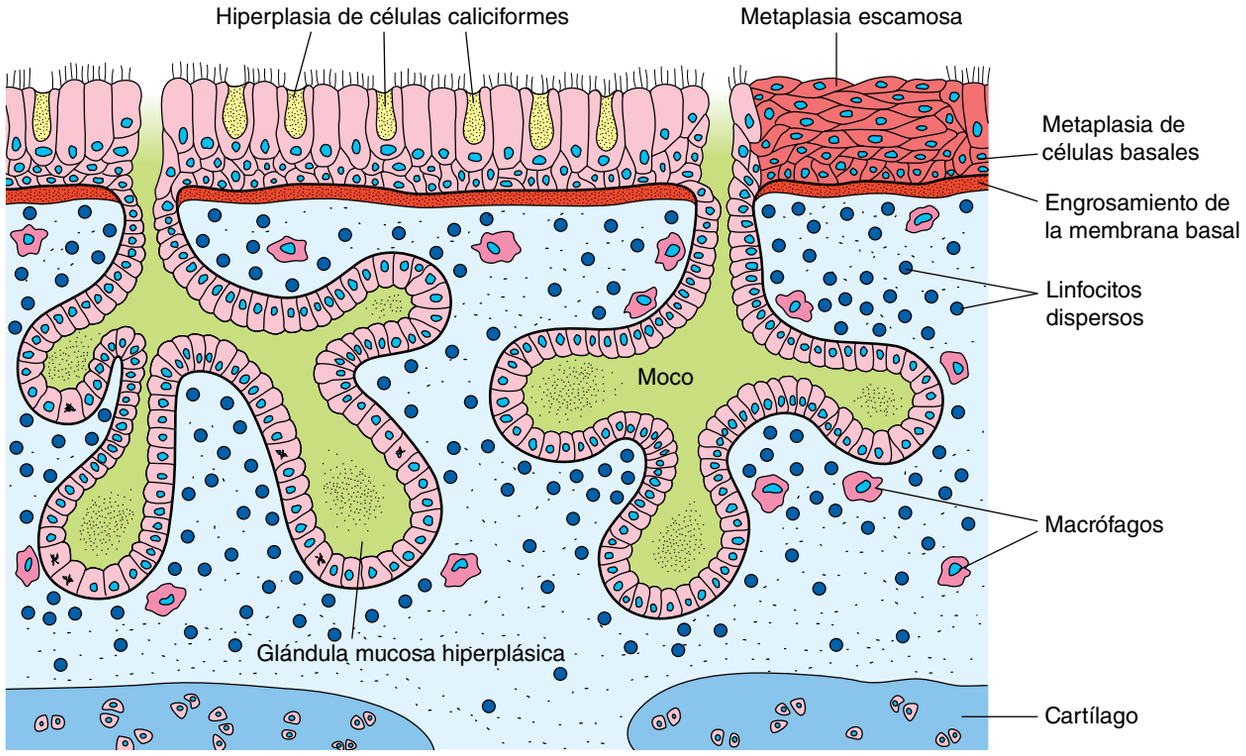



**FIGURA 18-41. Bronquitis crónica.** Cambios morfológicos en la bronquitis crónica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 706 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



El **índice de Reid** mide el tamaño de las glándulas mucosas (fig. 18-40): el área ocupada por las glándulas en el plano vertical en relación con el cartílago y el epitelio está en proporción con el grosor total de la pared bronquial (desde la membrana basal hasta la porción interna del pericondrio). En condiciones normales el índice de Reid es de 0,4 o menos; en la bronquitis crónica es mayor de 0,5.

Otras alteraciones morfológicas presentes en la bronquitis crónica en grado variable son:

- Exceso de moco en las vías respiratorias centrales y periféricas.
- «Fosas» en la superficie del epitelio bronquial, que representan conductos glandulares bronquiales dilatados dentro de los cuales se abren varias glándulas.
- Engrosamiento de la pared bronquial con presencia de aumento de volumen de las glándulas mucosas y edema, que invaden la luz bronquial.
- Aumento en el número de células caliciformes (hiperplasia) en el epitelio bronquial.
- Aumento del músculo liso, lo cual puede ser indicio de hiperreactividad bronquial.
- Metaplasia escamosa del epitelio bronquial, como resultado del daño epitelial por el humo del tabaco, un efecto que quizás es independiente de otros cambios presentes en la bronquitis crónica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la bronquitis crónica suele acompañarse de enfisema (v. a continuación) y puede resultar difícil establecer hasta qué punto el cuadro clínico de un paciente se debe a una enfermedad u otra. En general, los pacientes con predominio de bronquitis crónica presentan tos productiva a lo largo de muchos años. La tos y la producción de esputo se presentan al principio estacionalmente, sobre todo en invierno, pero con el tiempo se pueden volver perennes. Aparecen entonces disnea de esfuerzo y cianosis y en algunos casos cor pulmonale. La combinación de cianosis y edema debido a cor pulmonale es la razón por la que algunos de estos pacientes han sido denominados «sopladores azules».

En pacientes con bronquitis crónica avanzada, las infecciones pulmonares, la tromboembolia, la insuficiencia del ventrículo izquierdo y la exposición al aire muy contaminado pueden desencadenar insuficiencia respiratoria aguda que puede evolucionar a hipoxemia e hipercapnia. Debido a la retención de secreciones mucosas, las personas con bronquitis crónica tienen mayor riesgo de infecciones pulmonares bacterianas en especial por *Haemophilus influenzae* y *S. pneumoniae*.

Los pacientes con bronquitis crónica deben ser advertidos sobre la necesidad de suspender el consumo de tabaco. En caso de infecciones pulmonares se debe iniciar tratamiento antibiótico oportuno, utilizar medicamentos broncodilatadores y en ocasiones drenaje broncopulmonar como pilares del tratamiento.

### El enfisema provoca sobredistensión pulmonar en los fumadores

El enfisema es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por el ensanchamiento de los espacios respiratorios distales a los bronquíolos terminales, con destrucción de las paredes pero sin fibrosis. Aunque se clasifica en términos anatómicos, la gravedad del enfisema es más importante que su tipo. En términos prácticos, conforme el enfisema se hace más grave, resulta más difícil clasificarlo. Incluso pueden estar presentes diversos patrones anatómicos en el mismo pulmón.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y FISIOPATOLOGÍA:** la principal causa de enfisema es el tabaquismo. El enfisema moderado a grave es raro en quienes no fuman (v. cap. 8). Al considerar la patogenia del enfisema, se piensa que hay un equilibrio entre la síntesis de elastina y su catabolismo en los pulmones. El enfisema es resultado de un aumento de la actividad elastolítica o disminución de la actividad antielastolítica (fig. 18-42).

En el líquido del lavado broncoalveolar de fumadores se observa un mayor número de neutrófilos, que pueden contener elastasa serina y otras proteasas. El tabaquismo también interfiere con la actividad de la $\alpha_1$-antitripsina ($\alpha_1$-AT), al oxidar los residuos de metionina de la enzima. En esta vía, la actividad elastolítica sin un mecanismo oponente aumenta propiciando la destrucción del tejido elástico de las paredes de los espacios respiratorios distales, lo que implica una falta de capacidad de recuperación normal de las vías respiratorias; al mismo tiempo, otras proteasas celulares pueden estar involucradas en la lesión de las paredes de las vías respiratorias. Esta teoría, aunque atractiva, aún no ha sido confirmada.

***DEFICIENCIA DE $\alpha_1$-ANTITRIPSINA:*** la deficiencia hereditaria de $\alpha_1$-AT explica alrededor del 1% de los casos de EPOC y es mucho más común en personas jóvenes con enfisema grave. La $\alpha_1$-AT es una glucoproteína circulante producida en el hígado y es un inhibidor clave de muchas proteasas, incluyendo la elastasa, la tripsina, la quimotripsina, la trombina y las proteasas bacterianas. Producida en el hígado, la $\alpha_1$-AT representa el 90% de la actividad antiproteinasa de la sangre. En los pulmones, inhibe la elastasa de los neutrófilos, una enzima que digiere la elastina y otros componentes estructurales de la pared alveolar.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la cantidad y tipo de $\alpha_1$-AT está determinado por el par de alelos codominante *Pi* (inhibidor de proteasas). El alelo más común es *PiM, y el genotipo más común, PiMM,* pero se conocen más de 100 variantes. La cantidad de $\alpha_1$-AT en la sangre depende del genotipo. Algunas formas mutantes no son capaces de hacer un plegado correcto y, por lo tanto, son objeto la degradación proteasómica en las células hepáticas. Otras formas mutantes pueden polimerizar y acumularse dentro de los hepatocitos. La anomalía más grave se relaciona con el alelo *PiZ,* presente en cerca del 5% de la población. Es más habitual en personas de origen escandinavo y rara en aquellas de origen judío, afroamericano y japonés. Debido a que la proteína anómala es secretada en escasa cantidad por el hígado, la $\alpha_1$-AT plasmática en homocigotos para *PiZZ* es de sólo el 15-20% de la normal. Estas personas tienen riesgo tanto de cirrosis hepática (v. cap. 20) como de enfisema. **De hecho, la mayoría de los pacientes con diagnóstico clínico de enfisemas menores de 40 años de edad presentan deficiencia de α*1*-AT (PiZ).** La edad media de inicio de enfisema en homocigotos *PiZZ* que no fuman es entre 45 y 50 años; aquellos que fuman desarrollan la enfermedad unos 5-10 años antes. La mayoría de los homocigotos para *PiZZ* no fumadores no presentan ninguna muestra de enfisema. La asociación entre deficiencia de $\alpha_1$-AT y enfisema apoya el concepto de que el tabaquismo causa enfisema al alterar el equilibrio entre los sistemas proteasa y antiproteasa del pulmón.

**PATOLOGÍA:** el enfisema se clasifica desde el punto de vista morfológico de acuerdo a la localización de las lesiones entre los ácinos pulmonares (fig. 18-43). Sólo los ácinos proximales (bronquíolos respiratorios) están afectados en el enfisema centrolobulillar, mientras que todo el ácino está destruido en el enfisema panacinar.

***ENFISEMA CENTROLOBULILLAR:*** esta forma de enfisema es la más común, y por lo general, está asociada con tabaquismo y manifestaciones clínicas. Se caracteriza por destrucción del grupo de bronquíolos terminales cercanos al extremo del árbol bronquiolar, en la parte central del lobulillo pulmonar (fig. 18-44 A). Esta es la porción más pequeña del pulmón unida a la pared, que incluye varios ácinos. Los bronquíolos respiratorios dilatados forman espacios respiratorios ensanchados que



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 707 11/10/16 14:21

booksmedicos.org



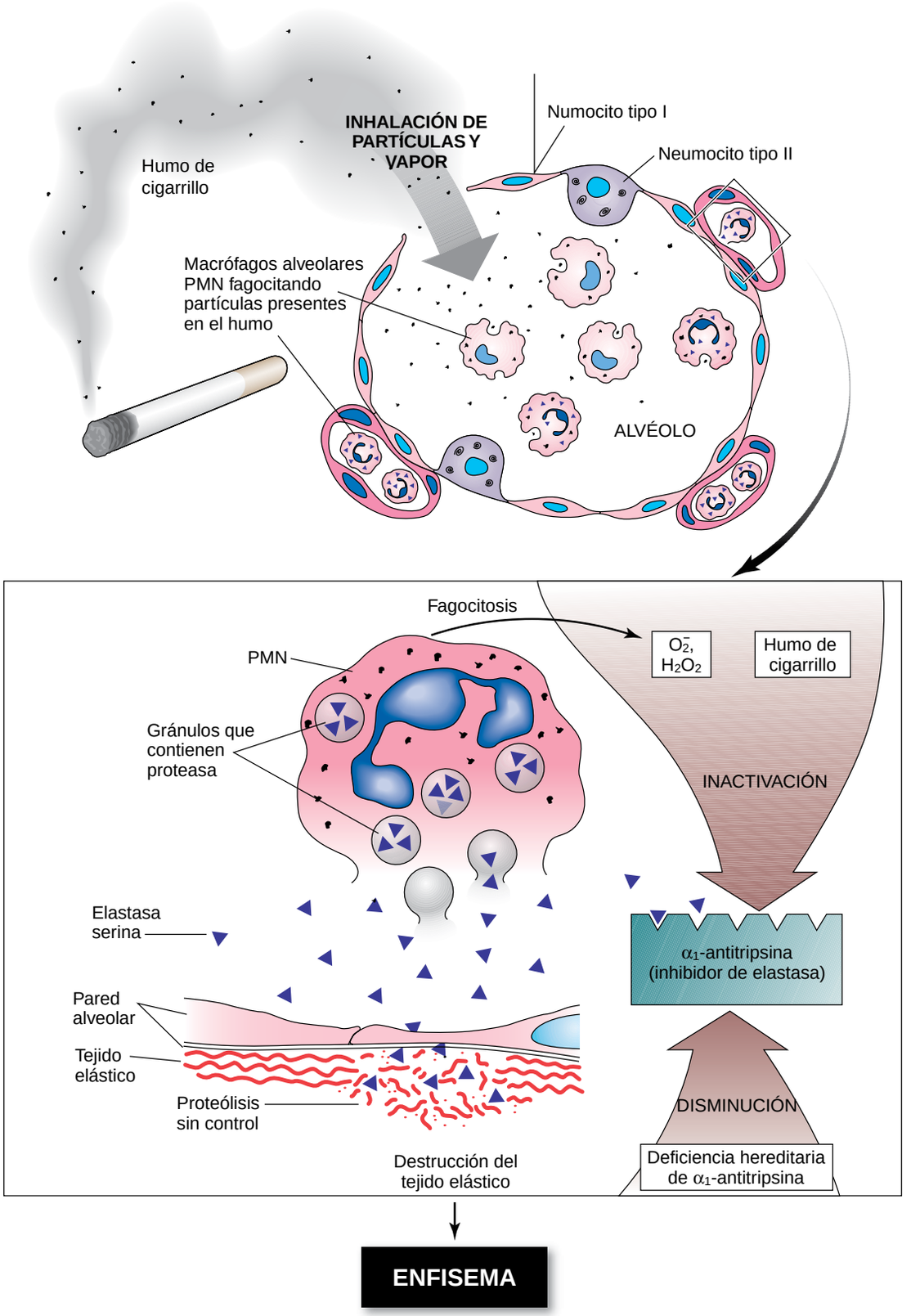



**FIGURA 18-42. Teoría de proteólisis-antiproteólisis de la patogenia del enfisema.** El cigarrillo (tabaquismo) está íntimamente relacionado con el desarrollo de enfisema. Algunos derivados del humo del cigarrillo provocan una reacción inflamatoria. La elastasa serina en los leucocitos polimorfonucleares, que es un agente elastolítico particularmente potente, daña el tejido elástico del pulmón. En condiciones normales, la actividad de esta enzima es inhibida por la $\alpha_1$-antitripsina, pero el humo del tabaco directamente o mediante la producción de radicales libres, la inactiva (inhibidor de proteasa). $H_2O_2$ peróxido de hidrógeno; $O_2^-$, ion superóxido; PMN, neutrofilo polimorfonuclear.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 708 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



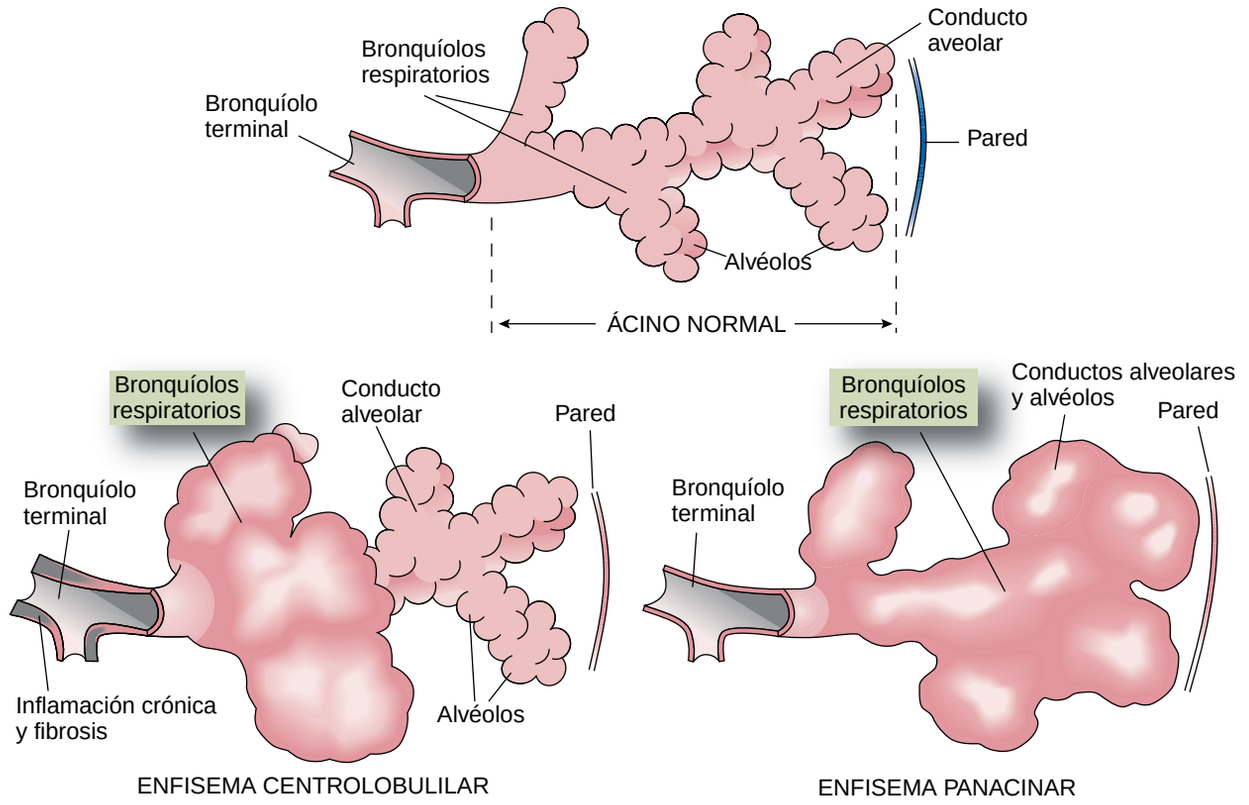



**FIGURA 18-43. Tipos de enfisema.** El ácino es la unidad de intercambio gaseoso en el pulmón distal al bronquíolo terminal. Está formado por (en orden) bronquíolos respiratorios, conductos alveolares, saco alveolar y alvéolos. En el enfisema centrolobulillar (acinoso proximal), predomina el daño a los bronquíolos respiratorios. En el enfisema paraseptal (distal acinoso), predomina la lesión en los conductos alveolares. En el enfisema panacinar (panlobulillar), el ácino está afectado de manera uniforme.

son separados uno de otro y forman tabiques lobulillares mediante conductos alveolares normales y los propios alvéolos. Conforme el enfisema centrolobulillar evoluciona estas estructuras distales también resultan afectadas (fig. 18-44 B). Los bronquíolos proximales a los espacios enfisematosos presentan inflamación y estrechamiento. El enfisema centrolobulillar es más grave en los lóbulos superiores y en el segmento superior de los lóbulos inferiores.

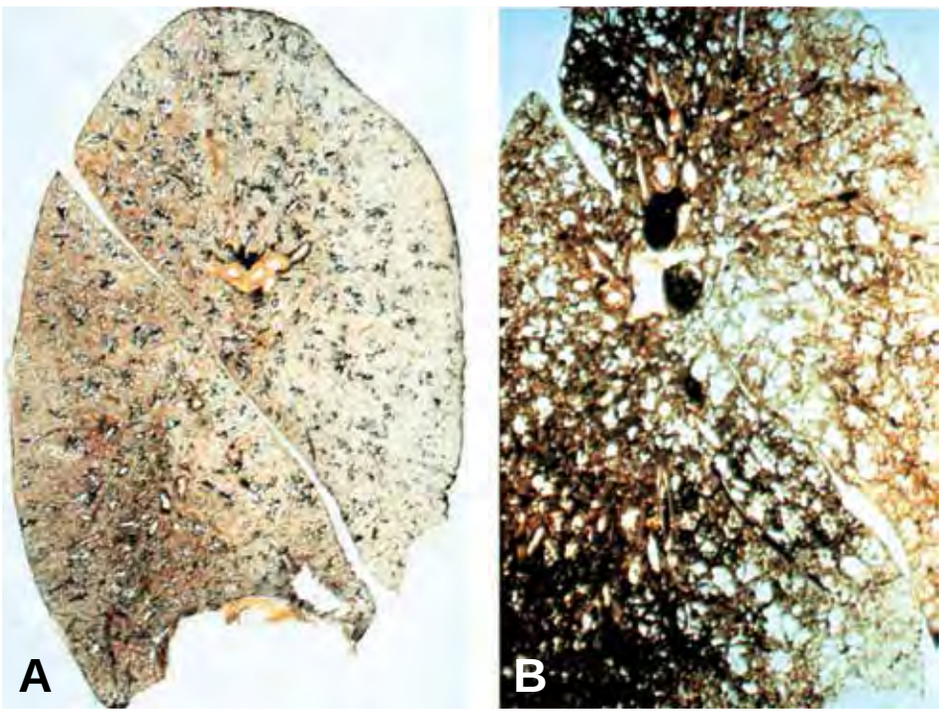



**FIGURA 18-44. Enfisema centrolobulillar. A.** Corte completo del pulmón izquierdo de un fumador con enfisema leve en el que se observa aumento de tamaño de los espacios respiratorios distribuidos en ambos lóbulos, como resultado de la destrucción de los bronquíolos terminales en la parte central del lóbulo pulmonar. Estos espacios anómalos están rodeados por parénquima pulmonar intacto. **B.** En un caso más avanzado de enfisema centrolobulillar, se observa destrucción del pulmón que produce espacios respiratorios de mayor tamaño y forma irregular.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 709 11/10/16 14:22

booksmedicos.org

**FIGURA 18-45. Enfisema panacinar. A.** Corte completo del pulmón izquierdo de pacientes con enfisema grave en el que se observa amplia destrucción del parénquima pulmonar, que en algunas zonas solamente es sostenido por una estructura reticular laxa de tejido de sostén. **B.** La forma del pulmón de este paciente con deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina muestra un patrón de enfisema panacinar. La pérdida de las paredes alveolares da como resultado un importante ensanchamiento de los espacios respiratorios.

El **enfisema focal por polvo** es una enfermedad común en los trabajadores del carbón, que se asemeja al enfisema centrolobulillar pero difiere en que el espacio afectado es de menor tamaño y más regular además de que no hay inflamación de los bronquíolos. Es importante señalar que la lesión es principalmente de tipo expansivo más que destructivo. El enfisema focal por polvo se describe más adelante en el apartado dedicado a la neumoconiosis de los trabajadores del carbón.

***ENFISEMA PANACINAR:*** en el enfisema panacinar, los ácinos están afectados en su totalidad con destrucción de la pared alveolar desde el centro hasta la periferia del ácino (fig. 18-45). La pérdida de la pared alveolar se muestra en la comparación de los cortes histológicos del pulmón normal y del afectado por deficiencia de $\alpha_1$-AT (fig. 18-46). En la etapa terminal, el enfisema pulmonar sólo deja una estructura reticular de tejido de sostén («pulmón en algodón de azúcar»). El enfisema panacinar difuso está asociado de manera característica con la deficiencia de $\alpha_1$-AT, pero también puede darse en fumadores con enfisema centrolobulillar. En estos casos, el patrón panacinar predomina en las zonas inferiores del pulmón mientras que el enfisema centrolobulillar es más común en las regiones superiores (v. anteriormente).

***ENFISEMA LOCALIZADO:*** esta enfermedad, previamente conocida como «enfisema paraseptal», se caracteriza por destrucción de los alvéolos y da lugar a enfisema en sólo uno o unos pocos lugares. El resto del pulmón es normal. La lesión se suele encontrar en el ápice del lóbulo superior en una localización subpleural, aunque puede presentarse en cualquier otro lugar (fig. 18-47). Aunque no tiene importancia clínica por sí misma, la rotura de una zona de enfisema localizado puede producir neumotórax espontáneo (v. a continuación). La evolución del enfisema localizado puede ocasionar una amplia zona de destrucción, denominada **bulla**, la cual varía en su tamaño desde 2 cm hasta ser tan grande que ocupe la totalidad del hemitórax.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la mayoría de los pacientes el enfisema se presenta a la edad de 60 años o más con antecedentes de disnea de esfuerzo de larga duración, pero con mínima tos no productiva. Es frecuente

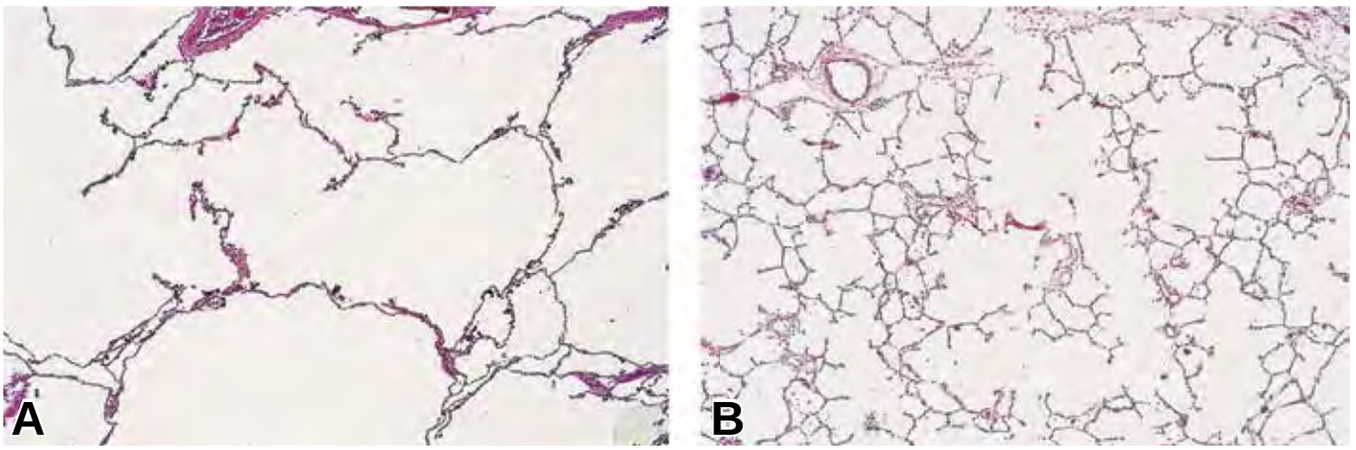



**FIGURA 18-46. Enfisema panacinar. A.** Corte de tejido pulmonar de un paciente con deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina, en el que se observan los espacios respiratorios ensanchados, con forma irregular e importante disminución en el número de paredes alveolares. **B.** La importante destrucción de las paredes alveolares en **A,** es más notoria al comparar con este corte de pulmón sano con el mismo grado de aumento.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 710 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



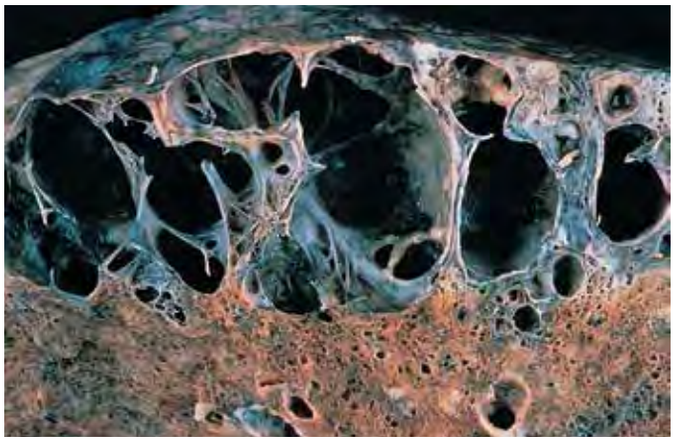


**FIGURA 18-47. Enfisema localizado.** En el parénquima subpleural se observan los espacios respiratorios notablemente aumentados de tamaño debido a la pérdida del tejido alveolar.

la pérdida de peso y el uso de músculos accesorios para la respiración. La pérdida de peso quizá se deba al consumo de calorías por el mayor trabajo realizado para respirar. Son características la taquipnea y el alargamiento de espiración. En el análisis radiológico los pulmones se aprecian sobredistendidos: aumentados de tamaño, con los diafragmas deprimidos y aumento del diámetro posteroanterior (tórax en barril). La trama broncovascular no alcanza la región periférica de los campos pulmonares. Debido a que los pacientes tienen mayores frecuencia respiratoria y volumen respiratorio por minuto, pueden mantener una saturación adecuada de la hemoglobina arterial hasta un nivel casi normal por lo que suelen llamarse «sopladores rosados». A diferencia de los pacientes con predominio de bronquitis crónica, aquellos con enfisema no tienen un aumento en el riesgo de infecciones pulmonares recurrentes y tampoco tendencia a desarrollar *cor pulmonale.* El enfisema evoluciona de manera inevitable a la disminución de la función respiratoria y disnea progresiva para la cual no se cuenta con un tratamiento adecuado.

## El asma conduce a obstrucción episódica del flujo respiratorio en respuesta a diversos estímulos

Los pacientes asmáticos se caracterizan por presentar períodos paroxísticos de sibilancias, disnea y tos. Los ataques pueden alternarse con períodos asintomáticos o sobreponerse a obstrucción crónica de las vías respiratorias. La crisis asmática aguda grave que no responde al tratamiento se denomina **estado asmático.** La mayoría de los pacientes asmáticos, aun cuando están al parecer estables, tienen cierta obstrucción persistente al flujo respiratorio y lesiones morfológicas.

En EE.UU. el asma bronquial afecta hasta el 10% de los niños y el 5% de los adultos. Por razones desconocidas, la prevalencia de asma en EE.UU. se ha duplicado desde 1980. El ataque inicial de asma puede presentarse a cualquier edad, pero la mitad de los casos se presentan en pacientes menores de 10 años y la incidencia es del doble en los niños en comparación con las niñas. A la edad de 30 años, ambos sexos están igualmente afectados.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el asma se solía dividir en **extrínseca (alérgica)** e **intrínseca (idiosincrásica),** según los factores que la desencadenaron. En la actualidad el asma se describe en función de los diferentes factores que la desencadenan y la vía común que la produce.

***La hiperreactividad del asma se atribuye en la actualidad en términos generales a una reacción inflamatoria ante diversos estímulos.*** Después de la exposición a un factor desencadenante (p. ej., alérgenos, medicamentos, frío, ejercicio), los mediadores inflamatorios liberados por los macrófagos activados, mastocitos, eosinófilos y basófilos causan broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y secreción de moco. Las células inflamatorias residentes pueden ser activadas para liberar factores quimiotácticos, los cuales tienden a favorecer el reclutamiento de más células efectoras y amplificar la respuesta en las vías respiratorias. La inflamación de las paredes bronquiales también puede dañar el epitelio, estimular las terminales nerviosas e iniciar un reflejo nervioso que agrava aún más y perpetúa el broncoespasmo.

Muchos mediadores inflamatorios y factores quimiotácticos han sido implicados en el broncoespasmo y la hipersecreción de la mucosa del asma. La contribución relativa de las diferentes sustancias quizás varía de acuerdo con el estímulo desencadenante. La situación mejor estudiada en relación con la inducción del asma son los alérgenos inhalados.

En una persona sensibilizada, el alérgeno inhalado interactúa con las células $T_H2$ y el anticuerpo IgE unido a la superficie de mastocitos, las cuales se encuentran intercaladas entre las células del epitelio bronquial (fig. 18-48). Las células $T_H2$ y las mastocitos liberan mediadores de la respuesta de hipersensibilidad tipo I (inmediatas), incluyendo histamina, bradicinina, leucotrienos, prostaglandinas, tromboxano $A_2$ y factor activador de plaquetas (FAP), y también citocinas como la interleucina (IL) 4 e IL-5. Estos mediadores inflamatorios producen: *1)* **contracción del músculo liso;** *2)* **secreción de moco,** y *3)* **aumento de la permeabilidad vascular y edema.** Cada uno de estos efectos es un factor causal potente, aunque reversible, de obstrucción de las vías respiratorias. La IL-5 propicia la diferenciación terminal de los eosinófilos en la médula ósea. Los factores quimiotácticos, incluyendo el leucotrieno $B_4$ y los factores quimiotácticos de neutrófilos y eosinófilos, favorecen la diapedesis de neutrófilos, eosinófilos y plaquetas hacia la pared bronquial. Los eosinófilos liberan leucotrieno $B_4$ y FAP, agravando la broncoconstricción y el edema. La liberación de gránulos por eosinófilos que contienen proteína catiónica eosinófila y proteína básica principal hacia la luz de los bronquios impide la función mucociliar y daña las células epiteliales. El daño a las células epiteliales es quizás un estímulo de las terminales nerviosas de la mucosa, que desencadena una respuesta autónoma que contribuye a la disminución todavía mayor del calibre de las vías respiratorias, así como a una mayor secreción de moco. El leucotrieno $B_4$ y el FAP desplazan más eosinófilos y otras células efectoras, estableciéndose un círculo vicioso que prolonga y amplifica el daño.

El epitelio bronquial también tiene un papel importante en la patogenia de los diversos fenotipos del asma. La barrera funcional del epitelio bronquial se encuentra alterada, con rotura de las uniones firmes y aumento de la permeabilidad. El epitelio de la mucosa también secreta una gran variedad de citocinas y quimiocinas que participan en la regulación de las células del sistema inmunitario. Dado que la mucosa bronquial es la primera estructura que entra en contacto con los alérgenos inhalados y agentes infecciosos, la importancia de las células epiteliales en la patogenia del asma queda cada vez más clara.

***ASMA ALÉRGICA:*** esta es la forma más común de asma y se presenta principalmente en niños. Entre una tercera parte y la mitad de todos los pacientes con asma tienen antecedentes conocidos o sospecha de reacción a diversos alérgenos como pólenes, pelo de animales o lana y polvo contaminados con ácaros. El asma alérgica tiene una fuerte correlación con la respuesta a las pruebas cutáneas. La mitad de la población infantil con asma presenta una mejoría o remisión total de los síntomas a la edad de 20 años, pero en muchos hay recidiva después de los 30 años.

***ASMA INFECCIOSA:*** un factor desencadenante común en el asma infantil son las infecciones virales del aparato respiratorio más que un estímulo alérgico. En los menores de 2 años de edad, el VSR es el agente habitual; en niños de mayor edad, son comunes el rinovirus, el virus de la gripe y el paragripal. La respuesta



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 711 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



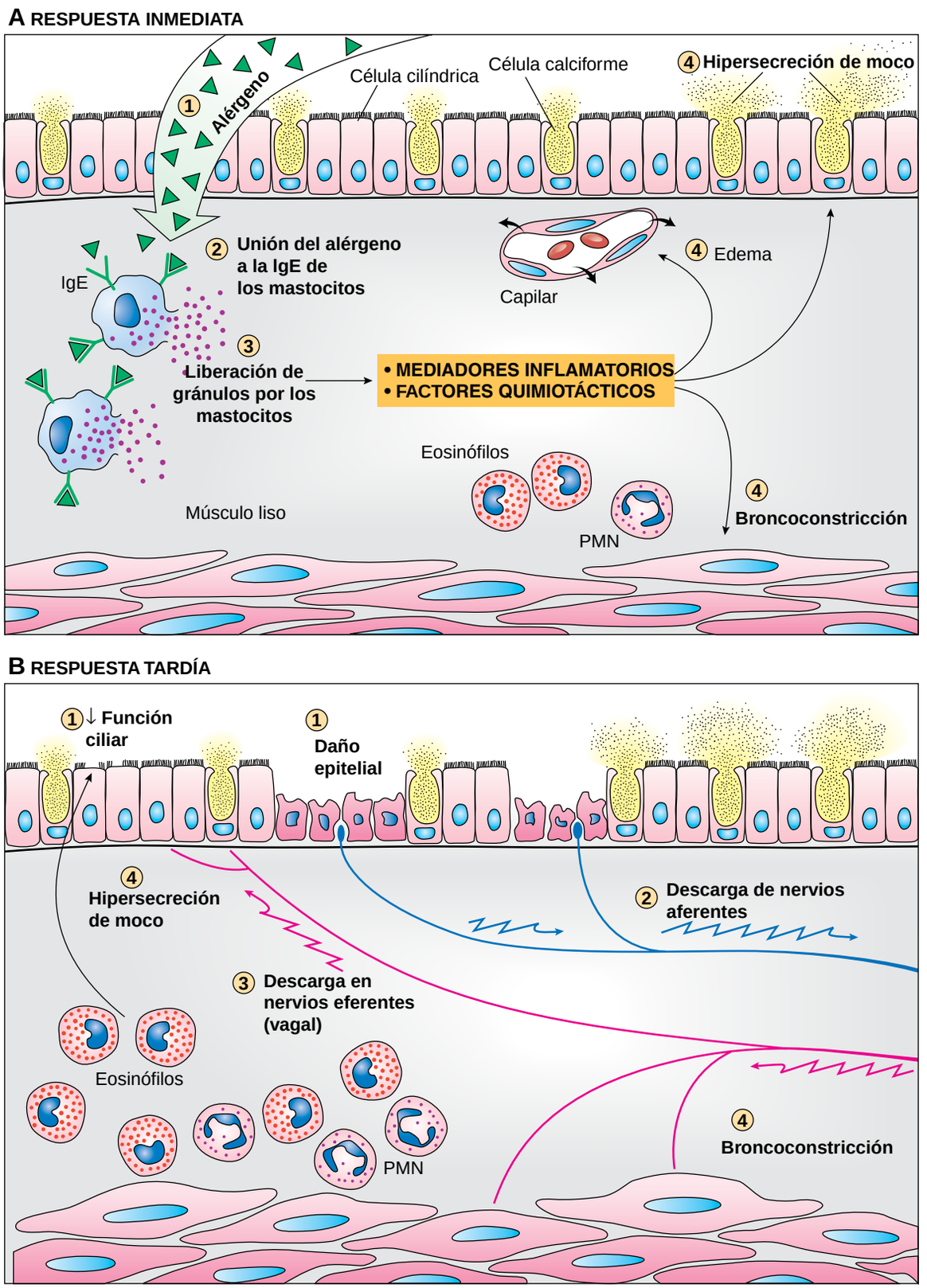



**FIGURA 18-48. Patogenia del asma. A.** Asma de origen inmunitario. Los alérgenos interactúan con la inmunoglobulina E (IgE) en los mastocitos, presentes tanto en la superficie del epitelio como, cuando hay una alteración de la permeabilidad del mismo, en las submucosas, los mediadores son liberados y pueden reaccionar localmente o mediante reflejo a través del vago. **B.** La liberación de gránulos eosinófilos limita la función mucociliar y daña las células epiteliales. El daño a las células del epitelio estimula las terminales nerviosas (en rojo) de la mucosa, desencadenando una respuesta autónoma que contribuye a disminuir el calibre de las vías respiratorias y a una mayor secreción de moco. PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 712 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



inflamatoria a la infección viral en individuos susceptibles puede desencadenar un episodio de broncoconstricción. En apoyo a esta hipótesis, la hiperreactividad bronquial puede persistir hasta durante 2 meses después de una infección viral en no asmáticos.

***ASMA INDUCIDA POR EL EJERCICIO:*** el ejercicio puede desencadenar cierto broncoespasmo en más de la mitad de todas las personas asmáticas. En algunos pacientes, puede ser el único factor desencadenante. El asma inducida por el ejercicio se relaciona con la magnitud del calor o la pérdida de agua por el epitelio respiratorio. Cuanto más rápida es la ventilación (intensidad del ejercicio) y más frío y seco sea el aire respirado, mayores posibilidades hay de un ataque de asma. De esta manera, un asmático que esté jugando al hockey al aire libre en Canadá durante el invierno tiene mayor posibilidad de presentar un ataque que un nadador que lo hace en forma lenta durante el verano en Texas. El mecanismo subyacente para el asma inducida por el ejercicio es desconocido. Puede ser consecuencia de la liberación de mediadores o la congestión vascular en los bronquios secundarios durante el proceso de adecuación de la temperatura del aire respirado después del ejercicio.

***ASMA OCUPACIONAL:*** hay más de 80 factores de exposición ocupacional relacionados con el asma descritos hasta el momento. Algunas sustancias pueden provocar asma alérgica mediante respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE (p. ej., en personal que trabaja con animales, panaderos y trabajadores expuestos a serrín y polvos vegetales, sales metálicas, fármacos y químicos industriales). El asma ocupacional también puede ser resultado de la liberación de mediadores por la contracción del músculo liso después del contacto con una sustancia agresora, como se desprende de la bisinosis («pulmón pardo»), una enfermedad pulmonar laboral en trabajadores del algodón. Algunos casos de exposición ocupacional afectan al sistema nervioso autónomo directamente. Por ejemplo, los insecticidas organofosforados actúan como anticolinesterásicos y producen hiperactividad del sistema nervioso parasimpático. Sustancias tales como el diisocianato de tolueno y el polvo del cedro rojo occidental se considera que actúan a través de mecanismos de hipersensibilidad, aunque no se han logrado identificar anticuerpos específicos IgE contra estas sustancias.

***ASMA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS:*** El broncoespasmo inducido por medicamentos se presenta principalmente en pacientes con antecedentes de asma. El desencadenante más común de este tipo es el ácido acetilsalicílico, pero otros antiinflamatorios no esteroideos también la pueden provocar. Se calcula que entre los adultos asmáticos, hasta el 10% son sensibles al ácido acetilsalicílico. La hipersensibilidad inmediata no parece ser el mecanismo involucrado y estos pacientes pueden ser desensibilizados mediante la administración diaria de pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico. La rinitis y los pólipos nasales son también frecuentes en estos pacientes. Los antagonistas β-adrenérgicos provocan de manera consistente broncoconstricción en asmáticos y están contraindicados en esta población.

***CONTAMINACIÓN AMBIENTAL:*** la contaminación masiva del aire, por lo general durante períodos de inversión térmica, puede causar broncoespasmo en pacientes con asma y otros padecimientos pulmonares previos. El $SO_2$, los óxidos nitrogenados y el ozono suelen estar complicados como contaminantes del medio ambiente.

***FACTORES EMOCIONALES:*** el estrés psicológico puede agravar o desencadenar un ataque de broncoespasmo en casi la mitad de todos los pacientes asmáticos. La estimulación eferente vagal se considera el mecanismo responsable.

**PATOLOGÍA:** la patología del asma ha sido estudiada en autopsias de pacientes que murieron por crisis asmática, en los cuales se describen las lesiones más graves. En el análisis macroscópico los pulmones se observan muy distendidos con aire y las vías respiratorias se encuentran ocupadas por tapones de moco espeso y adherente. En el análisis microscópico, estos taponamientos (fig. 18-49 A) contienen fragmentos de epitelio y muchos eosinófilos. También pueden observarse cristales de Charcot-Leyden, provenientes de los fosfolípidos de la membrana celular de los eosinófilos (fig. 18-24 B). En algunos casos, pueden aparecer cilindros mucoides prove-

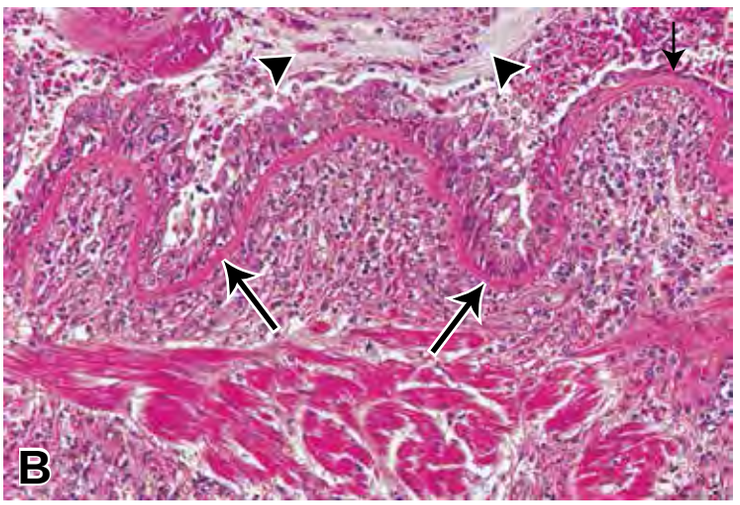



**FIGURA 18-49. Asma. A.** Corte del pulmón de un paciente que murió por crisis asmática en el que se observan taponamientos mucosos luminales en los bronquios, hiperplasia de glándulas submucosas e hiperplasia del músculo liso *(flechas).* **B.** A mayor aumento se puede observar engrosamiento hialino de la membrana basal subepitelial *(flechas largas)* e importante inflamación de la pared bronquiolar, con numerosos eosinófilos. La mucosa presenta epitelio inflamado y metaplásico *(puntas de flecha).* El epitelio se encuentra destruido focalmente *(flechas cortas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 713 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



nientes de las vías respiratorias (espirales de Curschmann), que pueden ser expulsadas durante el reflejo de la tos, así como conglomerados compactos de células epiteliales (cuerpos de Creola).

Una de las características más importantes de la crisis asmática es la hiperplasia del músculo liso bronquial. Las glándulas de la submucosa bronquial también pueden estar hiperplásicas (fig. 18-49 A). La submucosa se encuentra edematosa, con un infiltrado inflamatorio mixto que contiene eosinófilos en número variable. El epitelio no muestra el aspecto seudoestratificado normal y puede estar desnudo, con la única presencia de las células basales remanentes (fig. 18-49 B). Las células basales están hiperplásicas y hay metaplasia escamosa e hiperplasia de células caliciformes. La membrana basal del epitelio bronquial se encuentra engrosada, debido al aumento en la profundidad del colágeno de la verdadera lámina basal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** un ataque típico de asma comienza con sensación de opresión en el pecho y tos no productiva. Aparecen sibilancias tanto inspiratorias como espiratorias, aumento de la frecuencia respiratoria y el paciente presenta disnea. Es destacable el alargamiento de la fase espiratoria. El final del ataque suele caracterizarse por tos intensa y expectoración de moco espeso que contiene espirales de Curschmann, eosinófilos y cristales de Charcot-Leyden.

***La crisis asmática es la broncoconstricción grave que no responde a la administración de medicamentos que suelen resolver un ataque agudo.*** Esta situación es de alto riesgo y requiere hospitalización. Los pacientes en crisis asmática presentan hipoxemia y con frecuencia hipercapnia. En episodios muy graves, puede llevar a la muerte. La piedra angular del tratamiento del asma es la administración de agonistas β-adrenérgicos, corticoesteroides inhalados, cromoglicato sódico, metilxantina y medicamentos anticolinérgicos. Los corticoesteroides sistémicos se reservan para la crisis asmática o el asma crónica resistente. La inhalación de broncodilatadores a menudo aporta un alivio importante.

## NEUMOCONIOSIS

***Las neumoconiosis son enfermedades pulmonares por inhalación de polvos minerales.*** Hay más de 40 minerales que inhalados producen lesiones pulmonares y alteraciones radiográficas. La mayoría, como el estaño, el bario y el hierro, son inocuos y simplemente se acumulan en el pulmón. Sin embargo, algunos provocan a enfermedades pulmonares incapacitantes. Los tipos específicos de neumoconiosis se denominan de acuerdo a la sustancia inhalada (p. ej., silicosis, asbestosis, talcosis). En algunas ocasiones, el factor dañino se desconoce, por lo que sólo se hace referencia a la actividad laboral con la que se relaciona (p. ej., «pulmón del soldador de arco»). A lo largo de la historia, era sabido que los oficios se relacionan con una predisposición a ciertas enfermedades pulmonares antes de que se conociera la etiología. De esta manera, el "pulmón del molinero" era el término utilizado para describir la enfermedad antes de que se la identificara como una silicosis.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** ***el factor clave en la génesis de las neumoconiosis sintomáticas es la capacidad de los polvos inhalados para desencadenar fibrosis*** (fig. 18-50). Así, pequeñas cantidades de sílice o asbesto producen una importante fibrosis, mientras que la inhalación de carbón y hierro es débilmente fibrógena.

En general, las lesiones pulmonares producidas por polvos inorgánicos son el reflejo de la dosis y tamaño de las partículas que llegan al pulmón. La dosis está en función de la concentración de polvo presente en el aire y la duración de la exposición. Dado que las partículas inhaladas son con frecuencia irregulares, el tamaño puede expresarse como el diámetro de las partículas aerodinámicas, un parámetro que describe la movilidad de las partículas en el aire inspirado y que determina dónde se depositan en el pulmón (fig. 18-2; v. cap. 8). Las partículas más peligrosas son aquellas que alcanzan las zonas más periféricas (es decir, los bronquíolos más pequeños y los ácinos). Las partículas de más de 2,5-10 µm de diámetro se depositan en los bronquios y bronquíolos y son eliminadas por el sistema mucociliar. Las partículas más pequeñas (<2,5 µm) llegan hasta los ácinos, y las de menor tamaño (<100 nm) actúan prácticamente como un gas y son exhaladas.

Los macrófagos alveolares ingieren las partículas inhaladas y son el principal mecanismo de defensa en el espacio alveolar. La mayoría de las partículas fagocitadas ascienden por el recubrimiento mucociliar hasta ser eliminadas mediante la tos o la deglución. Otras migran hacia el intersticio pulmonar y de ahí hacia el sistema linfático. Muchas partículas ingeridas se acumulan dentro y alrededor de los bronquíolos respiratorios y bronquíolos terminales. Otras no son fagocitadas pero pueden migrar a través de las células epiteliales hasta el intersticio.

### La silicosis es ocasionada por inhalación de dióxido de silicio (sílice)

La corteza terrestre está formada principalmente por silicio y sus óxidos, por lo que la silicosis es una de las enfermedades más antiguas; quizás tuvo su comienzo en el Paleolítico, cuando los humanos comenzaron a utilizar instrumentos de piedra. La disnea presente en los buscadores de metales fue descrita por Hipócrates y los primeros médicos holandeses escribieron que los pulmones de los afiladores tenían el aspecto de una masa de arena. En la literatura inglesa del s. XIX aparecen numerosas descripciones de la silicosis y la enfermedad continuó siendo una de las principales causas de muerte en trabajadores expuestos al polvo de sílice durante la primera mitad del s. XX.

La silicosis fue descrita históricamente como una enfermedad de los trabajadores de la arena, pero la exposición a la sílice se presenta en muchas otras ocupaciones, incluyendo la minería, el corte de piedra, el pulido y afilado de metales, la cerámica, la fundición y la labor de los deshollinadores. El uso de un equipo de limpieza del aire y mascarillas faciales ha disminuido notablemente la incidencia de silicosis.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los efectos biológicos de las partículas de sílice dependen de diversos factores, algunos de los cuales se relacionan con las partículas mismas y otros con la respuesta del huésped. Los cristales de sílice (cuarzos) son más tóxicos que las formas amorfas y su actividad biológica tiene relación con sus propiedades de superficie. Las partículas de 0,2-2 µm son las más peligrosas. La eliminación de la capa superficial soluble mediante lavado ácido o la creación de nuevas superficies mediante erosión con arena favorecen la actividad biológica de las partículas de sílice.

Después de su inhalación, las partículas de sílice son ingeridas por los macrófagos alveolares. Los grupos de hidróxido de silicio en la superficie de las partículas forman puentes de hidrógeno con los fosfolípidos y proteínas, una interacción que se estima que produce daños a las membranas celulares y que lleva a la muerte de los macrófagos. Las células muertas liberan las partículas de sílice y factores fibrógenos. La sílice liberada es nuevamente ingerida por otros macrófagos y el proceso se exacerba.

**PATOLOGÍA**

***SILICOSIS NODULAR SIMPLE:*** esta es la forma más común de silicosis y es casi inevitable en cualquier trabajador con exposición prolongada a la sílice. Entre 20 y 40 años (pero en ocasiones sólo 10 años) después del inicio de la exposición a la sílice, los pulmones presentan nódulos silicóticos de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 714 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



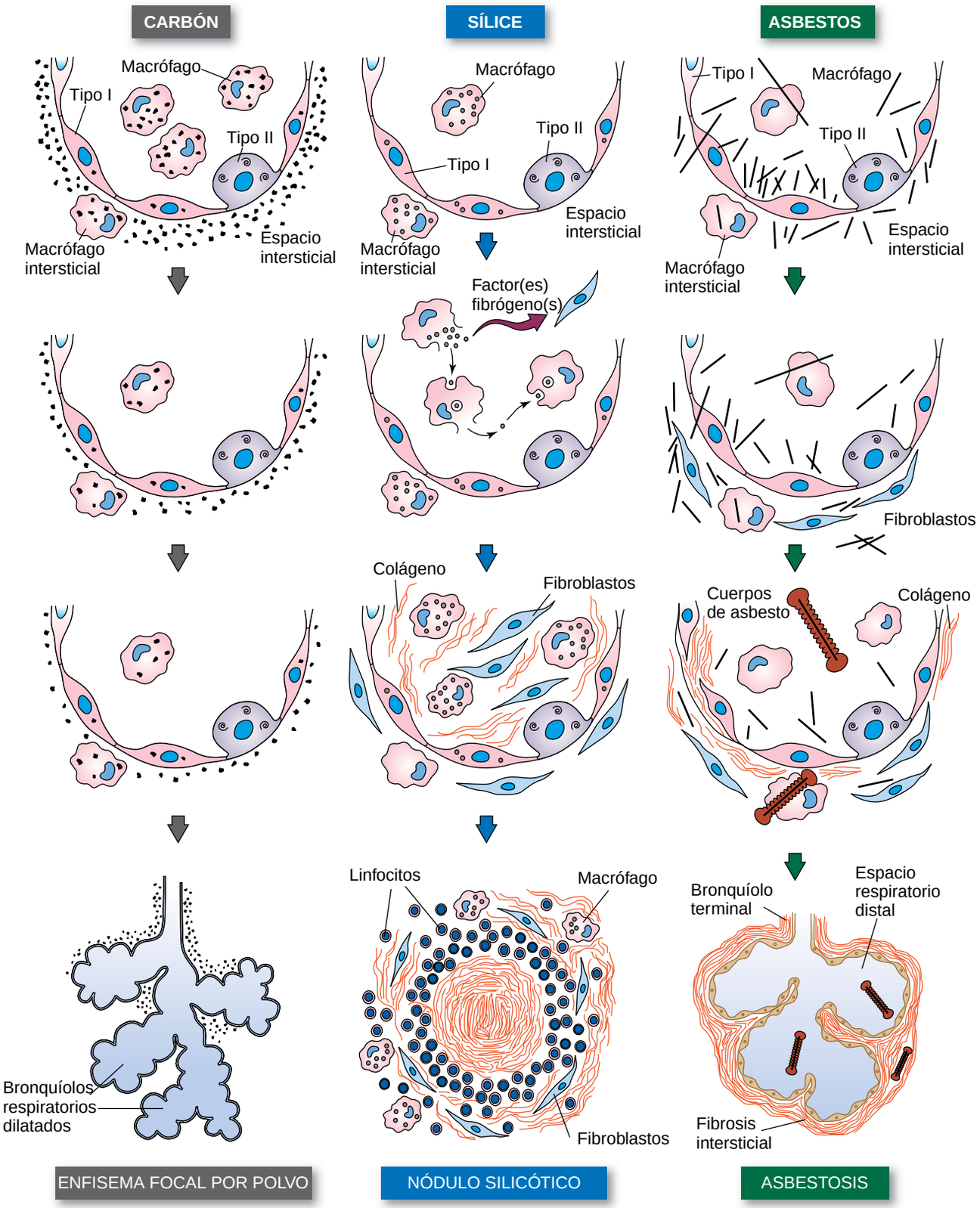



**FIGURA 18-50. Patogenia de las neumoconiosis.** Se ilustran los tres principales tipos de neumoconiosis. En la neumoconiosis simple de los trabajadores del carbón, hay inhalación de una cantidad masiva de polvo que es fagocitado por los macrófagos. Los macrófagos atraviesan el intersticio pulmonar y se acumulan alrededor de los bronquíolos respiratorios. Posteriormente, los bronquíolos se dilatan. En la silicosis, las partículas de sílice son tóxicas para los macrófagos, los cuales mueren y liberan el factor fibrógeno. De hecho, la sílice liberada es nuevamente fagocitada por otros macrófagos. El resultado es un nódulo fibrótico denso, el nódulo silicótico. La asbestosis se caracteriza por escaso polvo e importante fibrosis intersticial. El aspecto característico es la presencia de cuerpos de asbesto.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 715 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



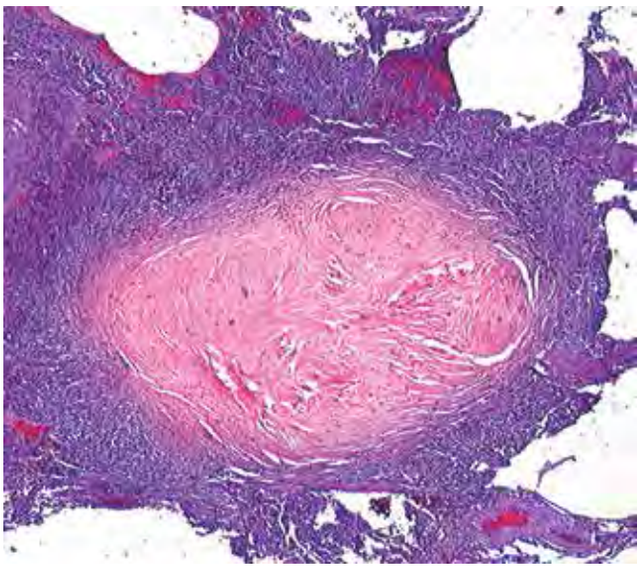


**FIGURA 18-51. Silicosis.** Nódulo silicótico formado por espirales concéntricas de colágeno denso, con gran cantidad de células.

menos de 1 cm de diámetro (por lo general de 2-4 mm). En el análisis histológico, tienen un aspecto característico en espiral, de manera que el colágeno se encuentra distribuido de forma concéntrica formando la mayor parte del nódulo (fig. 18-51). En la periferia hay conjuntos de células mononucleares, principalmente linfocitos y fibroblastos. Mediante luz polarizada se pueden observar silicatos con doble refringencia en forma de aguja dentro del nódulo.

Puede haber ensanchamiento y calcificación de los ganglios hiliares, por lo general en el borde del nódulo («calcificación en cáscara de huevo»). La silicosis simple no suele producir manifestaciones respiratorias significativas.

***FIBROSIS MASIVA PROGRESIVA:*** en el análisis radiográfico la fibrosis masiva progresiva se caracteriza por una masa nodular mayor de 2 cm de diámetro, teniendo como trasfondo una silicosis simple. Estas lesiones de gran tamaño, la mayoría de 5-10 cm de diámetro, son resultado de la confluencia de nódulos más pequeños, y por lo general se localizan en las zonas superiores de ambos pulmones (fig. 18-52). Es frecuente que estas lesiones presenten una cavidad central. La fibrosis masiva progresiva está en relación con la cantidad de sílice presente en los pulmones. La alteración en la función se debe a la destrucción del tejido pulmonar que es incorporado en los nódulos.

***SILICOSIS AGUDA:*** en la actualidad rara, la silicosis aguda se debe a la exposición muy intensa a partículas muy finas de sílice durante los procesos de limpieza de calderas o de abrasión con chorro de arena. Se relaciona con fibrosis difusa del pulmón. No hay nódulos silicóticos. El material intensamente eosinófilo se acumula en los espacios alveolares produciendo un aspecto que se asemeja a la lipoproteinosis alveolar **(silicoproteinosis).** La enfermedad evoluciona con rapidez durante algunos años, a diferencia de otras formas de silicosis en las que la evolución se mide en décadas. En la radiografía, la silicosis aguda se caracteriza por fibrosis lineal difusa y disminución del volumen pulmonar. En el análisis clínico se valora como un importante defecto restrictivo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la silicosis simple se suele diagnosticar mediante radiografía y no presenta síntomas significativos. La disnea de esfuerzo, y posteriormente en reposo, sugiere fibrosis masiva progresiva u otras complicaciones de la silicosis. En la silicosis aguda, la disnea puede convertirse rápidamente en incapacitante, después de lo cual aparece insuficiencia respiratoria.

Es sabido que la **tuberculosis** es mucho más común en pacientes con silicosis que en la población general. La incidencia de tuberculosis en pacientes con silicosis es mayor en la silicosis aguda y entre las poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis. Aunque la incidencia de tuberculosis en la población general ha disminuido, la asociación con silicosis aún persiste.

## La neumoconiosis de los trabajadores del carbón es debida a la inhalación de partículas

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el polvo del carbón está constituido por carbón amorfo y otros componentes presentes en la tierra, incluyendo diferentes cantidades de sílice. El carbón antracita (duro) contiene una cantidad aún mayor de cuarzo que el carbón bituminoso (suave). Los mineros que inhalan grandes cantidades de partículas de cuarzo, como es el caso de aquellos que trabajan dentro de las minas, tienen mayor riesgo que aquellos que trabajan en la superficie o sólo en el transporte del mineral. En este contexto, el carbón amorfo por sí mismo no es fibrógeno. No destruye los macrófagos alveolares, pero es un polvo molesto que causa antracosis inocua. Por el contrario, la sílice es altamente fibrógena, y la inhalación de partículas antracoides puede ocasionar **antracosilicosis** (fig. 18-53).

**PATOLOGÍA:** la neumoconiosis de los trabajadores del carbón (NTC) se suele clasificar en **NTC simple** y **complicada** (fibrosis masiva progresiva). Las lesiones pulmonares características de la NTC simple incluyen **máculas de polvo de carbón** no palpables y **nódulos de carbón palpables,** ambos presentes en los pulmones como múltiples lesiones diseminadas de 1-4 mm de color negro. Al microscopio, las máculas de carbón contienen múltiples macrófagos repletos de partículas de carbón, que rodean los bronquíolos respiratorios distales, se extienden hasta ocupar los espacios alveolares adyacentes e infiltran los espacios intersticiales peribronquiolares. Los

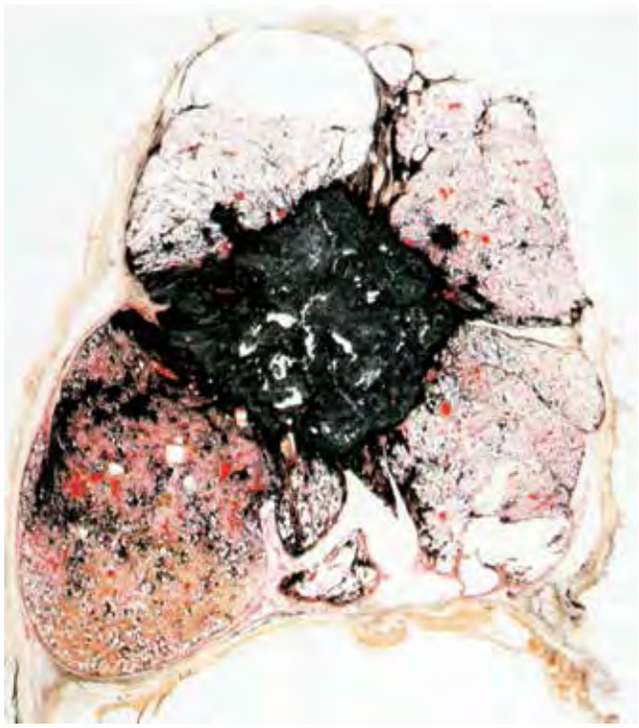


**FIGURA 18-52. Fibrosis masiva progresiva.** Corte completo de un pulmón silicótico de un trabajador del carbón, en el que se observa una amplia zona de fibrosis densa dentro de la cual se encuentran atrapadas partículas de carbón.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 716 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



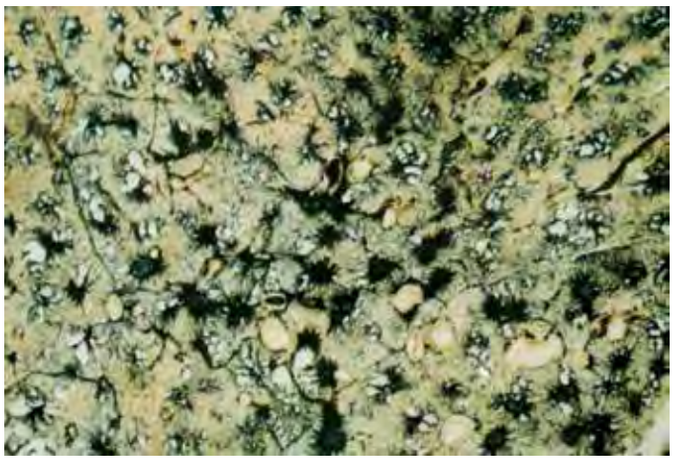


**FIGURA 18-53. Antracosilicosis.** Corte completo de un pulmón de un minero del carbón en el que se observan múltiples nódulos pigmentados, irregulares, diseminados en todo el parénquima.

bronquíolos respiratorios pueden estar ligeramente dilatados (enfisema local por polvo), quizás por atrofia del músculo liso.

Los nódulos son redondeados o irregulares, pueden o no estar asociados con los bronquíolos y están formados por macrófagos que contienen polvo de carbón asociado con un estroma fibrótico. Se presentan cuando el carbón está mezclado con polvos fibrógenos como la sílice y es más apropiado clasificarlo como una antracosilicosis (fig. 18-53). Las máculas y nódulos de carbón aparecen en las radiografías de tórax como pequeñas zonas nodulares de mayor densidad. Se pensaba que la neumoconiosis de los trabajadores del carbón simple causaba una grave discapacidad, pero en la actualidad se sabe que en los casos más graves tan sólo produce una leve disfunción pulmonar. Si los trabajadores del carbón presentan una importante obstrucción del flujo respiratorio, es más probable que esto se deba al tabaquismo. La **NTC complicada** suele presentarse durante NTC simple y se define por la presencia de una lesión de 2 cm o mayor y que puede causar dificultad respiratoria.

El **síndrome de Caplan** fue descrito por vez primera como un nódulo reumatoide **(síndrome de Caplan)** en los pulmones de trabajadores del carbón con artritis reumatoide. Sin embargo, el término se utiliza en la actualidad para referirse a la asociación de los nódulos reumatoides pulmonares con otras neumoconiosis, tales como la silicosis o asbestosis. Las lesiones nodulares son grandes (de 1-10 cm de diámetro), múltiples, bilaterales y por lo general periféricas, y al microscopio recuerdan los nódulos reumatoides asociados con los depósitos de polvo inhalados. Los nódulos reumatoides son grandes, centrales, con regiones necróticas, un borde de inflamación crónica y una pared de macrófagos (v. caps. 11 y 30). Los nódulos de Caplan no son idénticos a los nódulos reumatoides, y pueden representar una combinación de nódulos silicóticos y reumatoides.

## Los padecimientos por asbestos pueden ser reactivos o neoplásicos

El asbesto (del griego 'inextinguible') incluye un grupo de silicatos minerales fibrosos que adquieren el aspecto de fibras muy delgadas. Se ha utilizado para diferentes propósitos durante más de 4 000 años, desde que los finlandeses comenzaron a utilizarlo para la cerámica. Las vírgenes vestales romanas lo utilizaban para fabricar lámparas de aceite y Marco Polo hizo notar que había ropajes chinos que contenían asbesto, por lo que eran resistentes al fuego. En fecha más reciente, el asbesto ha sido utilizado como aislamiento, material de construcción y para sistemas de freno de automotores. La extracción de asbesto creció exponencialmente en el s. xx hasta que se descubrieron sus efectos dañinos, lo que provocó alarma.

Hay seis tipos naturales de asbesto, los cuales pueden ser divididos en dos grupos mineralógicos. El **crisotilo** constituye la mayor parte de los asbestos utilizados comercialmente. Los **anfiboles** incluyen la amosita, crocidolita, tremolita, actinolita y antofilita. De los anfiboles sólo la amosita y la crocidolita se utilizan comercialmente en una cantidad significativa. Otra variedad de asbestos se denominan erionitas y se obtienen en Turquía y regiones cercanas. Es similar a los anfiboles en su patogenicidad. La exposición a asbesto puede causar asbestosis, derrame pleural benigno, placas pleurales, fibrosis pleural difusa, atelectasias redondeadas y mesotelioma (tabla 18-4). Todas las formas de asbesto disponibles comercialmente están relacionadas con enfermedades pulmonares, pero los anfiboles, y la crocidolita en particular, tienen mucha mayor tendencia a producir enfermedad que el crisotilo.

***ASBESTOSIS:*** la asbestosis es una fibrosis intersticial difusa debida a inhalación de fibras de asbesto. El desarrollo de asbestosis precisa una exposición intensiva a asbestos del tipo de los descritos históricamente por los mineros del asbesto, molineros y aquellos trabajadores dedicados a la instalación de sistemas de aislamiento.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las fibras de asbesto pueden ser largas (hasta 100 µm) pero muy delgadas (de 0,5-1 µm), de manera que el diámetro aerodinámico de la partícula es pequeño. Se depositan en las vías respiratorias distales y en los alvéolos, en particular en las bifurcaciones de los conductos alveolares. Las partículas más pequeñas son digeridas por los macrófagos, pero muchas de las fibras de mayor tamaño penetran hasta el espacio intersticial. La primera lesión en aparecer es una alveolitis que está en relación directa con el asbesto. La liberación de mediadores inflamatorios por los macrófagos activados y el carácter fibrógeno de las fibras de asbesto libre en el intersticio favorece la fibrosis pulmonar intersticial.

**PATOLOGÍA:** la asbestosis se caracteriza por fibrosis intersticial difusa bilateral y cuerpos de asbesto en los pulmones (figs. 18-54 y 18-55). En fases tempranas, la fibrosis se presenta dentro y alrededor de los conductos alveolares y bronquíolos respiratorios, así como en la periferia de los ácinos. Cuando las fibras se depositan en los bronquíolos y bronquíolos respiratorios, desencadenan una respuesta fibrógena que causa leve obstrucción crónica del flujo respiratorio. De esta manera, los asbestos pueden producir un patrón tanto obstructivo como restrictivo. Conforme la enfermedad evoluciona, la fibrosis se disemina más allá de la zona peribronquiolar y en algunos casos puede ocasionar una lesión pulmonar terminal o «en panal de abeja». La asbestosis es por lo general más grave en las zonas inferiores del pulmón.

**TABLA 18-4**
**ENFERMEDADES PULMONARES POR ASBESTOS**

| |
|---|
| **Lesiones de la pleura** |
| Derrame pleural benigno |
| Placas pleurales parietales |
| Fibrosis pleural difusa |
| Atelectasias redondeadas |
| **Enfermedad pulmonar intersticial** |
| Asbestosis |
| **Mesotelioma maligno** |
| Carcinoma pulmonar (en fumadores) |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 717 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



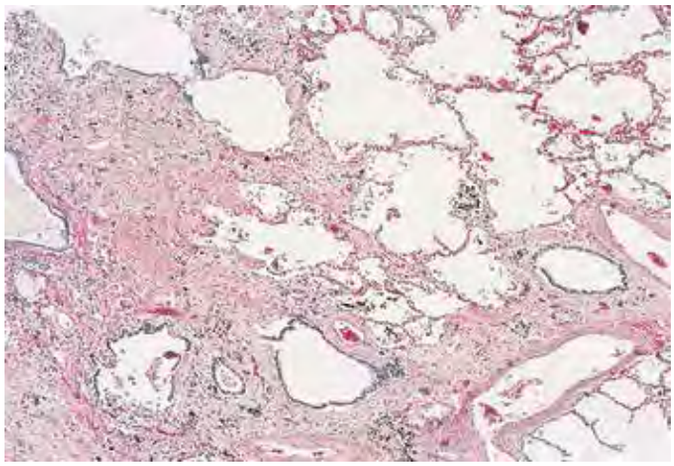


**FIGURA 18-54. Asbestosis.** El pulmón muestra fibrosis intersticial, densa, en parches.

Los cuerpos de asbestos están presentes en las paredes de los bronquíolos o dentro de los espacios alveolares, donde son fagocitados con frecuencia por los macrófagos alveolares. Las partículas tienen una morfología caracterizada por fibras de asbesto delgadas, claras (10-50 µm de longitud) rodeadas de una capa de hierro-proteínas. En la microscopía óptica, se observan estructuras color café dorado (fig. 18-55) y reacciona con mucha intensidad con la tinción de azul de Prusia para hierro. Las fibras se encuentran parcialmente digeridas por los macrófagos, puesto que son muy grandes para una sola célula. Los macrófagos recubren la fibra de asbesto con una capa de proteína, proteoglucanos y ferritina.

El hallazgo incidental de cuerpos de asbesto en la autopsia no es suficiente para hacer el diagnóstico de asbestosis; los pulmones deben mostrar también fibrosis intersticial difusa. La recopilación de muestras de autopsia pulmonar demuestra que los cuerpos de asbesto se presentan en diferente grado en los pulmones de prácticamente todos los adultos.

***DERRAME PLEURAL BENIGNO:*** el derrame pleural benigno se relaciona con la inhalación de asbesto y se diagnostica por: *1)* antecedente de exposición a asbestos; *2)* identificación de derrame pleural con radiografías o toracocentesis; *3)* ausencia de otras enfermedades que pudieran ocasionar derrame, y *4)* ausencia de tumores malignos después de 3 años de seguimiento. Los derrames pleurales se producen con frecuencia en los 10 años siguientes a la exposición inicial y se presentan en alrededor del 3% de todos los trabajadores expuestos al asbesto.

**FIGURA 18-55. Cuerpos de asbesto.** Estos cuerpos ferruginosos son de color café dorado y tienen un patrón en cuentas, con una fibra en el centro, incolora, no refringente. Los cuerpos de asbesto se encuentran rodeados con proteína y hierro.

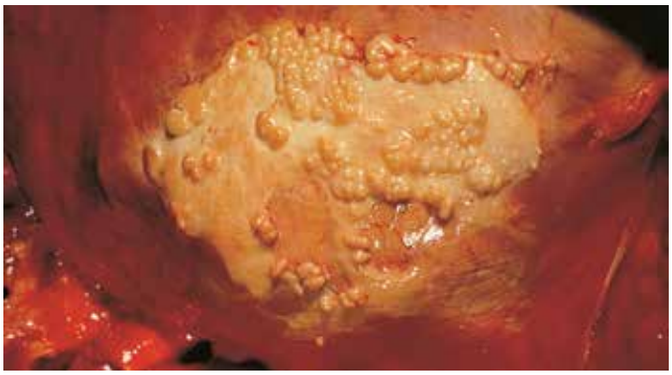


**FIGURA 18-56. Placa pleural.** La cúpula diafragmática se encuentra cubierta por una placa lisa, de aspecto blanco perlado y nodular.

***PLACAS PLEURALES:*** las placas pleurales se presentan de manera característica en la porción parietal y diafragmática de la pleura, con frecuencia de 10-20 años después de la exposición a asbesto. Pueden encontrarse en hasta el 15% de la población general y la mitad de todos los pacientes con placas en la autopsia no tienen antecedentes de exposición a asbesto. Las placas se presentan con mayor frecuencia en la pleura parietal, en la región posterolateral del tórax inferior y en las cúspides diafragmáticas.

En el análisis macroscópico, aparecen placas pleurales de aspecto blanco perlado y una superficie lisa o nodular (fig. 18-56). Por lo general son bilaterales, pero no necesariamente simétricas. Las placas pueden medir hasta 10 cm de diámetro y pueden calcificarse. Desde el punto de vista histológico, están constituidas por tejido fibroso hialinizado, denso, acelular, con numerosos espacios en forma de hendidura distribuidos paralelamente («patrón en tejido de canasta»). Las placas pleurales no predicen asbestosis, ni dan lugar a mesoteliomas.

***FIBROSIS PLEURAL DIFUSA:*** la fibrosis limitada a la pleura suele detectarse al menos 10 años después de la exposición inicial, y debe diferenciarse de la asbestosis, en la cual la fibrosis afecta al intersticio del pulmón afectado de forma difusa.

***ATELECTACIAS REDONDEADAS:*** la exposición a los asbestos en ocasiones produce fibrosis pleural y adherencias asociadas con atelectasias, las cuales tienen un aspecto redondeado en la radiografía de tórax. En el análisis radiológico, las atelectasias redondeadas se caracterizan por tener una parte pleural, y de forma redondeada u oval, de 2,5-5 cm de diámetro, la cual se encuentra por lo general alrededor de la cara posterior del lóbulo inferior. En el análisis patológico, el pulmón presenta fibrosis o placas pleurales, con invaginaciones pleurales curvas que se extienden varios centímetros dentro del parénquima. Esta enfermedad es considerada benigna.

***MESOTELIOMA: la relación entre la exposición a asbestos y el mesotelioma maligno está bien establecida.*** En algunas ocasiones la exposición es indirecta y leve (p. ej., esposas de trabajadores de asbestos que lavan la ropa de sus maridos). Con mayor frecuencia, el mesotelioma se observa en trabajadores altamente expuestos a los asbestos, principalmente crocidolita y amosita. El tumor se describe a continuación, en el apartado dedicado a las enfermedades de la pleura.

***CARCINOMA DE PULMÓN:*** el cáncer de pulmón es más común en trabajadores del asbesto que no fuman en comparación con trabajadores no expuestos a los asbestos, pero la información es limitada y no permite hacer una afirmación categórica al respecto. Sin embargo, en trabajadores del asbesto que fuman, la incidencia de carcinoma pulmonar es mucho mayor: entre 40 y 60 veces mayor que la población general no fumadora. La relación entre el asbesto y el cáncer pulmonar se sustenta aún más en presencia de asbestosis (fibrosis intersticial difusa).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 718 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



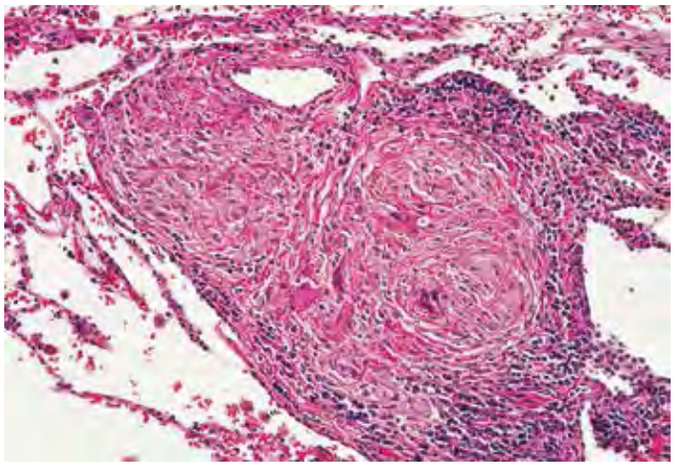


**FIGURA 18-57. Beriliosis.** Granuloma no caseoso formado por un cúmulo nodular de macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas.

### La beriliosis se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos

La beriliosis es una enfermedad pulmonar consecuencia de la inhalación de berilio. Hoy en día este metal se usa principalmente en la fabricación de materiales para estructuras utilizadas en ingeniería aeroespacial e industria de la cerámica y nuclear. La exposición al berilio puede tener lugar también en aquellos que trabajan en minas y lugares de los que se extrae el mineral.

**PATOLOGÍA:** la beriliosis puede ocurrir como una neumonitis química aguda o una neumoconiosis crónica. En la forma aguda, los síntomas se inician después de algunas horas o días de inhalación de las partículas del metal y se expresa desde el punto de vista patológico como DAD. De todos los pacientes con neumonitis aguda por berilio, el 10% evolucionan a la forma crónica, aunque la beriliosis crónica con frecuencia se observa en trabajadores sin antecedentes de un episodio agudo.

La beriliosis crónica difiere de otras neumoconiosis en que la cantidad y duración de la exposición es pequeña. La lesión suele confundirse con una reacción de hipersensibilidad. Las lesiones pulmonares no pueden distinguirse de las de la sarcoidosis (v. a continuación). Se observan múltiples granulomas no caseosos distribuidos a lo largo de la pleura, el tabique y haces broncovasculares (fig. 18-57). La prueba de proliferación de linfocitos con berilio (demostración de la sensibilización de berilio por la proliferación de linfocitos de sangre periférica aislados, incubados con berilio) puede ayudar a distinguir estas dos enfermedades. La enfermedad puede evolucionar a fibrosis en la fase terminal y a **pulmón en panal de abeja** (v. a continuación). Los pacientes con beriliosis crónica tienen un inicio gradual con disnea durante 15 años o más después de la primera exposición. La enfermedad parece estar relacionada con mayor riesgo de cáncer pulmonar.

### La talcosis es producida por la exposición intensiva y prolongada al polvo del talco

El talco está constituido por silicatos de magnesio utilizados en diversas industrias por sus propiedades lubricantes y en la cosmética y farmacología. La exposición ocupacional al talco se presenta entre los trabajadores que trabajan en las minas y en la trituración del mineral, así como en la fabricación de cuero, hule, papel y textil. Entre los talcos industriales se incluyen otros minerales tales como la tremolita o la sílice. El talco cosmético tiene una pureza de más del 90% y rara vez causa enfermedad pulmonar.

**PATOLOGÍA:** las lesiones por talcosis varían desde pequeños nódulos hasta fibrosis grave. Al microscopio, se observan granulomas por cuerpo extraño asociados a partículas de talco y refringentes, en forma de placas distribuidas de manera difusa por todo el parénquima, en el cual hay nódulos fibróticos y fibrosis intersticial. Otros minerales asociados, como la sílice, pueden contribuir a los cambios fibróticos.

Los consumidores de drogas intravenosas que utilizan el talco como un vehículo para la administración de las sustancias pueden desarrollar granulomas vasculares e intersticiales en el pulmón y grado variable de fibrosis. Son comunes los cambios arteriales compatibles con hipertensión pulmonar y pueden estar relacionados con *cor pulmonale.*

## ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

Muchos trastornos pulmonares se caracterizan por infiltrados inflamatorios intersticiales y tienen características clínicas y radiológicas similares por lo que se agrupan como enfermedades intersticiales, infiltrantes o restrictivas. Pueden ser agudas o crónicas; tener etiología conocida o desconocida, y variar desde escasos síntomas hasta fibrosis intersticial mortal o incapacitante. Las enfermedades pulmonares restrictivas se caracterizan por disminución del volumen pulmonar y de la capacidad de difusión del oxígeno en las pruebas de función pulmonar.

### La neumonitis por hipersensibilidad se origina por una respuesta a antígenos inhalados

La inhalación de diversos antígenos produce neumonitis por hipersensibilidad (también denominada alveolitis alérgica extrínseca) con inflamación aguda o crónica del pulmón. La mayoría de estos antígenos se encuentran presentes en el ámbito ocupacional y dan como resultado enfermedades que se denominan de acuerdo con la actividad laboral. Así, el **pulmón del granjero** se observa en personas expuestas a *Micropolyspora faeni* presente en el heno enmohecido; la **bagazosis** es debida a la exposición a *Thermoactinomyces sacchari,* que crece en la caña de azúcar enmohecida; la **enfermedad de los descortezadores del arce** se produce por exposición al hongo *Cyptostroma corticale,* que se desarrolla en la corteza de este árbol; y la **neumopatía de los avicultores** afecta a aquellos dueños de pájaros con exposición a largo plazo a las proteínas presentes en el plumaje, sangre y excremento de los especímenes. Otras causas de neumonitis por hipersensibilidad incluyen la inhalación de extracto hipofisario intranasal **(enfermedad de los consumidores de hipófisis intranasal),** mohos del corcho **(suberosis)** y abono enmohecido **(enfermedad de los recolectores de champiñón).** La neumonitis por hipersensibilidad también puede ser ocasionada por hongos que crecen en aguas estancadas en los sistemas de aire acondicionado, albercas, tinas de hidromasaje y unidades de calefacción central. Las pruebas cutáneas y la medición de anticuerpos precipitantes en suero suelen ser utilizadas para confirmar el diagnóstico. Con frecuencia, en especial en la neumonitis crónica por hipersensibilidad, no puede identificarse ningún antígeno desencadenante. En casos agudos, el diagnóstico suele realizarse mediante criterios clínicos, por lo que la biopsia pulmonar sólo se hace en casos crónicos.

**FISIOPATOLOGÍA:** la neumonitis aguda por hipersensibilidad se caracteriza por infiltrados neutrófilos en los alvéolos y bronquíolos respiratorios; las lesiones crónicas presentan células mononucleares y granulomas, característicos de la hipersensibilidad tardía. La mayoría de los casos presentan anticuerpos precipitantes en suero de tipo IgG contra la sustancia desencadenante. La



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 719 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



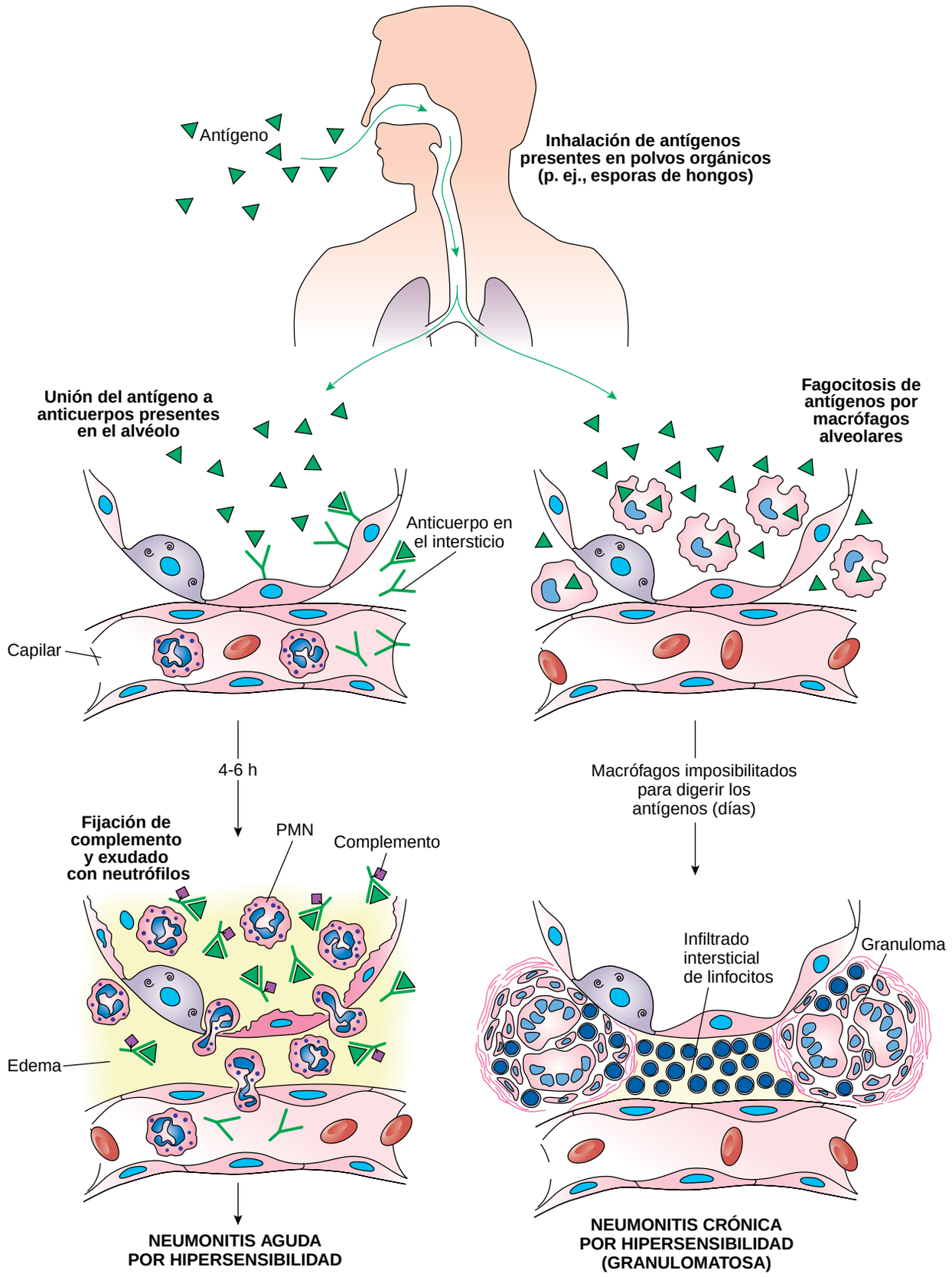



**FIGURA 18-58. Neumonitis por hipersensibilidad.** En la fase aguda hay una reacción antígeno-anticuerpo que produce neumonitis aguda por hipersensibilidad. Si la exposición al antígeno es continua, se inicia una fase celular o subaguda, con formación de granulomas y neumonitis intersticial crónica. PMN, neutrófilos polimorfonucleares.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 720 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



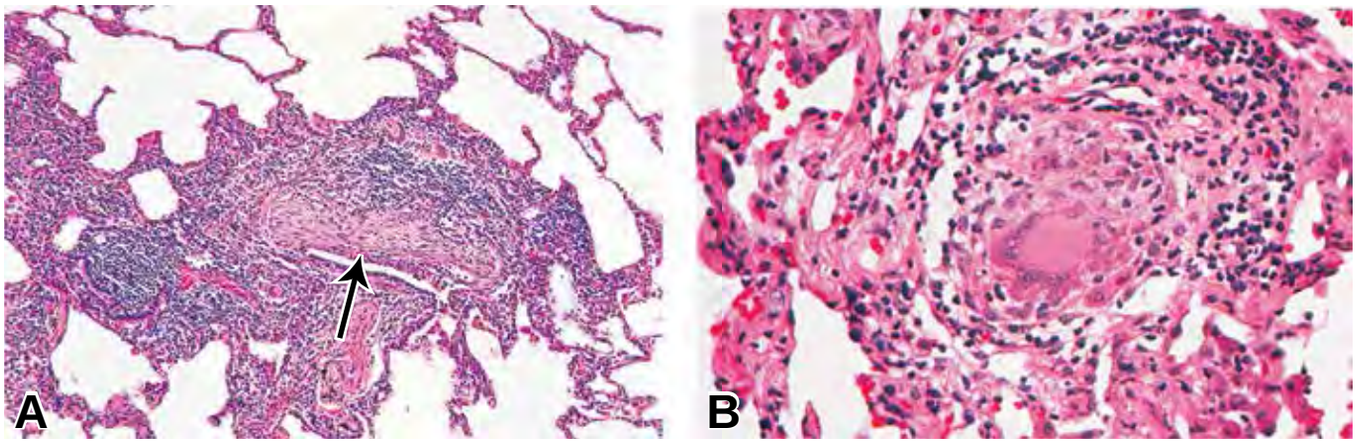



**FIGURA 18-59. Neumonitis por hipersensibilidad. A.** Muestra de biopsia pulmonar en la que se observa infiltrado intersticial inflamatorio crónico leve peribronquiolar, con un foco de fibrosis organizada intraluminal *(flecha).* **B.** En la muestra de biopsia pulmonar se observan granulomas focales inmaduros dispersos.

neumonitis por hipersensibilidad es una combinación de las respuestas de hipersensibilidad mediada por complejos inmunitarios (tipo III) y mediada por células (tipo IV), aunque aún está en discusión el papel que juega cada una (fig. 18-58). Es importante el hecho de que la mayoría de las personas con anticuerpos precipitantes en suero contra antígenos inhalados no desarrollan neumonitis por hipersensibilidad, lo que hace pensar en un componente genético en el huésped susceptible.

**PATOLOGÍA:** el análisis histológico en los casos avanzados de neumonitis crónica por hipersensibilidad es prácticamente equivalente al diagnóstico. Sin embargo, en casos más leves, el diagnóstico requiere de una cuidadosa correlación entre los datos clínicos y radiológicos, que aun en estos casos deben valorarse como tentativos. Las características microscópicas de la neumonitis crónica por hipersensibilidad son neumonía intersticial celular bronquiolocéntrica, granulomas no caseosos y neumonía organizada (fig. 18-59 A y B). El infiltrado intersticial celular predominante en los bronquíolos está constituido por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos y varía desde una forma grave hasta una más leve; es rara la presencia de eosinófilos. En dos tercios de los casos se observan granulomas no caseosos en formación (fig. 18-59 B), así como neumonía organizada (fig. 18-59 A). En una etapa avanzada, la inflamación intersticial desaparece, dando lugar a fibrosis pulmonar, la cual puede parecerse a una neumonía intersticial habitual.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la neumonitis por hipersensibilidad puede ser aguda, subaguda o crónica, dependiendo de la frecuencia e intensidad de la exposición al antígeno desencadenante. El pulmón del granjero es el prototipo de neumonitis por hipersensibilidad, causada por la inhalación de actinomicetos termófilos a partir del heno enmohecido. De manera característica, el trabajador de la granja adquiere la enfermedad al entrar a los graneros donde hay paja que ha sido almacenada durante el invierno. Después de un período de 4-6 h, desarrolla con rapidez disnea, tos y fiebrícula. Los síntomas desaparecen de 24-48 h después, pero pueden aparecer de nuevo con la exposición repetida; con el tiempo, la enfermedad se vuelve crónica. Los pacientes con neumonitis crónica por hipersensibilidad tienen manifestaciones clínicas más inespecíficas con disnea y *cor pulmonale* de inicio gradual.

Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo, caracterizado por disminución de la distensibilidad, menor capacidad de difusión e hipoxemia. En la fase crónica, la obstrucción de las vías respiratorias puede ser problemática. En el análisis del líquido de lavado broncoalveolar se observan linfocitos T, principalmente células $CD8^+$ supresoras/citotóxicas. La eliminación del antígeno desencadenante es el único tratamiento adecuado para la neumonitis por hipersensibilidad. El tratamiento con esteroides puede ser efectivo en las formas agudas y en algunos pacientes crónicos.

## La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de etiología desconocida

En la sarcoidosis el pulmón es el principal órgano afectado, pero también puede tener manifestaciones en nódulos linfáticos, piel, ojos y otros órganos (fig. 18-60).

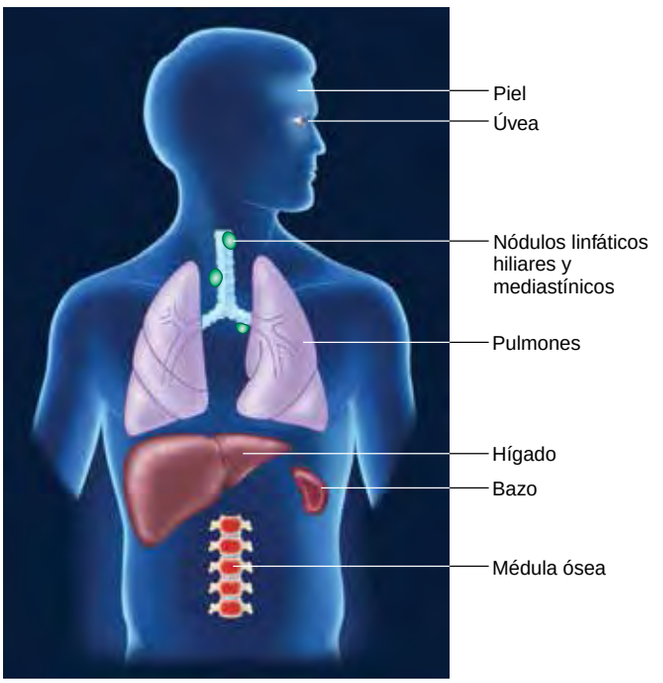



**FIGURA 18-60. Principales órganos afectados por la sarcoidosis.** La sarcoidosis afecta a muchos órganos, principalmente los nódulos linfáticos y el pulmón.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 721 11/10/16 14:22

booksmedicos.org

**EPIDEMIOLOGÍA:** la sarcoidosis es una enfermedad que se presenta en todo el mundo, que afecta a todas las razas y a ambos sexos, pero con cierto predominio racial y étnico. En EE.UU., es mucho más común en afroamericanos que en caucásicos, con una relación de 15:1. Sin embargo, es rara en las regiones tropicales de África. En países escandinavos, la prevalencia es de 64/100 000, pero de 10/100 000 en Francia y de 3/100 000 en Polonia. La prevalencia comunicada de sarcoidosis en mujeres irlandesas en Londres alcanza los 200/100 000. La enfermedad es particularmente rara en China.

**FISIOPATOLOGÍA:** la patogenia precisa de la sarcoidosis es desconocida, pero se sabe que es resultado de una respuesta desmesurada de los linfocitos T cooperadores/inductores a antígenos exógenos o autólogos. Estas células se acumulan en los órganos afectados, donde secretan linfocina y favorecen el reclutamiento de macrófagos, en los cuales participan en la formación de granulomas no caseosos. La relación de linfocitos T $CD4^+$:$CD8^+$ es de 10:1 en los granulomas sarcoideos, pero de sólo 2:1 en los tejidos sanos. El fundamento de esta acumulación anómala de linfocitos T cooperadores/inductores es desconocido. Quizá hay un defecto en la función inhibidora de las células que permite la proliferación sin límite de las células cooperadoras. También se ha propuesto que hay diferencia en los genes responsables de la regulación de la respuesta inmunitaria hereditaria o adquirida en favor de un tipo de linfocitos T respecto al otro. La activación policlonal inespecífica de células B por los linfocitos T cooperadores conduce a hiperglobulinemia, un aspecto característicos de la sarcoidosis activa.

**PATOLOGÍA:** la sarcoidosis pulmonar afecta con mayor frecuencia a los pulmones y nódulos linfáticos hiliares, aunque puede afectarlos de manera separada en el análisis radiológico; se observa infiltrado reticulonodular difuso característico, pero en algunos casos los nódulos pueden ser de mayor tamaño. En el análisis histológico, hay múltiples granulomas sarcoideos distribuidos en el intersticio pulmonar (fig. 18-61). El patrón de distribución es característico, a lo largo de la pleura y el tabique interlobulillar, así como alrededor de los haces broncovasculares (fig. 18-61 A). Con frecuencia hay infiltrados bronquiales o en la submucosa bronquiolar por granulomas sarcoideos que son de gran ayuda para el diagnóstico preciso (≅90 %) en la biopsia por broncoscopia. Los granulomas en las vías respiratorias son a veces muy evidentes, lo que provoca obstrucción de la vía respiratoria (sarcoidosis endobronquial).

La fase granulomatosa de la sarcoidosis puede evolucionar a una fase fibrótica. Con frecuencia la fibrosis se inicia en la periferia del granuloma y puede presentar un patrón de hoja de cebolla con fibrosis laminar alrededor de las células gigantes. Es rara la presencia de necrosis importante, pero una tercera parte de las biopsias pulmonares abiertas muestran pequeños focos de necrosis. La inflamación crónica intersticial tiende a ser inespecífica. La vasculitis granulomatosa se presenta en dos tercios de las biopsias a pulmón abierto de pacientes con sarcoidosis. Aunque los **cuerpos asteroides** (cristales en forma de estrella) (fig. 18-61 B) y los **cuerpos de Schaumann** (pequeñas calcificaciones laminares) son frecuentes, no son específicos de la sarcoidosis y pueden presentarse en otros procesos granulomatosos.

La fibrosis intersticial no es característica de la sarcoidosis pulmonar. Sin embargo, la fibrosis pulmonar progresiva puede dar lugar a pulmón en panal de abeja, insuficiencia respiratoria y *cor pulmonale.*

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la sarcoidosis es más habitual en adultos jóvenes de ambos sexos. La **sarcoidosis aguda** tiene un inicio súbito, por lo general seguido de una remisión espontánea al cabo de 2 años y una excelente respuesta a los esteroides. La **sarcoidosis crónica** comienza de manera gradual, y los pacientes tienen más posibilidades de presentar la enfermedad persistente o progresiva. La sarcoidosis causa diferentes patrones en la radiografía de tórax, de los cuales el más característico es la adenopatía hiliar bilateral, con o sin infiltrados pulmonares intersticiales. También puede afectar la piel (eritema nudoso), sobre todo en mujeres. Los pacientes afroamericanos tienden a presentar uveítis más grave, enfermedades de la piel e insuficiencia de la glándula lagrimal. Los principales síntomas respiratorios son tos y disnea. Sin embargo, la enfermedad puede ser leve y se ha descubierto incidentalmente en la radiografía de tórax de un paciente asintomático.

***No hay ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de sarcoidosis.*** La biopsia pulmonar transbronquial mediante broncoscopio de fibra óptica permite con frecuencia identificar los granulomas. En ocasiones, el diagnóstico se hace por mediastinoscopia, en la que se logran identificar múltiples granulomas no caseosos en un nódulo linfático mediastínico. En el líquido de lavado broncoalveolar se suele observar aumento en la proporción de linfocitos T $CD4^+$. El aumento en la fijación de galio-67, una sustancia fagocitada por macrófagos activados,

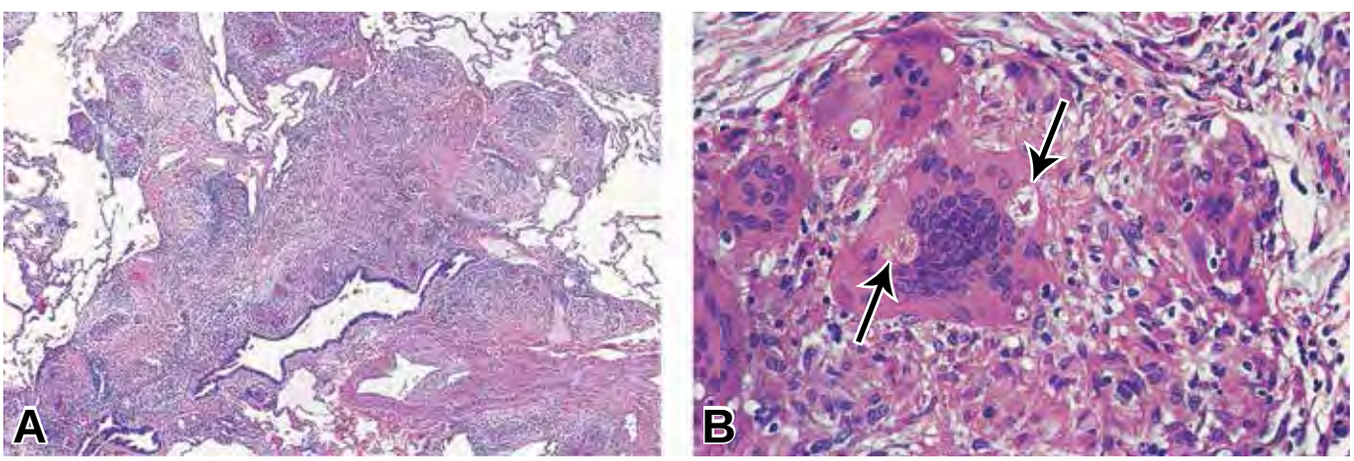



**FIGURA 18-61. Sarcoidosis. A.** Múltiples granulomas no caseosos presentes a lo largo del intersticio broncovascular. **B.** Granulomas caseosos formados por múltiples cúmulos de macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas. Se observan varios cuerpos asteroides *(flechas).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 722 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



es de ayuda para demostrar las áreas granulomatosas. La concentración de la enzima conversiva de angiotensina en suero se encuentra elevada en dos tercios de los pacientes con sarcoidosis activa y el calcio en orina de 24 h con frecuencia también está aumentado. Estos resultados de laboratorio, junto con los signos clínicos y radiológicos, permiten realizar el diagnóstico de sarcoidosis con una alta probabilidad de acierto.

Otros órganos involucrados incluyen la piel, el ojo (úvea), el corazón, el sistema nervioso central, los nódulos linfáticos extratorácicos, el bazo y el hígado (fig. 18-60). Esto se describe por separado en cada uno de los capítulos correspondientes a dichos órganos.

El pronóstico en sarcoidoisis pulmonar es favorable, en la mayoría de los pacientes no desarrollan secuelas clínicamente significativas. En el 60% de los pacientes la sarcoidosis pulmonar se resuelve, pero esto es menos probable en pacientes mayores y aquellos con enfermedad extratorácica, particularmente en el hueso y la piel. En hasta un 20% de los casos, la sarcoidosis no remite o se repite a intervalos, sino que conduce a la muerte en sólo el 10% de los casos. La terapia con corticoesteroides es eficaz para la sarcoidosis activa.

## La neumonía intersticial habitual es el patrón histológico observado en la fibrosis pulmonar idiopática con manifestaciones clínicas

La neumonía intersticial habitual (NIH) es uno de los tipos más comunes de neumonía intersticial, con una incidencia anual de 6 a 14 casos por 100 000 habitantes. Tiene un ligero predominio en el sexo masculino y la edad media de inicio es de los 50-60 años. La NIH es el patrón histológico presente en la biopsia, y el término clínico **fibrosis pulmonar idiopática** (FPI) se aplica cuando la enfermedad no tiene un origen conocido.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la etiología de la FPI es desconocida, pero se considera que participan en ella factores inmunitarios, virales y genéticos. En algunos pacientes existen antecedentes de una enfermedad similar a la gripe, lo que sugiere una participación viral. Las agrupaciones familiares de FPI y la asociación con enfermedades similares a la neumonía intersticial habitual en pacientes con enfermedades hereditarias como la neurofibromatosis y el síndrome de Hermansky-Pudlak indican que hay factores genéticos que también pueden contribuir. En la FPI, son comunes las mutaciones en los genes de la telomerasa, particularmente de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT), la proteína surfactante C y MUC5B, pero afectan a menos de una tercera parte de los casos; la anomalía genética se desconoce en la mayoría de los pacientes.

La histología de la NIH acompaña a las enfermedades autoinmunitarias en el 20% de los casos; entre ellas se encuentran la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica progresiva, lo que sugiere una alteración en la inmunidad. También se asocia con trastornos autoinmunitarios como la tiroiditis de Hashimoto, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica idiopática y la miastenia grave. En la sangre, las paredes alveolares inflamadas y el líquido de lavado bronquial a menudo se hallan autoanticuerpos (p. ej., anticuerpos antinucleares y factor reumatoide) y complejos autoinmunitarios. Hasta el momento no se ha identificado ningún antígeno. Los macrófagos alveolares activados pueden liberar citosinas que reclutan neutrófilos, las cuales, a su vez, dañan las paredes alveolares, desencadenando una serie de sucesos que culminan en la fibrosis intersticial.

**PATOLOGÍA:** la NIH es un patrón histológico que se presenta en diversas entidades clínicas, incluyendo enfermedades vasculares del colágeno, neumonitis crónica por hipersensibilidad, toxicidad por medicamentos y asbestosis. En muchos casos hay ausencia de una etiología identificable por lo que se considera idiopática (FPI). En la NIH los pulmones son pequeños y la fibrosis tiende a ser más grave en los lóbulos inferiores, en las regiones subpleurales y a lo largo del tabique interlobulillar. La retracción de cicatrices, en especial del tabique lobulillar, confiere a la superficie externa del pulmón un aspecto de cabezas de alfiler, semejante a la cirrosis hepática. Por lo general hay fibrosis distribuida en parches, con regiones de intensa cicatrización y cambios quísticos en panal de abeja (fig. 18-62 A).

La principal característica histológica de la NIH es la fibrosis intersticial en parches, con regiones del pulmón normal adyacentes a zonas fibróticas (fig. 18-62 B). La fibrosis tiene diferentes etapas de evolución, lo cual se denomina **«heterogeneidad temporal».** Las regiones con tejido fibroblástico laxo **(focos de fibroblastos),** pueden estar adyacentes a zonas de colágeno denso (fig. 18-62 C). La fibrosis es más evidente debajo de la pleura y cerca del tabique interlobulillar (fig. 18-62 B).

El epitelio bronquiolar crece dentro de los espacios respiratorios dilatados, lo cual puede ser resultado del daño a los bronquíolos respiratorios proximales pero que no pueden ser identificados como tales (fig. 18-63). La presencia de zonas de intensa cicatrización con fibrosis causa remodelación de la estructura pulmonar, que da como resultado el hundimiento de las paredes alveolares y la formación de espacios quísticos (fig. 18-62 A). Estos espacios se encuentran recubiertos de manera característica por epitelio bronquiolar o cuboidal y contienen moco, macrófagos o neutrófilos. Si estos cambios son masivos, se utiliza el término **«pulmón en panal de abeja»,** debido a que el aspecto macroscópico de los cambios quísticos tiene este aspecto. La inflamación crónica intersticial es leve o moderada. En ocasiones se pueden observar cúmulos linfoideos, en especial en la NIH que acompaña a las enfermedades vasculares del colágeno tales como la artritis reumatoide. La presencia de importantes cambios vasculares, en especial fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media, pueden ocasionar hipertensión pulmonar.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la UIP comienza lentamente, con inicio gradual de disnea durante el ejercicio y tos seca, por lo general de 1-3 años de duración. Los pacientes presentan un patrón pulmonar restrictivo en las pruebas de función respiratoria. Es habitual la presencia de dedos en palillo de tambor, especialmente en la fase tardía de la enfermedad. En alrededor del 50% de los casos, la tomografía muestra características específicas: opacidades periféricas reticulares subpleurales, bronquiectasias con tracción y patrón en panal de abeja, sobre todo en los lóbulos inferiores posteriores.

El signo clásico a la auscultación es la presencia de crepitación al final de la inspiración y estertores finos («velcro») en las bases pulmonares. En algunos casos puede aparecer taquipnea en reposo, cianosis y *cor pulmonale.* El pronóstico es malo, con una supervivencia media de 4-6 años. Los pacientes son tratados con corticoesteroides y en ocasiones con ciclofosfamida, pero en general la única esperanza de curación está en el trasplante pulmonar.

## La neumonía intersticial inespecífica tiene múltiples etiologías

La neumonía intersticial inespecífica (NII) es un patrón histológico de la enfermedad que puede deberse a diferentes etiologías (infección, enfermedades vasculares del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad, reacción a medicamentos y otras) aunque también puede ser idiopática.

**PATOLOGÍA:** la NII muestra los **patrones celular** y **fibrosante.** A diferencia de la distribución en parches y la heterogeneidad temporal de la NIH, los cambios pulmonares en la NII son difusos y uniformes. En la **forma**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 723 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



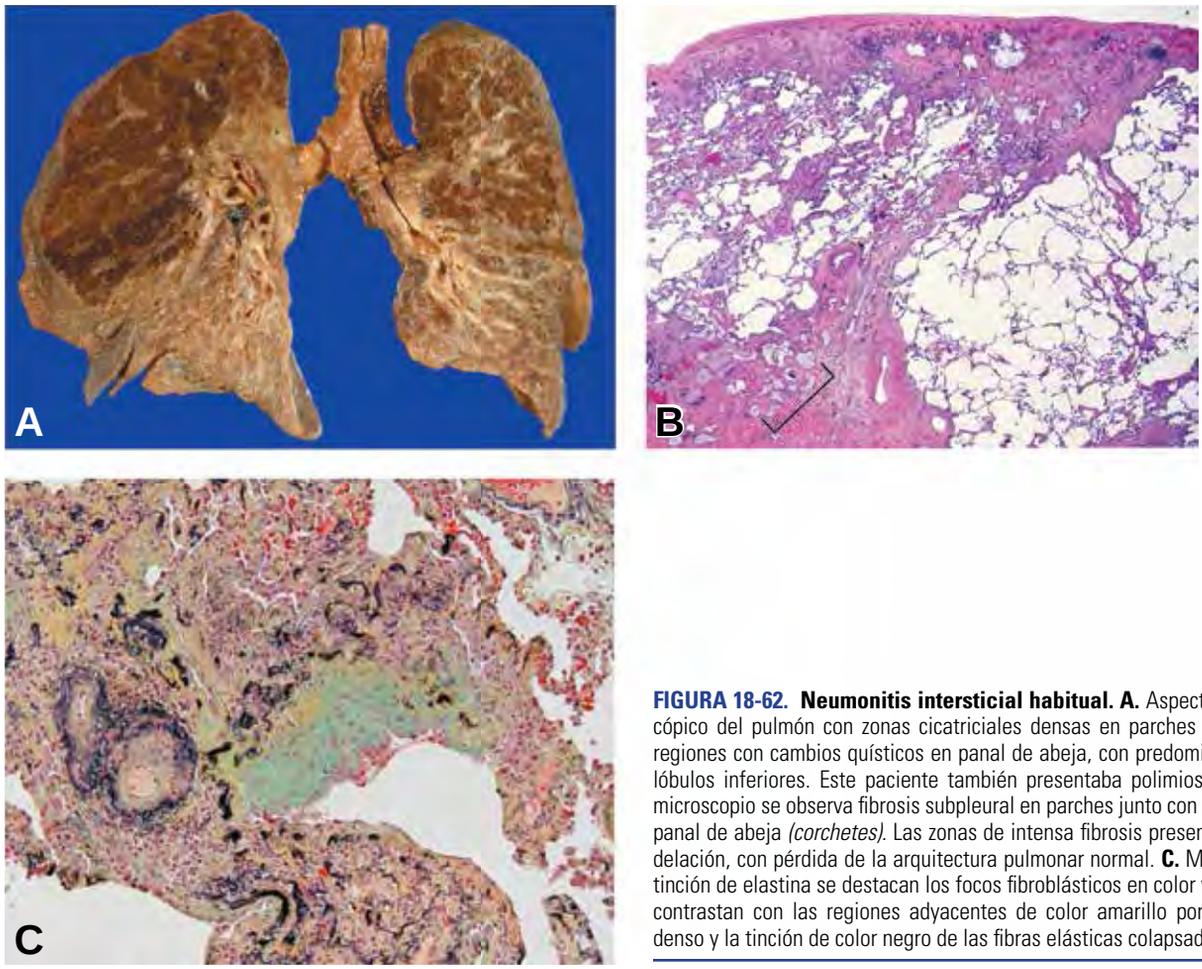



**FIGURA 18-62. Neumonitis intersticial habitual. A.** Aspecto macroscópico del pulmón con zonas cicatriciales densas en parches y grandes regiones con cambios quísticos en panal de abeja, con predominio en los lóbulos inferiores. Este paciente también presentaba polimiositis. **B.** Al microscopio se observa fibrosis subpleural en parches junto con fibrosis en panal de abeja *(corchetes).* Las zonas de intensa fibrosis presentan remodelación, con pérdida de la arquitectura pulmonar normal. **C.** Mediante la tinción de elastina se destacan los focos fibroblásticos en color verde, que contrastan con las regiones adyacentes de color amarillo por colágeno denso y la tinción de color negro de las fibras elásticas colapsadas.

**celular,** la pared alveolar se encuentra afectada difusamente por infiltrado linfocítico de leve a moderado. En la **forma fibrosante,** la pared muestra fibrosis difusa, con o sin inflamación importante. El patrón en panal de abeja y los focos fibroblásticos pueden ser muy evidentes o estar ausentes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la NII aparecen acortamiento de la respiración y tos en el transcurso de meses o años. En la TC se pueden identificar diferentes características pero lo más frecuente es cambios en forma de «vidrio despulido» en la porción inferior de ambos lóbulos o un aspecto reticular con bronquiectasias que producen tracción. El pronóstico de la NII idiopática es bueno en comparación con la FPI; la supervivencia a 5 años es del 80%.

### La neumonía intersticial descamativa es una enfermedad pulmonar difusa que se desarrolla en la mayoría de los fumadores

La fibrosis intersticial es mínima en la neumonía intersticial descamativa (NID; fig. 18-64 A y B). El término «descamativa» se origina en el concepto erróneo de que las células intraalveolares eran células epiteliales descamadas, mientras que en la actualidad se sabe que son macrófagos. A diferencia de la NIH, la estructura del alvéolo está conservada en la NID, y la enfermedad carece del patrón de cicatrices en parche y remodelación del parénquima pulmonar presente en la NIH. Los macrófagos contienen un pigmento fino de color dorado-pardo. Sin embargo, las paredes alveolares en la NID pueden presentar un engrosamiento leve debido a inflamación crónica y fibrosis intersticial (fig. 18-64 B). También pueden existir cúmulos linfoideos diseminados en el tejido. Con frecuencia es notable la hiperplasia de neumocitos tipo II.

La NID se presenta de manera casi exclusiva en fumadores, en especial en la cuarta o quinta década de vida, y es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. La opinión generalizada es que la NID y las enfermedades pulmonares por bronquiolitis-intersticiales (v. a continuación) son parte de un mismo espectro de enfermedad atribuible al tabaquismo, aunque el mecanismo responsable es todavía desconocido. El aspecto radiológico de la mezcla NID no es específico pero con frecuencia es descrito como infiltrados de vidrio bilaterales con predominio en los lóbulos inferiores. La NID tiene mucho mejor pronóstico que la NIH, con una supervivencia global a 10 años entre el 70-100%. Casi todos los pacientes responden adecuadamente al tratamiento con esteroides y la suspensión del tabaquismo.

### La enfermedad intersticial pulmonar con bronquiolitis respiratoria es una enfermedad de fumadores

La bronquiolitis respiratoria es un tipo de lesión histológica presente en fumadores. Es frecuente encontrarla incidentalmente en el estudio histopatológico, pero rara vez es la única causa de neumopatía intersticial y el término clínico **neumopatía intersticial-bronquiolitis** es adecuado.

**PATOLOGÍA:** histológicamente, la bronquiolitis respiratoria se caracteriza por la presencia de parches de cúmulos de macrófagos pigmentados en el espacio respiratorio, sobre todo en los bronquíolos (fig. 18-65). Estos ma-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 724 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



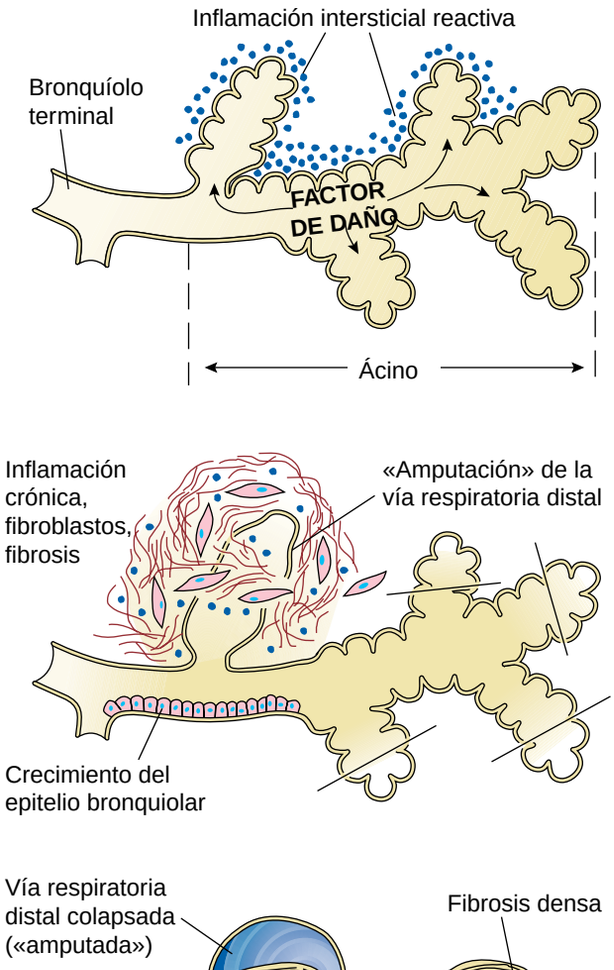



**FIGURA 18-63. Patogenia del pulmón en panal de abeja.** El pulmón en panal de abeja es resultado de diversas formas de daño. La inflamación intersticial y alveolar destruye («amputa») la porción distal del ácino. Las porciones proximales se dilatan y son recubiertas por epitelio bronquiolar.

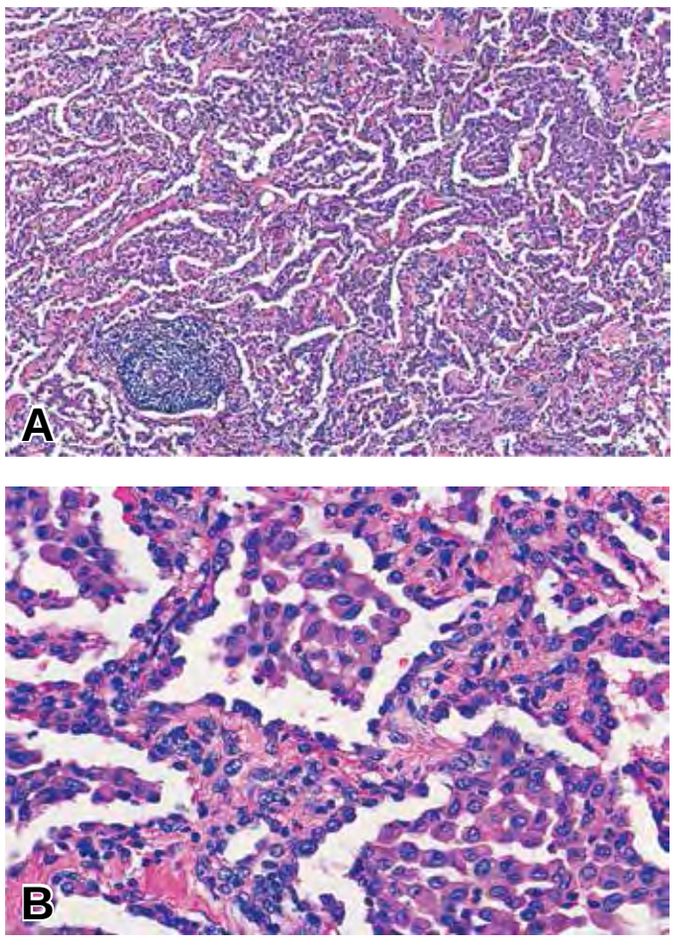



**FIGURA 18-64. Neumonía intersticial descamativa. A.** Presencia de un proceso difuso en los pulmones caracterizado por acumulación de macrófagos alveolares, con preservación de la arquitectura alveolar y acumulación linfoide. **B.** Además de la acumulación de macrófagos alveolares, hay fibrosis leve de la pared alveolar, hiperplasia de neumocitos tipo II e inflamación crónica intersticial leve.

crófagos están presentes dentro de la luz de los bronquíolos y los espacios alveolares adyacentes. Las paredes bronquiolares muestran leve inflamación crónica y fibrosis. Sin embargo, la fibrosis intersticial no alcanza al resto del pulmón circundante. El pigmento presente en los macrófagos suele ser de color pardo y de aspecto granular fino. Las lesiones en la bronquiolitis respiratoria son bronquiolocéntricas y en parche.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes presentan sintomatología respiratoria leve. Hay un predominio en los lóbulos superiores, con engrosamiento de los bronquíolos periféricos. Los pacientes con neu-

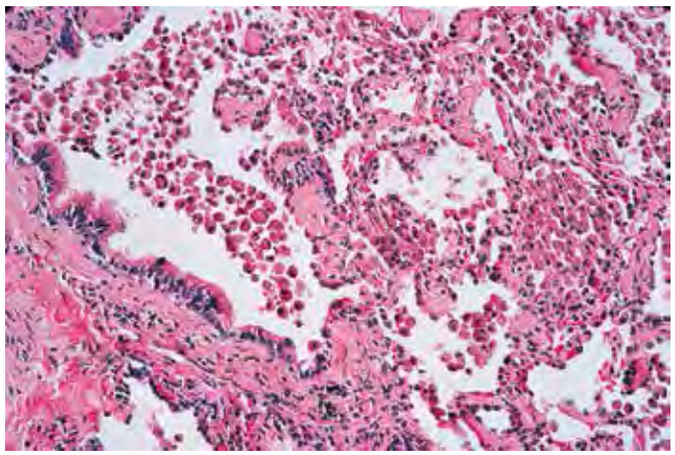


**FIGURA 18-65. Bronquiolitis respiratoria.** Se observa una importante acumulación de macrófagos dentro de los bronquíolos y espacios respiratorios circundantes También hay presencia de engrosamiento fibrótico leve e inflamación crónica de la pared bronquiolar.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 725 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



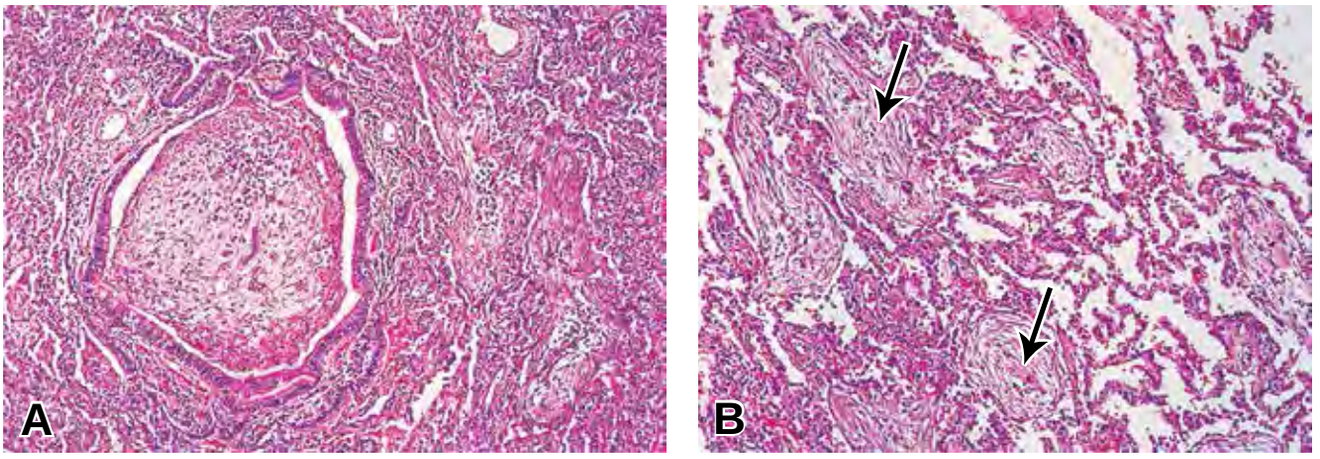



**FIGURA 18-66. Patrón de neumonía organizada. A.** Taponamientos polipoideos de tejido fibroso laxo presentes en un bronquíolo y conductos alveolares adyacentes y alvéolos. **B.** Los espacios alveolares contienen taponamientos similares formados por tejido conjuntivo organizador laxo *(flechas).*

mopatía intersticial-bronquiolitis respiratoria tienen un pronóstico excelente y los síntomas suelen desaparecer después de dejar de fumar.

### En el patrón de neumonía organizada (neumonía organizada criptógena) hay tapones polipoides de tejido que ocupan los espacios alveolares, conductos alveolares y luz de los bronquíolos

***El patrón de neumonía organizada, anteriormente conocida como «bronquiolitis obliterante-neumonía organizada», no es específico para algún agente etiológico en particular, y la causa no puede ser establecida por sus características morfológicas.*** Por lo tanto, se observa en diversas situaciones, incluyendo infecciones del aparato respiratorio (en especial bronquiolitis viral), en caso de inhalación de materiales tóxicos, después de la administración de diversos medicamentos y relacionada con diversos procesos inflamatorios (p. ej., enfermedades vasculares del colágeno). ***Un número significativo de casos son idiopáticos, por lo que se describen como neumonía organizada criptógena (o bronquiolitis obliterante-neumonía organizada idiopática).***

**PATOLOGÍA:** el patrón de neumonía organizada se caracteriza por la presencia de zonas en parche con fibrosis organizada laxa y células inflamatorias crónicas en la porción distal de las vías respiratorias adyacentes a zonas de tejido pulmonar normal. Hay tapones de tejido fibroblástico organizador obstruyendo los bronquíolos (bronquiolitis obliterante), conductos alveolares y alvéolos adyacentes (neumonía organizada; fig. 18-66). El patrón se caracteriza principalmente por la presencia de parches de neumonía organizada alveolar, y la bronquiolitis obliterante puede no estar presente en todos los casos. La arquitectura pulmonar se mantiene y los cambios por remodelación o en panal de abeja están ausentes. Puede desarrollarse neumonía obstructiva o lipoidea endógena y hay bronquiolitis obliterante significativa por obstrucción de las vías respiratorias distales. Las paredes alveolares están ligeramente engrosadas y con presencia de células inflamatorias crónicas, y la hiperplasia de neumocitos tipo II es leve.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la edad habitual de aparición de neumonía organizada criptógena son los 55 años. El inicio agudo incluye fiebre, tos y disnea, por lo general con antecedentes de un episodio de resfriado de 4-6 semanas antes. Como se mencionó anteriormente, algunos pacientes pueden tener enfermedades predisponentes. En las radiografías de tórax se observan opacidades localizadas o infiltrados intersticiales bilaterales, que pueden migran con el tiempo. En la prueba de función respiratoria se identifica un patrón ventilatorio restrictivo. El tratamiento con corticoesteroides es efectivo y algunos pacientes se recuperan al cabo de unas semanas o meses sin tratamiento alguno.

### La neumonía intersticial aguda es un daño alveolar difuso idiopático

La neumonía intersticial aguda (NIA) es el término que define el daño alveolar difuso de etiología desconocida. El diagnóstico amerita la exclusión de causas clínicas y patológicas como infección, enfermedad colágeno vascular y toxicidad por fármacos.

**PATOLOGÍA:** la patología es idéntica a la del daño alveolar difuso (DAD) de etiología conocida (v. anteriormente), pero las características histológicas como necrosis, neumonía aguda, eosinofilia, vasculitis o hemorragia, que sugieren una etiología específica, deben ser descartadas. En la NIA, el patrón suele ser el del DAD en organización, por lo que las membranas hialinas pueden ser poco visibles; principalmente, la disposición del tejido conjuntivo laxo provoca el engrosamiento de las paredes alveolares.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la NIA inicia a una edad promedio de 50 años, pero tiene un rango amplio y no tiene preferencia de género. Suele iniciarse después de una enfermedad similar a una infección de las vías respiratorias superiores, y se acompaña de mialgia, artralgia, fiebre, escalofríos y malestar general. Los pacientes desarrollan disnea de esfuerzo grave durante varios días y suelen acudir a la consulta dentro de las 3 semanas del inicio de los primeros síntomas. La TC muestra consolidación generalizada. La mortalidad es de un 50 %, y aquellos que sobreviven pueden recuperarse completamente o evolucionar con recurrencias y enfermedad pulmonar intersticial progresiva.

### La neumonía intersticial linfoide se presenta en pacientes con enfermedades autoinmunitarias

La neumonía intersticial linfoide (NIL) es una enfermedad rara en la que hay infiltrados linfoideos distribuidos de manera difusa en los espacios intersticiales del pulmón.

**PATOLOGÍA:** la característica fundamental de la NIL es la presencia de infiltración difusa de la pared alveolar y de los espacios peribronquiolares por lin-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 726 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



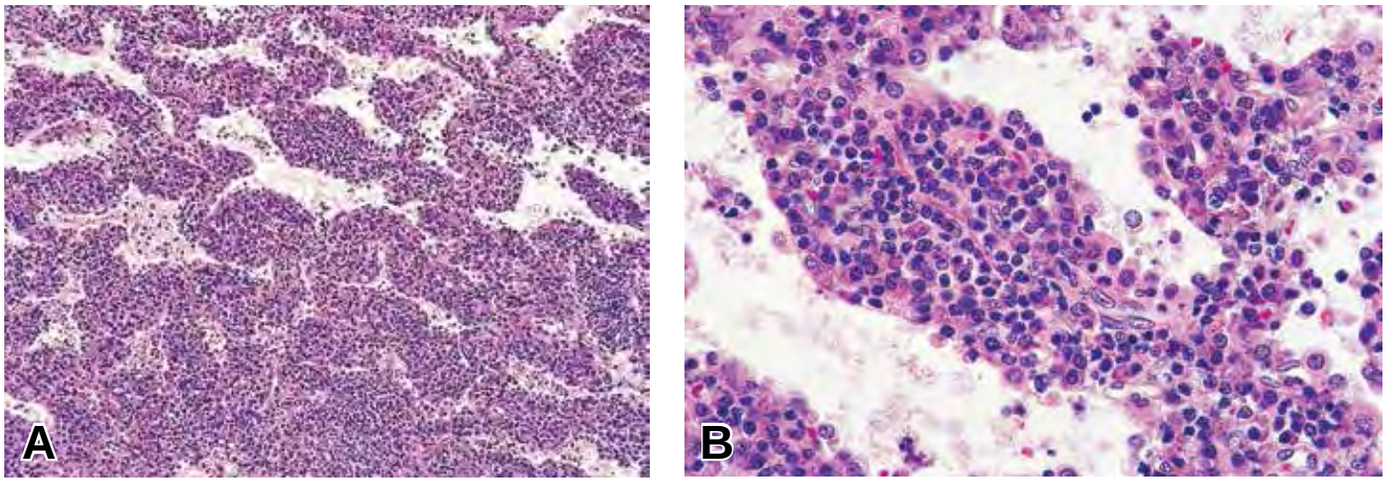



**FIGURA 18-67. Neumonía intersticial linfoide (NIL). A.** Las paredes de los tabiques alveolares se encuentran con un infiltrado difuso de inflamación crónica. **B.** El infiltrado inflamatorio está constituido por linfocitos y células plasmáticas.

focitos, células plasmáticas y macrófagos (fig. 18-67). La arquitectura alveolar está conservada sin procesos de cicatrización o remodelación pulmonar. La hiperplasia de los monocitos tipo II puede ser muy evidente y se acompaña en algunos casos por focos de fibrosis intersticial organizada menos evidentes. Con frecuencia se observan granulomas no caseosos de tipo sarcoideo. Los espacios alveolares suelen contener exudado de aspecto proteínico. En ocasiones, hay presencia de cúmulos linfoideos diseminados, algunos de los cuales contienen centros germinales. También puede ser importante la presencia de hiperplasia de tejido linfoideo peribronquiolar.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la NIL puede ser idiopática, pero con frecuencia se presenta en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno (en especial síndrome de Sjögren), disproteinemia e infección por VIH (tabla 18-5). Es principalmente una enfermedad de los adultos, pero hay informes de casos pediátricos. En niños, la NIL es un criterio para establecer el diagnóstico de SIDA. Entre las manifestaciones autoinmunitarias presentes se pueden mencionar aumento o disminución de γ-globulinas en suero, diversas disproteinemias y aumento de autoanticuerpos circulantes tales como factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. En algunos casos raros se puede presentar linfoma en pacientes con NIL, en particular en los que tienen síndrome de Sjögren y SIDA.

Entre los síntomas de NIL se encuentran tos y disnea progresivas. La enfermedad varía desde una evolución lenta hasta una enfermedad pulmonar terminal progresiva e insuficiencia respiratoria. Los corticoesteroides y medicamentos citotóxicos son de alguna utilidad.

### La histiocitosis de células de Langerhans abarca un espectro de proliferación de histiocitos

Diversas presentaciones de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) se han denominado **granuloma, eosinófilo, enfermedad de Hand-Schüller-Christian** y **enfermedad de Letterer-Siwe** (v. cap. 26). La HCL puede afectar al pulmón con un patrón intersticial característico. En adultos, la HCL ***se observa principalmente en fumadores*** y suele presentarse como lesión aislada (antes llamada **granuloma pulmonar eosinófilo**) o como enfermedad pulmonar cística difusa. Incluye manifestaciones extrapulmonares, como lesiones óseas o diabetes insípida, presentes en del 10-15% de los casos. En niños, la lesión pulmonar puede presentarse en asociación con enfermedad de Letterer-Siwe o Hand-Schüller-Christian.

**PATOLOGÍA:** histológicamente, la HCL pulmonar se caracteriza por la presencia de infiltrados nodulares diseminados con un borde estrellado que se extiende hacia el intersticio circundante (fig. 18-68 A). Estas lesiones se presentan con mayor frecuencia en la región central de los bronquíolos o la subpleural. Las lesiones celulares contienen células de Langerhans en diferente proporción mezcladas con linfocitos, eosinófilos y macrófagos. Las células de Langerhans tienen forma entre redondeada y ovalada, con una cantidad moderada

**TABLA 18-5**
**ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA NEUMONÍA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA**

| |
|---|
| **Idiopática** |
| **Disproteinemia** |
| Gammapatía policlonal |
| Macroglobulinemia |
| Hipogammaglobulinemia |
| Anemia perniciosa |
| **Enfermedades vasculares del colágeno** |
| Síndrome de Sjögren |
| Lupus eritematoso sistémico |
| Artritis reumatoide |
| **Inmunodeficiencia** |
| Infección por el virus de inmunodeficiencia humana |
| Síndrome de inmunodeficiencia combinada grave |
| **Infecciones** |
| Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* |
| Virus de Epstein-Barr (enfermedad linfoproliferativa) |
| Hepatitis crónica |
| **Yatrogenia** |
| Trasplante de médula ósea |
| Fenitoína |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 727 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



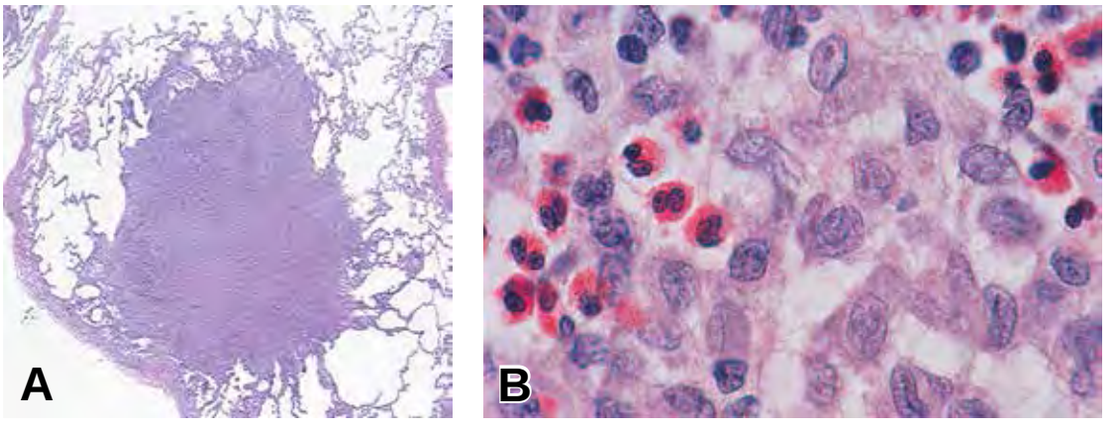



**FIGURA 18-68. Histiocitosis de células de Langerhans. A.** El infiltrado nodular intersticial tiene un aspecto estrellado con extensión de las células hacia el interior de la pared alveolar adyacente. **B.** En la microscopía de mayor resolución, se observan las células de Langerhans con una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo y núcleos con estrías notables. Hay presencia de eosinófilos.

de citoplasma eosinófilo de un núcleo caracterizado por la presencia de estrías evidentes y nucléolo pequeño poco visible (fig. 18-68 B). Conforme la enfermedad evoluciona, pueden aparecer lesiones cavitarias y tejido fibrótico, así como fibrosis en panal de abeja. El parénquima adyacente a las lesiones nodulares puede mostrar una importante acumulación de macrófagos intraalveolares debido a que la bronquiolitis respiratoria es causada por el tabaquismo.

Las células de Langerhans tienen características particulares, como gránulos citoplasmáticos de Birbeck (en la microscopía electrónica); receptores C3, IgG-$F_c$, CD1a y antígeno leucocítico humano (HLA) DR, y expresión de proteína S-100. Se desconoce hasta qué punto la HCL pulmonar es una proliferación neoplásica o una respuesta inmunitaria anómala contra antígenos del humo de cigarrillo. Recientemente se han documentado mutaciones de BRAF en un subgrupo de casos de HCL pulmonar.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la HCL pulmonar suele presentarse en pacientes en la tercera y cuarta década de vida. Los síntomas más comunes son tos no productiva, disnea de esfuerzo y neumotórax espontáneo, pero hasta el 25% de los casos es asintomático hasta el momento del diagnóstico. En las radiografías de tórax se observan lesiones reticulonodulares, bilaterales, difusas, predominantemente en los lóbulos superiores. Las lesiones con frecuencia presentan cavidades. Aunque la mayoría de los pacientes tienen un buen pronóstico, algunos desarrollan disfunción pulmonar crónica. En una pequeña proporción de casos, la fibrosis pulmonar progresiva puede conducir a la muerte. La suspensión del tabaquismo es de utilidad en las fases tempranas de la enfermedad.

## La linfangioleiomiomatosis se caracteriza por proliferación anómala del músculo liso en los pulmones y linfáticos

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad pulmonar intersticial rara que se presenta casi exclusivamente en mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por proliferación anómala del músculo liso en los pulmones, mediastino y nódulos linfáticos retroperitoneales y los principales conductos linfáticos. Su etiología es desconocida, pero la respuesta clínica favorable a la ovariectomía y el tratamiento con progesterona hacen pensar que la proliferación del músculo liso está regulada por hormonas. Su presencia en pacientes con esclerosis tuberosa y su asociación con angiomiolipomas renales indican que la LAM puede constituir un tipo de **esclerosis tuberosa.** Además, la LAM se relaciona con mutaciones en el complejo del gen de la esclerosis tuberosa**,** con independencia de que la paciente desarrolle la enfermedad por completo. Las células LAM se consideran derivadas de las células epitelioides perivasculares similares a otras lesiones derivadas de esclerosis tuberosa tales como el angiomiolipoma y los tumores de células claras.

**PATOLOGÍA:** los pulmones presentan aumento de tamaño difuso, bilateral, con importantes cambios quísticos semejantes a los presentes en el enfisema (fig. 18-69 A). Los numerosos espacios quísticos se encuentran recubiertos por nódulos focales o bandas de células de músculo liso anómalo. Estas células redondas o en forma de huso (células LAM) se asemejan a células musculares lisas y maduras pero carecen de la orientación paralela del músculo liso normal presente en las vías respiratorias y vasos sanguíneos (fig. 18-69 B). La proliferación del músculo liso se caracteriza por seguir una distribución linfática en el pulmón, alrededor de los vasos sanguíneos y los bronquíolos, así como de la pleura y el tabique interlobulillar. Las paredes de los vasos sanguíneos, en especial de las pequeñas venas pulmonares, también pueden estar infiltradas, lo que da como resultado hemorragias microscópicas y acumulación de hemosiderina en los macrófagos alveolares. La tinción inmunitaria para HMB-45 (un antígeno del melanoma) identifica de manera específica a las células LAM descartando otras células musculares lisas pulmonares. Las células LAM suelen expresar receptores de estrógenos o progesterona.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con LAM presentan disnea, neumotórax espontáneo, hemoptisis, tos y derrame pleural quiloso. En una fase temprana, la radiografía de tórax puede ser normal, pero conforme evoluciona aparece un patrón reticular intersticial difuso o quístico. Son característicos los derrames pleurales, importantes por la distensión de los pulmones y el neumotórax. Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón caracterizado por aumento importante de la capacidad pulmonar total, disminución de la capacidad de difusión y características obstructivas o restrictivas. Algunos pacientes tienen una evolución clínica leve, pero otros pueden llegar a la muerte por insuficiencia respiratoria progresiva. La ablación hormonal mediante ovariectomía, así como el tratamiento antiestrógeno (con tamoxifeno) y progesterona, se mostraron prometedores al principio pero no han demostrado ser un tratamiento efectivo con el paso de los años. Las mutaciones de los genes *TSC* causan la inactivación de la vía de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), y como tal, actualmente se está investigando el sirolimús como tratamiento potencial.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 728 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



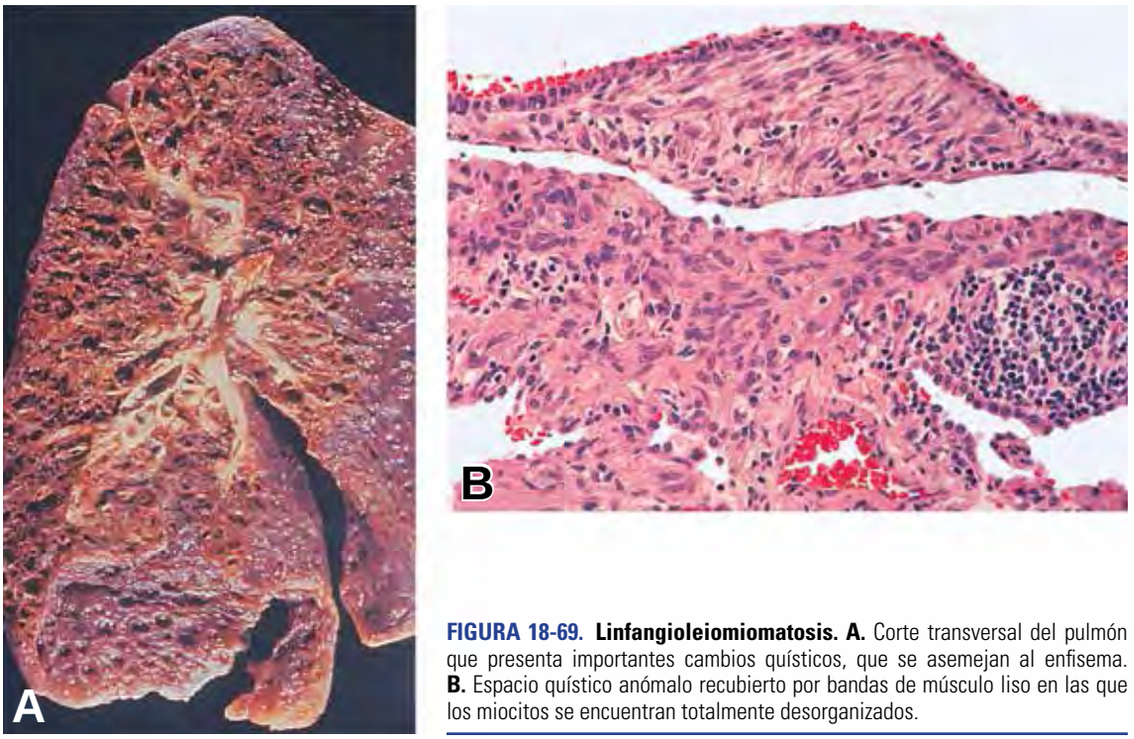



**FIGURA 18-69. Linfangioleiomiomatosis. A.** Corte transversal del pulmón que presenta importantes cambios quísticos, que se asemejan al enfisema. **B.** Espacio quístico anómalo recubierto por bandas de músculo liso en las que los miocitos se encuentran totalmente desorganizados.

## TRASPLANTE PULMONAR

Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar son propensos a rechazo agudo y crónico e infecciones. Las características histológicas del rechazo agudo incluyen infiltrado perivascular con pequeños linfocitos de forma redondeada, linfocitos plasmocitoides, macrófagos y eosinófilos. En casos graves la inflamación puede alcanzar a los alvéolos adyacentes y con presencia de membranas hialinas. El patrón más característico de reacción crónica es la bronquiolitis obliterante, caracterizada por inflamación bronquiolar y diversos grados de fibrosis. Esta última puede adoptar la forma de tapones polipoideos de tejido de granulación intraabdominal o fibrosis concéntrica de la pared con un patrón de bronquiolitis constrictiva (fig. 18-70). Las bronquiectasias son habituales en supervivientes a largo plazo de trasplante pulmonar, que puede ser debido a mala perfusión de las vías respiratorias, desnervación e infecciones respiratorias recurrentes.

Las infecciones oportunistas, incluyendo aquéllas producidas por bacterias, hongos, virus y *Pneumocystis*, son frecuentes en pacientes trasplantados. La neumonía micótica más habitual es secundaria a especies de los géneros *Candida* y *Aspergillus*. El citomegalovirus es la causa más común de neumonía viral. Del 3-8% de los pacientes trasplantados de pulmón que sobreviven más de 30 días, desarrollan **enfermedades linfoproliferativas,** debido a la proliferación descontrolada de linfocitos B infectados por el virus de Epstein-Barr como resultado de la inmunodepresión secundaria a la ciclosporina.

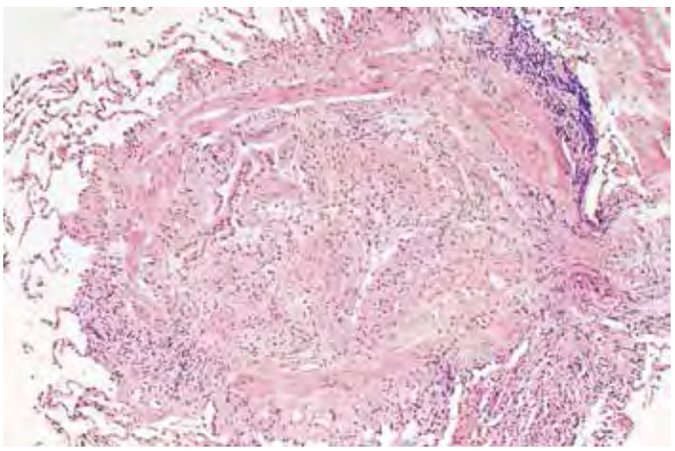


**FIGURA 18-70. Bronquiolitis obliterante,** por rechazo crónico en un trasplante pulmonar. La luz de este bronquíolo se encuentra obstruida casi por completo por fibrosis concéntrica.

## VASCULITIS Y GRANULOMATOSIS

Muchas enfermedades pulmonares dan como resultado vasculitis, la mayoría secundarias a procesos inflamatorios tales como infecciones granulomatosas necrosantes. Sólo unos cuantos casos de síndrome de vasculitis idiopática primaria afectan al pulmón, entre los que destacan granulomatosis con poliangitis (GPA, anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener), poliangitis microscópica, granulomatosis eosinófila con poliangitis (GEPA, anteriormente llamada granulomatosis de Churg-Strauss) y granulomatosis sarcoidea necrosante.

### La granulomatosis con poliangitis se caracteriza por granulomas necrosantes asépticos y vasculitis

La GPA (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener) es una enfermedad de causa desconocida. Los vasos sanguíneos afectados por la enfermedad son de tamaño pequeño y mediano. Afecta principalmente a las vías respiratorias superiores e inferiores y también a los riñones (v. caps. 16, 22 y 29), aunque en muchos casos también puede presentarse en los ojos, las articulaciones, la piel y los nervios periféricos. En este capítulo sólo se mencionan las manifestaciones pulmonares de la GPA.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 729 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



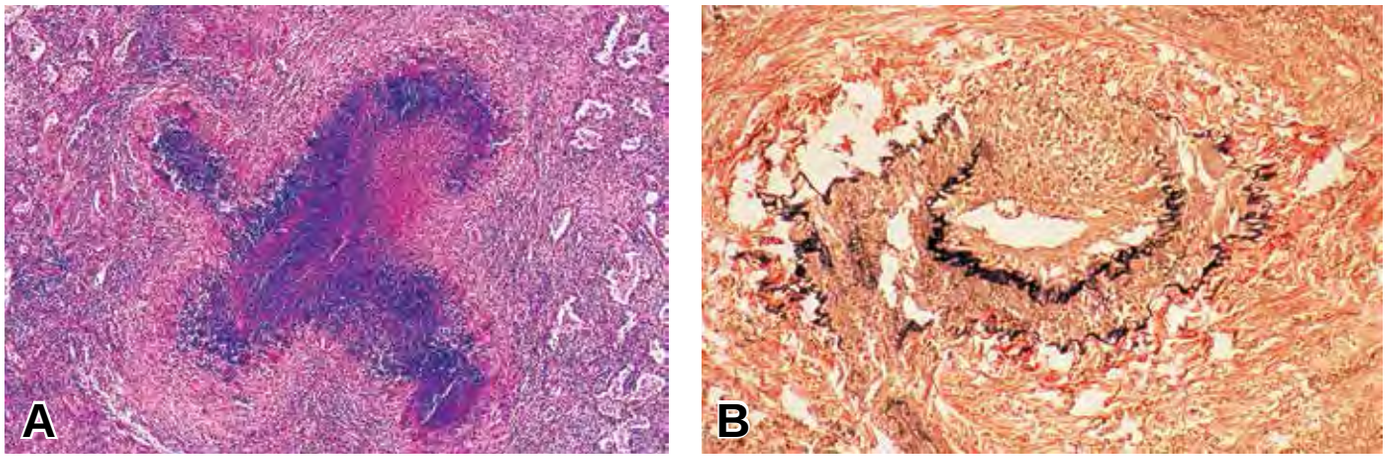



**FIGURA 18-71. Granulomatosis con poliangitis (antes granulomatosis de Wegener). A.** Amplia zona de necrosis con un patrón «geográfico» con bordes serpiginosos y centro basófilo. **B.** Vasculitis en una arteria caracterizada por infiltrado inflamatorio crónico transparietal, excéntrico, focal, que destruye la lámina elástica interna y externa (tinción para elastina).

**PATOLOGÍA:** la GPA en el pulmón se caracteriza por inflamación granulomatosa necrosante, necrosis parenquimatosa y vasculitis. En la mayoría de los casos se observan múltiples nódulos bilaterales con un tamaño medio de 2-3 cm de diámetro. Los nódulos tienen bordes irregulares de color café oscuro o aspecto hemorrágico al corte, y con frecuencia una cavidad central.

Los nódulos de consolidación parenquimatosa presentan: *1)* tejidos de necrosis; *2)* inflamación granulomatosa con una mezcla de infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y células gigantes, y 3) fibrosis. La necrosis puede presentarse como microabscesos neutrófilos o grandes zonas basófilas de necrosis «geográfica» con bordes serpiginosos (fig. 18-71 A). La forma de presentación de los granulomas de la GPA incluye macrófagos en empalizada a lo largo del borde de grandes zonas necróticas, células gigantes multinucleadas en conglomerados laxos y células gigantes dispersas. La vasculitis puede afectar a las arterias (fig. 18-71 B), venas o capilares, y puede existir inflamación granulomatosa aguda o crónica. La neumonía organizada es frecuente en los bordes de los nódulos de consolidación inflamatoria. Con frecuencia los pulmones presentan hemorragia alveolar aguda o crónica. Es habitual la presencia de «capilaritis neutrófila», con neutrófilos en las paredes alveolares.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la GPA afecta principalmente a cabeza y cuello, y posteriormente a pulmones, riñones y ojos. Entre las manifestaciones respiratorias se encuentran la tos, la hemoptisis y la pleuritis. En las radiografías de tórax se suelen observar múltiples nódulos intrapulmonares, aunque en algunos casos el nódulo es único. Las manifestaciones en cabeza y cuello consisten en sinusitis, síntomas nasales, otitis media, pérdida de la audición, estenosis subglótica, dolor ocular, tos y lesiones en la mucosa oral. Algunas manifestaciones sistémicas son artralgias, fiebre, lesiones cutáneas, pérdida de peso, neuropatía periférica, alteraciones del sistema nervioso central y pericarditis.

La hemorragia pulmonar difusa, una complicación importante en la GPA, se caracteriza por una crisis fulminante que pone en peligro la vida por insuficiencia respiratoria grave. Por lo general, se acompaña de insuficiencia renal aguda.

En la actualidad se considera que los ANCA son responsables de la inflamación presente en la GPA. Los ANCA en suero son un marcador útil para el diagnóstico de GPA y otros síndromes vasculíticos. Esta prueba de laboratorio permite identificar dos patrones principales por inmunofluorescencia: citoplasmática o clásica (C-ANCA) y perinuclear (P-ANCA). Los C-ANCA reaccionan con la proteinasa 3 en más del 85% de los pacientes con GPA activa generalizada. Casi todos los P-ANCA son específicos para mieloperoxidasa y se observan con glomerulonefritis necrosante idiopática y creciente, poliarteritis nudosa o síndrome de Churg-Strauss.

Casi todos los pacientes con GPA son tratados de manera efectiva con corticoesteroides y ciclofosfamida y la supervivencia a 5 años es de casi el 90%. Algunos pacientes responden al tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol, lo cual hace pensar en una posible infección bacteriana.

## Poliangitis microscópica

La poliangitis microscópica es una vasculitis pauciinmunitaria que afecta las arteriolas, las vénulas y los capilares. Casi todos los pacientes también muestran evidencia de glomerulonefritis, y la poliangitis microscópica ha surgido como una de las causas más comunes de «síndrome pulmón-riñón». Las articulaciones y el músculo, las vías respiratorias superiores y la piel también pueden estar afectados. Más del 80% de los pacientes tienen ANCA positivos, más a menudo del tipo «perinuclear» (P-ANCA), dirigidos contra la mieloperoxidasa. La poliangitis

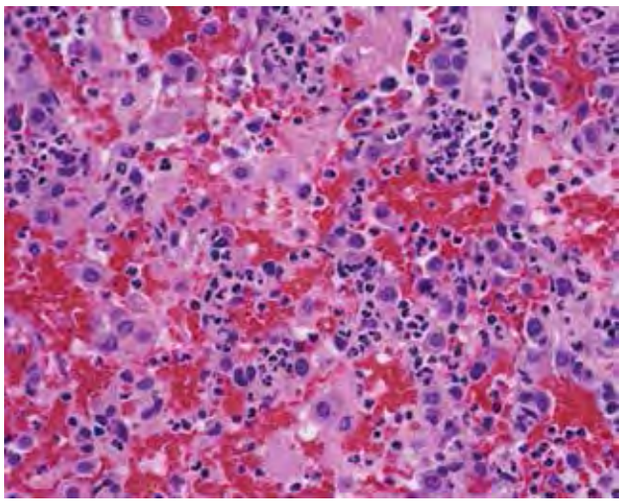


**FIGURA 18-72. Poliangitis microscópica.** Las paredes alveolares están engrosadas debido a la infiltración severa de neutrófilos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 730 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



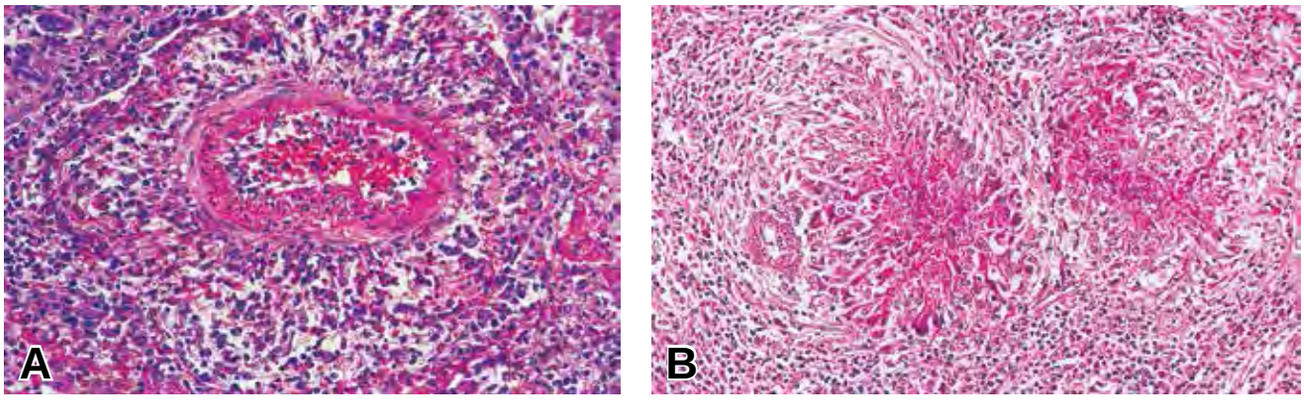



**FIGURA 18-73. Síndrome de granulomatosis con poliangitis y eosinofilia. A.** Arteria en la que se observa importante vasculitis caracterizada por infiltrado denso de células inflamatorias crónicas y eosinófilos. **B.** Granuloma necrótico («alérgico») con una región central eosinófila de necrosis rodeada de macrófagos en empalizada y células gigantes.

microscópica puede presentarse a cualquier edad y la incidencia es la misma en hombres y mujeres. Las biopsias pulmonares muestran hemorragia alveolar con capilaritis neutrofílica (fig. 18-72). No se observan depósitos de inmunoglobulinas.

### La granulomatosis eosinófila con poliangitis es un trastorno de etiología desconocida, caracterizada por asma, eosinofilia y vasculitis

**PATOLOGÍA:** los pulmones de los pacientes con GEPA (anteriormente, síndrome de Churg-Strauss o angitis alérgica y granulomatosis) muestran cambios compatibles con bronquitis o bronquiolitis asmática (v. anteriormente) incluyendo neumonía eosinófila (fig. 18-73 A), necrosis parenquimatosa (fig. 18-73 B) e inflamación granulomatosa. Los infiltrados de eosinófilos pueden estar presentes en cualquier compartimento anatómico del pulmón. El daño a las paredes de los vasos sanguíneos produce vasculitis y afecta las paredes de las vías respiratorias dando como resultado bronquitis o bronquiolitis. La vasculitis incluye diversas células inflamatorias: eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células gigantes y neutrófilos (fig. 18-73 A). Los focos de necrosis presentan un centro eosinófilo debido a la acumulación de eosinófilos muertos (fig. 18-73 B).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la GEPA tiene tres fases clínicas.

- **Pródromos:** los pacientes presentan una o más de las siguientes características: rinitis alérgica, asma, eosinofilia periférica y enfermedad eosinófila infiltrante (neumonía eosinófila o enteritis eosinófila).
- **Fase de vasculitis sistémica:** presencia de manifestaciones vasculíticas extrapulmonares tales como vasculitis cutánea leucocitoclásica o neuropatía periférica.
- **Fase posvasculitis:** pueden persistir el asma, rinitis alérgica y complicaciones de neuropatía así como hipertensión. Son comunes las manifestaciones cardiovasculares como pericarditis, hipertensión e insuficiencia cardíaca. En caso de presentar insuficiencia renal o sinusitis, la gravedad es menor que la observada en la GPA.

Se desconoce la causa de la GEPA, aunque es muy probable un mecanismo autoinmunitario, en vista de la presencia de hipergammaglobulinemia, aumento de IgE, factor reumatoide y ANCA.

Los pacientes con GEPA suelen dar positivo para P-ANCA en la fase vasculítica. La mayoría de los pacientes responden a tratamiento con corticoesteroides, pero en algunos casos graves es necesaria la ciclofosfamida. Con el tratamiento la supervivencia a 5 años es del 60%.

### La granulomatosis sarcoidea necrosante se caracteriza por grandes zonas de necrosis y vasculitis

La granulomatosis sarcoidea necrosante es una enfermedad rara caracterizada por granulomas sarcoideos nodulares confluentes (fig. 18-74). No se trata de una vasculitis sistémica y

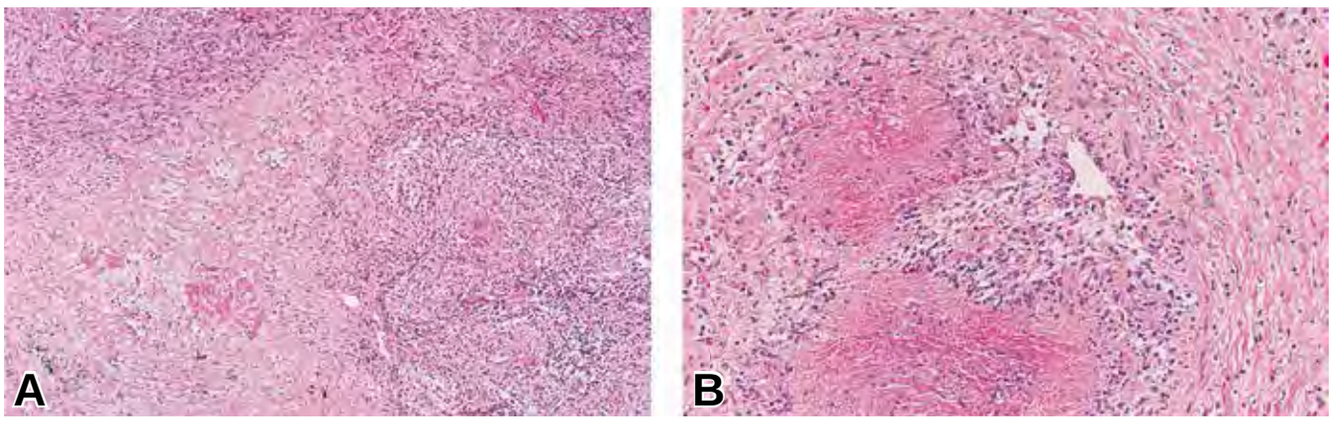



**FIGURA 18-74. Granulomatosis sarcoidea necrosante. A.** Amplia zona de necrosis rodeada de granuloma sarcoideo confluente. **B.** La vasculitis consiste en granuloma necrosante de la pared de una arteria.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 731 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



generalmente está limitada al pulmón. Se observan células gigantes y granulomas necrosantes (fig. 18-74 B) como en la inflamación crónica con linfocitos y células plasmáticas. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y en la radiografía de tórax es característica la presencia de múltiples nódulos pulmonares bien delimitados. Es rara la presencia de manifestaciones extrapulmonares y las lesiones localizadas pueden ser tratadas de manera efectiva mediante extirpación quirúrgica. Los corticoesteroides suelen ser efectivos en pacientes con lesiones múltiples. El pronóstico suele ser excelente.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR

En la etapa fetal, las paredes de las arterias pulmonares están engrosadas, como resultado de la alta presión arterial pulmonar. La sangre es oxigenada a través de la placenta y no de los pulmones. De esta manera, la elevada presión arterial pulmonar fetal contribuye al cortocircuito en el ventrículo derecho del flujo de salida a través del conducto arterioso hacia la circulación sistémica, lo que permite evitar el paso a través de los pulmones. Después del nacimiento, el conducto arterioso se cierra y los pulmones deben oxigenar la sangre venosa. Los pulmones deben por lo tanto adaptarse para recibir todo el gasto cardíaco, lo cual demanda un sistema de alto volumen y baja presión cuando el pulmón está maduro. Al tercer día de vida, las arterias pulmonares se dilatan, sus paredes se adelgazan y la presión arterial pulmonar disminuye.

La presión arterial pulmonar elevada se define por una presión media mayor de 25 mm Hg en reposo. El aumento del flujo sanguíneo pulmonar o de la resistencia vascular conlleva un aumento de la presión arterial pulmonar. Independientemente de la causa, el aumento de la presión arterial pulmonar modifica la histología de la arteria pulmonar (fig. 18-75). El sistema de Heath y Edwards fue diseñado para determinar si los cambios arteriales en la hipertensión pulmonar pueden ser resueltos mediante cirugía cardíaca correctiva. Los grados 1, 2 y 3 son por lo general reversibles; el grado 4 o superior generalmente no lo es.

- **Grado 1:** hipertrofia de la media de arterias pulmonares musculares y aspecto de músculo liso en arteriolas pulmonares.
- **Grado 2:** proliferación de la íntima con hipertrofia medial creciente.
- **Grado 3:** fibrosis de la íntima de arterias pulmonares musculares y arteriolas, que puede obstruirlas (fig. 18-76 A).
- **Grado 4:** lesiones plexiformes, dilatación y adelgazamiento de arterias pulmonares. Estas lesiones nodulares están compuestas por canales sanguíneos irregulares entrelazados y obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar (fig. 18-76 B).
- **Grado 5:** lesiones plexiformes, junto con dilatación o lesiones angiomatoides. Rotura de la pared de vasos adelgazada por dilatación con hemorragia parenquimatosa y hemosiderosis.
- **Grado 6:** necrosis fibrinoide de arterias y arteriolas.

Incluso la ateroesclerosis leve de los vasos pulmonares es rara si la presión pulmonar es normal. Sin embargo, con todos los grados de hipertensión pulmonar se observa ateroesclerosis de las grandes arterias pulmonares. El aumento de la presión en la circulación menor conduce a hipertrofia del ventrículo derecho ***(cor pulmonale).***

### La hipertensión pulmonar puede ser de origen precapilar o poscapilar

Para entender la fisiopatología de la hipertensión pulmonar, es necesario considerar el lugar de origen del aumento del flujo o resistencia, ya sea la porción proximal o distal del lecho capilar pulmonar. La hipertensión precapilar incluye el cortocircuito cardíaco de izquierda a derecha, la hipertensión pulmonar primaria, la hipertensión pulmonar tromboembólica y la hipertensión secundaria a enfermedad pulmonar fibrótica e hipoxia. La hipertensión poscapilar incluye la enfermedad pulmonar venooclusiva y la hipertensión secundaria a enfermedades del corazón izquierdo tales como la estenosis mitral y la coartación aórtica.

#### Cortocircuitos de izquierda a derecha

Los cortocircuitos de la circulación sistémica hacia el circuito pulmonar aumentan el flujo sanguíneo a los pulmones. La mayoría de los casos se deben a cortocircuito de izquierda a derecha de causa congénita (v. cap. 17). Al nacer, la arteria pulmonar y la aorta tienen aproximadamente el mismo número de láminas elásticas en su capa media. En condiciones normales, la lámina elástica de la arteria pulmonar se pierde después del nacimiento, pero si hay hipertensión pulmonar presente, el patrón fetal de la lámina elástica persiste.

#### Hipertensión pulmonar primaria

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad precapilar rara causada por aumento del tono arterial pulmonar. Este trastorno puede ser idiopático, pero en algunos casos es hereditario y puede estar asociado con mutaciones de receptor

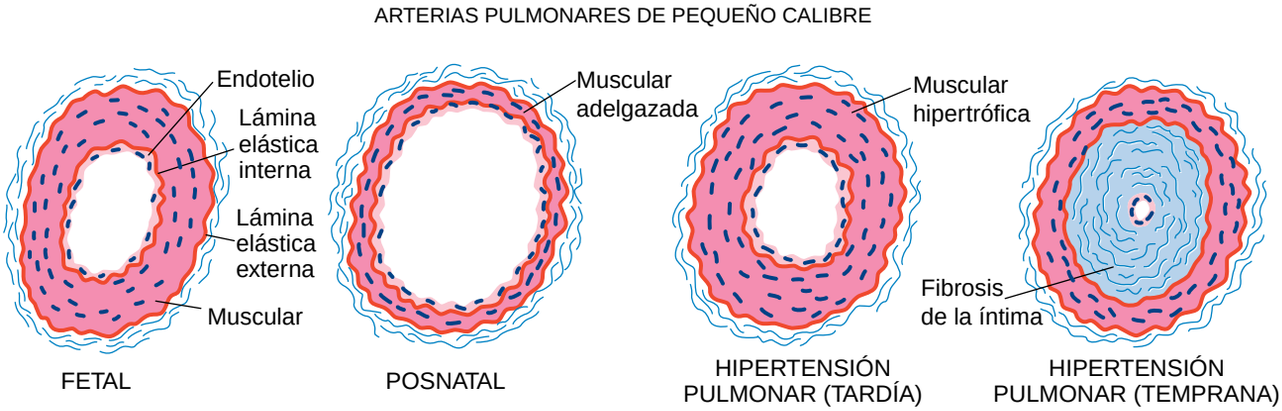



**FIGURA 18-75. Histopatología de la hipertensión pulmonar.** Al final de la gestación, las arterias pulmonares tienen las paredes engrosadas. Después del nacimiento, los vasos se dilatan y las paredes se adelgazan. La hipertensión pulmonar leve se caracteriza por engrosamiento de la media. Conforme la hipertensión pulmonar se agrava, hay mayor fibrosis de la íntima y engrosamiento muscular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 732 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



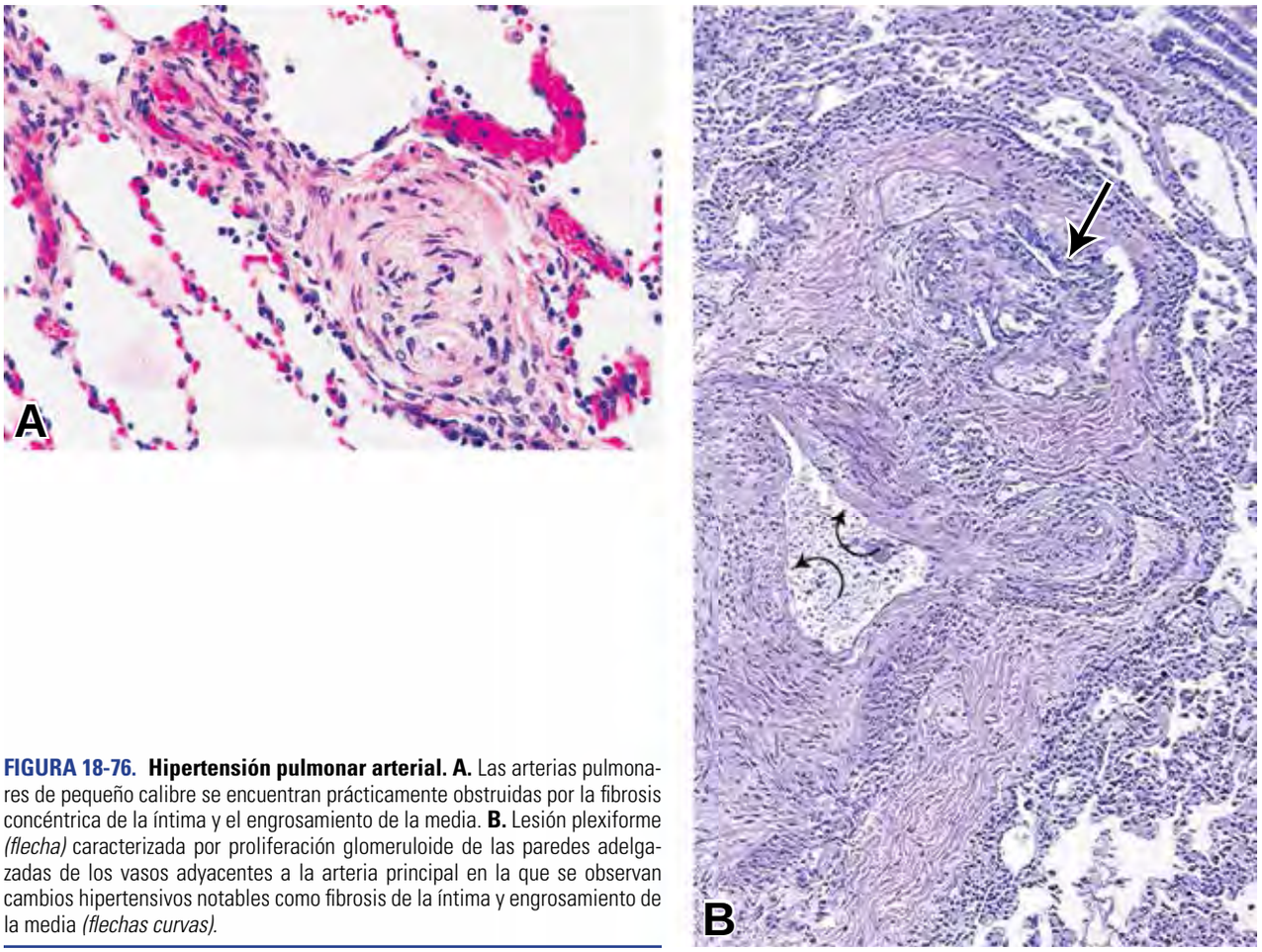



**FIGURA 18-76. Hipertensión pulmonar arterial. A.** Las arterias pulmonares de pequeño calibre se encuentran prácticamente obstruidas por la fibrosis concéntrica de la íntima y el engrosamiento de la media. **B.** Lesión plexiforme *(flecha)* caracterizada por proliferación glomeruloide de las paredes adelgazadas de los vasos adyacentes a la arteria principal en la que se observan cambios hipertensivos notables como fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media *(flechas curvas).*

de la proteína morfogenética ósea tipo 2 *(BMPR2),* cinasa 1 similar al receptor de la activina (*ALK1*) y endogleína. También puede surgir hipertensión arterial pulmonar en asociación con enfermedades vasculares del colágeno subyacentes, o puede ser inducida por fármacos o toxinas (un ejemplo es el fármaco anorexígeno «fen-fen»). La hipertensión arterial pulmonar se presenta a cualquier edad, pero es más habitual en mujeres jóvenes de 20-30 años, y se caracteriza por el inicio insidioso de disnea. Los signos físicos y las anomalías radiológicas inicialmente son leves pero pueden volverse más evidentes con el tiempo. Eventualmente se desarrolla una hipertensión pulmonar grave, en general asociada con lesiones plexiformes a nivel histológico. Los pacientes fallecen por *cor pulmonale.* Aunque el tratamiento médico es ineficaz la mayoría de las veces, el uso reciente de análogos de prostaciclina, los antagonistas del receptor de endotelina y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa han conducido a una supervivencia a 5 años de aproximadamente el 30%. A menudo está indicado el trasplante de corazón y pulmón.

### Tromboembolia pulmonar recurrente

Es frecuente la aparición de múltiples émbolos trombóticos en los vasos pulmonares de pequeño calibre a consecuencia de la liberación episódica y sintomática de pequeños émbolos de lugares periféricos. Limitan gradualmente la circulación pulmonar y pueden ocasionar hipertensión pulmonar. Algunos pacientes presentan muestras de trombosis venosa periférica, por lo general de las venas de los miembros inferiores, o antecedentes de factores predisponentes a trombosis venosa. Además de las lesiones vasculares por hipertensión pulmonar, la tromboembolia organizada es patente por la presencia de bandas fibrosas («telarañas») que se extienden a través de la luz de las arterias pulmonares de pequeño calibre. Si la situación se diagnostica durante la vida, la colocación de un filtro de la vena cava inferior generalmente evita la formación de émbolos adicionales.

### Cualquier enfermedad que produzca hipoxemia puede causar vasoconstricción de las arterias pulmonares de pequeño calibre y producir hipertensión pulmonar

Entre los factores predisponentes se encuentran la obstrucción crónica al flujo de aire (bronquitis crónica), la enfermedad pulmonar intersticial y vivir a gran altitud. La cifoescoliosis grave o la obesidad extrema **(síndrome de Pickwick)** pueden limitar la ventilación y producir hipoxemia e hipertensión pulmonar.

### La insuficiencia del ventrículo izquierdo aumenta la presión venosa pulmonar y secundariamente la presión arterial pulmonar

Tanto la estenosis como la insuficiencia mitral producen hipertensión venosa grave e importante hipertensión arterial pulmonar. En estos casos, los pulmones muestran lesiones tanto de hipertensión pulmonar como de congestión pasiva crónica (v. cap. 7).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 733 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



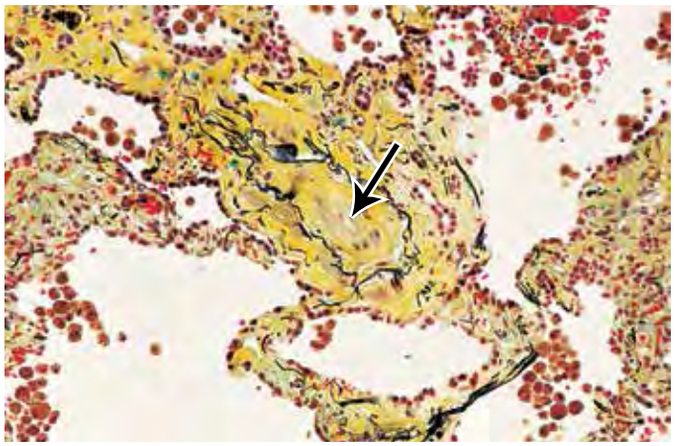


**FIGURA 18-77. Enfermedad pulmonar venooclusiva.** Vena pulmonar obstruida por fibrosis de la íntima (*flecha*; tinción de Movat).

### La enfermedad pulmonar venooclusiva produce obstrucción fibrótica de venas de bajo calibre

La enfermedad pulmonar venooclusiva es una enfermedad rara de etiología desconocida en la que las venas pulmonares de pequeño calibre y vénulas se encuentran obstruidas por fibrosis de la íntima, con algunas células y de consistencia laxa (fig. 18-77). Puede afectar también a algunas grandes venas y en la mitad de los casos puede haber lesiones similares pero menos graves en las arterias pulmonares. La recanalización de lesiones obstructivas sugiere que son trombos organizadores, quizá secundarios a daño endotelial. Se ha descrito que la enfermedad aparece después de infecciones virales, exposición a sustancias tóxicas y quimioterapia. Más de la mitad de los casos se presentan en las primeras tres décadas de vida. En niños, están afectados ambos sexos, pero después de los 15 años de edad es más habitual en los hombres.

**PATOLOGÍA:** la enfermedad pulmonar venooclusiva produce hipertensión pulmonar grave. En el análisis macroscópico, el pulmón presenta zonas de induración de color pardo y ateroesclerosis de las grandes arterias pulmonares. En el análisis microscópico, las pequeñas venas y vénulas se encuentran obstruidas parcial o totalmente y las grandes venas presentan engrosamiento excéntrico de la íntima. Son comunes la fibrosis moderada de la pared alveolar y focos de hemosiderosis. Las arterias pulmonares muestran trombos de formación reciente y lesiones por hipertensión pulmonar grave.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el cuadro clínico se caracteriza por disnea progresiva similar a la hipertensión pulmonar primaria, pero en la enfermedad venooclusiva puede tener una evolución más fulminante. En la radiografía se observan infiltrados dispersos en los pulmones, resultado de hemorragia y hemosiderosis, que aumentan conforme evoluciona la enfermedad. No hay un tratamiento efectivo y en algunos casos se ha contemplado el trasplante cardiopulmonar.

## Neoplasias pulmonares

### HAMARTOMA PULMONAR

Aunque el término «hamartoma» implica una malformación, los hamartomas son en realidad tumores. Se presentan de manera característica en los adultos, con una frecuencia máxima en la sexta década de vida, y corresponden a alrededor del 10 % de las lesiones «en moneda» descubiertas de manera incidental en las radiografías de tórax. En la radiografía se observa un patrón de calcificación característico («de palomitas de maíz»).

**PATOLOGÍA:** la observación de los hamartomas pulmonares los muestra como lesiones solitarias, bien delimitadas, lobuladas con un diámetro medio de 2 cm con una superficie al corte de aspecto cartilaginoso y color blanco o grisáceo (fig. 18-78 A). El tumor está formado por componentes presentes habitualmente en el pulmón: cartílago, tejido conjuntivo fibromixoide, grasa, hueso y en ocasiones músculo liso (fig. 18-78 B). Estas se encuentran intercaladas con hendiduras recubiertas por epitelio respiratorio. Los hamartomas son benignos y están bien delimitados y recubiertos por el parénquima pulmonar circundante. La mayoría se encuentran en la periferia, pero hasta el 10 % se encuentran en una localización endobronquial central. Esta última puede causar síntomas de obstrucción bronquial.

### CARCINOMA PULMONAR

**EPIDEMIOLOGÍA:** considerado un tumor raro hasta 1945, el cáncer pulmonar es en la actualidad la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, incluyendo EE.UU., donde es la principal causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. Cerca del 85-90 % de los cánceres de pulmón se presentan en fumadores (v. cap. 8), pero, a la inversa, entre los fumadores, el riesgo

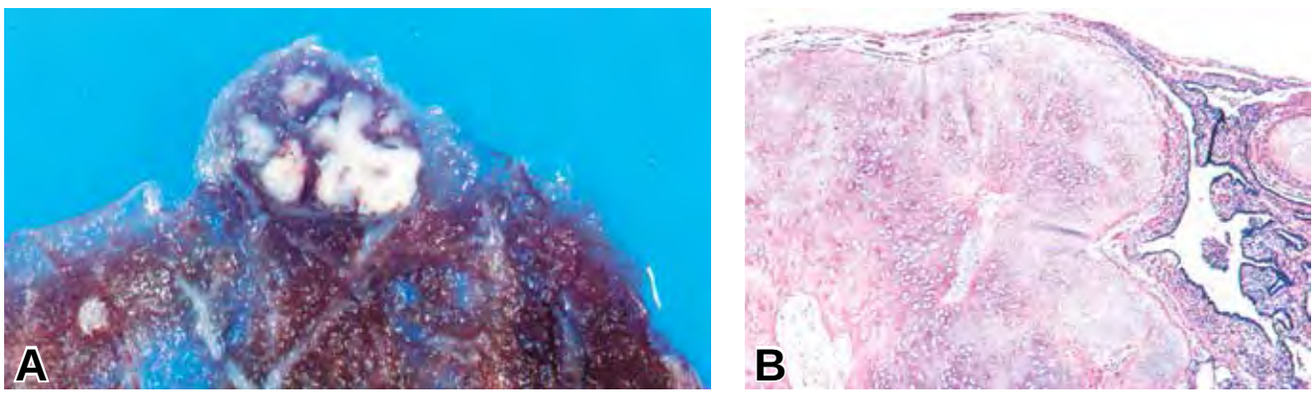



**FIGURA 18-78. Hamartoma pulmonar. A.** Corte en el que se observa un nódulo pulmonar periférico bien delimitado con una estructura lobulillada. **B.** En la microfotografía de luz se observan nódulos de cartílago hialino separados por tejido conjuntivo recubierto por epitelio respiratorio.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 734 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



**TABLA 18-6**

**FRECUENCIA DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS DEL CARCINOMA PULMONAR DE ACUERDO CON EL GÉNERO (DATOS DEL ESTUDIO SEER DEL NCI, CONFIRMADOS HISTOLÓGICAMENTE, 2006-2010)**

| Subtipo | Hombres | Mujeres | Hombres y mujeres |
|---|---|---|---|
| Adenocarcinoma | 32,9 | 40,5 | 36,4 |
| Carcinoma epidermoide | 23,8 | 15,6 | 20 |
| Carcinoma microcítico | 13,0 | 14,7 | 13,8 |
| Carcinoma no microcítico | 3,6 | 2,9 | 3,3 |
| Otros carcinomas | 23,7 | 21,8 | 22,8 |
| Carcinoide | 2,0 | 3,5 | 2,7 |
| Adenocarcinoma escamoso | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

durante la vida de desarrollar cáncer de pulmón está en el 12-17%. Entre los fumadores, el riesgo es tanto para carcinomas no microcíticos de pulmón (de células no pequeñas), entre los que se incluyen el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma no microcítico (v. también, más adelante, el párrafo de Patología), como para carcinomas microcíticos de pulmón (de células pequeñas). La mayoría de las personas con carcinoma pulmonar que nunca han fumado desarrollan un adenocarcinoma. En general, el 80% de los casos de cáncer pulmonar son no microcíticos y el 17% son microcíticos. En la tabla 18-6 se muestra la distribución de los subtipos histológicos de cánceres microcíticos de pulmón de acuerdo con el género. La edad de mayor frecuencia de cáncer pulmonar es entre los 60 y 70 años de edad, con la mayoría de los pacientes de 50-80 años de edad. El habitual predominio en hombres está cambiando al ir aumentando el tabaquismo entre las mujeres.

## Características generales del cáncer pulmonar

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el cáncer pulmonar se presenta en etapas tempranas en el 30% de los pacientes, en los que el tratamiento primario es la resección quirúrgica y la evaluación patológica se basa en la evaluación de todo el tumor. Sin embargo, el 70% de los casos restantes de cáncer pulmonar se presenta como una enfermedad avanzada e inoperable. En estos casos, el diagnóstico se basa en muestras que no dependen de la extirpación (biopsias pequeñas y citología) y el tratamiento principal es la quimioterapia y/o la radiación.

Los cánceres pulmonares se clasifican en carcinomas microcíticos y no microcíticos, y estos últimos comprenden el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y otras variedades de células no pequeñas. La justificación de esta clasificación es que los carcinomas microcíticos responden a quimioterapias específicas, no así los tumores no microcíticos. Actualmente, algunos carcinomas no microcíticos pueden tratarse con quimioterapia: los pacientes con adenocarcinoma pulmonar cuyos tumores expresan mutaciones en el receptor del factor de crecimiento endotelial *(EGFR)* o reordenamientos que afectan al gen de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK, o CD246, que no debe confundirse con ALK1; v. anteriormente) muestran una mejor supervivencia libre de progresión si son tratados con inhibidores de la tirosina cinasa o crizotinib, respectivamente. Los pacientes con adenocarcinoma en etapas avanzadas (pero no el carcinoma epidermoide) responden a un antimetabolito del folato, el pemetrexed. Por otra parte, los pacientes con carcinoma epidermoide avanzado corren el riesgo de una hemorragia potencialmente mortal.

La supervivencia global de todos los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón fue del 15% en las últimas décadas. Sin embargo, los pacientes con cáncer pulmonar avanzado con mutaciones del *EGFR* o reordenamientos de ALK muestran una mejoría en la supervivencia libre de progresión a 2 años, del 20-60%, con el inhibidor de la tirosina cinasa y el tratamiento ALK, respectivamente. El panorama molecular del cáncer pulmonar está evolucionando rápidamente.

Los carcinomas microcíticos tienen un pronóstico sombrío con una supervivencia del 5% o menos a 5 años. ***La etapa del tumor sigue siendo el factor más importante para el pronóstico por sí mismo.*** El sistema de clasificación del carcinoma pulmonar se basa principalmente en el tamaño del tumor, su extensión y localización, la presencia de diseminación a nódulos linfáticos y la metástasis a distancia o malignización del líquido pleural. El sistema de clasificación del cáncer pulmonar se presenta resumido en el tabla 18-7.

***EFECTOS LOCALES:*** el cáncer pulmonar puede producir tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico, neumonía obstructiva y derrame pleural. Un tipo de cáncer pulmonar (por lo general epidermoide) en el ápice del pulmón **(tumor de Pancoast)** se puede extender afectando a la octava vértebra cervical y al primer y segundo nervio torácico, ocasionando un dolor en el hombro que se irradia hacia el brazo siguiendo la distribución cubital **(síndrome de Pancoast).** El tumor de Pancoast también puede producir parálisis de los nervios simpáticos cervicales y ocasionar **síndrome de Horner** en el lado afectado con *1)* depresión del globo ocular (enoftalmos); *2)* ptosis del párpado superior; *3)* constricción pupilar (miosis), y *4)* ausencia de sudación (anhidrosis).

La mayoría de los tumores centrales endobronquiales producen síntomas secundarios a la obstrucción bronquial: tos persistente, hemoptisis y neumonía obstructiva o atelectasias. Pueden presentarse derrames secundarios a la extensión del tumor hacia la pleura o pericardio. La diseminación linfangítica del tumor dentro del pulmón puede interferir con la oxigenación. Los tumores que se originan en la periferia tienen más probabilidad de ser descubiertos en radiografías de tórax rutinarias o después, cuando están en una fase más avanzada. En este último caso, las características de invasión a la pared torácica dan lugar a dolor torácico, síndrome de la vena cava superior y síndrome de atrapamiento de nervios.

***DISEMINACIÓN A MEDIASTINO:*** el crecimiento del tumor dentro del mediastino puede producir síndrome de la vena cava superior (debido a obstrucción tumoral de la vena) y síndrome de compresión nerviosa.

***METÁSTASIS:*** los carcinomas de pulmón producen metástasis con mayor frecuencia en los nódulos linfáticos regionales, en particular hiliares y mediastínicos así como en el cerebro, los huesos y el hígado. Las metástasis extraganglionares afectan con frecuencia a la glándula suprarrenal, pero es rara la presencia de insuficiencia suprarrenal.

***SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS:*** entre los trastornos que acompañan al cáncer pulmonar se incluyen la acantosis pigmentaria, dermatomiositis/polimiositis, dedos en palillo de tambor y síndromes miasténicos, tales como el síndrome de Eaton-Lambert y la encefalopatía multifocal progresiva. También se presentan síndromes endocrinos, por ejemplo, síndrome de Cushing o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética en los carcinomas microcíticos e hipercalcemia (secreción de una sustancia similar a la hormona paratiroidea) en los carcinomas epidermoides. Los carcinomas epidermoides también pueden relacionarse con un síndrome de encefalomielitis paraneoplásica y neuropatía sensorial asociada a anticuerpos anti-Hu circulantes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** no hay una mutación simple responsable del desarrollo de cáncer pulmonar, pero hay varias que son comunes y que podrían representar una oportunidad para la quimioterapia dirigida.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 735 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



**TABLA 18-7**

**SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER PULMONAR DE ACUERDO CON LA AMERICAN JOINT COMMISSION ON CANCER**

| | |
|---|---|
| T1 | Tumor < 3 cm rodeado por el pulmón o la pleura visceral y que no implique el bronquio principal<br>T1a: < 2 cm<br>T1b: 2-3 cm |
| T2 | Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características<br>Que afecte bronquios principales, ≥ 2 cm distal respecto a la carina<br>Invasión a la pleura visceral<br>Asociado con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero que no involucra a todo el pulmón<br>T2a: >3 cm pero ≤5 cm<br>T2b: >5 cm pero ≤7 cm |
| T3 | Tumor de > 7 cm o tumor que afecte a cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo tumores de surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio o bronquio principal 2 cm encima de la carino O atelectasias de todo el pulmón O nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo |
| T4 | Tumor con invasión a mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpos vertebrales o la carina O nódulos tumorales separados en diferentes lóbulos del mismo lado |
| N0 | Sin metástasis demostrable en los nódulos linfáticos regionales |
| N1 | Invasión ipsilateral a ganglios hiliares o peribronquiales |
| N2 | Metástasis a ganglios linfáticos mediastínicos o subcarinos ipsilaterales |
| N3 | Metástasis a nódulos linfáticos mediastínicos o hiliares contra laterales, escaleno ipsilateral o contralateral o nódulos linfáticos supraclaviculares |
| M0 | Sin metástasis a distancia |
| M1 | Con metástasis a distancia<br>M1a: nódulos tumorales separados en el lóbulo del lado contrario o nódulos pleurales separados o derrame pleural maligno<br>M1b: metástasis a distancia |

**Grupos de clasificación del cáncer pulmonar**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Etapa Ia | T1 | N0 | M0 |
| Etapa Ib | T2 | N0 | M0 |
| Etapa IIa | T1 | N1 | M0 |
| Etapa IIb | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Etapa IIIa | T1-3 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| Etapa IIIb | Cualquier T | N3 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | Cualquier N | M0 |
| Etapa IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

De: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Ed. New York: Springer, 2010.

- ***EGFR:*** las mutaciones activadoras del dominio de tirosina cinasa de este gen son de particular interés en los adenocarcinomas pulmonares, debido a la capacidad de respuesta de los tumores mutados a los fármacos inhibidores de la tirosina cinasa dirigidos contra este receptor, tales como erlotinib y gefitinib. Las mutaciones de *EGFR* son más comunes en los adenocarcinomas de las personas no fumadoras y asiáticas, así como las mujeres. Estas mutaciones se presentan en del 10-15% de los adenocarcinomas pulmonares en EE.UU., con porcentajes más altos en no fumadores y mujeres. Sin embargo, del 40-60% de la población asiática del este presentan mutaciones de *EGFR*.
- **K-*ras:*** las mutaciones en este oncogén, en particular de los codones 12 y 13, se presenta en el 25% de los adenocarcinomas, el 20% de los carcinomas no microcíticos y el 5% de los carcinomas epidermoides, pero rara vez en los tumores microcíticos. Estas mutaciones tienen correlación con el tabaquismo y con un mal pronóstico en pacientes con adenocarcinoma. No existe ningún tratamiento molecular dirigido contra las mutaciones de *K-ras* que sea efectivo.
- **Translocaciones *EML4-ALK*:** la fusión entre la proteína 4 asociada al microtúbulo del equinodermo *(EML4)* y la cinasa del linfoma anaplásico *(ALK)* se encuentra en aproximadamente el 5% de los adenocarcinomas pulmonares avanzados, con mayor frecuencia en los no fumadores. Los adenocarcinomas que albergan esta translocación responden al tratamiento dirigido con crizotinib.
- ***Myc:*** la sobreexpresión de este oncogén se presenta en el 10-40% de los carcinomas microcíticos pero es rara en otros tipos.
- ***p53:*** las mutaciones del *p53* se identifican en más del 80% de los carcinomas microcíticos y el 50% de los tumores de células no pequeñas.
- ***Rb:*** las mutaciones en el gen del retinoblastoma *(Rb)* se presentan hasta en un 80% de los cánceres microcíticos y en un 25% de los no microcíticos.
- **Cromosoma 3 (3p):** la supresión del brazo corto de este cromosoma se observa con frecuencia en todos los tipos de cánceres pulmonares.
- ***bcl-2:*** este protooncogén, que codifica una proteína que inhibe la apoptosis (v. cap. 1), se expresa en el 25% de los carcinomas epidermoides y el 10% de los adenocarcinomas.
- ***PTEN:*** este antioncogén regula el proceso de señalización de supervivencia de las células y es deficiente por alguno de varios mecanismos (pérdida de la heterocigosidad, mutación, promotor de metilación, etc.) en muchos cánceres no microcíticos de pulmón. La pérdida de PTEN se relaciona con un mal pronóstico y resistencia a los medicamentos.
- ***FGFR1*** (receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos): se ha documentado la amplificación de FGFR1 en el 20% de los carcinomas de células escamosas, por lo que actualmente los inhibidores de FGFR se están sometiendo a pruebas clínicas.
- **Otras mutaciones:** se han documentado anomalías de *BRAF*, *PIK3CA*, *ERBB2*, *ROS-1*, *RET* y de otro tipo en pequeños porcentajes de carcinoma pulmonar, y son el foco de los esfuerzos recientes para identificar tratamientos dirigidos efectivos.

**PATOLOGÍA:** el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, otros carcinomas no microcíticos y el microcítico son las principales formas de cáncer pulmonar. Aunque el término carcinoma **broncógeno** fue utilizado con anterioridad, cerca de una cuarta parte de los cánceres primarios de pulmón no tienen un origen bronquial evidente, por lo que este término ya no se recomienda. El carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma y las demás neoplasias de células no pequeñas (o no microcítico) de pulmón se han agrupado tradicionalmente, desde un punto de vista clínico, como «carcinomas no microcíticos» porque históricamente han sido tratados de modo similar; sin embargo, los avances en la quimioterapia y los tratamientos dirigidos a cada uno han hecho que la subclasificación sea de gran importancia, y ya no se recomienda usar el término «carcinomas no microcíticos».

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 736 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



La clasificación histológica del cáncer pulmonar en subtipos se basa en el componente mejor diferenciado a menos que una zona del carcinoma microcítico esté presente. Sin embargo, el grado de diferenciación se clasifica de acuerdo al componente menos diferenciado. Si en un tumor predominan células no pequeñas mal diferenciadas pero tiene un foco epidermoide o adenocarcinoma, se clasifica entonces como carcinoma epidermoide o adenocarcinoma mal diferenciado, respectivamente. Cualquier cáncer con un componente del carcinoma microcítico es considerado un subtipo de este tumor (v. a continuación).

## Subtipos histológicos de carcinoma pulmonar

### Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide es el segundo tipo histológico más común de cáncer pulmonar y representa el 20% de todos los cánceres pulmonares en EE.UU.; es más frecuente en hombres que en mujeres (tabla 18-6). Después de la lesión del epitelio bronquial, como la que ocurre con el tabaquismo, la regeneración de la capa basal pluripotencial suele dar lugar a metaplasia escamosa. La mucosa escamosa metaplásica sigue la misma secuencia de la displasia, el carcinoma *in situ* y el tumor invasivo que se observa en lugares recubiertos, en condiciones normales, por epitelio escamoso, como sucede en el cuello uterino o la piel.

La mayoría de los carcinomas epidermoides se origina en la porción central del pulmón a partir de los bronquios principales o segmentarios, aunque el 10% se origina en la periferia. Se caracterizan por ser lesiones ulceradas, firmes, blanco-grisáceas, de 3-5 cm, que se extienden a lo largo de la pared bronquial hasta el parénquima pulmonar adyacente (fig. 18-79 A). Es frecuente la presencia de cavidades centrales. Ocasionalmente, el carcinoma epidermoide central se desarrolla como un tumor endobronquial.

El grado de diferenciación escamosa varía ampliamente en estos tumores. Muchos muestran queratinización evidente o puentes intercelulares. Al microscopio, los carcinomas epidermoides son muy variables. Los tumores bien diferenciados presentan «perlas» de queratina, que son pequeños nidos redondos de aspecto eosinófilo brillante formados por queratina rodeada por capas concéntricas («en capas de cebolla») de células escamosas (fig. 18-79 B). También hay queratinización de células individuales, en las que el citoplasma celular adquiere un aspecto vidriado e intensamente eosinófilo. Se pueden identificar puentes intercelulares en algunos cánceres epidermoides bien diferenciados como brechas delgadas entre células adyacentes, las cuales están atravesadas por delgadas tiras de citoplasma. Por el contrario, algunos tumores epidermoides están tan mal diferenciados que carecen de queratinización y son muy difíciles de identificar respecto de los carcinomas de células no pequeñas, microcíticos o de células fusiformes.

### Adenocarcinoma

En todo el mundo, el adenocarcinoma ha superado al carcinoma epidermoide como el subtipo más común de cáncer pulmonar en la mayoría de los países, y es el tipo más común en los no fumadores. En EE.UU. representa el 36% de todas las neoplasias pulmonares invasivas y es más común en las mujeres (41% de todos los cánceres de pulmón) que en los hombres (33% de todos los cánceres pulmonares) (tabla 18-6). Suele surgir en la periferia y a menudo está asociado con fibrosis pleural y cicatrices subpleurales, que pueden causar retracción pleural (fig. 18-80). En el pasado se pensó que estos cánceres surgían en cicatrices causadas por tuberculosis previa o infartos cicatrizados, pero ahora se sabe que estas cicatrices representan una respuesta desmoplásica al tumor. La clasificación del adenocarcinoma ha sido revisada recientemente. El término «adenocarcinoma bronquioalveolar» ha sido abandonado porque se encontró que representaba a 5 entidades diferentes. Asimismo, el término «adenocarcinoma de subtipo mixto» ya no se utiliza.

**La hiperplasia adenomatosa atípica** es identificada en la actualidad como la lesión precursora putativa de los adenocarcinomas. La hiperplasia adenomatosa atípica es una lesión bien delimitada, por lo general menor de 5 mm, con proliferación atípica de células epiteliales a lo largo de la pared alveolar (fig. 18-81). En una secuencia similar a la del «adenoma-carcinoma» del cáncer de colon, se considera que los adenocarcinomas pulmonares posiblemente se originan como hiperplasia adenomatosa atípica y que evolucionan a carcinomas broncoalveolares y entonces a adenocarcinomas de tipo mixto más agresivos. El signo de la acumulación progresiva de mutaciones conforme las lesiones están más avanzadas sustenta esta hipótesis. En la actualidad se desconoce si todos los focos de hiperplasia adenomatosa atípica evolucionarán a carcinoma o si todos los adenocarcinomas se originan a través de esta secuencia de acontecimientos.

### Adenocarcinoma *in situ*

El adenocarcinoma *in situ* (AIS), en el pasado denominado carcinoma bronquioloalveolar, es una forma preinvasiva de

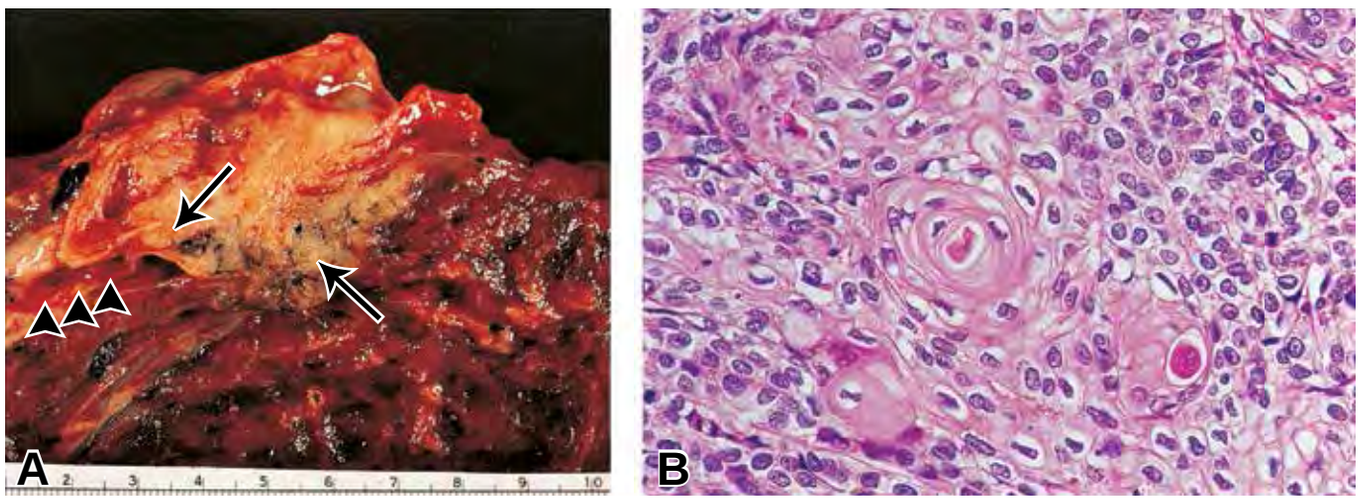



**FIGURA 18-79. Carcinoma pulmonar epidermoide. A.** El tumor *(flecha grande)* se desarrolla dentro de la luz del bronquio (las *puntas de flecha* destacan el curso de los bronquios) e invade los nódulos linfáticos intrapulmonares adyacentes *(flecha pequeña)*. **B.** Microfotografía de luz en la que se observa un carcinoma epidermoide bien diferenciado con un componente de queratina de aspecto perlado formado por células con citoplasma eosinófilo brillante.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 737 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



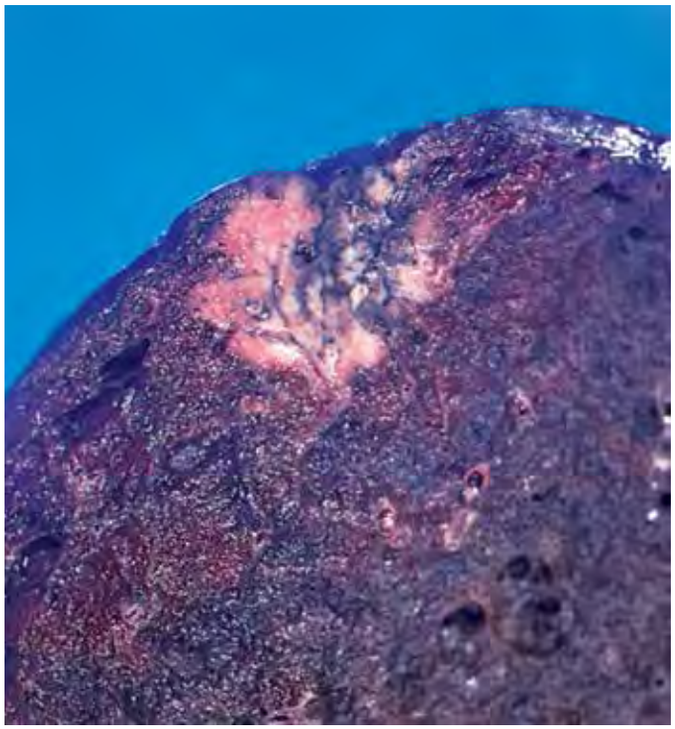


**FIGURA 18-80. Adenocarcinoma pulmonar invasivo.** Tumor periférico del lóbulo superior derecho con borde irregular y un color café oscuro o gris en la superficie de corte y que produce fruncido de la pleura que lo cubre.

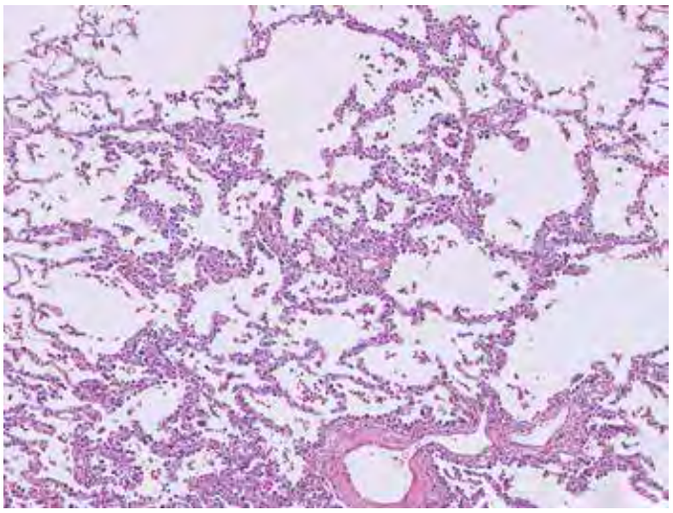


**FIGURA 18-81. Hiperplasia adenomatosa atípica.** Esta proliferación bronquioalveolar milimétrica está mal definida y muestra un engrosamiento leve de las paredes alveolares recubiertas por neumocitos hiperplásicos que muestran atipia mínima.

adenocarcinoma en el que las células tumorales crecen sólo a lo largo de las paredes alveolares preexistentes (crecimiento lepídico). Representa del 1-5% de los adenocarcinomas pulmonares. Los pacientes con tumores que cumplen los criterios de AIS tienen una tasa de supervivencia del 100% 5 años después de la resección.

### Adenocarcinoma mínimamente invasivo

En el caso de los adenocarcinomas, la invasión pequeña en un tumor que por lo demás muestra un crecimiento lepídico no afecta el pronóstico de forma adversa. Esto ha derivado en la introducción de una categoría de adenocarcinoma denominado adenocarcinoma mínimamente invasivo (AMI, anteriormente conocido como carcinoma broquioloalveolar), que tiene el mismo pronóstico favorable que el AIS. El AMI se define como un tumor con crecimiento lepídico como se observa en el AIS, pero con focos de tumor invasivo que miden 5 mm o menos en su diámetro máximo, carentes de invasión pleural o linfovascular y necrosis.

Tanto el AIS como el AMI se observan en las radiografías como nódulos periféricos únicos con una apariencia de «vidrio esmerilado» o como nódulos múltiples. El AIS muestra cambios puros en vidrio esmerilado a nivel radiográfico, mientras que el AMI puede mostrar un componente sólido pequeño. Macroscópicamente, ambos tumores deben medir menos o igual a 3 cm, y suelen ser lesiones marrones mal definidas, lo que puede dificultar su distinción con respecto al tejido subyacente normal.

La mayoría de los AIS y los AMI son no mucinosos, con células club (anteriormente conocidas como células de Clara) y/o neumocitos tipo II. Solo rara vez son mucinosos. El AIS tiene

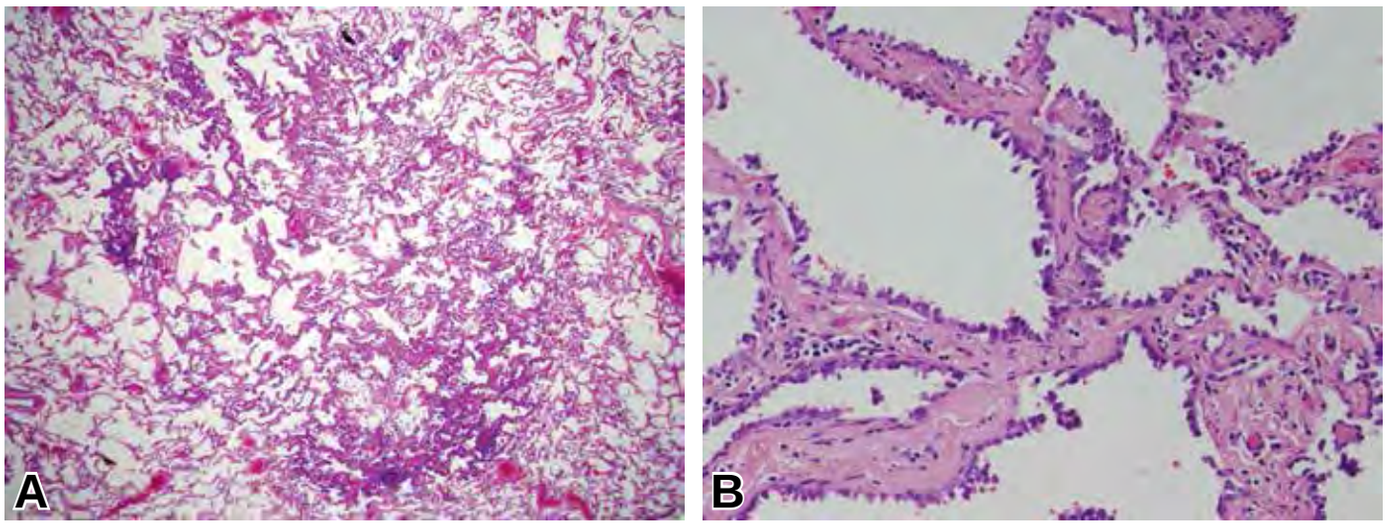



**FIGURA 18-82. Adenocarcinoma *in situ*. A.** Este tumor no mucinoso circunscrito crece con un patrón lepídico puro. No se observan focos de invasión o cicatrización. **B.** Una capa de neumocitos atípicos recubre las paredes alveolares.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 738 11/10/16 14:22

booksmedicos.org



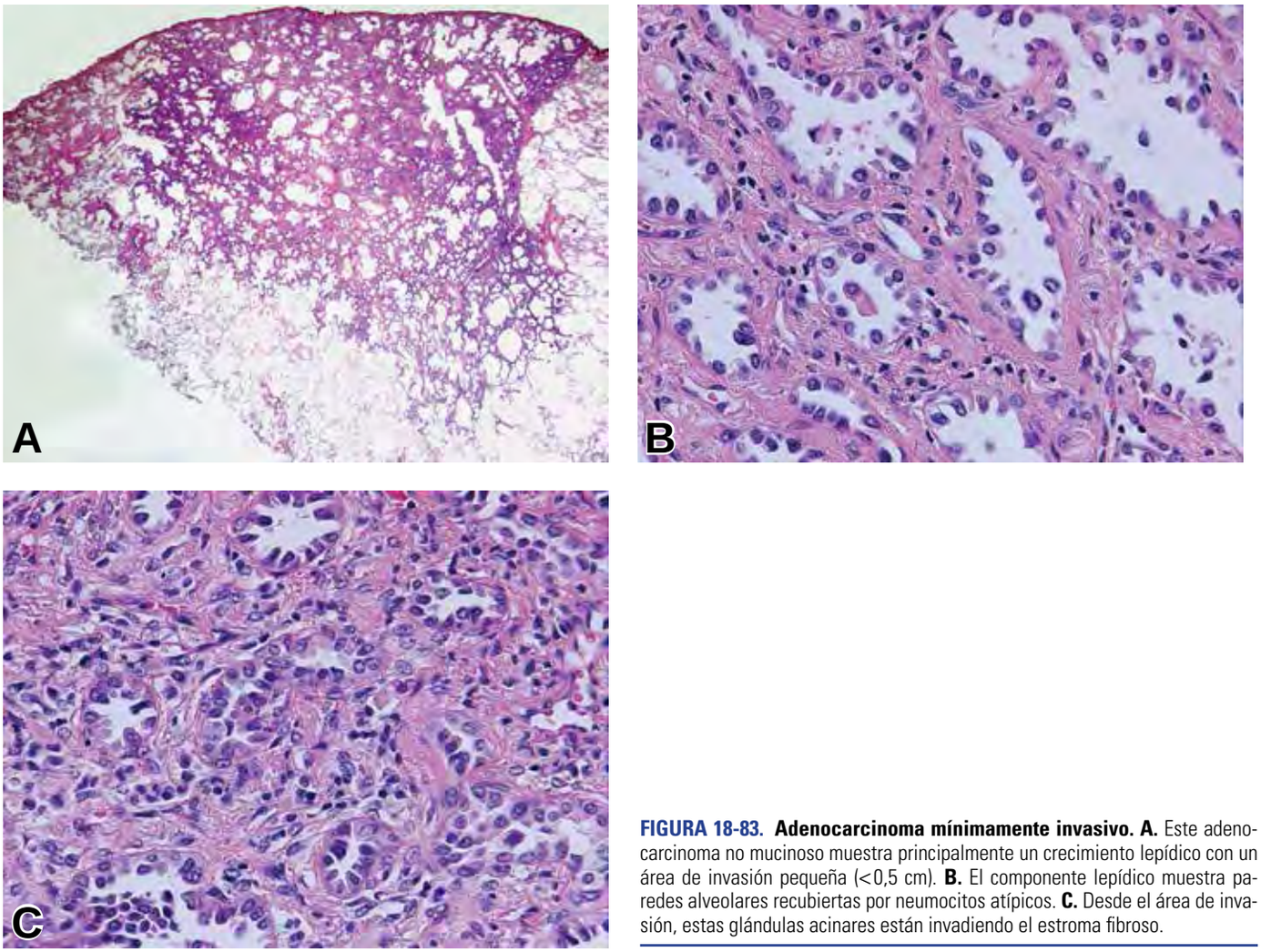



**FIGURA 18-83. Adenocarcinoma mínimamente invasivo. A.** Este adenocarcinoma no mucinoso muestra principalmente un crecimiento lepídico con un área de invasión pequeña (<0,5 cm). **B.** El componente lepídico muestra paredes alveolares recubiertas por neumocitos atípicos. **C.** Desde el área de invasión, estas glándulas acinares están invadiendo el estroma fibroso.

un patrón lepídico puro sin invasión (fig. 18-82 A y B). El AMI es un adenocarcinoma principalmente lepídico con un componente invasivo menor o igual a 5 mm en su dimensión máxima (fig. 18-83). En los tumores no mucinosos, las células cuboides crecen a lo largo de las paredes alveolares. Los tumores mucinosos contienen células cilíndricas con abundante citoplasma apical lleno de moco, algunas veces con apariencia de células en cáliz. Particularmente en el caso de los tumores mucinosos, debe excluirse la posibilidad de metástasis de otros sitios.

### Adenocarcinomas invasivos

El AIS y el AMI representan solamente el 5% de los adenocarcinomas. La mayoría de los adenocarcinomas pulmonares son más invasivos. Suelen ser muy heterogéneos y consisten en una mezcla de patrones de crecimiento. Actualmente los tumores invasivos se clasifican de acuerdo con el patrón de crecimiento predominante. Dichos patrones son el lepídico, el acinar, el papilar, el sólido y el micropapilar. Rara vez, los tumores mostrarán un patrón de crecimiento único. En el caso de los tumores totalmente resecados, el subtipo histológico predominante tiene un valor pronóstico. Los AIS y los AMI tienen una supervivencia a 5 años libre de enfermedad del 100%. Entre los adenocarcinomas invasivos en etapa I, el adenocarcinoma predominantemente lepídico tiene una supervivencia a 5 años libre de enfermedad excelente (>90%), con una supervivencia intermedia en el caso de los tipos acinar y papilar (80-90%). La peor supervivencia libre de enfermedad es para los adenocarcinomas sólido y micropapilar (60-80%).

**PATOLOGÍA:** los adenocarcinomas pulmonares invasivos tienen el aspecto de masas irregulares de 2-5 cm de diámetro, pero pueden alcanzar un tamaño tan grande que sustituyen a todo el lóbulo. En el corte, los tumores tienen un aspecto blanco grisáceo y con frecuencia brillante, dependiendo de la cantidad de moco que contenga. Los adenocarcinomas centrales pueden originarse principalmente en la región endobronquial e invadir el cartílago bronquial.

La mayoría de los adenocarcinomas invasivos contienen mezclas heterogéneas de patrones lepídicos, acinares, papilares, micropapilares y sólidos. Los tumores con predominio lepídico son los adenocarcinomas pulmonares invasivos, en los que el crecimiento lepídico es el patrón predominante (fig. 18-84 A y B). El patrón acinar se distingue por glándulas regulares revestidas por células cúbicas o cilíndricas (fig. 18-85 A). Los adenocarcinomas con predominio acinar son la categoría más común de adenocarcinomas invasivos. Los adenocarcinomas papilares muestran una capa de células única dentro de un núcleo de tejido conjuntivo fibrovascular (fig. 18-85 B).

Los carcinomas micropapilares muestran pequeños penachos papilares de células tumorales sin un núcleo fibrovascular. Las células parecen flotar en los espacios alveolares, en las glándulas o en los espacios del estroma fibroso (fig. 18-85 C). Los adenocarcinomas sólidos con formación mucosa son tumores pobremente



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 739 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



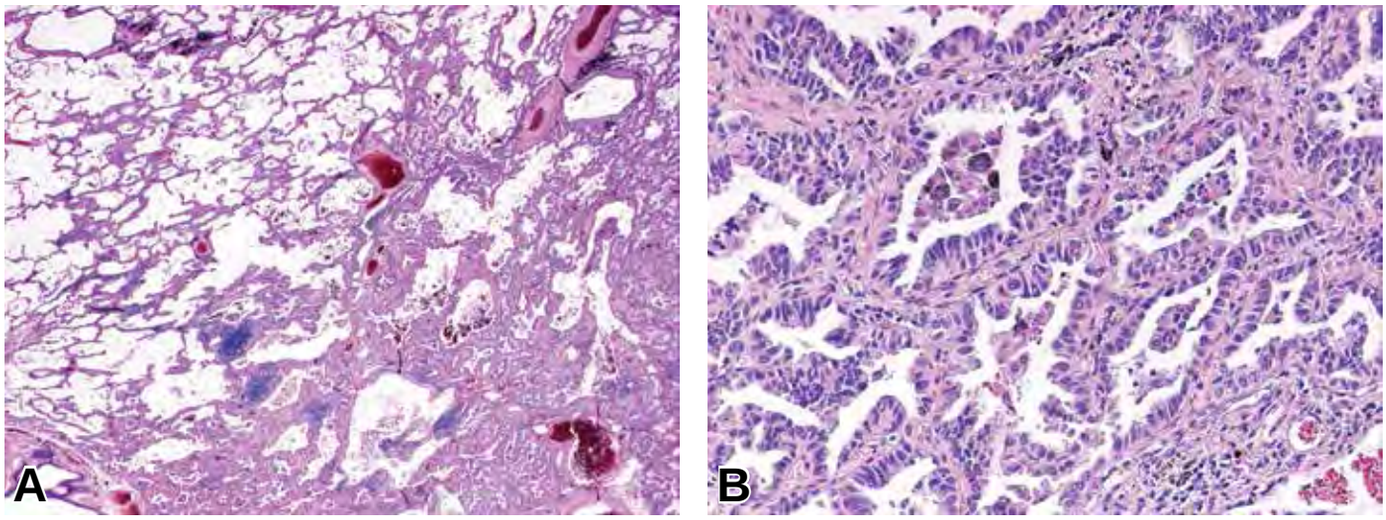



**FIGURA 18-84. Adenocarcinoma con un *patrón* predominantemente lepídico. A.** El tumor muestra un crecimiento de predominio lepídico y un área de adenocarcinoma acinar invasivo. **B.** El patrón lepídico consiste en una proliferación de neumocitos tipo II y células de Clara a lo largo de la superficie de las paredes alveolares.

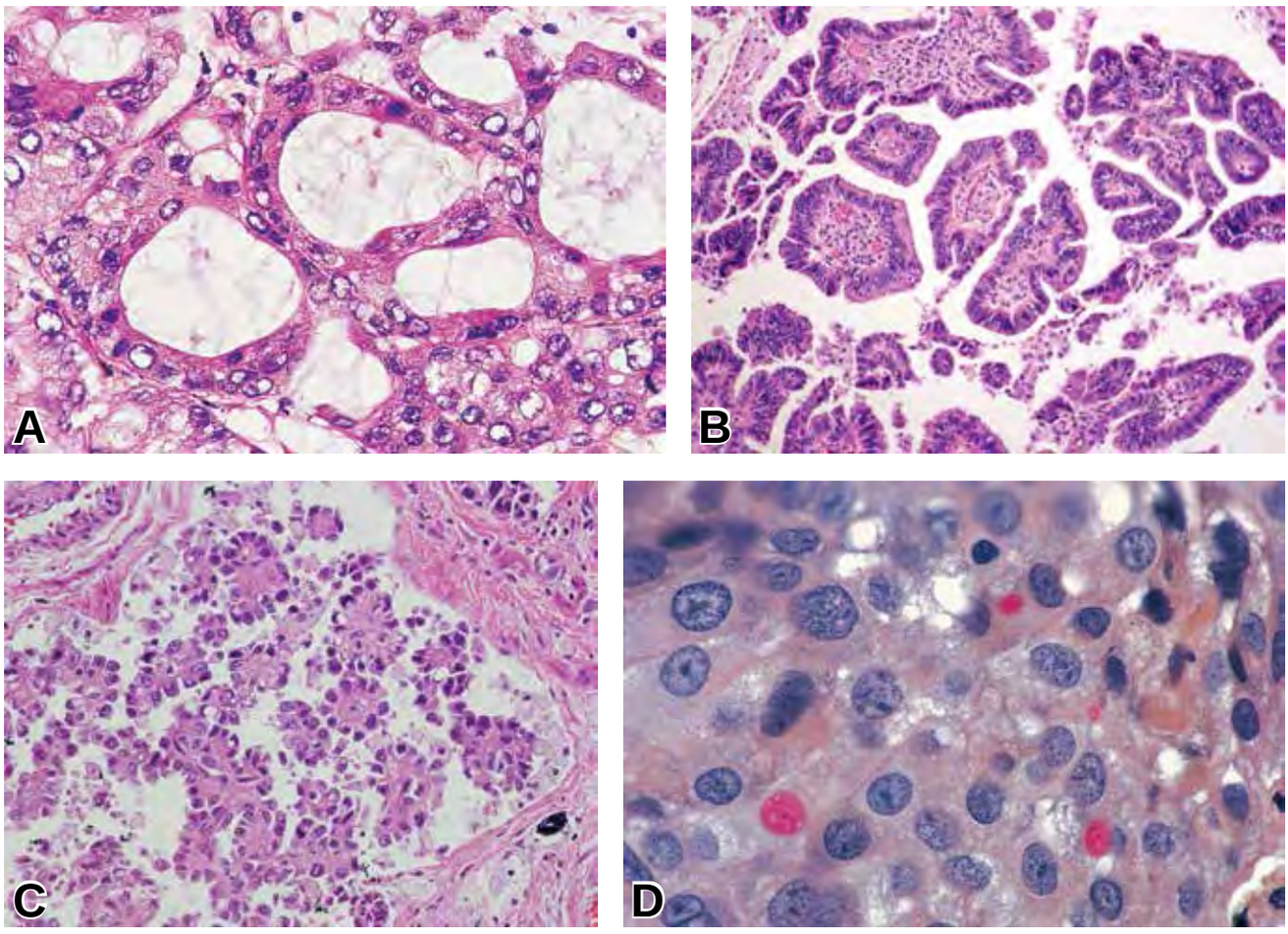



**FIGURA 18-85. Adenocarcinoma pulmonar invasivo. A. Adenocarcinoma acinar** compuesto de glándulas malignas redondas a ovaladas. **B.** El **adenocarcinoma papilar** consta de células tumorales malignas cuboides a cilíndricas que crecen la superficie de los núcleos fibrovasculares. **C.** El **adenocarcinoma micropapilar** consta de pequeños acúmulos papilares de células glandulares que crecen dentro de este espacio de aire, la mayoría de las cuales no muestran núcleos fibrovasculares. **D.** El **adenocarcinoma sólido** con formación de mucina consiste en hojas sólidas de células tumorales con varias gotas rojas de mucina intracitoplásmica que se tiñen positivamente con tinción de mucicarmina.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 740 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



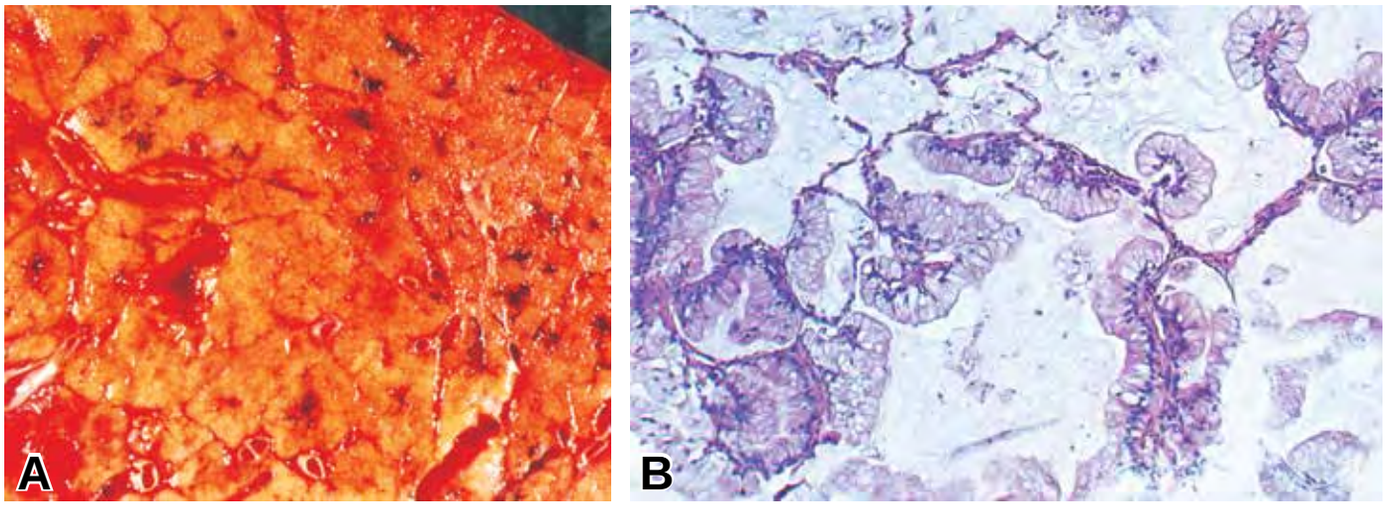



**FIGURA 18-86. Adenocarcinoma mucinoso invasivo. A.** La superficie de corte del pulmón es sólida, brillante y mucoide, apariencia que evidencia el tumor infiltrante difuso. **B.** El carcinoma bronquioalveolar mucinoso está formado por células cilíndricas altas llenas de mucina citoplásmica apical que crece a lo largo de las paredes alveolares existentes.

diferenciados. Son diferentes de los carcinomas de células no pequeñas porque poseen mucina que puede detectarse con las tinciones de mucicarmina o ácido peryódico de Schiff (con digestión de diastasa) (fig. 18-85 D). Los adenocarcinomas mucinosos invasivos muestran superficies de corte mucoides y sólidas (fig. 18-86 A) y tienen células cilíndricas altas con mucina citoplasmática apical (fig. 18-86 B).

### Carcinoma no microcítico

El carcinoma no microcítico es un diagnóstico por exclusión: un tumor escasamente diferenciado que no muestra diferenciación escamosa o glandular y que no es un carcinoma microcítico (fig. 18-87). Este tipo de tumor representa el 30% de los tumores pulmonares invasivos en EE.UU. (tabla 18-6). Las células son grandes y muestran abundante citoplasma. Con frecuencia el núcleo presenta un nucléolo prominente y cromatina vesicular.

Algunos carcinomas no microcíticos denominados **carcinomas neuroendocrinos no microcíticos** se desarrollan de manera similar a los tumores carcinoides, descritos más adelante (crecimiento organoide, crecimiento trabecular, células en empalizada periféricas, formación de rosetas) y presentan muestras inmunohistoquímicas o ultraestructurales de diferenciación neuroendocrina. La velocidad de mitosis es mayor y la necrosis frecuente. Estos tumores agresivos tienen una supervivencia a 5 años similar al carcinoma microcítico.

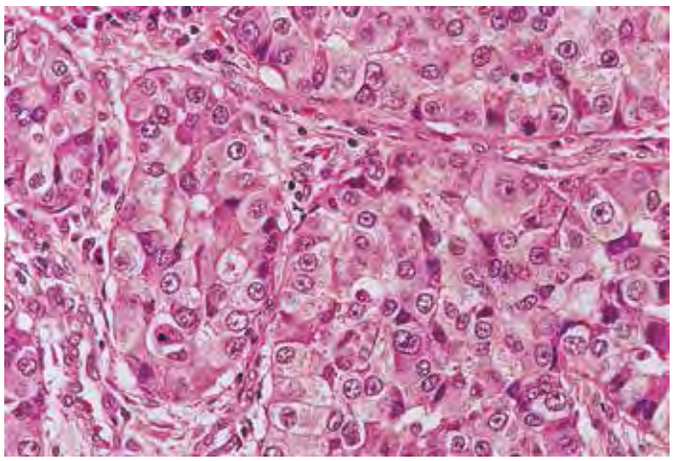


**FIGURA 18-87. Cáncer no microcítico de pulmón.** Este tumor escasamente diferenciado crece en capas. Las células tumorales son grandes y tienen abundante citoplasma y nucléolo prominente.

### Carcinoma microcítico

El carcinoma microcítico (anteriormente conocido como carcinoma de «células de avena») es un tumor epitelial altamente maligno del pulmón con características neuroendocrinas. Constituye el 20% de todos los cánceres de pulmón en EE.UU. (tabla 18-6) y tiene una fuerte correlación con el tabaquismo. Estos tumores se desarrollan y producen metástasis con rapidez y en el 70% de los casos se diagnostica por vez primera en fase avanzada. Los carcinomas microcíticos son con frecuencia responsables de síndromes paraneoplásicos, incluyendo **diabetes insípida, síndrome de ACTH ectópica (ACTH, corticotropina)** y **síndrome de Eaton-Lambert.**

**PATOLOGÍA:** los carcinomas microcíticos suelen ser masas perihiliares que con frecuencia se extienden con metástasis a los nódulos linfáticos. En el corte tienen una consistencia blanda y color blanquecino, por lo general acompañado de importante hemorragia y necrosis. Es característico que el tumor se disemine a lo largo de los bronquios en la submucosa y con un patrón en circunferencia.

En el análisis histológico, los carcinomas microcíticos están formados por capas de células pequeñas, redondas, ovaladas o en forma de huso con escaso citoplasma. El núcleo es característico, con cromatina nuclear en gránulos finos en ausencia o un nucléolo pálido (fig. 18-88). La mayoría de estos tumores expresan marcadores neuroendocrinos tales como CD56, cromogranina o sinaptofisina. La velocidad de mitosis es muy elevada, alcanzando de 60 a 70 mitosis por cada 2 $mm^2$ de superficie de tumor (con amplificación del campo 10 veces). La necrosis es frecuente y extensa. Aunque no hay una medición absoluta del tamaño de estas células tumorales, una regla útil es tomar como referencia del tamaño del carcinoma microcítico la relación con el diámetro de tres linfocitos pequeños en reposo. Rara vez, el carcinoma microcítico puede ser combinado con un «carcinoma no microcítico de pulmón». En estos casos, el comportamiento y evolución clínicos son reflejo del componente de células pequeñas, por lo que se clasifican como carcinoma microcítico combinado



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 741 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



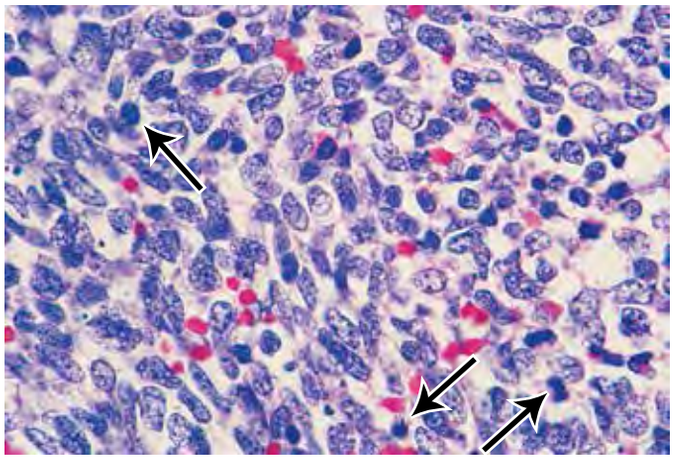


**FIGURA 18-88. Carcinoma microcítico de pulmón.** Este tumor está constituido por pequeñas células ovales o en forma de huso con escaso citoplasma, cromatina nuclear en gránulos finos y escasas mitosis.

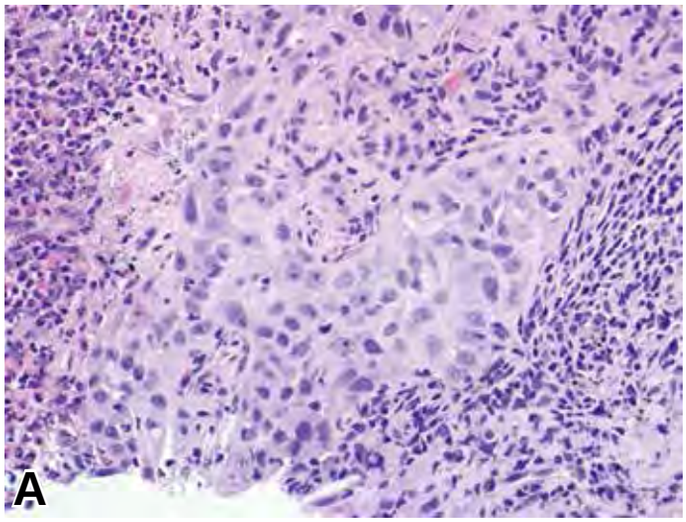
con mención del tipo histológico de célula no pequeña incluido (es decir, carcinoma microcítico combinado y adenocarcinoma). A diferencia de otros cánceres pulmonares, los tumores microcíticos, cuando menos al principio, son muy sensibles a la quimioterapia, que es la piedra angular del tratamiento de este tipo de tumor.

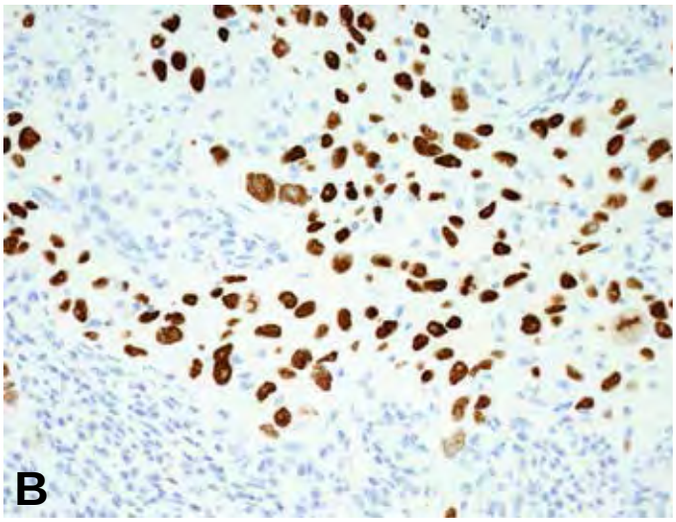
## Carcinomas pulmonares con histología combinada

Los carcinomas pulmonares pueden contener una combinación de subtipos histológicos dentro de un solo tumor: los carcinomas microcíticos pueden tener lugar en combinación con componentes de carcinomas no microcíticos (conocido como «carcinoma microcítico combinado») o diversos subtipos no microcíticos también pueden presentarse en el mismo tumor; el ejemplo principal son los adenocarcinomas escamosos. Los carcinomas microcíticos combinados se tratan como carcinomas microcíticos.

Los tumores sarcomatoides son menos del 1% de todos los cánceres de pulmón. La mayoría son carcinomas pleomórficos con al menos un 10% de carcinoma de células gigantes o fusiformes además de otros patrones de carcinoma no microcítico tales como adenocarcinoma o carcinoma epidermoide. Si hay un componente sarcomatoso verdadero como osteosarcoma, condrosarcoma o rabdomiosarcoma, estos tumores se clasifican como carcinosarcomas. Su pronóstico es malo, con una supervivencia media de 9-12 meses.

***DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PULMONAR EN BIOPSIAS PEQUEÑAS Y MUESTRAS CITOLÓGICAS:*** el diagnóstico del carcinoma microcítico es confiable cuando se realiza en una biopsia pequeña y en muestras citológicas. Sin embargo, en el 20-40% de los carcinomas no microcíticos avanzados cuyo diagnóstico se basó en biopsias pequeñas o citología, puede ser difícil reclasificar a los tumores como adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas porque carecen de patrones claros de diferenciación.



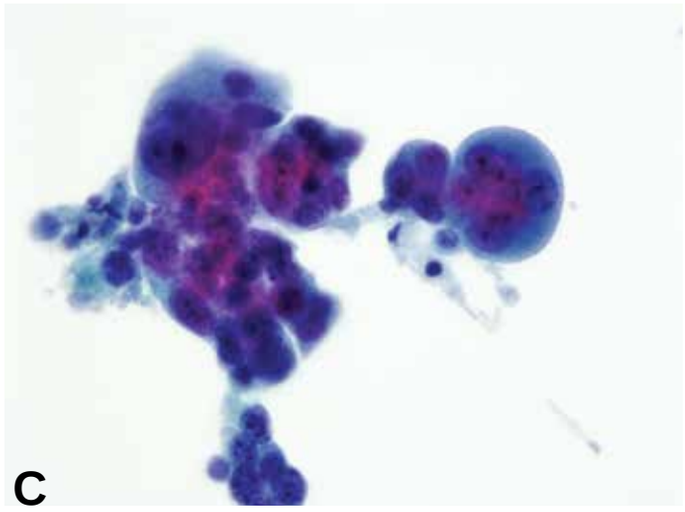




**FIGURA 18-89. Carcinoma no microcítico, a favor del adenocarcinoma. A.** Este tumor muestra características de carcinoma no microcítico con tamaño de célula grande, abundante citoplasma y nucléolos prominentes. **B.** El núcleo de las células tumorales se tiñe fuertemente con el marcador inmunohistoquímico factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), que no sólo es un marcador de diferenciación del adenocarcinoma, sino también de origen pulmonar. La tinción para p40 fue negativa (no se muestra). **C.** La tinción de Papanicolaou del aspirado de aguja fina muestra cúmulos de células malignas con estructuras glandulares y grandes núcleos hipercromáticos con algunos nucléolos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 742 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



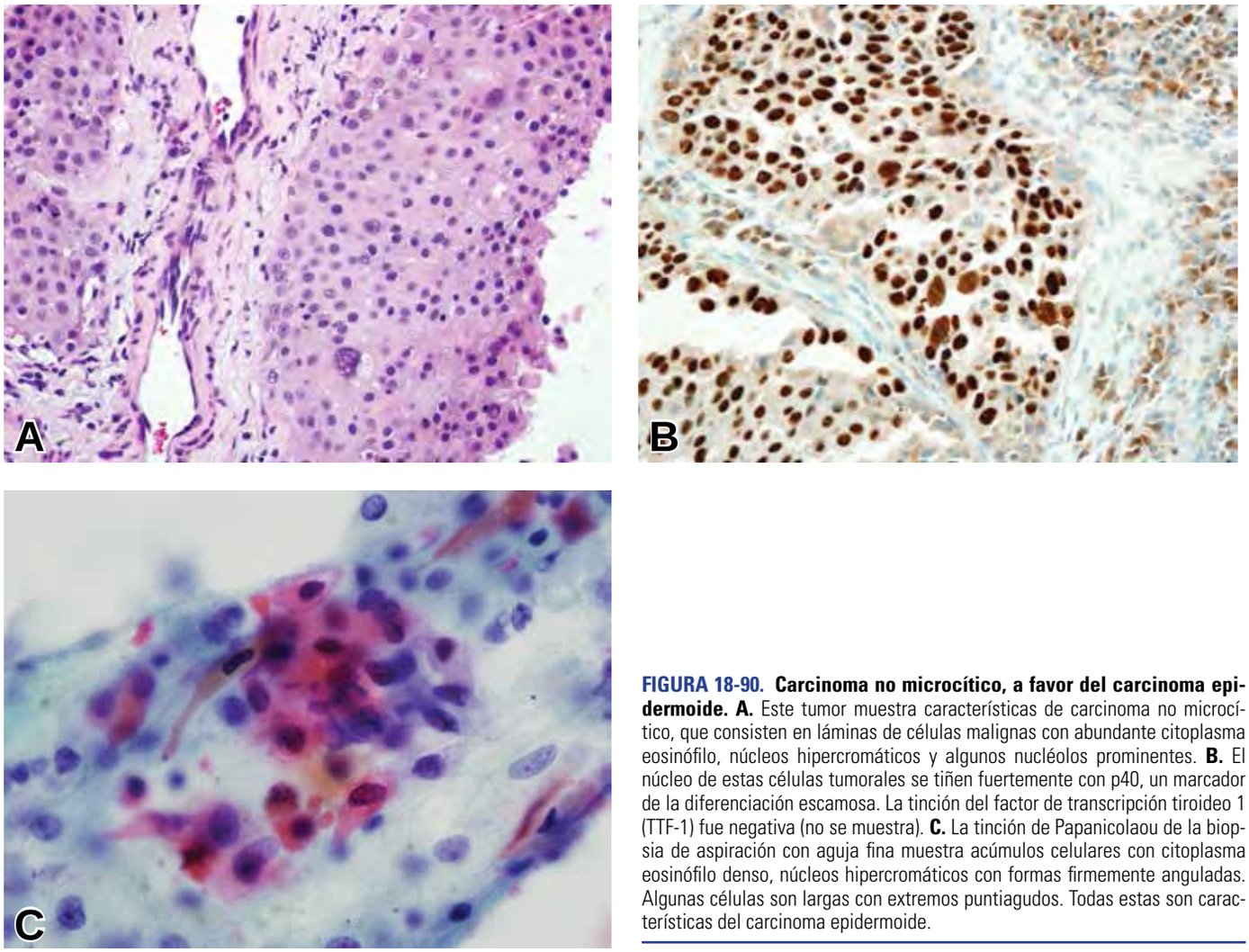



**FIGURA 18-90. Carcinoma no microcítico, a favor del carcinoma epidermoide. A.** Este tumor muestra características de carcinoma no microcítico, que consisten en láminas de células malignas con abundante citoplasma eosinófilo, núcleos hipercromáticos y algunos nucléolos prominentes. **B.** El núcleo de estas células tumorales se tiñen fuertemente con p40, un marcador de la diferenciación escamosa. La tinción del factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) fue negativa (no se muestra). **C.** La tinción de Papanicolaou de la biopsia de aspiración con aguja fina muestra acúmulos celulares con citoplasma eosinófilo denso, núcleos hipercromáticos con formas firmemente anguladas. Algunas células son largas con extremos puntiagudos. Todas estas son características del carcinoma epidermoide.

Para dichos casos, se utiliza el término «carcinoma no microcítico» sin otra especificación (CNM-SOE). Como se mencionó anteriormente, debido a que la quimioterapia dirigida para los pacientes con cáncer pulmonar avanzado depende de la clasificación histológica precisa y de la documentación de la mutación *EGFR* y el reordenamiento de *ALK*, el patrón inicial del CNM-SOE en las biopsias pequeñas y las muestras citológicas requiere de un análisis inmunohistoquímico utilizando un marcador exclusivo del adenocarcinoma, como el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y un marcador exclusivo escamoso como p40, para clasificar aún más estos tumores. También puede ser útil la tinción inmunohistoquímica de mucina. La terminología recomendada y los criterios de estos tumores se resumen a continuación:

- **Carcinoma no microcítico, a favor del adenocarcinoma:** un CNM-SOE que a la microscopía de luz es positivo para los marcadores de adenocarcinoma (TTF-1 o mucina) y negativo para marcadores escamosos (fig. 18-89).
- **Carcinoma no microcítico, a favor del carcinoma epidermoide:** un CNM-SOE que a la microscopía de luz es positivo para los marcadores escamosos (p40 o p63) pero negativo para marcadores del adenocarcinoma (fig. 18-90).
- **Carcinoma no microcítico, sin otra especificación:** un CNM-SOE que a la microscopía de luz es negativo a los marcadores de adenocarcinoma y escamosos o cuyo patrón de tinción no está claro (fig. 18-91).

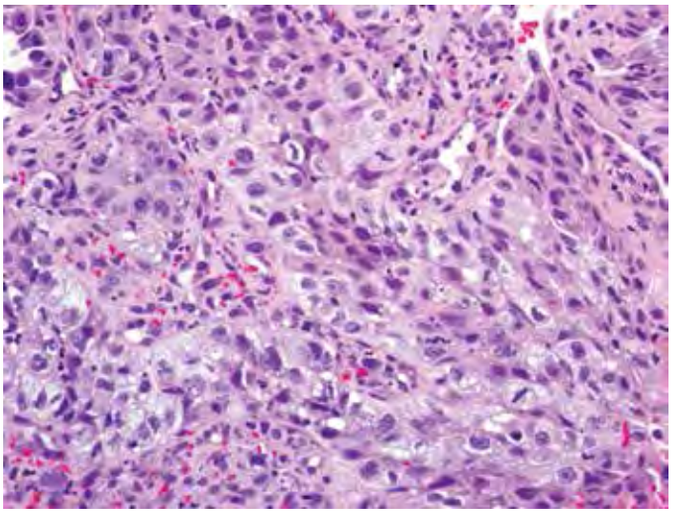


**FIGURA 18-91. Carcinoma no microcítico, sin otra especificación.** Este tumor consta de láminas de células malignas grandes con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos hipercromáticos y vesiculares, muchos de los cuales muestran nucléolos prominentes.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 743 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



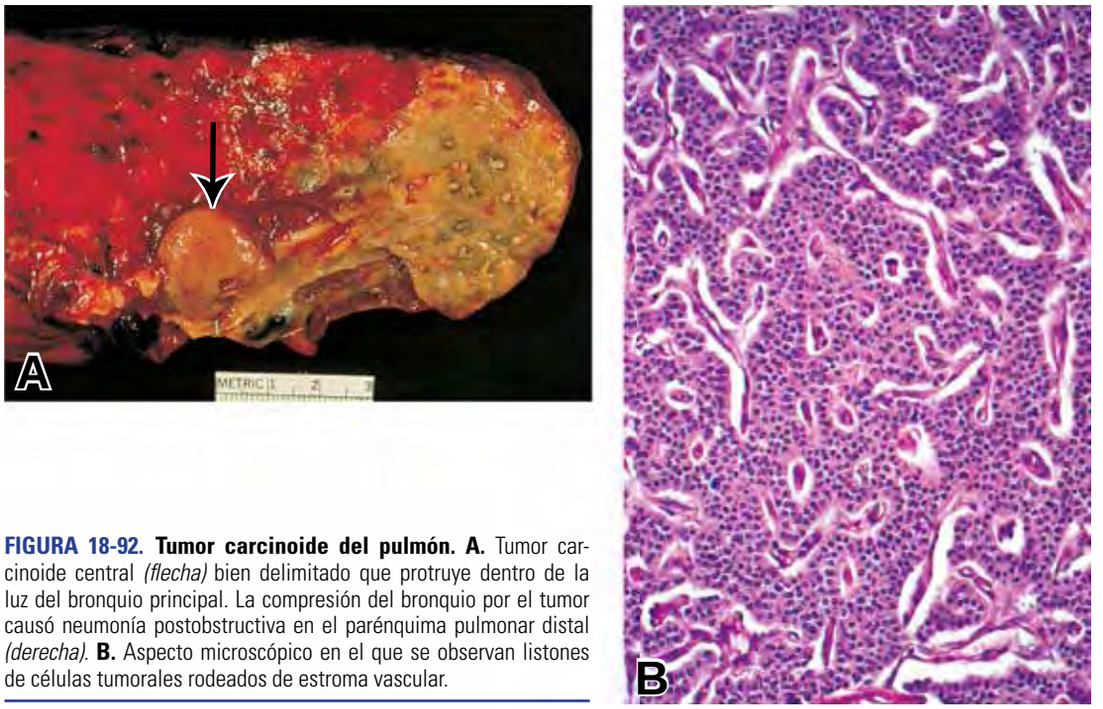



**FIGURA 18-92. Tumor carcinoide del pulmón. A.** Tumor carcinoide central *(flecha)* bien delimitado que protruye dentro de la luz del bronquio principal. La compresión del bronquio por el tumor causó neumonía postobstructiva en el parénquima pulmonar distal *(derecha).* **B.** Aspecto microscópico en el que se observan listones de células tumorales rodeados de estroma vascular.

Este abordaje puede reducir el porcentaje de CNM-SOE del 20-40% a menos del 5%, que permite que muchos pacientes tengan un diagnóstico histológico claro que define su elegibilidad para la prueba molecular de la mutación *EGFR* y el reordenamiento de *ALK*. Enfatiza la necesidad de minimizar el uso de tinciones especiales para clasificar aún más el tumor en especímenes pequeños y preserva el tejido para la prueba molecular. Todos los tumores clasificados como adenocarcinoma, carcinoma no microcítico y CNM-SOE deben ser evaluados para descartar la mutación *EGFR* y el reordenamiento de *ALK*. Los tratamientos se administran de acuerdo con ello. Si el tumor es negativo para ambos, o si se desconoce si posee la mutación, los pacientes son aptos para recibir tratamientos con pemetrexed o bevacizumab.

No existen tratamientos moleculares dirigidos basados en la evidencia para los carcinomas epidermoides. Por lo tanto, en la actualidad no se recomienda la evaluación molecular de este tipo de cánceres.

## Tumores carcinoides (o carcinoma neuroendocrino bien diferenciado)

Hay dos tipos de tumores carcinoides del pulmón (**carcinoide típico** y **carcinoide atípico**), que se considera que se originan a partir de células neuroendocrinas residentes en el epitelio bronquial normal. Los tumores carcinoides constituyen del 2-32% de todos los cánceres primarios de pulmón en EE.UU. (tabla 18-6), no tienen predilección por sexo y tampoco relación con el tabaquismo. Aunque se ha demostrado la presencia de neuropéptidos en las células tumorales, la mayor parte son silenciosos desde el punto de vista endocrino. Un pequeño grupo de casos está relacionado con endocrinopatías como el síndrome de Cushing con producción ectópica de ACTH por las células tumorales. El síndrome carcinoide (v. cap. 19) se presenta en el 1% de los casos, por lo general asociado a metástasis en el hígado. Las proliferaciones neuroendocrinas nodulares de menos de 0,5 cm se denominan tumorlets y pueden encontrarse en caso de fibrosis intersticial o trastornos de las vías respiratorias de pequeño calibre; generalmente representan un signo incidental sin importancia clínica.

**PATOLOGÍA:** un tercio de los tumores carcinoides son centrales, otro tercio son periféricos (subpleurales) y otra tercera parte se sitúan en la porción media del pulmón. Los tumores carcinoides centrales tienden a presentar un componente endobronquial importante, con masas polipoideas carnosas, lisas, que protruyen dentro de la luz bronquial (fig. 18-92 A). Los tumores tienen un tamaño medio de 3 cm de diámetro, pero varían de 0,5-10 cm.

Los tumores carcinoides se caracterizan en el análisis histológico por un patrón de crecimiento organoide y características citológicas uniformes: citoplasma granular fino eosinófilo y núcleos con cromatina granular fina (fig. 18-92 B). Pueden estar presentes algunos patrones neuroendocrinos, incluyendo el de crecimiento trabecular, en empalizada periférica y rosetas.

Los **tumores carcinoides atípicos** difieren del tumor carcinoide típico por *1)* mayor número de mitosis, con 2-10 mitosis por cada 2 $mm^2$, pero original del tumor; *2)* necrosis tumoral (fig. 18-93); *3)* zonas de mayor celularidad y desorganización de

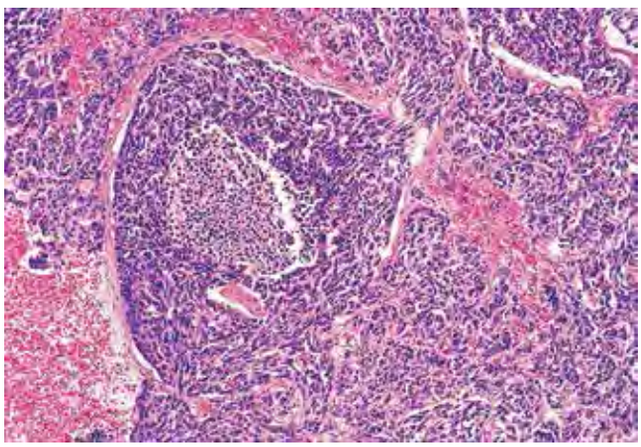


**FIGURA 18-93. Tumor carcinoide pulmonar atípico.** Un tumor celular muestra necrosis central y una arquitectura caótica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 744 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



la arquitectura, y *4)* pleomorfismo nuclear, hipercromatismo y aumento de la proporción núcleo:citoplasma.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los tumores carcinoides se desarrollan lentamente, de manera que la mitad de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico. Tales tumores suelen ser descubiertos como una masa en la radiografía de tórax. Si el paciente tiene síntomas, las manifestaciones pulmonares más comunes son hemoptisis, neumonitis posobstructiva y disnea. Hay un ligero predominio en las mujeres y la edad media de diagnóstico es de 55 años, pero los tumores carcinoides pueden presentarse a cualquier edad. De hecho, los carcinoides bronquiales son el tumor pulmonar más habitual en la infancia. Los tumores carcinoides atípicos suelen ser más agresivos que los típicos. Las metástasis en los nódulos linfáticos regionales se presentan en el 15% de los pacientes con carcinoides típicos y en el 50% de aquellos con carcinoides atípicos. Los pacientes con carcinoides típicos tienen un excelente pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 90% después de la cirugía, en comparación con el 60% para los de carcinoides atípicos.

### Tumores pulmonares raros

***SEUDOTUMOR INFLAMATORIO/TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO:*** el seudotumor inflamatorio del pulmón es una lesión poco común que está constituida por cantidades variables de células inflamatorias, macrófagos espumosos y fibroblastos. La mayoría de estas masas se localizan dentro del pulmón, aunque la pleura también puede estar afectada. En el 5% de los casos, los tumores invaden estructuras fuera del pulmón tales como esófago, el mediastino, la pared torácica, el diafragma o el pericardio.

Los seudotumores inflamatorios abarcan un espectro de lesiones con un rango variable de signos descritos más adelante; conforme se adquiere mayor conocimiento, algunas de estas lesiones se clasifican mejor como otras enfermedades. Algunos de estos tumores, que han sido considerados como consecuencia de procesos inflamatorios no neoplásicos, se clasifican en la actualidad como tumores miofibroblásticos inflamatorios, una lesión originalmente descrita en tejidos blandos. Sin embargo, la identificación de mutaciones en el gen *ALK* indica que al menos algunos representan verdaderas neoplasias. Otras lesiones previamente clasificadas como «granuloma de células plasmáticas» son variantes del seudotumor inflamatorio que pueden desarrollar manifestaciones pulmonares de procesos inmunitarios como la enfermedad esclerosante sistémica relacionada con IgG4.

**PATOLOGÍA:** los tumores son solitarios, bien delimitados, con un tamaño medio de 4 cm. Prácticamente presentan todos los tipos de células inflamatorias, incluyendo linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células gigantes, mastocitos y eosinófilos. El seudotumor inflamatorio provoca consolidación del parénquima pulmonar y pérdida de su arquitectura. Los principales tipos histológicos son el fibrohistiocítico (fig. 18-94) y el granuloma de células plasmáticas, dependiendo del componente que predomine. En algunos casos, los macrófagos espumosos dan un patrón xantomatoso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes son menores de 40 años, aunque el seudotumor inflamatorio puede presentarse a cualquier edad y es uno de los tumores pulmonares más frecuentes en la niñez. La mitad de los pacientes son asintomáticos. Hasta en una tercera parte de los casos se puede identificar el antecedente de una infección pulmonar. La mayoría de los seudotumores inflamatorios se curan mediante extirpación quirúrgica, pero el 5% vuelven a presentarse en el tórax.

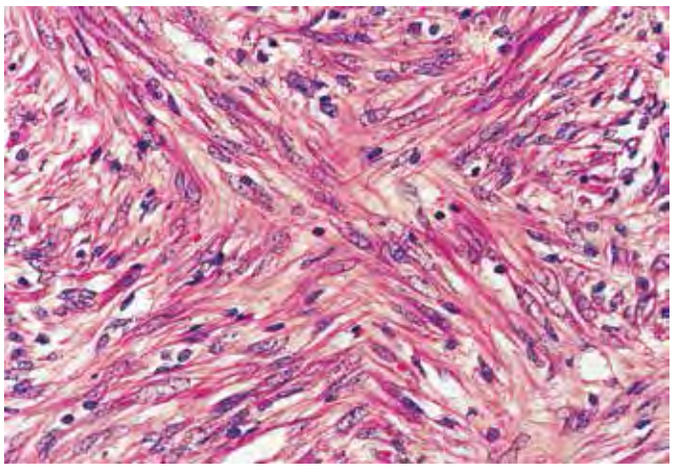


**FIGURA 18-94. Seudotumor inflamatorio.** Microfotografía en la que se observan células fusiformes entrelazadas y linfocitos y macrófagos dispersos.

***HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE PULMONAR:*** los hemangioendoteliomas epitelioides pulmonares son sarcomas vasculares de grado bajo a intermedio que se presentan rara vez. La mayoría de los pacientes son adultos jóvenes y el 80% son mujeres. La mitad de los pacientes son asintomáticos.

**PATOLOGÍA:** la mayoría de los pacientes son diagnosticados inicialmente con nódulos pulmonares múltiples. Al microscopio, el tumor está constituido por nódulos de forma ovalada con una zona central, hipocelular, esclerótica, y zonas periféricas celulares. El tumor se disemina en el interior de los espacios alveolares (fig. 18-95). Las células tumorales tienen abundante citoplasma, y con frecuencia, espacios vasculares intracitoplasmáticos que pueden contener eritrocitos. La matriz tumoral es abundante y eosinófila. Los tumores expresan diversos marcadores vasculares, como el factor VIII, CD34 o CD31. Los hemangioendoteliomas epitelioides con patrón histológico similar al que se observa en el pulmón pueden presentarse en el hígado, hueso y tejido blando. El hemangioendotelioma epitelioide pulmonar tiene una evolución clínica variable con una supervivencia media de 5 años.

***BLASTOMA PULMONAR:*** este tumor maligno se asemeja al pulmón embrionario, con un componente glandular que consiste

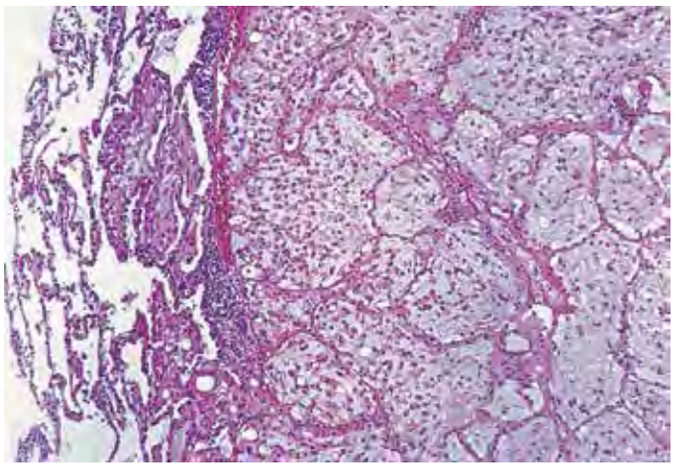


**FIGURA 18-95. Hemangioendotelioma epitelioide.** Nódulo tumoral diseminado hacia los espacios alveolares.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 745 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



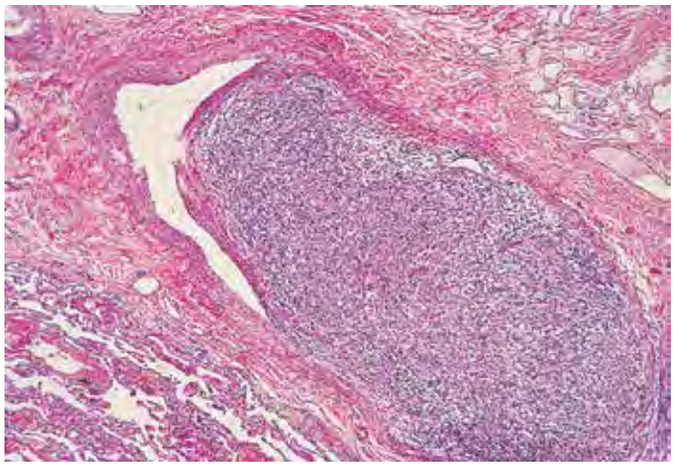


**FIGURA 18-96. Sarcoma de arteria pulmonar.** Masa polipoidea formada por células malignas fusiformes que se extiende dentro de la luz de la arteria pulmonar.

en células cilíndricas mal diferenciadas distribuidas en túbulos sin secreción de moco. El tumor contiene células fusiformes que simulan el mesodermo embrionario. Hay una superposición histológica entre el blastoma pulmonar y el carcinosarcoma, incluyendo elementos heterólogos, y las características clínicas son similares.

A pesar del aspecto embrionario, los blastomas pulmonares primarios se presentan sobre todo en adultos (rango medio de edad, de 35-43 años) y la mayoría son fumadores. El pronóstico de los pacientes con tumores bifásicos es malo y comparable al del carcinoma del pulmón. Los blastomas pulmonares a menudo se asocian con mutaciones de la β-catenina.

***CARCINOMA MUCOEPIDERMOIDE Y CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO:*** estas neoplasias se asemejan a las del mismo nombre en las glándulas salivales. Se derivan de las glándulas mucosas traqueobronquiales y están presentes en la tráquea y la porción proximal de los bronquios como una masa en la luz, con frecuencia asociada a síntomas obstructivos. El carcinoma adenoide quístico es difícil de extirpar y con frecuencia produce metástasis.

***SARCOMA DE LA ARTERIA PULMONAR:*** los sarcomas de la arteria pulmonar son tumores raros del tejido conjuntivo (fig. 18-96), que tienen un patrón histológico variable incluyendo fibrosarcoma, leiomiosarcoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma o sarcoma no clasificable. Estos tumores se diagnostican rara vez durante la vida y pueden ser descubiertos debido a hipertensión pulmonar. Con frecuencia se desarrollan dentro de la luz de arterias proximales, o extenderse a manera de gusanos hacia las ramas periféricas de la arteria pulmonar, ocasionando infartos periféricos.

## Linfomas pulmonares

Todos los linfomas, tanto Hodgkin como no Hodgkin, pueden afectar al pulmón (v. cap. 26). Casi todos los linfomas que afectan el pulmón son metastásicos. Los linfomas primarios del pulmón son raros, siendo el más común el **linfoma de linfocito B de la zona marginal extraganglionar.** Estos tumores se consideran originados en el tejido linfoideo asociado a la mucosa en el pulmón y en ocasiones se denominan linfomas MALT *(mucosa-associated lymphoid tissue)*. Son tumores de bajo grado, generalmente con un pronóstico favorable.

Los linfomas de linfocitos B gigantes difusos también pueden originarse como un linfoma primario pulmonar (v. cap. 26). La **granulomatosis linfomatoide,** un subtipo de linfoma de linfocitos B grandes difusos, se caracteriza por infiltrados linfoideos nodulares pulmonares y con frecuencia necrosis central y permeabilidad vascular (fig. 18-97). Afecta a personas de mediana edad y es más común en inmunodeprimidos. El pulmón es la principal localización, pero también puede afectar a riñones, piel y vías respiratorias superiores. El infiltrado linfoideo es angiocéntrico y angioinvasor, con linfocitos polimorfonucleares, de tamaño pequeño a mediano, principalmente linfocitos T, en combinación con un número variable de linfocitos B grandes atípicos. Estos últimos suelen expresar virus de Epstein-Barr, el cual se considera que determina su proliferación. La granulomatosis linfomatoide se divide en grados dependiendo del porcentaje de linfocitos B atípicos. Con anterioridad, sólo los de alto grado eran considerados un «verdadero» linfoma, mientras que los de bajo grado eran clasificados como lesiones menos agresivas; sin embargo, en la actualidad todos los grados se consideran subtipos de linfoma de linfocito B grande difuso para fines terapéuticos. A pesar de la remisión alcanzada con la quimioterapia, la mitad de todos los pacientes pueden desarrollar linfoma de células no pequeñas.

## Los tumores extrapulmonares con frecuencia producen metástasis en el pulmón

En una tercera parte de todos los cánceres mortales, las metástasis pulmonares son evidentes en la autopsia. De hecho, los tumores metastásicos son los tumores pulmonares más habituales. Cuando se observan grandes nódulos en las radiografías de pulmón, se denominan metástasis en «bola de cañón» (fig. 18-98). El aspecto histológico de la mayoría de las metástasis es semejante al del tumor principal. Rara vez, los tumores metastásicos semejan carcinoma bronquioloalveolar, en cuyo caso el lugar principal suele ser el páncreas o el estómago.

En el **carcinoma linfangítico** el tumor metastásico se disemina ampliamente a través de los canales linfáticos pulmonares hasta formar una capa de tumor alrededor del árbol broncovascular y las venas.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan tos y disnea así como un patrón reticulonodular difuso en la radiografía de tórax. Los lugares principales más comunes son la mama, el estómago, el páncreas y el colon.

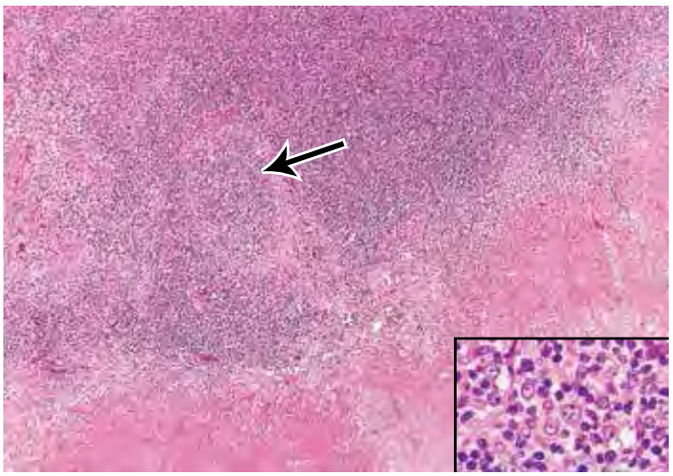


**FIGURA 18-97. Granulomatosis linfomatoide.** Extensa masa necrótica nodular compuesta por un infiltrado celular linfoideo que penetra en los vasos sanguíneos *(flecha)* en el borde de la lesión. *Recuadro:* el infiltrado linfoideo está constituido por una población polimórfica de células linfoides atípicas grandes y de tamaño mediano.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 746 11/10/16 14:23

booksmedicos.org

**FIGURA 18-98. Carcinoma metastásico de pulmón.** Corte de un pulmón en el que se observan numerosos nódulos de carcinoma metastásico que corresponden a las metástasis en «bola de cañón» observadas en la radiografía.

# La pleura

## NEUMOTÓRAX

***El neumotórax es la presencia de aire en la cavidad pleural.*** Puede ocurrir por perforación traumática de la pleura o de forma «espontánea». Entre las causas traumáticas se encuentran heridas penetrantes de la pared torácica (p. ej., herida por arma blanca o fractura de costillas). El neumotórax traumático es frecuentemente yatrógeno y se presenta después de aspiración de líquido de la pleura (toracocentesis), biopsias pleural o pulmonar, biopsia transbronquial y ventilación con presión positiva.

El **neumotórax espontáneo** se presenta de manera característica en adultos jóvenes. Por ejemplo, un hombre joven puede desarrollar dolor torácico agudo y dificultad para respirar mientras realiza ejercicio fuerte. En la radiografía de tórax se suele observar insuficiencia pulmonar en el lado donde presenta dolor y una zona de acumulación de aire en el espacio pleural. La causa es la rotura, por lo general, de una bola enfisematosa subpleural. En la mayoría de los casos, el neumotórax espontáneo se resuelve por sí mismo, pero algunos pacientes requieren intervención para extraer el aire.

El **neumotórax a tensión** consiste en la presencia de un neumotórax unilateral suficientemente grande como para desviar el mediastino hacia el lado opuesto comprimiendo el pulmón de ese lado. Esta situación puede poner en riesgo la vida y debe ser resuelta mediante un drenaje inmediato.

La **fístula broncopleural** es una complicación grave en la que hay una comunicación libre entre las vías respiratorias y la pleura. Por lo general, es yatrógena, causada por interrupción de la continuidad bronquial por biopsia o cirugía. También puede ser ocasionada por una infección grave con necrosis del tejido pulmonar, en cuyo caso el proceso es más importante que el aire.

## DERRAME PLEURAL

El derrame pleural es la acumulación excesiva de líquido en la cavidad pleural. En la cavidad pleural normal hay una pequeña cantidad de líquido que tiene como función lubricar el espacio entre los pulmones y la pared torácica. El líquido es secretado en el espacio pleural por la pleura parietal y absorbido por la pleura visceral. Estos derrames varían desde unos cuantos mililitros, detectables en la radiografía como una obliteración del ángulo costofrénico, hasta una acumulación masiva que desvía el mediastino y la tráquea hacia el lado contrario

***HIDROTÓRAX:*** el hidrotórax es un derrame que tiene el aspecto de agua y que debe ser considerado como edema en otra región. Puede deberse a aumento de la presión hidrostática capilar, como ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca o en cualquier otra situación que produzca edema pulmonar o sistémico. El hidrotórax también se presenta en pacientes con baja presión osmótica en suero, así como en el síndrome nefrótico, cirrosis hepática o desnutrición grave. Otras causas importantes de hidrotórax son las enfermedades vasculares del colágeno (en particular lupus eritematoso y artritis reumatoide) y la exposición a asbestos.

***PIOTÓRAX:*** la presencia de un derrame de líquido turbio con presencia de leucocitos polimorfonucleares (piotórax) se debe a infecciones de la pleura. En algunas ocasiones es causado por una herida penetrante externa que introduce microorganismos piógenos en el espacio pleural, pero con mayor frecuencia es una complicación de la neumonía bacteriana que se extiende hasta la superficie pleural; el ejemplo clásico es la neumonía neumocócica. El piotórax es una complicación rara de procedimientos médicos en la cavidad pleural.

***EMPIEMA:*** esta enfermedad es una variante de piotórax en la que hay acumulación de pus espesa dentro de la cavidad pleural, por lo general con cavitamiento y fibrosis.

***HEMOTÓRAX:*** presencia de sangre en la cavidad pleural como resultado de traumatismo o rotura de un vaso (p. ej., aneurisma disecante de la aorta). El derrame pleural puede estar teñido de sangre en la tuberculosis, cánceres que afecten a la pleura e infartos pulmonares.

***QUILOTÓRAX:*** el quilotórax es la acumulación de un líquido de aspecto lechoso, rico en lípidos (quilo), en la cavidad pleural tras obstrucción linfática. Tiene un pronóstico malo, debido a que la obstrucción linfática indica enfermedad de los nódulos linfáticos en el mediastino posterior. El quilotórax es por tanto una complicación rara de tumores mediastínicos, como el linfoma. En países tropicales, puede ser resultado de la infestación por nematodos. También puede observarse en casos de linfangioleiomiomatosis pulmonar.

## PLEURITIS

La pleuritis o inflamación de la pleura puede ser resultado de la extensión de cualquier infección pulmonar hacia la pleura visceral, infecciones bacterianas dentro de la cavidad pleural, infecciones virales, enfermedades vasculares del colágeno o infartos pulmonares que afectan a la superficie pulmonar. El síntoma más destacado es un dolor torácico agudo, penetrante durante la inspiración. Con frecuencia se acompaña de derrame pleural.

## TUMORES PLEURALES

### Los tumores fibrosos localizados (solitarios) de la pleura suelen ser benignos

El **tumor fibroso solitario de la pleura** es una neoplasia localizada poco frecuente que se origina en la pleura. La mayoría de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 747 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



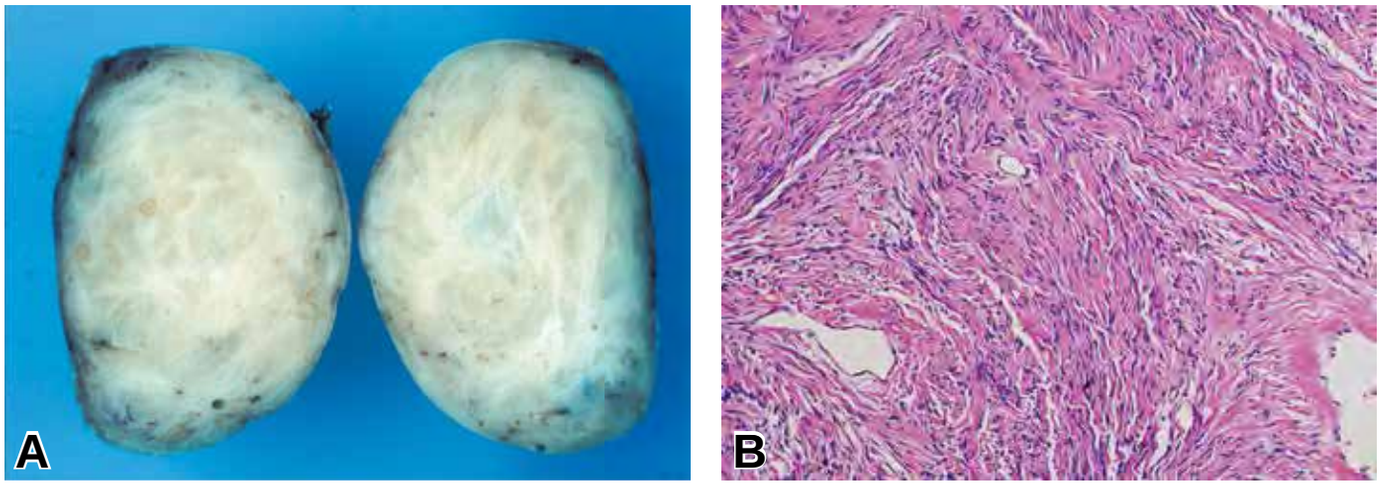



**FIGURA 18-99. Tumor fibroso pleural localizado (solitario). A.** El tumor se encuentra delimitado con un aspecto en la superficie de corte en espiral y color café. **B.** Las células tumorales tienen forma redonda u ovalada y fusiforme, con un estroma de colágeno denso eosinófilo o «viscoso» y vasos sanguíneos en forma de hendidura.

estos tumores son benignos, pero un pequeño porcentaje son malignos. Hasta el 80% se originan en la pleura visceral y el resto en la pleura parietal. Pueden aparecer tumores similares en cualquier superficie mesotelial, incluyendo el mediastino, el peritoneo, el pericardio, el hígado y la túnica vaginal. Pueden originarse a partir del tejido conjuntivo submesotelial, no del mesotelio, y no tienen relación con los asbestos.

**PATOLOGÍA:** los tumores suelen ser pedunculados. Más del 60% tienen más de 10 cm de diámetro y algunos alcanzan hasta 40 cm y un peso de hasta 3800 g. La superficie de corte es de color blanco grisáceo, con aspecto nodular, circular o lobulillado (fig. 18-99 A). En ocasiones hay presencia de quistes, en especial en la base cerca del lugar de unión de la pleura.

El aspecto histológico más habitual es el «patrón sin patrón», caracterizado por una mezcla desordenada y al azar de células parecidas a fibroblastos y tejido conjuntivo. Otras formas de distribución incluyen de tipo de hemangiopericitoma, estoriforme (aspecto de estrellas o espiral), en hueso de pescado, aspecto de leiomioma, o de tipo neurofibroma (fig. 18-99 B). Las células tumorales tienen forma de huso oval, con frecuencia con aspecto similar a fibroblastos. El colágeno está comprimido entre las células y una red laxa o puede formar una banda densa parecida a un cable. Las características histológicas sugieren malignidad, por ejemplo aumento de la celularidad, pleomorfismo, necrosis y más de cuatro mitosis por cada 10 campos de aumento. La mayoría de los tumores son positivos en pruebas inmunitarias para CD34 y *bcl*-2.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la edad media de diagnóstico de los pacientes con tumor fibroso localizado en la pleura es de 55 años (rango, de 9-86 años) sin predominio de un sexo a otro. Suelen presentar con mayor

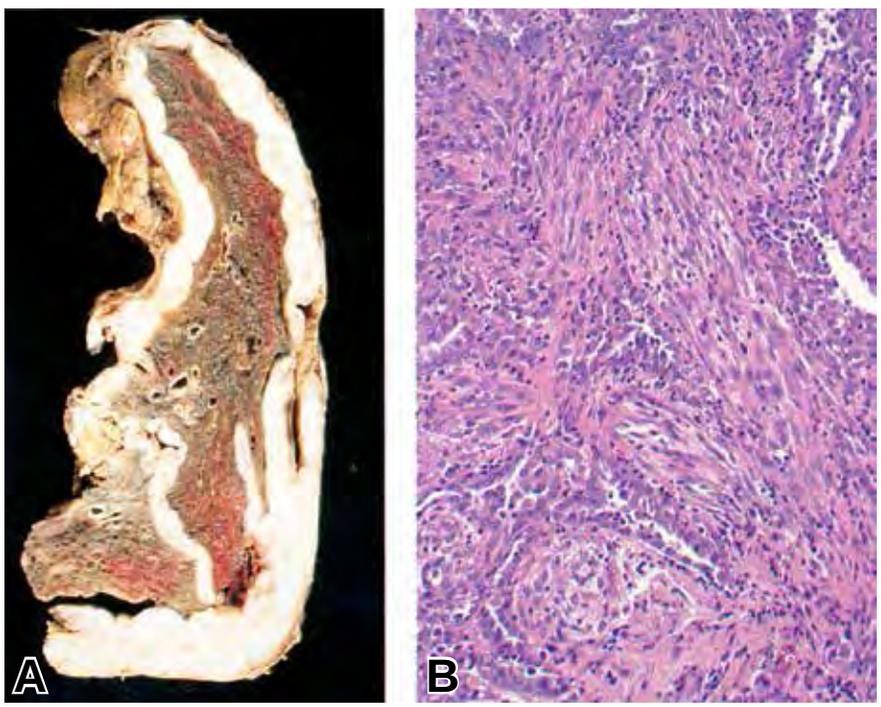



**FIGURA 18-100. Mesotelioma maligno pleural. A.** El pulmón se encuentra encapsulado por un denso tumor pleural que se extiende a lo largo de las fisuras interlobulares pero no afecta al parénquima pulmonar subyacente. **B.** Este mesotelioma está formado por un patrón bifásico de elementos epiteliales y sarcomatosos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 748 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



frecuencia dolor torácico, seguido de disnea, tos, hipoglucemia, pérdida de peso, hemoptisis, fiebre y sudación nocturna. Los pacientes con tumores fibrosos benignos de la pleura tienen un excelente pronóstico. La mitad de los tumores malignos en el estudio histológico se curan si se extirpan por completo.

### El mesotelioma maligno habitualmente se debe a la exposición a asbestos

El mesotelioma maligno es una neoplasia de células mesoteliales. Es más habitual en la pleura, pero también se presenta en el peritoneo, el pericardio y la túnica vaginal de los testículos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** cada año se presentan 2000 nuevos casos de mesotelioma maligno en EE.UU. En este país, Gran Bretaña y Sudáfrica, el 80 % de los casos manifestó exposición a asbesto. El mesotelioma suele desarrollarse después de un largo período de latencia, de promedio 30-40 años.

**PATOLOGÍA:** en la exploración macroscópica, los mesoteliomas pleurales frecuentemente encapsulan y comprimen el pulmón, extendiéndose dentro de las fisuras y el tabique interlobular, una distribución que suele ser referida como «corteza pleural» (fig. 18-100 A). La invasión del parénquima pulmonar generalmente está limitada a la periferia adyacente al tumor. Los nódulos linfáticos tienden a ser respetados. En el análisis microscópico, los mesoteliomas clásicos muestran patrones tanto epitelial como sarcomatoso (fig. 18-100 B). Las glándulas y túbulos que se asemejan al adenocarcinoma se encuentran combinados con capas de células fusiformes similares a las del fibrosarcoma. En algunos casos sólo uno u otro componente está presente: si es epitelial, el tumor puede ser difícil de distinguir del adenocarcinoma. Con menor frecuencia, sólo está presente el componente sarcomatoso.

Las pruebas de inmunohistoquímica son esenciales para diferenciar el mesotelioma del adenocarcinoma (v. cap. 5). Ambos son positivos para citoqueratina; sin embargo, los adenocarcinomas con frecuencia, pero no siempre, expresan antígeno carcinoembrionario, Leu-M1, B72.3 y BER-EP4, pero los mesoteliomas son negativos para estos marcadores. Por el contrario, los mesoteliomas se caracterizan por ser positivos para calretinina, WT-1 y D2-40 (podoplanina), para los que los adenocarcinomas por lo general son negativos. Otros criterios que sustentan el diagnóstico de mesotelioma incluyen ausencia de mucina, presencia de ácido hialurónico (resultado positivo con tinción de azul alciano) y presencia de microvellosidades delgadas y largas en la microscopía electrónica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la edad media del paciente con mesotelioma es de 60 años. Los pacientes suelen detectarse primero por derrame pleural o una masa pleural, dolor torácico o síntomas inespecíficos, tales como pérdida de peso y malestar general. Los mesoteliomas pleurales tienden a diseminarse localmente dentro de la cavidad torácica, invadiendo y comprimiendo sus estructuras principales. Pueden presentarse metástasis al parénquima pulmonar y nódulos linfáticos mediastínicos, así como a áreas extratorácicas como el hígado, los huesos, el peritoneo y las glándulas suprarrenales. El tratamiento suele ser ineficaz y el pronóstico malo: algunos pacientes sobreviven hasta 18 meses después del diagnóstico.



booksmedicos.org

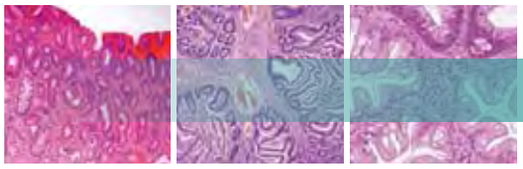
Rubin7e9788416654505-CH018.indd 749 11/10/16 14:23

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH018.indd 750 11/10/16 14:23

booksmedicos.org



19

# El aparato digestivo

Leana Guerin ■ Frank Mitros


**ESÓFAGO**

**Anatomía**

**Enfermedades congénitas**
Fístula traqueoesofágica
Quistes y duplicaciones
Anillos y membranas
Divertículos esofágicos

**Trastornos de la motilidad**
Acalasia
Esclerosis sistémica

**Hernia hiatal**

**Esofagitis**
Esofagitis por reflujo
Esófago de Barrett
Esofagitis eosinófila
Esofagitis linfocítica
Esofagitis infecciosa
Esofagitis química
Esofagitis por enfermedades sistémicas
Esofagitis yatrógena

**Varices esofágicas**

**Laceraciones y perforaciones**

**Neoplasias del esófago**
Tumores benignos
Carcinoma de células escamosas
Adenocarcinoma

**ESTÓMAGO**

**Anatomía**

**Enfermedades congénitas**

**Gastritis aguda**

**Gastritis aguda/ulceración gástrica aguda**

**Gastritis crónica**
*Helicobacter pylori*
Gastritis crónica con atrofia y metaplasia
Gastritis autoinmunitaria
Gastropatía reactiva (química)

**Úlcera péptica duodenal**

**Pliegues rugosos agrandados**

**Neoplasias benignas**
Pólipos glandulares fúndicos
Pólipos hiperplásicos
Adenomas
Síndrome de poliposis gástrica

**Neoplasias malignas**
Carcinoma gástrico
Linfomas
Tumores estromales gastrointestinales
Tumores neuroendocrinos (carcinoides)

**INTESTINO DELGADO**

**Anatomía**

**Enfermedades congénitas y neonatales**
Divertículo de Meckel
Enterocolitis necrosante
Intususcepción
Neumatosis cistoide intestinal

**Malabsorción**
Malabsorción en la fase intestinal
Estudios de laboratorio
Deficiencia de lactasa
Enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca)
Esprúe tropical
Enteritis autoinmunitaria
Enfermedad de Whipple
Giardiosis
Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado

**Obstrucción**

**Isquemia intestinal**

**Enfermedad de Crohn**

**Infecciones y toxinas**
Diarrea toxigénica
Diarrea invasiva
Intoxicación alimentaria
Rotavirus y virus Norwalk
Tuberculosis intestinal

**Neoplasias**
Neoplasias benignas
Neoplasias malignas

**AMPOLLA HEPATOPANCRÉATICA**

**Anatomía**

**Neoplasias**

**APÉNDICE**

**Apendicitis**

**Neoplasias del apéndice**
Tumores neuroendocrinos (carcinoides)
Tumores epiteliales

**INTESTINO GRUESO**

**Anatomía**

**Enfermedades congénitas**
Enfermedad de Hirschsprung (megacolon congénito)
Megacolon adquirido
Malformaciones anorrectales

**Infecciones del intestino grueso**
Colitis seudomembranosa
Enterocolitis necrosante neonatal
Infecciones gastrointestinales

**Enfermedad diverticular**
Diverticulosis
Diverticulitis

**Enfermedad inflamatoria intestinal**
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerativa
Colitis microscópica




booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 751 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



**Colitis colagenosa y colitis linfocítica**

**Enfermedades vasculares**
Colitis isquémica
Angiodisplasia (ectasia vascular)

**Enterocolitis por radiación**

**Síndrome de úlcera rectal solitaria**

**Pólipos de colon y recto**
Pólipos linfoides
Pólipos inflamatorios
Pólipos hamartomatosos
Pólipos hiperplásicos
Adenomas dentados sésiles
Adenomas dentados tradicionales
Síndrome de poliposis dentada
Pólipos adenomatosos
Poliposis adenomatosa familiar
Adenocarcinomas colorrectales

**Otros tumores del intestino grueso**
Tumores mesenquimatosos del colon
Tumores neuroendocrinos del colon
Linfoma del intestino grueso
Endometriosis

**ANO**

**Lesiones benignas del conducto anal**
Hemorroides
Condiloma acuminado

**Tumores malignos del conducto anal**
Carcinoma de células escamosas
Enfermedad de Paget

**PERITONEO**

**Peritonitis**
Peritonitis bacteriana
Peritonitis química

**Neoplasias peritoneales**
Quistes del omento y mesentéricos
Mesoteliomas
Carcinoma peritoneal primario
Carcinoma metastásico

# Esófago

## ANATOMÍA

El intestino y el aparato respiratorio tienen un origen embriológico común a partir del mismo primordio, estructura que se divide en dos conductos por separado, el esófago dorsal y la tráquea ventral. El esófago del adulto es un conducto de 23-25 cm por el que pasan los alimentos y líquidos hacia el estómago. Durante la endoscopia superior, el esófago se mide desde los dientes incisivos y tiene unos 38-43 cm (promedio de 40) de los dientes hasta la unión gastroesofágica. El esófago contiene músculo liso y estriado en su porción superior y sólo músculo liso en su parte inferior. El órgano está fijado en su parte superior con los músculos cricofaríngeo y constrictor inferior de la faringe, que en conjunto forman el esfínter esofágico superior. Va en dirección inferior a través de la porción posterior del mediastino detrás de la tráquea y el corazón, y sale del tórax a través del diafragma. La contracción tónica muscular en el extremo inferior constituye lo que se conoce como **esfínter esofágico inferior,** que no es un esfínter anatómico verdadero sino más bien funcional.

Al igual que sucede con el resto del aparato digestivo, el esófago está formado por las capas mucosa, submucosa, muscular propia y adventicia. La mucosa se encuentra recubierta por epitelio escamoso estratificado sin queratinización. La transición de la mucosa gástrica a la **unión gastroesofágica** se produce de forma súbita a nivel del diafragma. La submucosa esofágica contiene glándulas mucosas, un rico plexo linfático y fibras nerviosas. Los linfáticos del tercio superior del esófago drenan hacia los ganglios mediastínicos, los del tercio medio hacia los ganglios mediastínicos y aquellos del tercio inferior hacia los ganglios celíacos y gástricos. Estas características anatómicas son importantes para comprender la forma en que se extiende el cáncer esofágico.

El drenaje venoso del esófago es importante porque las venas pueden formar varices cuando hay hipertensión portal. Estas varices se presentan siempre en el tercio inferior del esófago, a medida que las venas del tercio superior drenan hacia la vena cava superior y las del tercio medio hacia el sistema ácigos. Sólo las venas del tercio inferior del esófago drenan hacia la vena porta a través de las venas gástricas.

## ENFERMEDADES CONGÉNITAS

### La fístula traqueoesofágica favorece la neumonía por aspiración

Las **atresias** y **estenosis** congénitas pueden presentarse en cualquier sitio del aparato digestivo. La atresia esofágica se presenta en aproximadamente 1 de cada 3500 nacimientos, mientras que la estenosis en 1 de cada 50000. La atresia puede presentarse aislada o, más a menudo, con una fístula traqueoesofágica asociada. Las estenosis suelen ser adquiridas, pero pueden ser también congénitas; se suelen presentar en el esófago distal y reflejan una arquitectura anómala en sus paredes.

**La atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica** es la anomalía congénita esofágica más habitual (fig. 19-1). La atresia esofágica sin fístula se presenta sólo en un 8% de los casos. La mitad de los pacientes tienen otras anomalías congénitas y en el 25% de los casos hay otras malformaciones gastrointestinales. Una quinta parte presenta también síndrome de VACTERL (defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueoesofágica, displasia renal y anomalías de las extremidades). La etiología de las atresias esofágicas y las fístulas se desconoce, pero se cree que contribuyen tanto factores genéticos como ambientales. Se puede sospechar el diagnóstico prenatal mediante ecografía, la cual muestra polihidramnios, una bolsa esofágica prominente y una burbuja gástrica pequeña o ausente con asas llenas de líquido intestinal. El polihidramnios se debe a que el líquido amniótico no puede llegar al estómago.

**PATOLOGÍA:** en un 85% de las fístulas traqueoesofágicas, la parte superior del esófago termina en una bolsa ciega y el extremo superior del segmento inferior tiene comunicación con la tráquea (fig. 19-1). ***En este tipo de atresia, el saco ciego superior es ocupado fácilmente por moco, que el lactante puede aspirar.*** Es posible la reconstrucción quirúrgica, pero es difícil.

La más habitual de las otras fístulas es la comunicación entre el esófago proximal y la tráquea; la bolsa esofágica inferior tiene comunicación con el estómago. ***Los lactantes en esta situación presentan aspiración justo después de nacer.*** En otra variante, la **fístula tipo H,** hay comunicación entre el esófago y la tráquea intactos. En algunos casos, las lesiones producen síntomas hasta la edad adulta, caracterizados por infecciones pulmonares de repetición.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 752 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



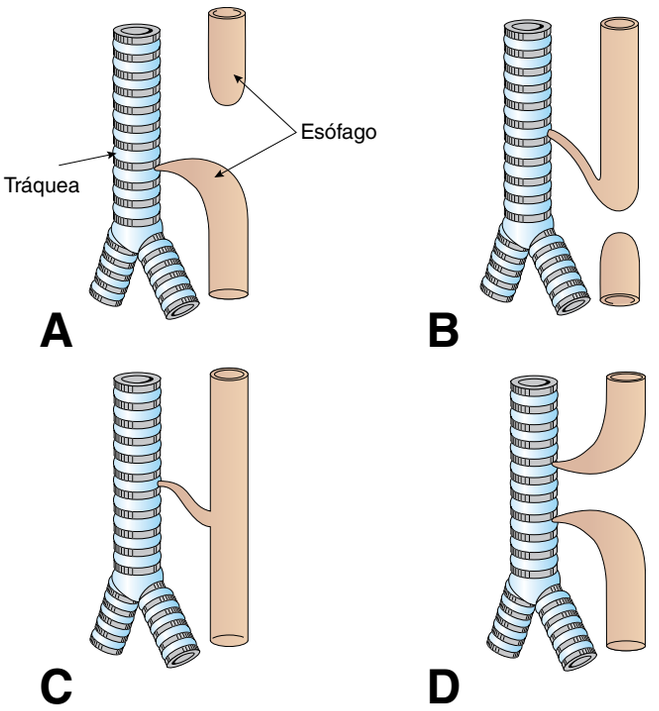



**FIGURA 19-1. Fístulas traqueoesofágicas congénitas. A.** El tipo más común (85 % de los casos) es una comunicación entre la tráquea y la porción inferior del esófago. El segmento superior del esófago termina en un saco ciego. **B.** En pocos casos, el esófago proximal tiene comunicación con la tráquea. **C.** Fístula tipo H sin atresia esofágica. **D.** Fístulas traqueales tanto en la bolsa esofágica proximal como en el esófago distal.

## Los quistes de duplicación replican la anatomía normal de la parte afectada del intestino

Las duplicaciones son remanentes quísticos o tubulares de un segmento de intestino, que pueden surgir en cualquier parte del intestino, pero que afectan con mayor frecuencia al intestino delgado (50 %), seguido del esófago (15 %). Las duplicaciones suelen ser continuas con el segmento de intestino del que se originan, aunque también hay sitios ectópicos. Pueden formar masas intraparietales expansivas que pueden obstruir el intestino afectado de forma parcial o completa.

## Los anillos y membranas producen disfagia

***MEMBRANAS ESOFÁGICAS:*** en ocasiones, hay presencia de una membrana delgada dentro de la luz del esófago. Las membranas suelen ser únicas y delgadas (2 mm) y pueden presentarse en cualquier parte del esófago. Tienen un centro de tejido fibrovascular cubierto por epitelio esofágico normal. Es más habitual en mujeres adultas maduras; las pacientes explican que tienen dificultad para la deglución (disfagia). Se tratan a menudo con éxito con dilatadores de goma de gran tamaño; en ocasiones, pueden extirparse mediante biopsia con pinzas durante la endoscopia.

***SÍNDROME DE PLUMER-VINSON (PATERSON-KELLY):*** esta enfermedad se caracteriza por *1)* presencia de membrana en la porción cervical del esófago, *2)* lesiones en la mucosa bucofaríngea, y *3)* anemia ferropénica. La manifestación clínica más habitual es la disfagia, relacionada en la mayoría de los casos con la aspiración de alimentos deglutidos. El 90 % de los casos son mujeres. ***Una posible complicación es el carcinoma bucofaríngeo y de la porción superior del esófago.***

***ANILLO DE SCHATZKI:*** es la presencia de estenosis en la porción inferior del esófago, por lo general en la unión gastroesofágica (fig. 19-2). La cara superior del anillo mucoso posee epitelio escamoso estratificado, mientras que la inferior, epitelio columnar. Aunque son visibles en el 14 % de los estudios con trago de bario, los anillos de Schatzki suelen ser asintomáticos. No obstante, los casos con importante estenosis por anillo de Schatzki llegan a presentar disfagia intermitente. A menudo, los cambios en la dieta y el estilo de vida mejoran los síntomas. Si estas intervenciones son ineficaces, la dilatación con catéteres también puede ser una opción.

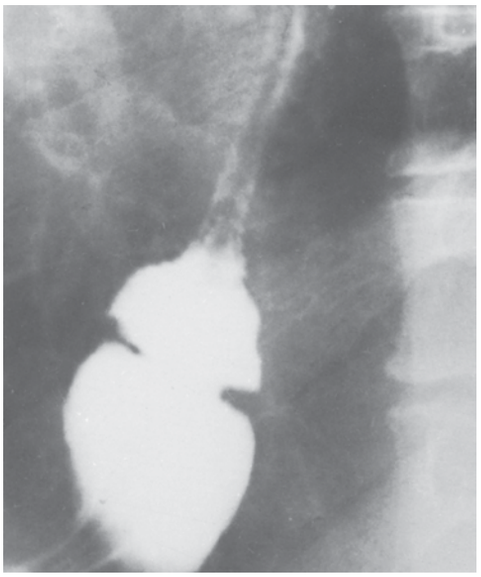


**FIGURA 19-2. Anillo mucoso de Schatzki.** Radiografía de contraste en la que se observa la estenosis esofágica inferior.

## Los divertículos esofágicos a menudo se deben a trastornos de la motilidad

Un **divertículo esofágico verdadero** es una evaginación de la pared que contiene todas las capas que forman el esófago. Si el saco carece de capa muscular, corresponde a un **falso divertículo** (o seudodivertículo). Los divertículos esofágicos se presentan en la región de la hipofaringe, encima del esfínter esofágico superior, y muy próximos al esfínter esofágico inferior.

***DIVERTÍCULO DE ZENKER:*** es una lesión rara que se presenta en la parte superior del esófago y es más habitual en hombres que en mujeres. La causa probable de este tipo de divertículo falso se relaciona con una alteración en la función de los músculos cricofaríngeos. Los pacientes más graves que acuden al médico suelen tener más de 60 años de edad, lo que indica que el divertículo de Zenker es una enfermedad adquirida.

Estos divertículos pueden crecer de forma significativa y acumular gran cantidad de alimento. El síntoma característico es la regurgitación de alimentos previamente ingeridos (en ocasiones incluso días antes), en ausencia de disfagia. Una complicación que puede ser grave es la neumonía recurrente por aspiración. Cuando son sintomáticas, estas lesiones se extirpan con cirugía o se tratan con endoscopia.

***DIVERTÍCULOS DEL ESÓFAGO MEDIAL (TRACCIÓN):*** los divertículos en la parte media del esófago suelen reflejar una alteración en la función motora esofágica, pero también pueden deberse a adherencias. En general presentan estomas amplios, y sus bolsas suelen ser mayores que sus orificios. En consecuencia, no retienen alimento o secreciones, por lo que no producen síntomas y rara vez producen complicaciones.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 753 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



***DIVERTÍCULOS EPIFRÉNICOS:*** estos divertículos se localizan en los 10 cm más distales del esófago, por lo general inmediatamente por encima del diafragma. Dos terceras partes de las personas con este divertículo verdadero tienen alteraciones motoras del esófago (p. ej., acalasia, espasmo difuso del esófago). Las anomalías del esfínter esofágico inferior también pueden causar divertículos epifrénicos. Cuando son sintomáticos, es adecuado realizar una cirugía para corregir la anomalía motora subyacente (p. ej., miotomía).

## TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD

La coordinación automática de los movimientos musculares durante la deglución se denomina **función motora** o **motilidad,** y permite el paso libre de los alimentos a través del esófago. La característica primordial de los trastornos de la motilidad esofágica es la dificultad para deglutir o **disfagia.** La disfagia es una sensación de alerta debida a que el bolo alimenticio no puede desplazarse hacia abajo, y por sí misma no es dolorosa. La presencia de dolor con la deglución se denomina **odinofagia.** Los trastornos de la motilidad pueden estar causados por:

- **Enfermedades sistémicas del músculo esquelético,** como miastenia grave, dermatomiositis, amiloidosis, hipertiroidismo y mixedema.
- **Enfermedades neurológicas** que afectan a la inervación de los músculos esqueléticos (p. ej., accidentes cerebrovasculares, esclerosis lateral amiotrófica).
- **Neuropatía periférica** relacionada con diabetes o alcoholismo.

### En la acalasia la función del esfínter esofágico inferior es anormal

La **acalasia,** antes llamada **cardioespasmo,** se caracteriza por la incapacidad del esfínter esofágico inferior para relajarse durante la deglución y la ausencia de peristalsis en el resto del esófago. Como resultado de estos defectos, tanto en el flujo de salida como en los mecanismos de propulsión del esófago, el alimento es retenido dentro de este órgano produciendo hipertrofia y dilatación (fig. 19-3).

***La acalasia es una enfermedad inflamatoria caracterizada por pérdida de las neuronas inhibidoras en el plexo mientérico esofágico. La inflamación crónica (principalmente por linfocitos T) en el plexo mientérico causa neuritis y ganglionitis, con eventual pérdida de las células ganglionares y fibrosis. Se desconoce la causa de la inflamación, pero se han propuesto mecanismos genéticos, virales y autoinmunitarios.*** También se han descrito cambios degenerativos en el núcleo motor dorsal del vago y los nervios vagos extraesofágicos. En Latinoamérica, la acalasia secundaria es una complicación frecuente de la **enfermedad de Chagas** (v. cap. 9), en la que las células ganglionares son destruidas por el protozoo *Trypanosoma cruzi.* La amiloidosis, sarcoidosis y tumores infiltrantes también pueden originar acalasia.

Entre los síntomas habituales de acalasia se encuentran disfagia (por sólidos y líquidos), en ocasiones odinofagia y regurgitación de material retenido en el esófago. En casos de larga evolución puede aparecer carcinoma escamoso. La radiografía puede mostrar una unión gastroesofágica en «pico de ave», aunque la manometría es la prueba diagnóstica estándar para confirmar la afección. El tratamiento puede consistir en dilatación endoscópica con balón, inyección de toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior, miotomía endoscópica o miotomía quirúrgica del esfínter esofágico inferior. Los pacientes pueden desarrollar reflujo gastroesofágico después del tratamiento.

**FIGURA 19-3. Esófago y parte superior del estómago de un paciente con acalasia avanzada.** El esófago está notablemente dilatado arriba de la unión gastroesofágica, en donde se localiza el esfínter esofágico inferior. La mucosa esofágica es redundante y posee epitelio escamoso hiperplásico.

### La esclerosis sistémica produce fibrosis de la pared esofágica

La esclerosis sistémica (escleroderma) produce fibrosis en muchos órganos y afecta al aparato digestivo en el 80% de los casos (v. cap. 11). Puede verse afectado cualquier segmento del intestino. El esófago es el que se afecta con mayor frecuencia y a menudo la función del músculo esofágico es completamente anómala. El esfínter esofágico inferior puede estar tan alterado que el esófago inferior y la porción superior del estómago dejan de ser entidades funcionales distintas para convertirse en una cavidad común. La peristalsis puede estar alterada en todo el esófago.

**PATOLOGÍA:** la fibrosis está presente en el músculo liso del esófago (en especial la capa interna de la muscular propia). También son evidentes cambios inflamatorios inespecíficos. Las pequeñas arterias y arteriolas muestran fibrosis de la íntima, la cual puede contribuir a fibrosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes presentan disfagia, regurgitación y pirosis secundaria a la esofagitis péptica, producida a su vez por el reflujo del contenido ácido del estómago. Pueden aparecer cambios por reflujo grave (v. a continuación).

## HERNIA HIATAL

***La hernia hiatal es la herniación del estómago a través de la abertura diafragmática ensanchada.*** Hay dos tipos principales de hernia hiatal (fig. 19-4).

***HERNIA HIATAL POR DESLIZAMIENTO:*** el ensanchamiento del hiato diafragmático y la laxitud del tejido conjuntivo que le rodea facilita que una porción de la mucosa gástrica se

booksmedicos.org

booksmedicos.org



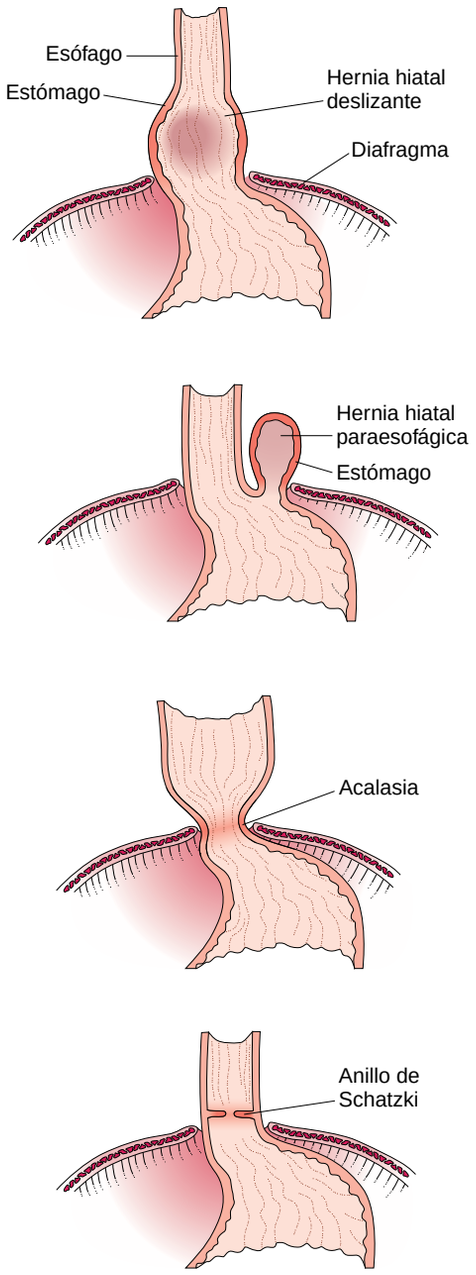



**FIGURA 19-4. Trastornos del hiato esofágico.**

desplace hacia arriba, por encima del nivel del diafragma. Esta situación, habitual y en general asintomática, representa el 85% de las hernias hiatales. El síntoma más habitual es el reflujo gastroesofágico, a pesar de que aún se desconoce si las hernias son la causa o el resultado del reflujo.

***HERNIA HIATAL PARAESOFÁGICA:*** en esta forma rara de hernia hiatal, una parte del fondo gástrico se hernia por un defecto en el tejido conjuntivo diafragmático que constituye el hiato esofágico y descansa detrás del esófago. La hernia aumenta de tamaño de forma progresiva y el hiato se ensancha en la misma proporción, lo cual puede comprimir el esófago y, en consecuencia, reducir el reflujo del contenido gástrico. En casos graves, la mayor parte del estómago se hernia hacia el tórax.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de hernia hiatal, en general pirosis y regurgitación, se atribuyen al reflujo del contenido gástrico dentro del esófago, debido sobre todo a la incompetencia del esfínter esofágico inferior. Clásicamente, los síntomas empeoran cuando el paciente se acuesta, pues ello facilita el reflujo ácido. En las hernias paraesofágicas se puede presentar disfagia, pesantez después de las comidas, falta de aire, deglución dolorosa y úlceras pépticas que en ocasiones pueden sangrar. Las hernias más grandes conllevan el riesgo de vólvulo gástrico o de dilatación gástrica intratorácica.

A menudo, las hernias por deslizamiento no requieren tratamiento quirúrgico y los síntomas se pueden controlar con tratamiento médico. La hernia paraesofágica de tamaño considerable debe ser corregida con cirugía, aun cuando no produzca síntomas.

## ESOFAGITIS

### La esofagitis por reflujo está causada por reflujo del contenido gástrico (enfermedad por reflujo gastroesofágico)

Esta es el tipo más habitual de esofagitis. Suele coexistir con hernia hiatal por deslizamiento, pero puede presentarse por insuficiencia del esfínter esofágico inferior sin lesión anatómica evidente.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la principal barrera para el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago es el esfínter esofágico inferior. El reflujo transitorio es normal, sobre todo después de la comida. La mucosa está parcialmente protegida de las secreciones alcalinas por las glándulas submucosas. La esofagitis aparece cuando estos episodios son más frecuentes y prolongados. Las sustancias que disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior (p. ej., alcohol, chocolate, alimentos grasos, tabaquismo) también causan reflujo, igual que algunos medicamentos depresores del sistema nervioso central (p. ej., morfina, diazepam), obesidad abdominal, embarazo, estrógenos y el uso de sonda nasogástrica. Aunque el ácido daña la mucosa esofágica, la combinación de ácido y pepsina es particularmente agresiva. Aún más, el jugo gástrico suele contener bilis proveniente del duodeno, que es dañina para la mucosa esofágica. El alcohol, las bebidas calientes y los alimentos muy condimentados también pueden dañar a la mucosa de forma directa.

**PATOLOGÍA:** el primer dato evidente a la inspección, ocasionado por el reflujo gastroesofágico, es la hiperemia. Las regiones afectadas son susceptibles a erosiones superficiales y úlceras de la mucosa, que con frecuencia se presentan como estrías lineales verticales. El daño leve del epitelio escamoso se manifiesta como edema celular (cambios hidrópicos; v. cap. 1). Con el daño crónico se desarrolla hiperplasia: el epitelio basal está engrosado y las papilas de la lámina propia se encuentran alargadas, acercándose a la superficie (fig. 19-5). Los vasos capilares de las papilas con frecuencia están dilatados. Los linfocitos, neutrófilos y eosinófilos infiltran el epitelio. En casos graves se desarrollan úlceras de la mucosa. Puede haber presencia de estenosis esofágica si la úlcera persiste y hay daño profundo de la lámina propia de la pared esofágica. En estos casos, la presencia de fibrosis reactiva contribuye a la estenosis de la luz esofágica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad por reflujo gastroesofágico puede presentarse a cualquier edad y puede ser no erosiva, erosiva o incluir



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 755 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



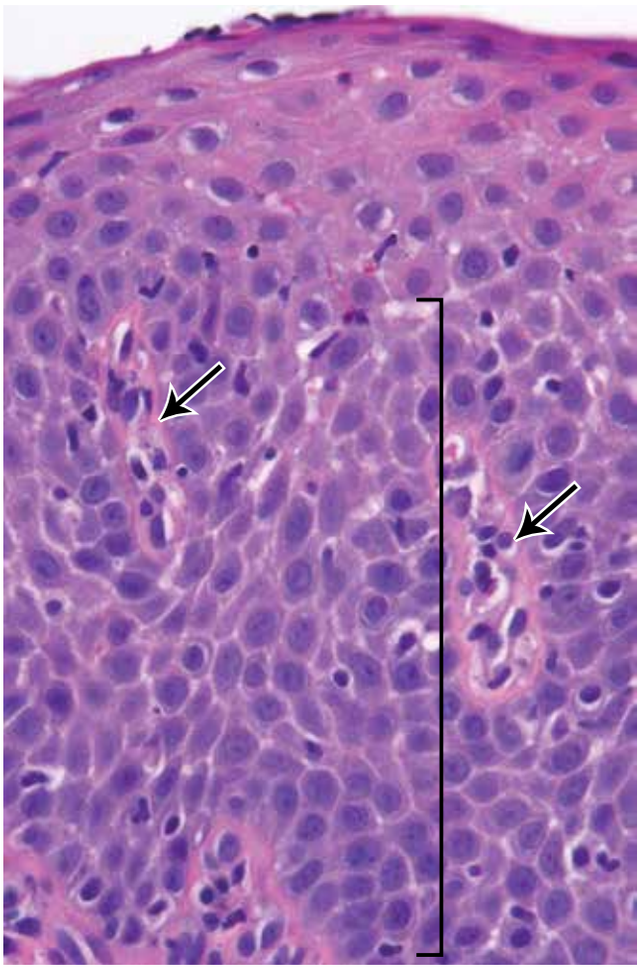


**FIGURA 19-5. Esofagitis por reflujo.** Biopsia de un paciente con pirosis de larga evolución. Obsérvese la hiperplasia basal *(corchete)* y de las papilas *(flechas)*, la hiperplasia escamosa y la inflamación.

el esófago de Barrett (v. a continuación). Los síntomas más habituales son pirosis y disfagia, que en general están controlados con medicamentos que disminuyen la acidez gástrica, en particular inhibidores de la bomba de protones. En algunos casos se puede presentar enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva, úlceras, hematemesis y estenosis.

## El esófago de Barrett es el reemplazo del epitelio escamoso esofágico por epitelio columnar (metaplasia intestinal)

***El esófago de Barrett es secundario a la enfermedad por reflujo gastroesofágico crónica.*** Por razones desconocidas, su incidencia ha ido en aumento en los últimos años, en especial en individuos caucásicos de sexo masculino. Este trastorno es más habitual en el tercio inferior del esófago, pero puede presentarse en la parte superior.

**PATOLOGÍA:** el epitelio metaplásico de Barrett puede afectar al menos en parte a la circunferencia de un segmento corto o recubrir prácticamente todo el esófago inferior (fig. 19-6 A). La característica fundamental del esófago de Barrett es la presencia de «epitelio especializado». En la endoscopia se observa de color rosa asalmonado característico, y es una mezcla de epitelio de tipo intestinal con células caliciformes bien formadas, intercaladas con células foveolares gástricas (fig. 19-6 B). En algunos casos se observa metaplasia intestinal completa con células de Paneth y células de absorción. Los cambios inflamatorios suelen estar sobrepuestos a estas alteraciones. La displasia se presenta en este tipo de epitelios en una minoría de casos (fig. 19-6 C). ***El riesgo de transformación del esófago de Barrett hacia adenocarcinoma tiene correlación con la duración de la enfermedad esofágica y el grado de displasia.*** La displasia del esófago de Barrett se clasifica en la actualidad como negativa, indefinida de bajo o alto grado. Las características citológicas y la arquitectura de la displasia de alto grado se sobreponen con las características del adenocarcinoma intramuscular, aunque este último se identifica de manera definitiva por la invasión a la lámina propia (fig. 19-6 D).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el diagnóstico de esófago de Barrett se establece por endoscopia con toma de biopsia, en general tras presentar síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, aunque muchos no los presentan; predomina en el sexo masculino (3:1). La prevalencia aumenta con la edad, casi todos los pacientes son diagnosticados después de los 60 años. El tabaquismo aumenta dos veces el riesgo de esófago de Barrett en comparación con los no fumadores. La obesidad y ser caucásico son otros factores de riesgo.

Los pacientes con esófago de Barrett deben ser vigilados muy de cerca para detectar cualquier evidencia microscópica temprana de displasia de la mucosa. Muchos casos, en especial displasia de bajo grado (o incluso focos microscopios de displasia de alto grado), involucionan después de la reducción farmacológica en el medio ácido gástrico. Sin embargo, la displasia de alto grado y ciertos carcinomas intramusculares requieren intervención. Las técnicas utilizadas para extirpar estas lesiones (tipo esofagectomía) incluyen la mucosectomía endoscópica, el tratamiento con láser y la terapia fotodinámica. Se están desarrollando pautas estandarizadas para el manejo de la displasia de alto grado/adenocarcinoma intramucoso.

## La incidencia de la esofagitis eosinófila está aumentando

El diagnóstico de la esofagitis eosinófila requiere de una correlación clínica y patológica. Aunque su patogenia aún no se comprende por completo, es probable que las alergias a los alimentos ingeridos y los alérgenos inhalados tengan un papel importante. Los pacientes se quejan a menudo de disfagia o sensación que los alimentos se «adhieren» al tragarlos, y estos síntomas pueden aparecer con productos alimentarios específicos. Es frecuente que las personas afectadas puedan identificarse inicialmente porque no mejoran después del tratamiento antirreflujo estándar. Es importante descartar reflujo gastroesofágico con la administración del tratamiento inhibidor de la bomba de protones durante varias semanas antes de la biopsia o con la monitorización del pH. La incidencia de esofagitis eosinófila está aumentando, probablemente por una combinación del aumento de la prevalencia de la enfermedad y el mayor reconocimiento de esta, que conlleva al diagnóstico más frecuente.

**PATOLOGÍA:** en la endoscopia, la esofagitis eosinófila muestra anillos mucosos concéntricos (denominados traquealización o felinización porque se parece a la tráquea o el esófago del gato), surcos lineales verticales, esófago estrecho, constricciones y pequeñas placas/exudados blancos (fig. 19-7 A). Algunos pacientes tienen un esófago aparentemente normal en la endoscopia. Debido a que la enfermedad puede ser bastante irregular, deben realizarse múltiples biopsias en varios niveles del esófago. El epitelio muestra hiperplasia (hiperplasia papilar y de la capa basal), edema intercelular, aumento de los eosinófilos intraepiteliales (≥15 por campo de alta potencia), estratificación superficial de los eosinófilos,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 756 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



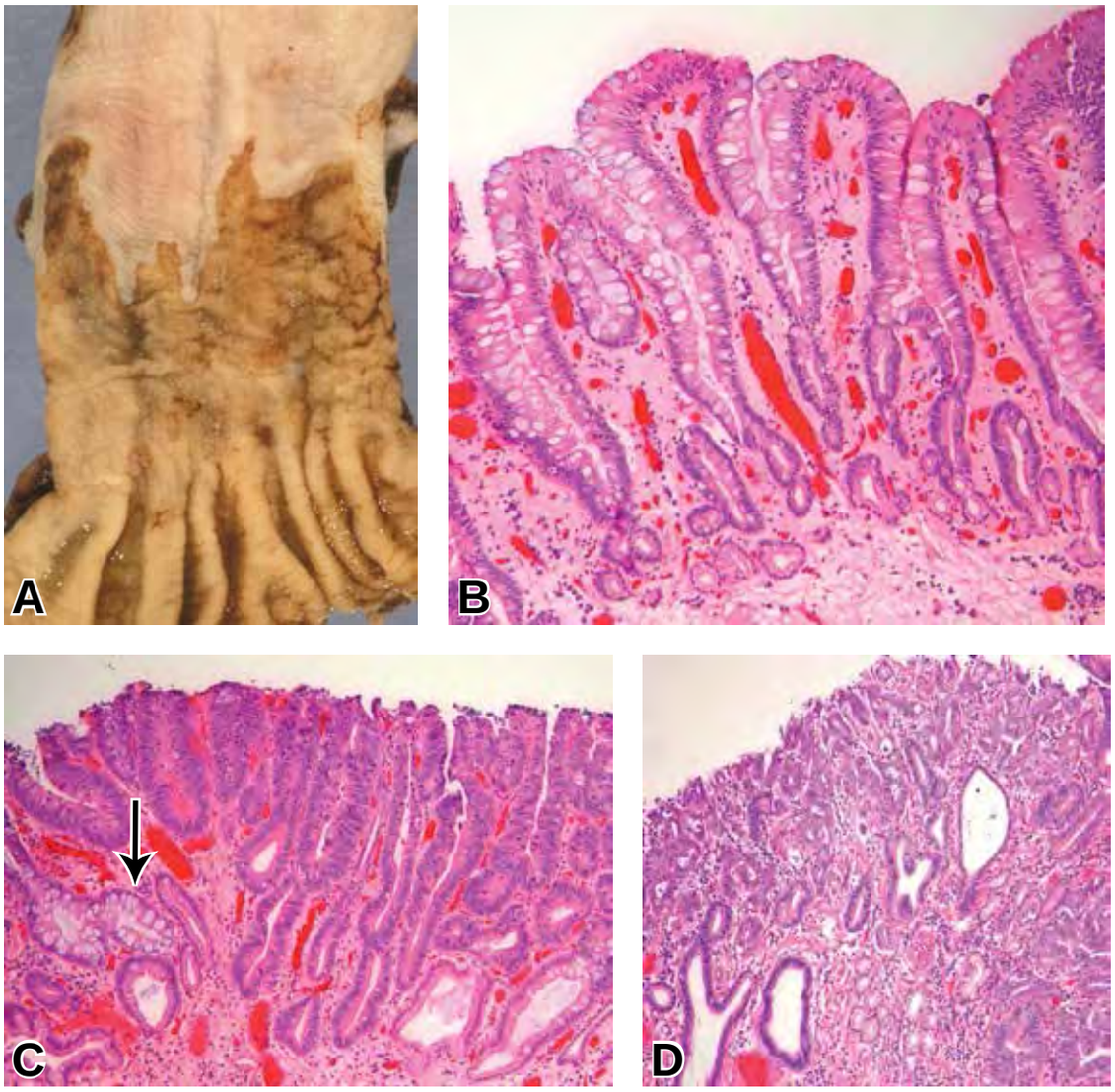



**FIGURA 19-6. Esófago de Barrett. A.** La presencia de prolongaciones linguales de color oscuro del epitelio intercalado con el epitelio escamoso más proximal es característica del esófago de Barrett. **B.** El epitelio especializado tiene una arquitectura en forma de vellos y está recubierta por células del tipo de las células foveolares gástricas y células caliciformes intestinales. **C. Displasia de alto grado.** Glándulas con importante displasia con núcleos hipercromáticos y alteraciones tempranas en su arquitectura. Persistencia del aspecto intestinal de las glándulas no displásicas *(flechas).* **D. Adenocarcinoma intramucoso.** Las glándulas malignas están limitadas a la mucosa y no hay evidencia de invasión.

microabscesos eosinófilos y desgranulación importante de los eosinófilos (fig. 19-7 B). Las muestras más profundas muestran fibrosis subepitelial y eosinófilos en la lámina propia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la esofagitis eosinófila puede aparecer a cualquier edad y es más habitual en hombres. Los adultos suelen referir disfagia a los sólidos o retención de los alimentos, mientras que en la infancia suele mostrarse intolerancia a los alimentos, vómito, dificultad para la alimentación y alteraciones del crecimiento. Muchos pacientes tienen antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis alérgica, eccema, dermatitis atópica) y algunos pueden tener un incremento leve de los eosinófilos en sangre periférica. En muchos pacientes puede lograrse la remisión al eliminar los alimentos que producen los síntomas. Los corticoesteroides orales, los inhibidores de leucotrienos y otros inmunomoduladores también pueden ser utilizados para tratar la esofagitis eosinófila.

### La esofagitis linfocítica es una forma incipiente de esofagitis

Esta rara entidad se define por linfocitosis esofágica severa en las zonas peripapilares, con pocos o escasos granulocitos. El edema intercelular es frecuente. Los pacientes muestran gran variedad de síntomas clínicos y no se conoce ninguna etiología subyacente específica.

### La esofagitis infecciosa se relaciona con inmunodepresión

***ESOFAGITIS POR CÁNDIDA:*** esta infección micótica se ha vuelto habitual con el aumento del número de casos de inmunodeficiencia secundaria a quimioterapia para tumores malignos, posterior al trasplante de órganos o al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La candidiasis esofágica también se presenta en pacientes diabéticos que están recibiendo trata-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 757 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



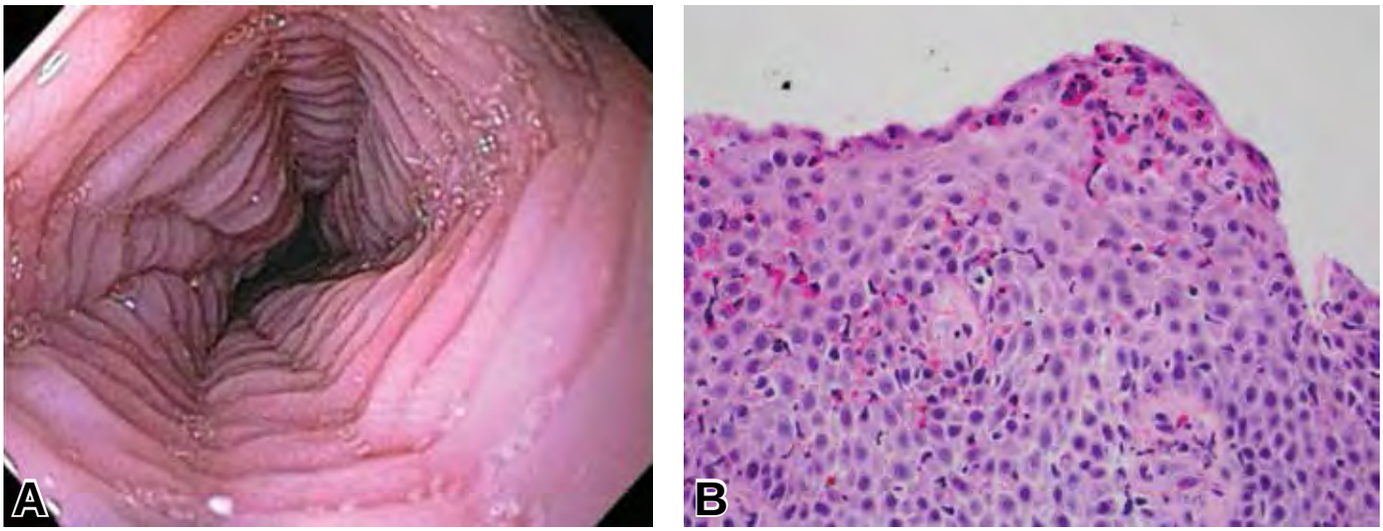



**FIGURA 19-7. Esofagitis eosinófila. A.** Vista endoscópica del esófago de un paciente con esofagitis eosinófila que muestra anillos mucosos concéntricos (denominados traquealización o felinización porque parece la tráquea o el esófago del gato), surcos lineales verticales, esófago estrecho, constricciones y pequeñas placas/exudados blancos. **B.** Imagen microscópica que muestra hiperplasia epitelial (hiperplasia de la capa papilar y basal), edema intercelular, aumento de los eosinófilos intraepiteliales (≥15 por campo seco fuerte), estratificación superficial de los eosinófilos, microabscesos eosinófilos y desgranulación importante de los eosinófilos.

miento con antibióticos. No es raro que se produzca en ausencia de factores predisponentes identificables. Los síntomas más habituales son disfagia y dolor intenso con la deglución.

**PATOLOGÍA:** en casos leves se presentan pequeñas placas blanquecinas ligeramente elevadas rodeadas por una zona hiperémica en el tercio medio o inferior del esófago. En casos graves, se observan seudomembranas confluentes encima de la mucosa hiperémica y edematosa. Las estructuras seudomembranosas por cándida contienen micelas fúngicas, restos necróticos y fibrinas. En ocasiones *Candida* afecta sólo al epitelio superficial, pero cuando llega a las capas más profundas de la pared del esófago puede diseminarse, produciendo candidiasis o fibrosis, a veces tan grave que origina estenosis.

***ESOFAGITIS HERPÉTICA:*** la infección esofágica por el virus del herpes tipo I se produce de forma habitual tras el trasplante de órganos sólidos o de médula ósea. Los pacientes suelen referir odinofagia. Sin embargo, puede presentarse en ocasiones en personas sanas. La esofagitis herpética puede surgir en ocasiones en pacientes sanos.

**PATOLOGÍA:** las lesiones bien desarrolladas de esofagitis herpéticas a la inspección macroscópica se parecen a la candidiasis. En casos iniciales se observan vesículas, pequeñas úlceras o placas; conforme la infección avanza, estas pueden confluir en lesiones de mayor tamaño. En las lesiones por herpes, las células epiteliales muestran inclusiones herpéticas características en el núcleo y, en ocasiones, son multinucleadas. La necrosis de las células infectadas produce úlceras y sobreinfección por cándida y bacterias, que puede producir seudomembranas.

***ESOFAGITIS POR CITOMEGALOVIRUS (CMV):*** la presencia de CMV en el esófago, así como en otros segmentos del aparato digestivo es por lo general secundaria a enfermedad viral sistémica en pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., individuos con SIDA, receptores de trasplantes, etc.). Son habituales las úlceras de la mucosa, como sucede en la esofagitis herpética. Se observan cuerpos de inclusión del CMV característicos en las células endoteliales y fibroblastos del tejido de granulación.

## La esofagitis química es secundaria a la ingestión de sustancias corrosivas

La lesión química del esófago es en general debida a intoxicación accidental en niños, intento suicida por adultos o contacto con ciertos medicamentos («esofagitis por píldoras»). La ingestión de sustancias alcalinas fuertes (p. ej., sosa caustica) o ácidos fuertes (p. ej., ácido sulfúrico o clorhídrico), los cuales se utilizan en diferentes soluciones de limpieza, pueden producir esofagitis química. La última es particularmente notable porque suele carecer de olor y sabor, por lo que es deglutida con facilidad antes de que se desencadene el reflejo protector por el organismo.

**PATOLOGÍA:** las sustancias alcalinas producen necrosis por licuefacción con importante inflamación y saponificación de los lípidos de las membranas del epitelio, submucosa y muscular propia del esófago y estómago: la trombosis de los pequeños vasos se agrega a la necrosis isquémica. La regla general con las sustancias alcalinas son las lesiones graves, pero menos del 25% de aquellos que ingieren presentaciones en gránulos presentan complicaciones graves.

Los ácidos fuertes producen necrosis coagulativa inmediata, que da como resultado una escara protectora que limita la lesión y su grado de penetración; sin embargo, la mitad de los pacientes que ingieren ácido clorhídrico o sulfúrico concentrado desarrollan daño esofágico grave.

La **esofagitis por medicamentos** se debe con mayor frecuencia al contacto directo sobre la mucosa recubierta por epitelio escamoso, en especial por cápsulas; los factores que contribuyen a mayor daño son las alteraciones en la motilidad esofágica y la cardiomegalia (que afecta al esófago).

## La esofagitis puede ser una complicación de una enfermedad sistémica

La mucosa de epitelio escamoso del esófago se parece a la epidermis y comparte algunas de sus características.

La **forma dermolítica (distrófica) de la epidermólisis bullosa** (v. cap. 28) afecta a todos los órganos recubiertos por o

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 758 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



derivados de epitelio escamoso, incluyendo piel, uñas, dientes y el esófago. Las ampollas se presentan de manera episódica y pueden estar ocupadas por líquido, que al romperse producen úlceras. Es característica la disfagia y el dolor con la deglución. Puede ocasionar estenosis, por lo general en el esófago superior.

El **penfigoide bulloso** o **ampolloso** produce ampollas subepitelales en la piel y en el esófago, pero no ocasiona cicatrices. Otros trastornos dermatológicos relacionados con esofagitis incluyen el pénfigo, la dermatitis herpetiforme, el síndrome de Behçet y el eritema multiforme.

La **enfermedad injerto contra huésped** (**EICH;** v. cap. 4) en receptores de trasplante de médula ósea puede causar lesiones esofágicas o disfagia, odinofagia y reflujo gastroesofágico.

### La esofagitis también puede ser yatrógena

La **radiación externa** para el tratamiento de cánceres torácicos puede afectar algunas partes del esófago y producir esofagitis e incluso estenosis. Las **sondas nasogástricas** pueden producir úlceras por presión cuando se colocan durante largos períodos, aunque el reflujo ácido también tiene un papel en estos casos.

## VARICES ESOFÁGICAS

***Las varices esofágicas son venas dilatadas situadas justo debajo de la mucosa*** (fig. 19-8) ***que son propensas a la rotura y la hemorragia*** (v. cap. 20). Se presentan en el tercio inferior del esófago, en casi todos los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Las venas esofágicas inferiores están relacionadas con el sistema portal a través de anastomosis gastroesofágicas. Si la presión del sistema portal supera un nivel umbral, estas anastomosis se vuelven prominentes en la porción superior del estómago e inferior del esófago. Sin tratamiento, las varices se rompen en un 33% de los pacientes, causando una hemorragia que pone en riesgo la vida. La lesión por reflujo o esofagitis infecciosa puede contribuir al sangrado de las varices. Para impedir que las varices esofágicas se rompan, se utilizan bandas esofágicas y varios medicamentos.

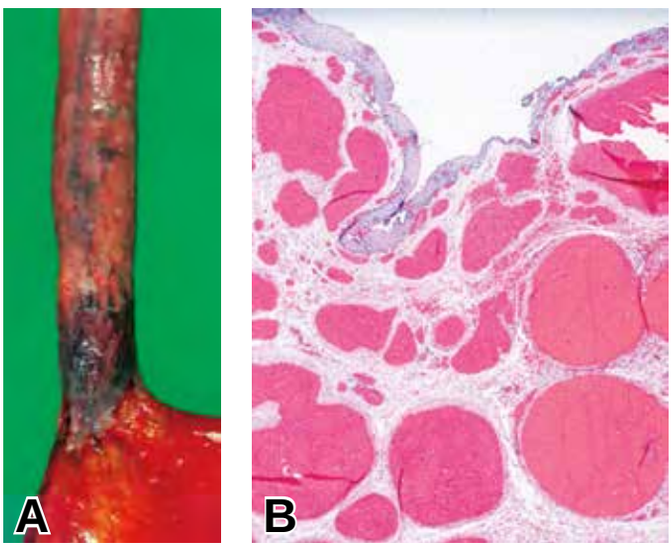



**FIGURA 19-8. Varices esofágicas. A.** Numerosos conductos venosos de color azul muy notables presentes en la mucosa del esófago evertido, particularmente encima de la unión gastroesofágica. **B.** Corte del esófago en el que se observan numerosas venas mucosas dilatadas.

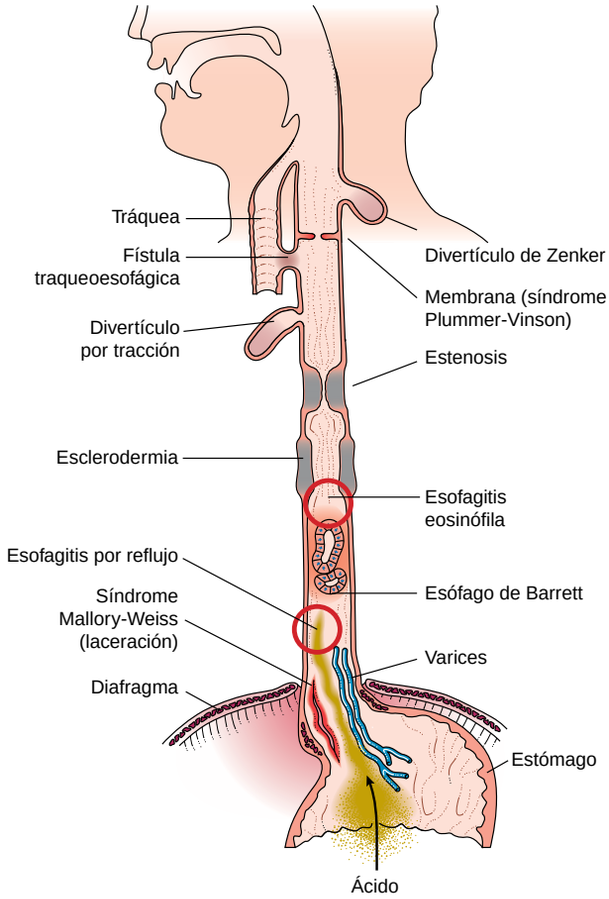



**FIGURA 19-9. Enfermedades no neoplásicas del esófago.**

## LACERACIONES Y PERFORACIONES

Las laceraciones del esófago se deben a un traumatismo externo, como accidentes automovilísticos, intervenciones con instrumental médico o vómito grave, durante el cual la presión intraesofágica puede alcanzar hasta 300 mm Hg. Las arcadas (esfuerzos por vomitar) enérgicas pueden causar desgarros mucosos, primero del epitelio gástrico y luego extendiéndose hasta el esófago.

El **síndrome de Mallory-Weiss** consiste en náuseas intensas, en general relacionadas con el alcoholismo, que dan lugar a laceraciones de la mucosa de la porción superior del estómago e inferior del esófago. Estos desgarros hacen que el paciente vomite sangre fresca de color rojo brillante. El sangrado puede ser tan intenso que el paciente requiera transfusiones de muchas unidades de sangre. Puede dar lugar a una perforación en el mediastino, denominada **síndrome de Boherhaave.**

La **perforación esofágica,** ya sea por traumatismo o vómitos, puede ser catastrófica. Es bien sabida su aparición en neonatos, en quienes es ocasionada por succión o alimentación a través de sonda nasogástrica, o puede también aparecer de forma espontánea.

Las principales enfermedades no neoplásicas del esófago se mencionan en la figura 19-9.

## NEOPLASIAS DEL ESÓFAGO

### Los tumores benignos del esófago son raros

A diferencia del resto del aparato digestivo, la mayoría de los tumores submucosos esofágicos de células fusiformes se deri-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 759 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



van del músculo liso **(leiomioma)** más que de células intersticiales de Cajal (tumores del estroma gastrointestinal [GIST, *gastrointestinal stromal tumors*]; v. a continuación). Casi todos son benignos. El **papiloma escamoso** del esófago es raro y puede tener relación con el virus del papiloma humano (VPH).

## El carcinoma esofágico de células escamosas varía en su distribución e histología

**EPIDEMIOLOGÍA:** en el mundo, casi todos los cánceres esofágicos son carcinomas epidermoides. El cáncer de esófago es el octavo cáncer más habitual. En EE.UU., el adenocarcinoma ahora es más común (v. a continuación).

Las variaciones geográficas globales en la incidencia de carcinomas esofágicos escamosos son sorprendentes: las áreas de alta incidencia a son a menudo adyacentes a otras de baja incidencia. La mayor frecuencia se da en China, Irán, Sudamérica y Sudáfrica. En EE.UU., la población afroamericana tiene una incidencia mucho mayor que la caucásica, y la población urbana tiene mayor riesgo que los que viven en zonas rurales. El carcinoma esofágico de células escamosas es más habitual en hombres de edad avanzada.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la distribución variable de los carcinomas esofágicos escamosos, incluso entre poblaciones relativamente homogéneas, sugiere que su desarrollo tiene una fuerte influencia de factores ambientales. Los factores más habituales son el hábito tabáquico y el alcohol, que tiene un efecto más sinérgico que aditivo. Otros factores que contribuyen a su aparición son la dieta, el consumo de grandes cantidades de bebidas calientes, el VPH, la exposición a radiación, los nitratos y las nitrosaminas en la dieta, las carencias vitamínicas, los factores genéticos, el síndrome de Plummer-Vinson, la acalasia, y antecedentes de lesión cáustica.

**PATOLOGÍA:** alrededor de la mitad de los casos de carcinomas epidermoides en el esófago afecta a la porción media y superior del órgano. Desde el punto de vista macroscópico, el tumor puede ser endofítico o exofítico (fig. 19-10). También puede ser infiltrante, en cuyo caso el plano principal de crecimiento se sitúa en la pared. Los tumores polipoides voluminosos tienden a obstruir de manera temprana, pero los ulcerados es más probable que sangren. Los tumores infiltrantes disminuyen la luz de forma gradual por comprensión de la circunferencia. La extensión local del tumor hacia estructuras del mediastino es uno de los problemas más importantes y habituales.

Las células escamosas neoplásicas varían desde bien diferenciadas, entre «perlas» epiteliales, hasta mal diferenciadas, sin evidencia de diferenciación escamosa. Algunos tumores tienen predominio de población de células fusiformes en el tumor.

El abundante drenaje linfático del esófago es una vía por la cual se origina metástasis. En concordancia, los tumores del tercio superior producen metástasis hacia los ganglios cervicales de la yugular interna y supraclaviculares. El cáncer del tercio medio se disemina hacia los nódulos linfáticos paratraqueales e hiliares y los ganglios en las regiones aórtica, cardíaca y paraesofágica. Debido a que el tercio inferior del esófago es irrigado por la arteria gástrica izquierda, los tumores de esta porción del órgano se diseminan a través de los linfáticos que acompañan de localización retroperitoneal, celíacos y gástricos izquierdos. Son habituales las metástasis a pulmones e hígado, pero casi cualquier órgano puede ser afectado.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el síntoma más habitual es la disfagia, pero para cuando los pacientes refieren este síntoma la mayoría de los tumores

**FIGURA 19-10. Carcinoma epidermoide esofágico.** Se observa una gran masa ulcerada con una mucosa escamosa adyacente a mucosa escamosa normal entre el carcinoma y el estómago.

ya no pueden ser extirpados. Los pacientes con cáncer esofágico en prácticamente todos los casos presentan caquexia debido a la anorexia, dificultad para la deglución y diseminación a distancia del tumor. La odinofagia está presente en la mitad de los pacientes y el dolor persistente indica invasión al mediastino por el tumor o afectación de los nervios espinales. La compresión del nervio laríngeo recurrente ocasiona disfonía (ronquera), y la fístula traqueoesofágica se manifiesta clínicamente por tos crónica. El tratamiento es similar al del adenocarcinoma de esófago (v. más adelante).

## El adenocarcinoma de esófago se origina a partir del esófago de Barrett

**EPIDEMIOLOGÍA:** en Norteamérica, Europa occidental y Australia, el adenocarcinoma de esófago es mucho más habitual que el cáncer escamoso. Su incidencia está aumentando con más rapidez que cualquier otro tumor sólido: ha aumentado siete veces en EE.UU. los últimos 30 años. Los hombres se ven más afectados que las mujeres.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mayoría de los adenocarcinomas de esófago surgen del esófago de Barret y por lo tanto, tienen factores de riesgo subyacentes similares: procedencia caucásica, género masculino, obesidad, ERGE, dieta, hábito tabáquico y factores genéticos. Otros factores de riesgo que causan el aumento de la producción de ácido gástrico o el reflujo son la dilatación del esfínter esofágico inferior o la miotomía, el escleroderma, el síndrome de Zollinger-Ellison (Z-E) o el consumo de fármacos que relajan el esfínter esofágico inferior.

**PATOLOGÍA:** la mayoría de los adenocarcinomas de esófago afectan el esófago distal o la unión gastrointestinal, y pueden extenderse hacia el estómago proximal. Los tumores pueden ser planos, ulcerados, polipoides

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 760 11/10/16 14:26

booksmedicos.org

**FIGURA 19-11. Adenocarcinoma esofágico.** Masa ulcerada exofítica de gran tamaño proximal a la unión gastroesofágica. Este adenocarcinoma bien diferenciado fue separado del epitelio escamoso proximal de un área oscura que representa el esófago de Barrett .

o fungiformes. A menudo están rodeados por mucosa de Barret no neoplásica que puede verse a nivel macroscópico o microscópico (fig. 19-11).

Estos tumores discurren entre los bien diferenciados, con glándulas bien desarrolladas, hasta los tumores poco diferenciados, esencialmente sin diferenciación glandular. Algunos de estos adenocarcinomas poco diferenciados tienen una morfología celular en anillo de sello.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas y el curso clínico del adenocarcinoma de esófago son similares al del carcinoma escamoso. Los síntomas suelen presentarse en hombres obesos caucásicos con antecedentes de ERGE. En general, el diagnóstico y la estatificación requieren endoscopia con ultrasonido. Los cánceres invasivos tempranos (T1) pueden ser tratados con resección mucosa endoscópica. Los pacientes con cánceres T2 (que invaden la submucosa) generalmente requieren esofagectomía primaria. La enfermedad más avanzada requiere tratamiento con quimioterapia adyuvante y radiación, para después realizar la resección quirúrgica en pacientes que tienen una buena respuesta clínica.

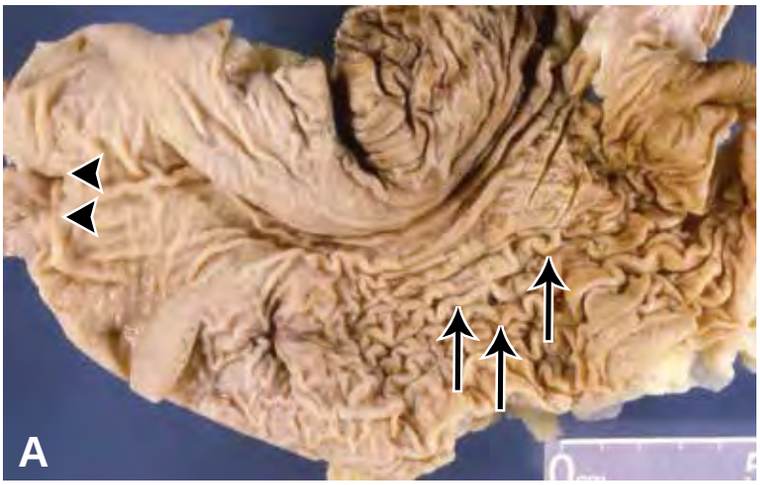
Si bien no puede demostrarse la mejoría en la supervivencia del adenocarcinoma de esófago (es una cuestión controvertida). En EE.UU. es habitual la vigilancia endoscópica en personas con esófago de Barrett. Los pacientes con displasia son sometidos con mayor frecuencia a pruebas de detección precoz con endoscopia, con el objetivo de identificar y tratar lesiones precursoras y cánceres tempranos.

# Estómago

## ANATOMÍA

El estómago surge como una dilatación del intestino primitivo anterior. En la vida adulta, adopta una configuración en J; su convexidad (curvatura mayor) se extiende hacia la izquierda de la unión gastrointestinal. La porción cóncava (curvatura menor) se extiende desde la unión gastrointestinal hacia la derecha. Todo el estómago está recubierto por peritoneo; el omento se extiende hacia abajo desde la curvatura mayor.

El estómago habitualmente se divide en cuatro regiones: cardias, fondo, cuerpo *(corpus)* y antro (fig. 19-12 A y B). El **cardias** separa el esófago del resto del estómago; de muchas maneras refleja más los problemas del esófago distal que el resto del estómago. Sus límites proximales y distales exactos son controvertidos. La mayoría podría considerar que su margen distal se encuentra donde comienzan los pliegues gástricos rugosos. El margen proximal es más difícil de definir porque la metaplasia columnar en el esófago distal puede borrar el borde entre el esófago y el estómago. Se dice que el cardias mide de 0,5-3 cm de longitud, aunque se ha suscitado cierta preocupación de que un cardias más largo (más de 2 cm) pueda representar metaplasia en respuesta al reflujo.



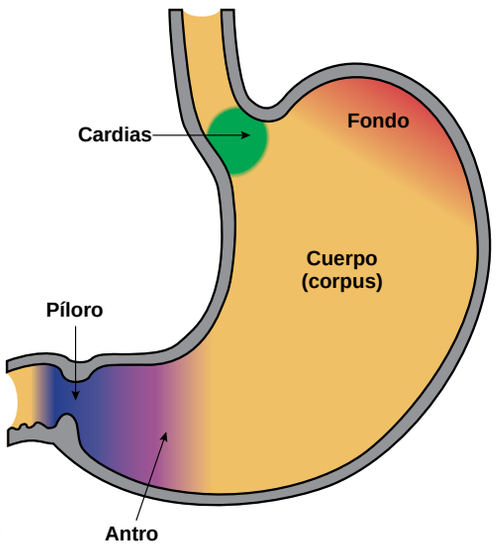




**FIGURA 19-12. A. Estómago normal** de una autopsia. Los pliegues rugosos se observan fácilmente en el cuerpo *(flechas)*. La extensión de la curvatura menor hace que el antro tenga forma de V *(puntas de flecha)*. **B.** Regiones anatómicas del estómago.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 761 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



El **fondo** y el **cuerpo** son básicamente idénticos, excepto en que el fondo es parte del estómago que protruye por encima de la unión gastroesofágica. El ácido y el factor intrínseco se producen en estas regiones. El límite entre el cuerpo y el antro en general se considera la incisura angular, una escotadura en la curvatura menor.

El **antro** es el estómago distal, que tiene su extremo en el duodeno, del cual se separa por el esfínter pilórico. La hormona gastrina se produce en este sitio, activando la producción de ácido en el cuerpo del estómago.

Además de las capas circular interna y longitudinal externa de la muscular propia con las que cuenta cualquier otro sitio del intestino, existe una capa oblicua que ayuda a la mezcla necesaria en las fases tempranas de la digestión.

La histología del estómago es muy diferente en el cardias, el fondo/cuerpo y el antro. Sin embargo, la capa mucosa superior en todo el estómago es un característico epitelio foveolar (fig. 19-13 A); el término foveolar se refiere a los pozos poco profundos que cubren toda la superficie. La mucina rosa neutra en estas células epiteliales es positiva al ácido peryódico de Schiff (PAS) y negativa al azul Alcian, y es un refugio seguro para el *Helicobacter pylori*. Las fovéolas están separadas de las glándulas subyacentes por una región con un cuello pequeño. Esto es importante porque se trata de una región proliferativa diferente del resto del aparato digestivo, cuya división celular ocurre en la base de las glándulas.

En las glándulas subyacentes a las fovéolas, las regiones principales del estómago asumen sus características principales.

Las glándulas del cardias (fig. 19-13 B) están laxamente empaquetadas y revestidas por células que contienen moco neutral. Se parecen un poco a las glándulas antrales, pero no contienen células de gastrina. A menudo muestran un grado leve de dilatación cística.

Las células parietales productoras de ácido (fig. 19-13 D) se localizan en el fondo gástrico y las glándulas del cuerpo (fig. 19-13 C). Estas células también producen factor intrínseco. Son grandes y poligonales, con un citoplasma rosa ligeramente granular. En la profundidad de estas glándulas predominan las células principales; tienen un citoplasma granular azul derivado de la producción de pepsinógeno. La porción más profunda de estas glándulas también alberga a las células neuroendocrinas: las células similares a las enterocromafines (ECF).

La mucosa antral (o pilórica) (fig. 19-13 E) también contiene glándulas laxamente empaquetadas y revestidas por células que producen moco neutral. Sin embargo, estas células neuroendocrinas diferencian el antro del cardias. Las células G productoras de gastrina (fig. 19-13 F) son numerosas en este sitio. También hay células ECF que producen serotonina y algunas células D productoras de somatostatina.

El cardias, el cuerpo y el antro son distintos en anatomía y función. Por lo tanto, es importante realizar el seguimiento durante la exploración endoscópica y la biopsia del estómago. También debe considerarse que la transición de cada una de estas áreas a la otra no es muy clara y pueden mezclarse un poco en las áreas de transición.

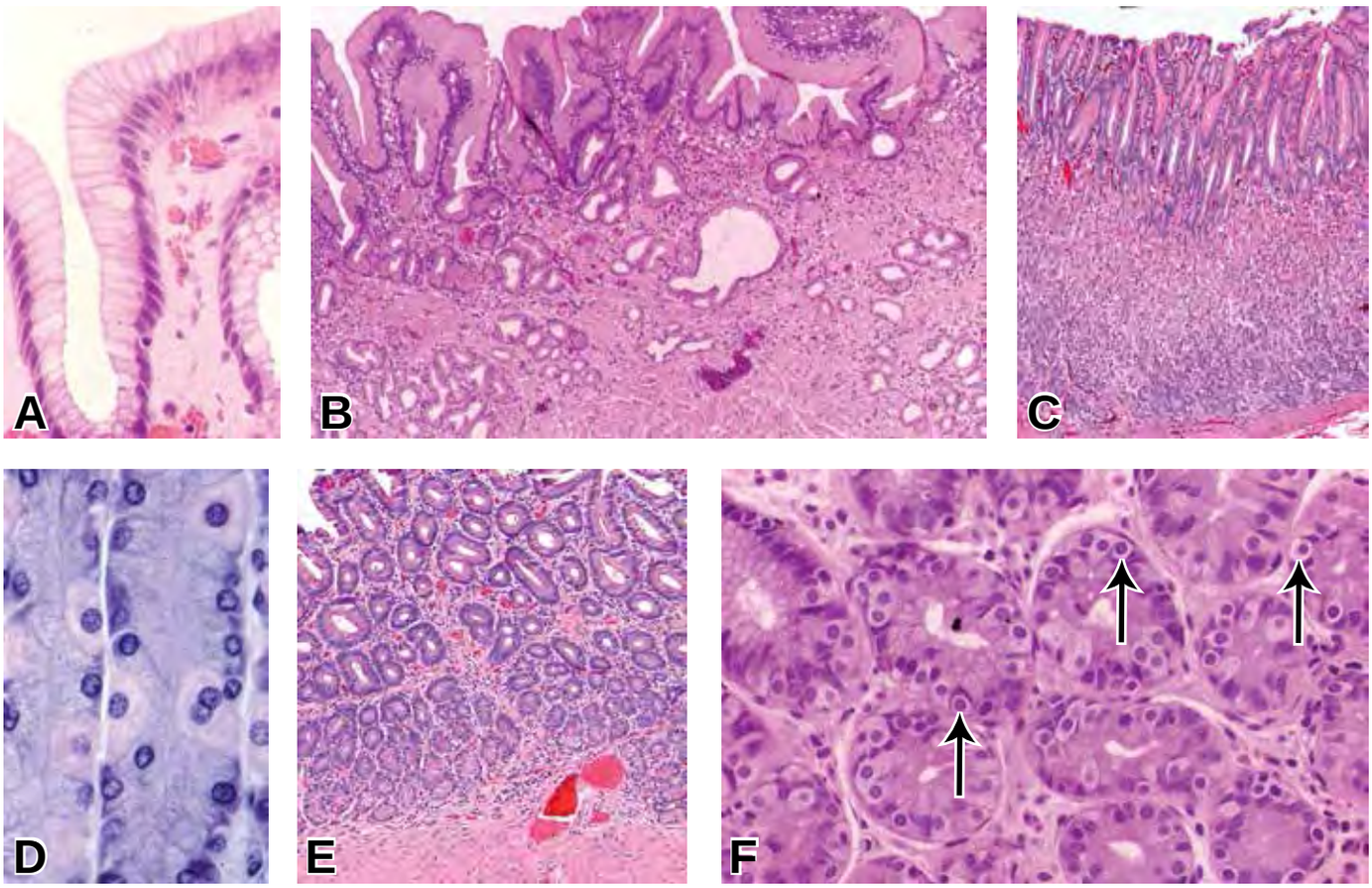



**FIGURA 19-13. Histología del estómago. A. Epitelio foveolar. B. Cardias** gástrico. **C.** Cuerpo **gástrico. D.** Células **parietales** *(rosa)* y **células principales** *(azul granular).* **E. Antro** gástrico. **F.** Células productoras de **gastrina** en el antro; se parecen a huevos fritos *(flechas).* Consulte el texto para una descripción más amplia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 762 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



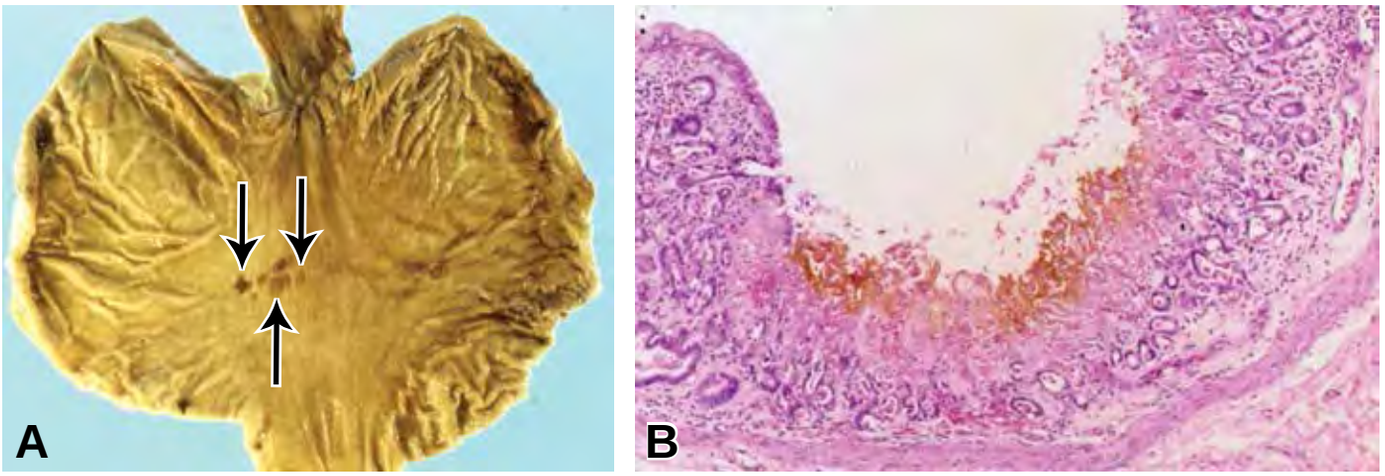



**FIGURA 19-14.** **A.** Varias erosiones/úlceras superficiales se encuentran dispersas en el cuerpo gástrico *(flechas).* **B.** Existe un área de erosión con hemorragia.

## ENFERMEDADES CONGÉNITAS

Las enfermedades congénitas del estómago son infrecuentes. De estas, la más habitual es la **estenosis pilórica congénita,** que se presenta con vómito en proyectil durante los primeros 6 meses de vida. Es más habitual en los niños que en las niñas, y puede tener una base genética.

## GASTRITIS AGUDA

### Gastritis aguda/ulceración gástrica aguda

Estos trastornos suelen presentarse en situaciones clínicas específicas: estrés fisiológico severo como traumatismos, quemaduras graves, aumento de la presión intracraneal o sepsis. En ocasiones, la gastritis aguda puede estar relacionada con la difusión retrógrada de iones de hidrógeno relacionados con la ingesta de alcohol, ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las úlceras superficiales relacionadas con las quemaduras se denominan úlceras de Curling; si dichas úlceras están relacionadas con el aumento de la presión intracraneal, se denominan úlceras de Cushing. A diferencia de las úlceras pépticas crónicas, que suelen localizarse en el antro o en la unión del cuerpo y el antro, estas úlceras suelen ser superficiales y múltiples y localizarse en la mucosa productora de ácido en el cuerpo (fig. 19-14 A y B). La propia gastritis (fig. 19-15) es generalmente hemorrágica (gastritis aguda hemorrágica) pero puede mostrar una reacción fibroinflamatoria importante (gastritis erosiva aguda). Estos procesos pueden poner en riesgo la vida, y los pacientes con alteraciones predisponentes pueden ser tratados de manera profiláctica.

## GASTRITIS CRÓNICA

La gastritis crónica, muy habitual en todo el mundo, se caracteriza por el aumento de las células inflamatorias en la lámina propia. Puede ser asintomática o caracterizarse por síntomas dispépticos vagos. La exploración endoscópica es menos precisa para evaluar la gastritis que las exploraciones similares que se realizan en el caso de esofagitis y colitis. En parte por este motivo, así como por la heterogeneidad de este trastorno, existen muchas clasificaciones de gastritis, con la consecuente variación en la nomenclatura.

### La infección por *Helicobacter pylori* es la causa principal de gastritis en todo el mundo

*Helicobacter* es una bacteria pequeña en forma de bastón con un hábitat único: la superficie de las células foveolares. Durante muchos años no se reconoció la presencia e importancia de esta bacteria, hasta que las astutas observaciones de Warren y Marshall en 1984, por las que fueron reconocidos con el premio Nobel, explicaron el misterio de la gastritis crónica. En algunos países, más del 80% de la población está afectada. En EE.UU., dichos porcentajes varían del 4-30%. Debe considerarse que durante los últimos 30 años, el reconocimiento y el tratamiento siguiente de la gastritis por *Helicobacter pylori* ha conducido a una disminución sostenida de estos porcentajes.

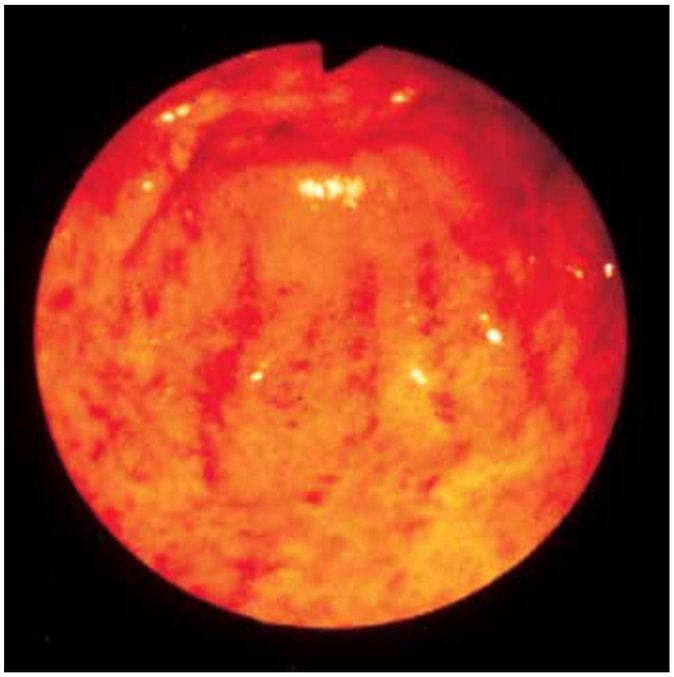


**FIGURA 19-15.** Vista endoscópica de la gastritis erosiva en un paciente que ha ingerido ácido acetilsalicílico. Véanse las lesiones hemorrágicas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 763 11/10/16 14:26

booksmedicos.org

**PATOLOGÍA:** la gastritis por *Helicobacter* suele ser localizada. En la mayoría de los casos, el antro es el más afectado. Con el paso del tiempo o con el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), la porción más proximal del estómago puede verse afectada. La inflamación en las áreas afectadas inicia en la lámina propia superficial (fig. 19-16 A), pues los organismos se localizan en la capa delgada del moco adherido a las células de la superficie foveolar. *Helicobacter* no invade. Las bacterias no aparecen en ausencia de las células foveolares ni asociadas al epitelio de tipo intestinal. Por lo tanto, las áreas de metaplasia intestinal carecen de organismos. En la gastritis por *Helicobacter* a menudo se presentan agregados linfoides (fig. 19-16 B). El infiltrado inflamatorio está formado principalmente por una mezcla de linfocitos y células plasmáticas, aunque a menudo pueden visualizarse algunos neutrófilos. Pueden acumularse en las fovéolas para formar «abscesos en pozos» (fig. 19-16 C). La presencia de dichos neutrófilos no refleja la gastritis aguda, que es un proceso completamente diferente (v. más adelante). En su lugar, los neutrófilos indican una gastritis crónica activa, con brotes actuales de inflamación en una gastritis crónica subyacente.

*Helicobacter* (fig. 19-16 D) es un pequeño bacilo curvilíneo que se localiza en la superficie cubierta por mucina en las células foveolares. Con un ojo (y con una mente) entrenado, suelen poder ser visualizados con una tinción de hematoxilina y eosina, pero varias tinciones especiales mejoran su reconocimiento; la que más se utiliza es la impregnación con plata, como en la tinción de Warthin-Starry; también es efectiva la inmunotinción.

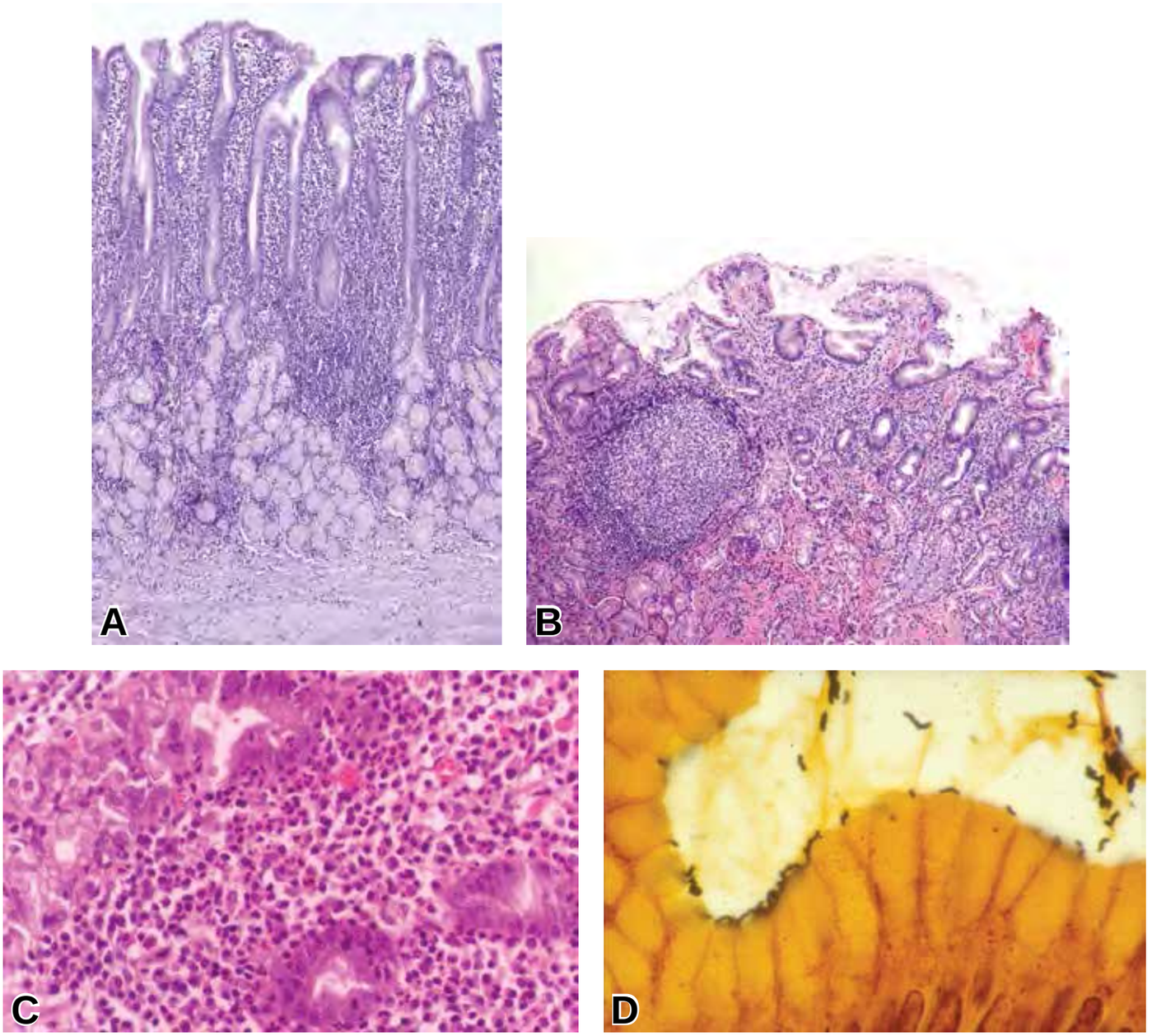



**FIGURA 19-16.** **A.** Hay un infiltrado linfoplasmocítico denso superficial en la lámina propia. **B.** Agregado linfoide; cuando está presente, es altamente sugestivo de *Helicobacter.* **C.** Los neutrófilos se encuentran dispersos en el infiltrado de la lámina propia y pueden penetrar el epitelio glandular. **D.** La tinción de Warthin-Starry resalta los pequeños organismos curvilíneos en la superficie foveolar.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 764 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



### Gastritis causada por otras especies de *Helicobacter* diferentes al *H. pylori*

Muchas otras especies de *Helicobacter*, conocidas en conjunto como *H. heilmannii*, pueden causar enfermedad humana. Estas especies frecuentemente se localizan en los estómagos de animales domésticos como gatos, perros y cerdos. Son más largas y gruesas que *H. pylori* y tienen varios espirales ajustados. La gastritis causada por estos organismos es muy similar a la que se presenta con *H. pylori.* Al igual que *H. pylori,* producen ureasa y responden a las mismas pautas de tratamiento.

### Importancia de las infecciones por *Helicobacter*

El problema grave más habitual relacionado con la gastritis crónica por *Helicobacter* es la úlcera péptica duodenal. Las úlceras duodenales se presentan en el 10-20% de los pacientes con gastritis de predominio antral. Este es el patrón principal en los países occidentales, donde la úlcera péptica duodenal ha sido una epidemia durante años. Dicha enfermedad ulcerosa a menudo es resistente al tratamiento médico, lo que ha llevado a un gran número de gastrectomías. El reconocimiento del papel de *Helicobacter* ha disminuido la incidencia de las úlceras duodenales y sus complicaciones de manera importante. El tratamiento actual de la enfermedad es principalmente médico y solo en raras ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica.

La infección por *H. pylori* que afecta al cuerpo gástrico aumenta el riesgo de cáncer gástrico. Es difícil evaluar la magnitud de este riesgo, pues el estómago afectado a menudo muestra metaplasia intestinal y es posible que la infección por *H. pylori* no pueda identificarse con facilidad. Todavía se reconoce que la infección por *H. pylori* es la causa conocida más habitual de cáncer gástrico. Los países con alta incidencia de portadores de *H. pylori* tiene un riesgo elevado de cáncer gástrico.

### Gastritis crónica activa sin la identificación de *Helicobacter*

En muchos casos, es probable que esto represente el tratamiento previo con antibióticos e IBP, con la erradicación parcial o total de los organismos. También puede ser causada por otras infecciones (p. ej., CMV) o reacciones adversas a los fármacos. En los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria idiopática, como la enfermedad de Crohn, se presenta inflamación gástrica similar con cierta frecuencia.

## Existe una controversia en las causas de gastritis crónica con atrofia y metaplasia

Con excepción de la gastritis asociada con anemia perniciosa (v. más adelante), la etiología de la gastritis crónica (fig. 19-17) con atrofia (pérdida de las glándulas) con metaplasia es incierta. Aun así, se cree que este trastorno predispone al carcinoma gástrico. Se presenta en múltiples focos diseminados, aunque el antro habitualmente es la parte más afectada. Es probable que al menos algunos casos sean causados por una infección por *Helicobacter* de larga evolución, y la posibilidad de otras exposiciones aún no identificadas ha llevado al uso del término evasivo «ambiental».

Es difícil identificar la atrofia en los casos menos graves. La metaplasia intestinal puede ser total (replicando fielmente todas las características del epitelio del intestino delgado) o incompleta. Se cree que esta última es el tipo que principalmente predispone al carcinoma. Es más difícil reconocer la metaplasia pilórica (seudopilórica); imita a las glándulas del antro pero carece de células G. Se reconoce por su presencia fuera del área antral.

**FIGURA 19-17.** El infiltrado inflamatorio llena la lámina propia *(flechas).* Hay pérdida del volumen glandular y un parche de metaplasia intestinal *(flechas)* ha reemplazado el epitelio gástrico.

## La gastritis autoinmunitaria está limitada al antro gástrico

La gastritis autoinmunitaria no suele reconocerse, y a menudo no se aprecia su significado global. El objetivo de la reacción inmunitaria son las células parietales gástricas, de ahí que se limite al antro gástrico. Sin las células parietales, el estómago no produce ácido y se desencadena la aclorhidria clínica. También se pierde el otro producto de las células parietales, el factor intrínseco, que regula la absorción de la vitamina $B_{12}$ en la parte distal del intestino delgado.

La destrucción de las células parietales mediada inmunitariamente conduce a la producción de células antiparietales y anticuerpos antifactor intrínseco. Estos anticuerpos son la base de las pruebas séricas útiles para el diagnóstico. El diagnóstico puede establecerse con el muestreo cuidadoso de la parte proximal (cuerpo) y distal (antro) del estómago mucho antes que la pérdida de la vitamina $B_{12}$ cause anemia clínica, conocida como anemia perniciosa (v. cap. 26). A diferencia de otras formas de gastritis crónica, el antro no se ve afectado por la inflamación o la metaplasia. La hiperplasia de las células G antrales ocurre porque no hay una inhibición de la retroalimentación, pues no hay producción de ácido. En consecuencia, estas células G producen grandes cantidades de gastrina, que ejerce un efecto trófico en las células ECF neuroendocrinas en la parte proximal del estómago. La hiperplasia de estas células ECF predisponen al desarrollo de neoplasias (tumores neuroendocrinos o carcinoides gástricos; v. a continuación).

Estos trastornos conducen a la histología característica de la gastritis autoinmunitaria (fig. 19-18 A y B). Las células parietales han desaparecido, existe inflamación mononuclear importante, y metaplasia intestinal y seudopilórica. Con el tiempo, la hiperplasia neuroendocrina puede volverse prominente. La gastritis autoinmunitaria refleja una predisposición importante a otras enfermedades autoinmunitarias (v. cap. 11) tanto en el paciente como en los miembros de su familia. Estas enfermedades incluyen diabetes tipo I, hipotiroidismo y enfermedad de Addison.

### Gastritis linfocítica

Como el nombre lo dice, este proceso se caracteriza por el aumento del número de linfocitos que se presenta en la lámina propia y, sobre todo, en la superficie del epitelio (fig. 19-19). El característico aspecto «varioliforme» en la endoscopia describe



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 765 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



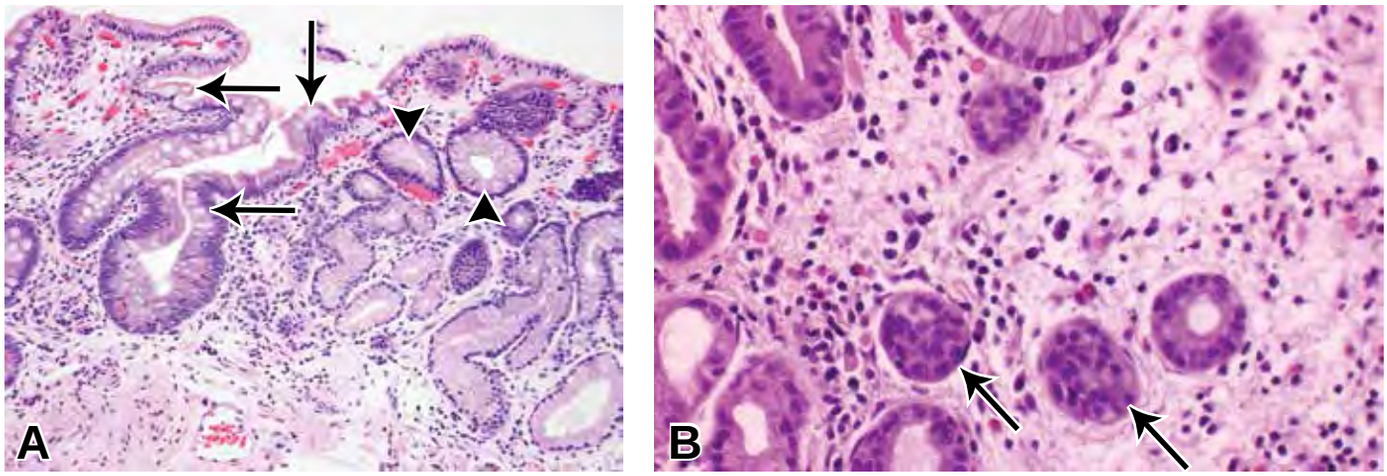



**FIGURA 19-18.** **A.** El cuerpo gástrico es atrófico y carente de células parietales. Hay metaplasia intestinal (células caliciformes, *flechas*) y metaplasia seudopilórica *(puntas de flecha).* **B.** En otras partes del cuerpo hay micronódulos compuestos de células similares a las enterocromafines (ECF) *(flechas).* Nota: estas biopsias se tomaron del estómago de uno de los autores.

el parecido de la lesión mucosa con la infección por poxvirus. Varias asociaciones clínicas explican la importancia de esta entidad. Lo más importante de estas es su relación con la enfermedad celíaca. En torno al 10% de los pacientes con enfermedad celíaca presentan gastritis linfocítica. Puede existir una confusión diagnóstica con la gastritis por *Helicobacter,* pues algunos pacientes con *Helicobacter* tienen muchos linfocitos en la superficie gástrica; los organismos son generalmente escasos en estos casos, y puede ser necesaria la serología para confirmar esta relación. La gastritis linfocítica también puede verse asociada con la enfermedad de Ménétrier (v. más adelante).

### Gastritis con reforzamiento focal

En este proceso, hay focos de inflamación centrados en pequeñas porciones o grupos de glándulas, que están rodeados por la mucosa normal. La inflamación está formada por una mezcla de linfocitos e histiocitos, a menudo mezclados con neutrófilos. Se ha documentado, en varios trabajos, una relación estrecha con la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerativa, pero este patrón puede presentarse en pacientes sin enfermedad intestinal inflamatoria idiopática. Aun así, su sola presencia, particularmente en niños, debe crear conciencia sobre la posibilidad de enfermedad de Crohn.

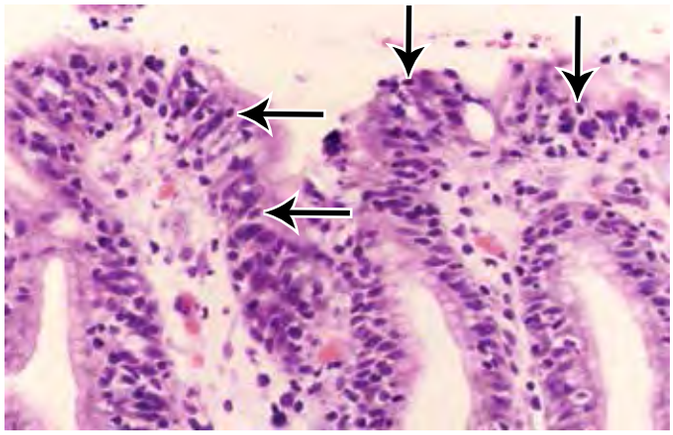


**FIGURA 19-19.** Hay un infiltrado denso de linfocitos T *(flechas)* en la superficie, y aquí se extiende hacia el resto de la glándula.

### Gastropatía portal hipertensiva

Esta lesión se presenta en pacientes con hipertensión portal, generalmente por cirrosis. La apariencia endoscópica típica («en mosaico» o «piel de víbora») se debe a la dilatación anómala de los vasos submucosos. Ya que estos vasos no suelen estar incluidos en las biopsias endoscópicas, las biopsias musculares a menudo no reflejan un resultado anómalo, desmintiendo la apariencia endoscópica.

### Granulomas en la mucosa gástrica

Existen muchas causas de granulomas gástricos. El hallazgo de granulomas en la mucosa gástrica debe incitar la búsqueda de los procesos responsables (p. ej., sarcoidosis o enfermedad de Crohn). Es necesario encontrar hallazgos típicos en otros sitios (pulmón, íleon, etc.) para establecer dichos diagnósticos. También deben excluirse las infecciones (micóticas y micobacterianas).

### La gastropatía reactiva (química) se debe con mayor frecuencia a los AINE

Aunque está claro que la exposición a los AINE o a la bilis puede alterar la mucosa gástrica, no está claro si estos cambios representan una condición clínicamente significativa. Estos fármacos causan hiperplasia de las células foveolares, lo que conduce a la pérdida de la superficie normal casi plana. Las pequeñas estructuras resultantes similares a las vellosidades que intentan detener el progreso de la enfermedad confieren una apariencia viliforme. Estas estructuras se vuelven irregulares, con una apariencia en «sacacorchos» (fig. 19-20 A). Los cambios adicionales pueden incluir la hiperplasia reactiva de las células foveolares y proliferación del músculo liso de la lámina propia (fig. 19-20 B). La inflamación es infrecuente a menos que haya habido una úlcera o erosión con una respuesta inflamatoria localizada posterior.

Esta entidad aún está rodeada por mucha confusión y controversia. Esto no es sorprendente, dado el hecho que los síntomas de la enfermedad de la mucosa gástrica suelen ser vagos y las apariencias endoscópicas no son específicas ni particularmente sensibles. Es necesario un enfoque práctico. Es probable

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 766 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



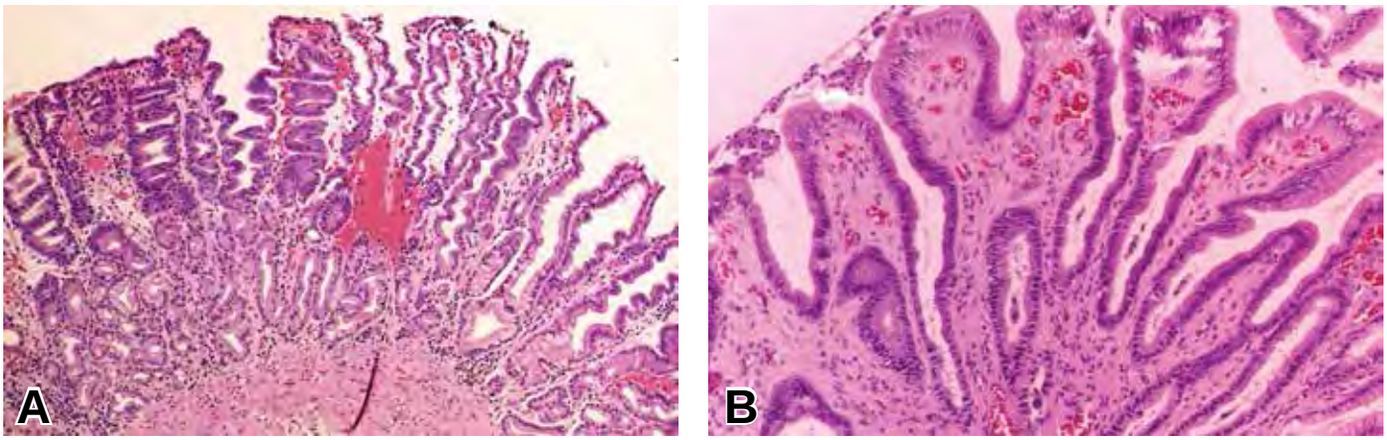



**FIGURA 19-20.** **A.** El contorno espiral de las glándulas antrales se desvía de la arquitectura normal en este paciente con reflujo biliar. **B.** Hay un aumento del músculo liso en las estructuras villiformes en el antro de un paciente con uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

que un paciente con dispepsia o úlcera que muestre estos cambios en lugar de los cambios antes descritos asociados al *Helicobacter* tenga un trastorno clínicamente importante, por lo que debe restringirse cualquier ingesta de AINE.

### Efectos farmacológicos

El efecto farmacológico más habitual tiene origen en los IBP, y no es sorprendente dado su uso generalizado. En el cuerpo del estómago, las glándulas revestidas por células parietales muestran dilatación luminal y cierta protrusión del citoplasma de las células parietales hacia estas luces. Muchos pacientes desarrollan pólipos glandulares fúndicos (v. más adelante). Ya que la producción de ácido está bloqueada, las células G antrales se multiplican visiblemente en compensación y producen demasiada gastrina. Esto causa la proliferación de las células ECF en el cuerpo del estómago, aunque mucho menos que en la gastritis autoinmunitaria.

Las reacciones a los AINE también son muy comunes y pueden causar la gastropatía reactiva o química descrita antes. Puede presentarse ulceración.

Los comprimidos de sulfato ferroso pueden causar incrustación superficial de los minerales y sus congéneres. La colchicina y el micofenolato pueden causar cambios semejantes a la gastritis.

## ÚLCERA PÉPTICA DUODENAL

La úlcera péptica duodenal se refiere la destrucción focal de la mucosa del estómago y el intestino delgado, principalmente en el duodeno proximal. Está causado por secreciones gástricas. La incidencia y prevalencia de úlceras duodenales ha disminuido mucho en los últimos 30 años.

La ulceración péptica puede ocurrir a nivel proximal en el esófago y a nivel distal hasta el divertículo de Meckel con heterotopia gástrica, pero la enfermedad afecta sobre todo al estómago distal y el duodeno proximal. Son muchas las características clínicas y epidemiológicas que distinguen las úlceras gástricas de las duodenales; los factores comunes que las agrupan son la secreción gástrica de ácido clorhídrico y la infección por *H. pylori.*

**EPIDEMIOLOGÍA:** las úlceras pépticas pueden presentarse a cualquier edad (incluso en la infancia), pero la mayor incidencia ha cambiado de manera progresiva, por lo que ahora es en los 30-60 años de edad. Las úlceras gástricas habitualmente afectan a las personas de mediana edad y a los ancianos, sin distinción de género. Las úlceras duodenales son más comunes en hombres.

Se han propuesto diferencias técnicas, pero la mayoría de la documentación sugiere que todos los grupos étnicos son susceptibles en un ambiente urbano occidental. Las encuestas en EE.UU. en Inglaterra muestran una tendencia hacia una relación inversa entre las úlceras duodenales y el estado socioeconómico y educativo.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** no existe un solo agente que parezca ser responsable, aunque se han considerado muchas etiologías.

***H. PYLORI:*** puede ser aislado en la región del antro gástrico de casi todos los pacientes con úlcera duodenal. En contraste, sólo una pequeña minoría de todos los portadores de la bacteria desarrolla úlcera duodenal. Por tanto, la infección por *H. pylori* puede ser necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de úlceras pépticas duodenales. Estas úlceras sanan con más rapidez después de un tratamiento para la infección por *H. pylori* y recuren menos.

No se sabe exactamente cómo la infección por *H. pylori* predispone a úlceras duodenales, pero se han propuesto varios mecanismos. Las citocinas producidas por células inflamatorias responden a la infección, estimulan la liberación de gastrina y suprimen la secreción de somatostatina. La interleucina (IL)-1β, un inhibidor de ácido, también ha surgido como un importante mediador de inflamación en la mucosa gástrica infectada por *H. pylori.* Estos efectos, junto con la liberación de metabolitos de histamina del propio organismo, pueden estimular la secreción basal de ácido gástrico. Además, citocinas luminales del estómago pueden entrar y lesionar el epitelio duodenal.

La infección por *H. pylori* también puede bloquear señales inhibidoras del antro hacia las células G y de la región parietal, aumentando así la liberación de gastrina e impidiendo la inhibición de la secreción de ácido gástrico. Este efecto puede aumentar la carga ácida del duodeno, lo que contribuiría a ulceración duodenal. La acidificación del bulbo duodenal provoca la aparición de islotes de mucosa gástrica metaplásica en el duodeno en muchos pacientes con úlceras pépticas. A veces este epitelio gástrico en el duodeno es colonizado por *H. pylori,* al igual que la mucosa gástrica, y la infección del epitelio metaplásico por *H. pylori* puede dejar la mucosa más susceptible a una lesión péptica (fig. 19-21).

La infección por *H. pylori* también es, probablemente, importante en la patogenia de las úlceras gástricas, puesto que este microorganismo es causa de la mayor parte de los casos



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 767 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



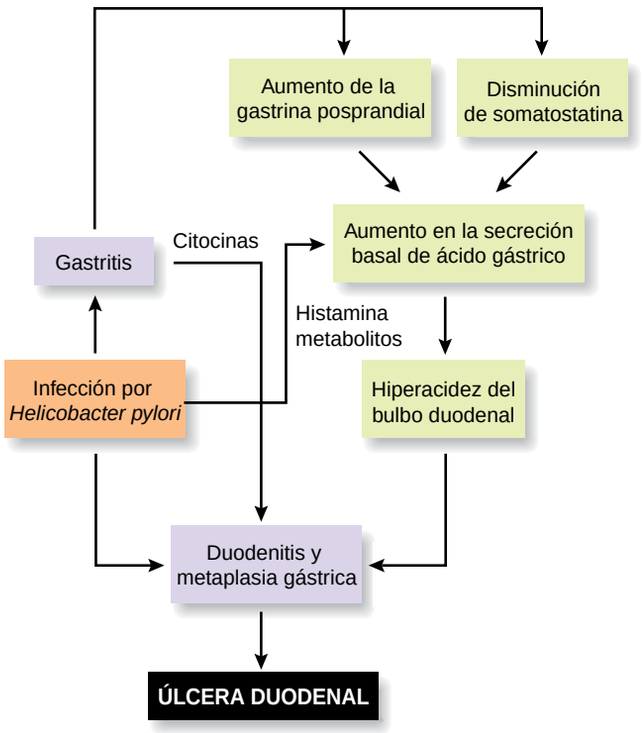



**FIGURA 19-21.** Posibles mecanismos en la patogenia de la úlcera duodenal relacionada con la infección por *Helicobacter pylori.*

de gastritis crónica subyacente a esta enfermedad. Alrededor del 75% de los pacientes con úlcera gástrica albergan *H. pylori.* El 25% de los casos restantes tal vez representa una relación con otros tipos de gastritis crónica. Los varios factores gástrico y duodenal implicados como posibles mecanismos en la patogenia de las úlceras duodenales se resumen en la figura 19-22.

***SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO:*** es necesaria una hiperacidez causada por el incremento de la secreción de ácido clorhídrico para la formación y persistencia de úlceras pépticas en el estómago y duodeno. Esto se pone de manifiesto principalmente porque: *1)* todos los pacientes con úlceras duodenales y casi todos aquellos con úlceras gástricas secretan ácido gástrico; *2)* la producción de úlcera experimental en animales requiere ácido; *3)* la hipersecreción de ácido está presente en muchos, pero no en todos, los pacientes con úlceras duodenales (no hay evidencia de que la producción de ácido explique por sí sola la ulceración duodenal), y *4)* el tratamiento quirúrgico o médico que reduce la producción de ácido resulta en la cicatrización de úlceras pépticas. La secreción gástrica de pepsina, la cual también puede desempeñar un papel en la ulceración péptica, es paralela a la de ácido clorhídrico.

***DIETA:*** aunque la sabiduría popular afirma que alimentos muy condimentados y cafeína son ulcerógenos, es poca la evidencia de que alimentos o bebidas, incluyendo el café y alcohol, contribuyan al desarrollo o la persistencia de úlceras pépticas.

***FÁRMACOS:*** el ácido acetilsalicílico es un factor importante que contribuye a las úlceras duodenales, y especialmente gástricas. Se ha incriminado a otros agentes antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos en la producción de úlceras pépticas. El tratamiento prolongado con dosis altas de corticoesteroides también puede incrementar levemente el riesgo de ulceración péptica.

***TABAQUISMO:*** fumar es un factor de riesgo definido para úlceras duodenales y gástricas, en particular úlceras gástricas.

***FACTORES GENÉTICOS:*** parientes consanguíneos en primer grado de personas con úlcera duodenal o gástrica tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar una úlcera, pero sólo en el mismo sitio. Gemelos monocigotos muestran mucha mayor concordancia para estas úlceras que gemelos dicigotos, pero aun este 50% de concordancia indica que los factores ambientales también deben de participar.

El papel de los factores genéticos es apoyado adicionalmente por el hecho que los antígenos del grupo sanguíneo se correlacionan con la presencia de úlcera péptica. Las úlceras duodenales son un 30% más probables en personas con sangre tipo O que en aquellos con otros serotipos. Esto no sucede con las úlceras gástricas. Personas que no secretan antígenos del grupo sanguíneo en la saliva o el jugo gástrico tienen un riesgo un 50% mayor de úlceras duodenales. Aquellos del grupo O y no secretores (el 10% de personas caucásicas) tienen un incremento de 2,5 veces en úlceras duodenales.

El **pepsinógeno I** es secretado por las células gástricas principales y las células mucosas del cuello y puede identificarse en el jugo gástrico, la sangre y la orina. La concentración sérica de esta proenzima se correlaciona con la capacidad para secretar ácido gástrico y es una medida indirecta de la cantidad de células parietales. Los pacientes con alta concentración de pepsinógeno I en sangre tienen hasta cinco veces más riesgo de desarrollar úlcera duodenal. A la hiperpepsinogenemia se le atribuye un patrón de herencia autosómico dominante y puede reflejar una mayor tendencia hereditaria a tener un incremento en la masa de células parietales. La mitad de los hijos de pacientes que padecen úlcera con hiperpepsinogenemia también desarrollan la afección.

En pacientes de úlcera se han reportado tendencias familiares para otras características. Muchos de estos pacientes presentan secreción normal de pepsinógeno I y aún muestran agrupamiento familiar. Se ha notado agrupamiento familiar de úlceras duodenales y vaciamiento gástrico rápido, lo mismo que hiperfunción familiar de células G antrales. Pacientes con una úlcera duodenal desde la infancia tienen mucha mayor probabilidad de tener historia familiar de úlceras que personas en quienes la enfermedad se inicia cuando ya son adultos.

## FISIOPATOLOGÍA

***ÚLCERAS DUODENALES:*** la capacidad máxima para la producción de ácido gástrico es función de la masa total de células parietales. Pacientes con úlceras duodenales pueden tener hasta el doble de la masa normal de células parietales y secreción máxima de ácido. Sin embargo, existe una gran superposición con valores normales, y sólo una tercera parte de los pacientes con úlcera secretan exceso de ácido. El incremento de la masa de células principales acompaña a menudo al incremento de células parietales, reflejando la prevalencia de hiperpepsinogenemia en pacientes con úlceras.

La secreción de ácido gástrico estimulada por alimento se incrementa en magnitud y duración en personas con úlceras duodenales, pero aquí, también, hay una superposición significativa con valores normales. Esto puede implicar, al menos en parte, respuestas alteradas de células G a las comidas. Estos pacientes muestran hipergastrinemia posprandial y un incremento del número de células G antrales. Sin embargo, la mayoría de las personas con úlceras duodenales no muestran evidencia de hiperfunción de célula G. La secreción de ácido en pacientes con úlceras duodenales a secretagogos gástricos, como gastrina, puede también ser más sensible de lo normal, posiblemente debido al incremento del tono vagal o el incremento de la afinidad de células parietales para gastrina. Además, es posible que la secreción brusca de ácido después de una comida sea estimulada por el incremento del tono vagal.

Los pacientes con úlceras duodenales presentan una aceleración del vaciamiento gástrico. Esto puede conducir a la acidificación excesiva del duodeno. Sin embargo, igual que

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 768 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



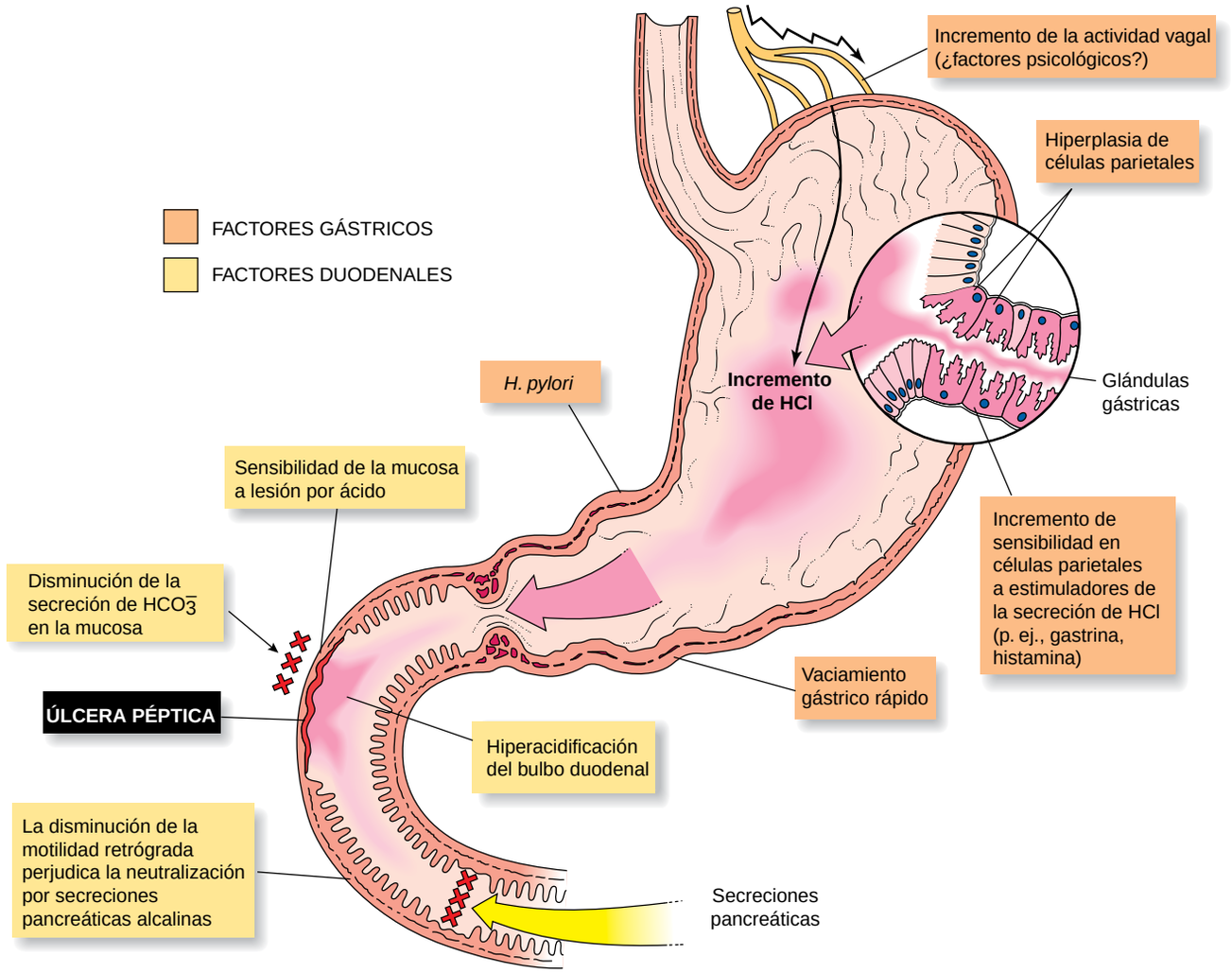



**FIGURA 19-22.** Factores gástrico y duodenal en la patogenia de úlceras pépticas duodenales. HCl, ácido clorhídrico; $HCO_3$, bicarbonato.

con otros factores, existe superposición con tasas normales. Normalmente, la acidificación del bulbo duodenal inhibe el vaciamiento gástrico adicional, pero no en la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal. En ellos, la acidificación duodenal lleva a un vaciamiento gástrico continuo, en vez de un vaciamiento gástrico retardado. En algunos casos el vaciamiento gástrico rápido puede ser un rasgo hereditario.

El pH del bulbo duodenal refleja el equilibrio entre el suministro de jugo gástrico y su neutralización por secreciones biliares, pancreáticas y duodenales. La ulceración duodenal requiere pH ácido en el bulbo. En pacientes de úlcera, el pH duodenal después de una comida disminuye a un nivel más bajo y permanece deprimido por un tiempo más largo que en personas normales. Tal hiperacidez duodenal ciertamente refleja los factores gástricos discutidos anteriormente. El papel de los factores neutralizantes, en particular la secreción de bicarbonato estimulada por secretina por el páncreas y la producción de bicarbonato por la mucosa duodenal, es incierto.

El daño a las defensas mucosas contribuye a la ulceración péptica. Factores mucosos, como las prostaglandinas, pueden o no ser similares a los protectores de la mucosa gástrica (v. antes).

***ÚLCERAS GÁSTRICAS:*** se originan casi de modo invariable en el cuadro de lesión epitelial por *H. pylori* o gastritis química. La manera en que la gastritis crónica predispone a ulceración gástrica no está clara. La mayoría de los pacientes con úlceras gástricas secretan menos ácido que aquellos con úlceras duodenales e incluso menos que las personas normales. Los factores implicados incluyen: *1)* difusión retrógrada de ácido en la mucosa, *2)* disminución de la masa de células parietales y *3)* anormalidades de células parietales en sí mismas. Unos pocos pacientes de úlcera gástrica producen exceso de ácido. Sus úlceras suelen estar próximas al píloro y se consideran variantes de úlceras duodenales. Curiosamente, la hipersecreción gástrica intensa, como se produce en el Z-E (v. a continuación), se asocia con úlcera grave del duodeno e incluso del yeyuno, pero raras veces del estómago.

La concurrencia de úlceras gástricas e hiposecreción gástrica implica que *1)* la mucosa gástrica puede ser particularmente sensible a concentraciones bajas de ácido, *2)* algo distinto de ácido puede dañar la mucosa (p. ej., AINE) o *3)* la mucosa gástrica puede exponerse a agentes potencialmente dañinos durante períodos inusualmente prolongados. Como se discutió arriba, la mucosa es una barrera a la acción del ácido y tal vez a otros contenidos del estómago, y puede estar dañada en algunos pacientes con úlceras gástricas, aunque la evidencia no es concluyente. Se han sugerido reflujo de bilis (particularmente ácido desoxicólico y lisolecitina) y secreciones pancreáticas como causas de úlceras gástricas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 769 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



### Enfermedades relacionadas con úlceras pépticas

Las úlceras duodenales ocurren con una frecuencia 10 veces mayor en pacientes con cirrosis que en otros. La insuficiencia renal en etapa terminal con hemodiálisis aumenta el riesgo de úlcera péptica. Los pacientes con trasplante renal tienen una incidencia mucho más alta de úlcera péptica y sus complicaciones, como sangrado y perforación. Hay una mayor frecuencia de úlceras pépticas en personas con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (v. cap. 27).

El Z-E causa ulceración péptica grave. Se caracteriza por hipersecreción gástrica causada por un adenoma de células de un islote del páncreas, produciendo gastrina. Casi una tercera parte de los pacientes con esta enfermedad presenta úlceras pépticas, y su incidencia es aún mayor si también tienen enfermedad pulmonar.

Las úlceras pépticas también son más frecuentes en personas heterocigotas para el mutante $\alpha_1$-antitripsina. La disfunción pulmonar de larga evolución aumenta significativamente el riesgo de úlceras. Una cuarta parte de los pacientes con estos trastornos tiene úlcera péptica duodenal. Por el contrario, la enfermedad pulmonar crónica es de 2 a 3 veces más frecuente en personas con úlceras pépticas.

**PATOLOGÍA:** la mayor parte de las úlceras pépticas se origina en la curvatura menor del estómago, en las regiones antral y prepilórica y en la primera porción del duodeno.

En general, las úlceras gástricas son únicas y de diámetro menor a 2 cm. Las úlceras en la curvatura menor a menudo están relacionadas con la gastritis crónica; aquellas sobre la curvatura mayor comúnmente se relacionan con AINE. Los bordes tienden a ser como hechos con sacabocados, con márgenes sobresalientes. Las úlceras profundamente penetrantes producen un exudado seroso que puede causar que el estómago se adhiera a estructuras cercanas. Cicatrices de úlceras en la región prepilórica pueden ser lo bastante graves para producir estenosis pilórica. Las úlceras pépticas crónicas pueden recordar burdamente a carcinomas gástricos ulcerados. Se distinguen de estos por su tendencia a producir pliegues radiados en la mucosa circundante, por carecer de un borde elevado y por una base de apariencia «limpia» (cubierta por fibrina) (fig. 19-23). El endoscopista debe tomar varias biopsias de los bordes y el lecho de toda úlcera gástrica, puesto que el centro de las úlceras suele mostrar únicamente tejido necrótico.

Las úlceras duodenales (fig. 19-24) normalmente se localizan en la pared anterior o posterior de la primera porción del duodeno, próximas al píloro. En general las lesiones son solitarias,

**FIGURA 19-23. Úlcera gástrica.** Existe una característica demarcación nítida de la mucosa circunvecina, con pliegues gástricos irradiados. La base de la úlcera es de color gris debido al depósito de fibrina.

**FIGURA 19-24. Úlceras duodenales.** Existen dos úlceras duodenales nítidamente demarcadas rodeadas por mucosa duodenal inflamada. La unión gastroduodenal está en la parte media de la fotografía.

pero no es raro encontrar dos úlceras, una en cada pared, las denominadas úlceras besándose.

Las úlceras gástrica y duodenal son histológicamente similares (fig. 19-25 A y B). Hacia fuera de la luz, existe *1)* una zona superficial de exudado fibrinopurulento, *2)* tejido necrosado, *3)* tejido de granulación y *4)* tejido fibrótico con grados variables de inflamación crónica en la base de la úlcera. La ulceración puede penetrar capas musculares, interrumpiéndolas con tejido cicatricial después de la cicatrización. Los vasos sanguíneos en los márgenes de la úlcera están con frecuencia trombosados. La mucosa en los márgenes tiende a ser hiperplásica. La cicatriz crece sobre el área ulcerada como una sola capa epitelial. Las úlceras duodenales usualmente se acompañan con duodenitis péptica, con hiperplasia de la glándula Brunner y metaplasia de células gástricas de mucina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de las úlceras gástrica y duodenal son tan similares que las dos enfermedades generalmente no son distinguibles por historia o examen físico. La úlcera duodenal clásica se caracteriza por dolor epigástrico 1-3 h después de una comida, o que despierta al paciente por la noche. Alcalinos y alimento alivian estos síntomas. En la mitad de los pacientes con úlceras pépticas se producen síntomas dispépticos a menudo relacionados con una enfermedad en vesícula biliar, incluyendo intolerancia a alimentos grasos, distensión y eructos.

Las mayores complicaciones de la úlcera péptica son hemorragia, perforación con peritonitis y obstrucción. De estas, la más habitual es el sangrado, que se produce hasta en el 20% de los pacientes. Con frecuencia es oculto y, si no existen otros síntomas, puede manifestarse como anemia ferropénica o sangre oculta en las heces. El sangrado masivo que pone en riesgo la vida es una complicación de la úlcera péptica activa bien conocida.

La perforación es una complicación grave que se produce en el 5% de los pacientes; en una tercera parte de los casos, no hay antecedentes de los síntomas de una úlcera péptica. Las úlceras duodenales se perforan con más frecuencia que las úlceras gástricas, mayormente en la pared anterior del duodeno. Puesto que las paredes anteriores gástrica y duodenal no son defendidas por tejido contiguo, es más probable que las perforaciones conduzcan a peritonitis generalizada y acumulación de aire en la cavidad abdominal llamada **neumoperitoneo.** Las úlceras gástricas posteriores se perforan al interior del saco peritoneal menor, que puede contener la inflamación. Una úlcera que penetra el páncreas, el hígado o el omento mayor puede causar dolor

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 770 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



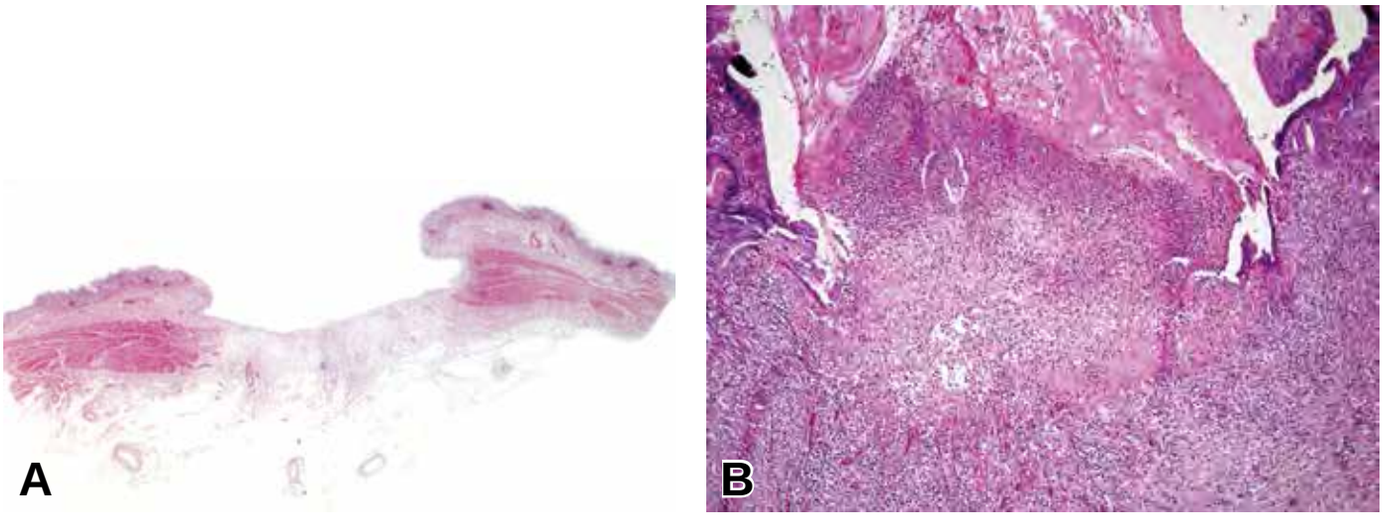



**FIGURA 19-25.** **A.** Úlcera gástrica. Puede verse la naturaleza descriptiva de esta lesión por la pérdida del músculo subyacente en la capa muscular propia, que es reemplazada por tejido fibroso. **B.** Apariencia clásica de la úlcera péptica con un exudado superficial de fibrina sobre la necrosis, seguido por tejido de granulación con fibrosis en la cara más profunda.

intratable. Las úlceras también pueden penetrar las vías biliares y llenarlas de aire, una condición conocida como **neumobilia.**

La perforación entraña una elevada tasa de mortalidad, que es el 10-40% para úlceras gástricas, dos a cuatro veces más que las úlceras duodenales (10%). Las perforaciones pueden complicarse por hemorragia. Shock, distensión abdominal y dolor son síntomas comunes, pero en ocasiones las perforaciones se diagnostican por primera vez en la autopsia, particularmente en pacientes ancianos residentes en instituciones.

La obstrucción pilórica se produce hasta en un 10% de los pacientes con úlcera, y la úlcera péptica es su causa más habitual en adultos. El estrechamiento de la luz pilórica por una úlcera péptica adyacente puede ser causa de un espasmo muscular, un edema, hipertrofia muscular o la contracción de tejido cicatricial, o, más habitualmente, una combinación de estos.

Las úlceras gástrica y duodenal pueden presentarse juntas en el mismo paciente con mucha mayor frecuencia de la que pueda explicarse sólo por una probabilidad. Los pacientes con cualquiera de estas úlceras tienen mucho mayor riesgo de desarrollar la otra más tarde.

## EL CRECIMIENTO DE LOS PLIEGUES RUGOSOS SUELE REFLEJAR ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER O SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

En la enfermedad de Ménétrier (fig. 19-26) existe una hiperplasia foveolar masiva sin aumento de las glándulas subyacentes causada por la sobreexpresión del factor de crecimiento transformante α (TGF-α), que puede causar la aparición de quistes mucosos revestidos por epitelio foveolar. A menudo hay una superficie de mucina adherente o material proteico. Puede haber gastritis linfocítica y causar una apariencia varioliforme (v. anteriormente). El proceso es más habitual en hombres. Hay dolor posprandial. La pérdida de proteína de la mucosa causa hipoalbuminemia y edema periférico subsecuente. Los pacientes con enfermedad de Ménétrier tienen predisposición al desarrollo de carcinoma gástrico.

El otro trastorno importante que causa crecimiento de los pliegues rugosos se debe a la proliferación de las células parietales en vez de las células foveolares (Z-E). La causa es la producción de gastrina por un tumor neuroendocrino (gastrinoma). La mayoría de los casos son esporádicos y en estos casos es más frecuente que los gastrinomas sean pancreáticos. Una minoría de los casos se relaciona con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). Los gastrinomas en los pacientes con Z-E pueden aparecer en el duodeno, el páncreas o el antro gástrico, y pueden ser múltiples y extremadamente pequeños. Los pliegues rugosos se agrandan debido al mayor número de células parietales hipertrofiadas; en consecuencia, las rugosas tienen la característica apariencia irregular (fig. 19-27). Estos pacientes tienen una úlcera péptica duodenal intratable, y es frecuente que las úlceras sean múltiples y se ubiquen en localizaciones inusuales.

## NEOPLASIAS BENIGNAS

Los pólipos son elevaciones de la mucosa que pueden identificarse macroscópicamente o por vía endoscópica. En el estómago, a diferencia del colon, la gran mayoría no son neoplasias verdaderas.

**FIGURA 19-26.** **Enfermedad de Ménétrier.** Los pliegues rugosos están difusamente agrandados. Parecen ser hemorrágicos debido a la gastritis linfocítica asociada.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 771 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



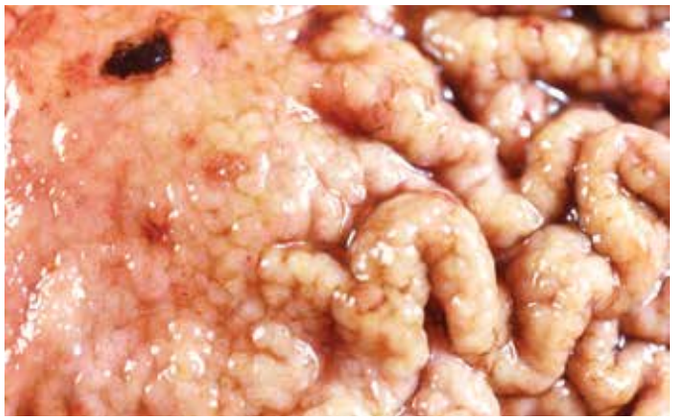


**FIGURA 19-27. Síndrome de Zollinger-Ellison.** Los pliegues rugosos son serpenteantes y engrosados. Son irregulares debido a la hiperplasia de las células parietales que se presenta en grupos.

## Los pólipos glandulares fúndicos se presentan sólo en el cuerpo y el fondo

Son elevaciones de la mucosa compuestas por glándulas con dilatación cística revestidas por una mezcla de células parietales, células principales y células mucosas neutrales (fig. 19-28 A y B). Fueron descritos por primera vez en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF; v. más adelante). En los pacientes afectados, una innumerable cantidad de estos pólipos recubren la mucosa gástrica proximal. Rara vez, los pólipos glandulares fúndicos en estos pacientes muestran displasia focal. Es mucho más habitual hallar pólipos fúndicos aislados o en pequeños números en pacientes que toman IBP.

No se conoce el mecanismo de su formación. Los pólipos relacionados con el consumo de IBP parecen ser inocuos. Debido al aumento constante de su consumo en los últimos años, los pólipos glandulares fúndicos son la forma más habitual de pólipos presentes en el estómago.

## Pólipos hiperplásicos

Este término es algo equivocado, puesto que estos pólipos no tienen nada en común con los pólipos del colon que llevan el mismo nombre (v. más adelante). Se producen en el contexto de gastritis crónica o gastropatía reactiva, puede ser único o múltiple y son respuestas focales exageradas a la lesión mucosa.

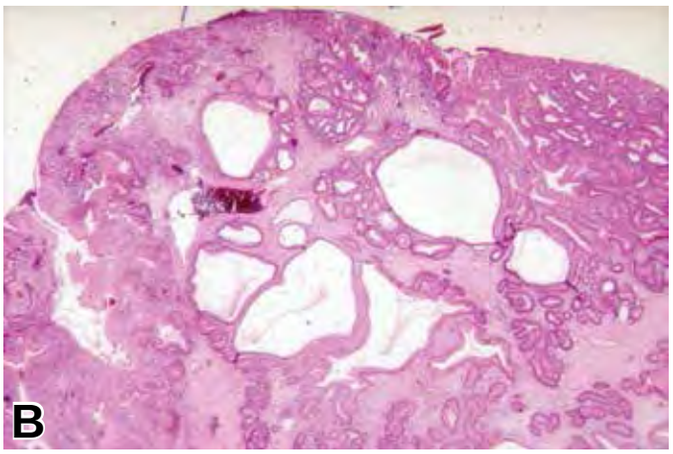
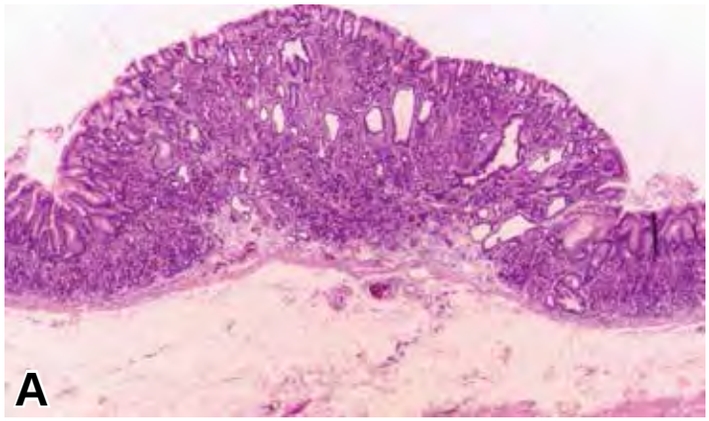



**FIGURA 19-29. Pólipo hiperplásico. A.** En este estómago extirpado se observan múltiples elevaciones de la mucosa. **B.** El pólipo es un montículo de lámina propia inflamada. Las glándulas con dilatación quística están revestidas por epitelio foveolar.

Los pólipos gástricos hiperplásicos están formados por células foveolares hiperplásicas que algunas veces forman quistes pequeños y una lámina propia inflamada (fig. 19-29 A y B). Puede presentarse atipia reactiva, en particular si hay erosiones superficiales. Algunas veces se denominan pólipos «hiperplásicos/inflamatorios», reflejando así la forma en que se originaron. Su potencial maligno depende del fondo mucoso de origen.



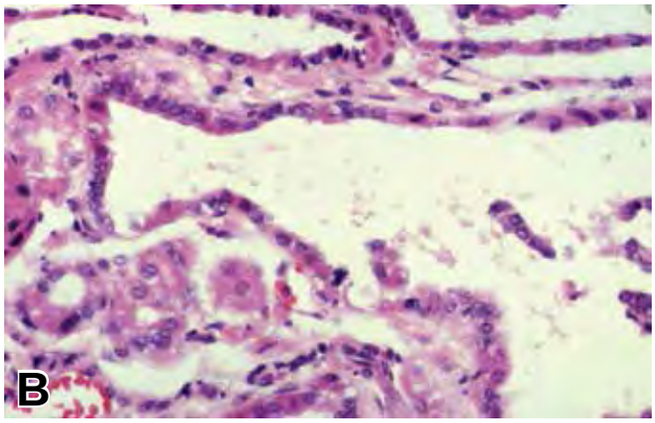




**FIGURA 19-28. Pólipos glandulares fúndicos. A.** Proyección de baja potencia que muestra al pólipo como una ligera elevación por encima de la mucosa circundante característica del cuerpo. **B.** Las glándulas con dilatación cística contienen células parietales y principales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 772 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



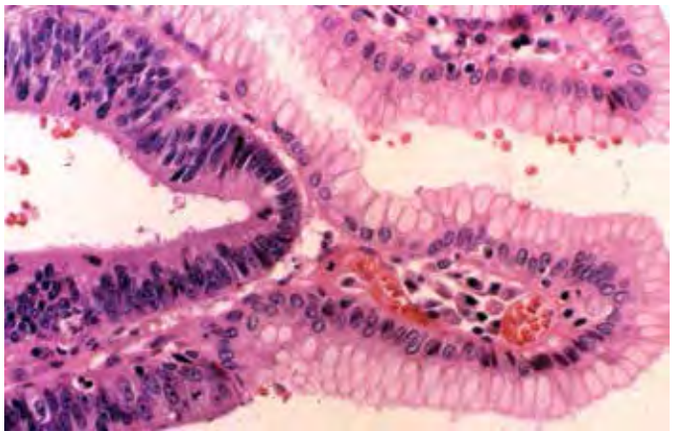


**FIGURA 19-30. Adenoma gástrico.** Puede delimitarse claramente la diferencia entre el epitelio glandular con núcleos en forma de lápiz, alargados e hipercromáticos *(izquierda)* y el epitelio foveolar normal adyacente *(derecha)*.

### Los adenomas gástricos son relativamente infrecuentes

Los adenomas verdaderos del estómago se presentan con menos frecuencia que los adenomas del colon. Por lo general, son únicos con excepción de la PAF, y pueden ser foveolares o con mucosa de tipo intestinal. Por definición, están presentes los cambios displásicos (fig. 19-30). Los adenomas de tipo intestinal son mucho más comunes y generalmente surgen en los estómagos con metaplasia intestinal. Los núcleos suelen ser grandes, elongados e hipercromáticos, al igual que sus homólogos intestinales.

En cambio, los adenomas de tipo foveolar no tienen relación con la metaplasia intestinal; no parece haber una relación con poliposis adenomatosa familiar (PAF).

Aunque los adenomas gástricos pueden estar relacionados con el carcinoma gástrico, la relación tan estrecha que guarda el adenoma con el carcinoma en el colon no está presente.

### Síndromes de poliposis gástrica

Los pólipos gástricos múltiples pueden observarse en la PAF y en varios síndromes distintos. Estos comprenden la poliposis juvenil familiar generalizada (fig. 19-31 A-C) y los síndromes de Peutz-Jeghers, Cronkhite-Canada y Cowden. En general, los pólipos en estos síndromes tienen una apariencia inocua, que a menudo recuerda a los grandes pólipos hiperplásicos. Su verdadera naturaleza puede establecerse al identificar otras características del síndrome respectivo.

## NEOPLASIAS MALIGNAS

### El adenocarcinoma es la neoplasia gástrica más habitual

**EPIDEMIOLOGÍA:** existen diferencias geográficas abrumadoras en su incidencia. En el último siglo, las cifras de adenocarcinoma gástrico se han reducido de forma significativa en los países occidentales. Muchos países orientales tienen una incidencia mucho mayor. Existe un gran número de factores involucrados, pero el más importante parece reflejar las diferencias en la prevalencia de *Helicobacter*

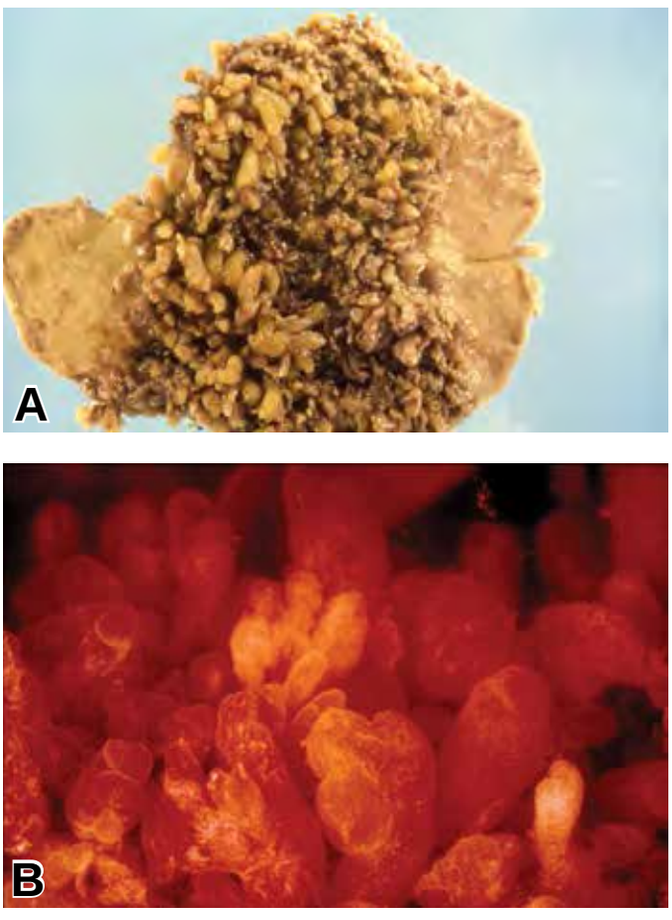



**FIGURA 19-31. Poliposis juvenil familiar. A** y **B.** Aunque el colon es el más afectado en este síndrome, el estómago puede estar afectado y cubierto de pólipos. **C.** A nivel histológico, hay pólipos que son inocuos y se asemejan un poco a los pólipos hiperplásicos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 773 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



y gastritis crónica. Con el mejor reconocimiento y tratamiento de las infecciones por *Helicobacter*, la brecha entre occidente y oriente finalmente se ha reducido. También contribuyen otros factores ambientales, en especial la alimentación. Las dietas con alto contenido de alimentos ahumados o en vinagre se asocian con una mayor tasa de cáncer, mientras que el consumo de vegetales frescos y de hoja verde tiene el efecto opuesto. Los factores genéticos también tienen una función importante, en particular en algunos tipos de cáncer gástrico.

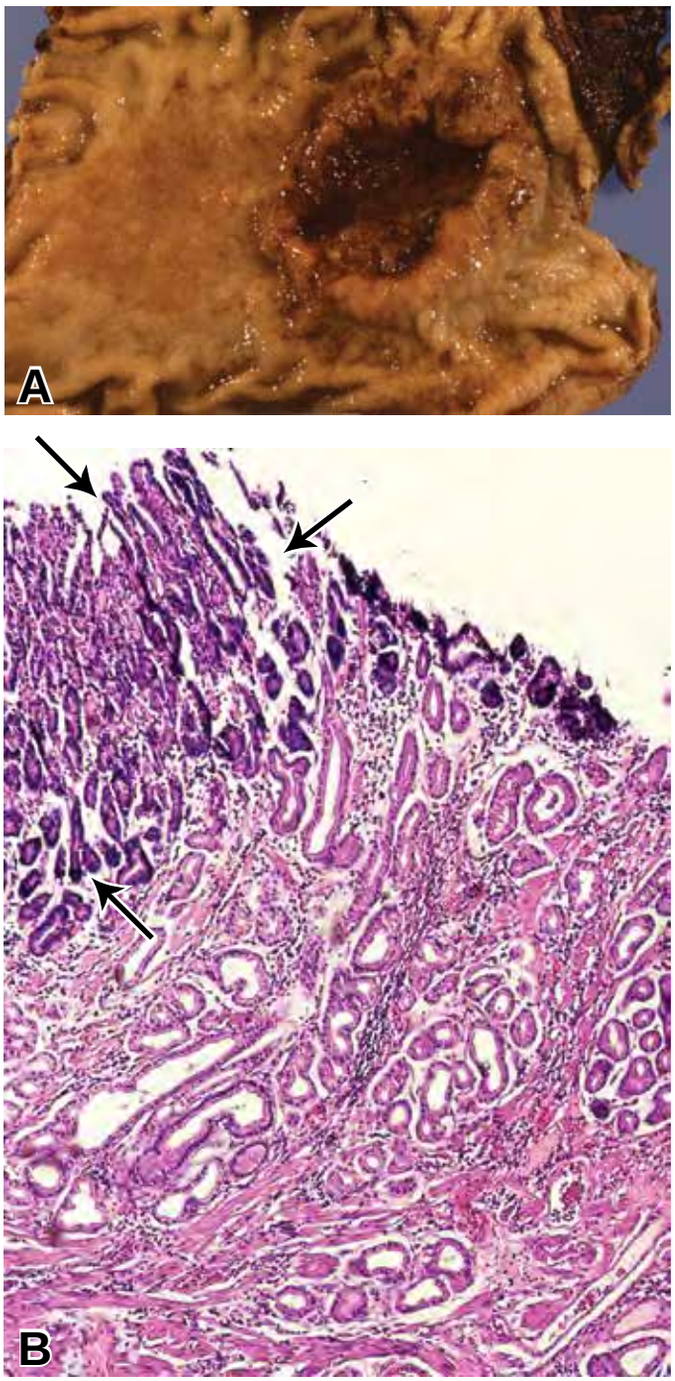



**FIGURA 19-32. Carcinoma gástrico. A.** Esta gran lesión antral puede distinguirse claramente de una úlcera benigna por sus bordes firmes y elevados y su base necrótica. **B.** A nivel microscópico, hay innumerables glándulas deformes *(flechas)* que reemplazan la mucosa en este carcinoma de tipo intestinal.

**PATOLOGÍA:** la apariencia macroscópica es variable. La mayoría de los carcinomas forman masas polipoides grandes o crecimientos con una ulceración importante (fig. 19-32 A y B). Estos últimos se diferencian de las úlceras pépticas benignas por su gran tamaño, sus bordes elevados firmes e irregulares y las superficies ulcerosas irregulares. La menor parte de los cánceres infiltran la profundidad de la pared gástrica, por debajo de una superficie que aparentemente puede estar intacta. Las células infiltrantes activan una respuesta desmoplásica prominente, lo que causa un estómago rígido con una pared engrosada, apariencia que clásicamente se ha descrito como **linitis plástica** (fig. 19-33 A-C).

Tradicionalmente el carcinoma gástrico se ha clasificado en dos categorías: intestinal y difuso, aunque algunos casos pueden solaparse; esta es la clasificación de Lauren. El término intestinal en este contexto describe principalmente su arquitectura, no el tipo celular. Estos tumores forman glándulas o papilas, así como algunas áreas sólidas; puede presentarse la producción de mucina. Este es el patrón más habitual, y el asociado con la gastritis crónica. Su incidencia ha disminuido por su relación con el *Helicobacter*.

El carcinoma de tipo difuso contiene células con poca cohesión, que infiltran ampliamente la pared gástrica y a menudo presentan desmoplasia severa. Aunque las células infiltrantes difusas pueden tener una apariencia en anillo de sello, otras células pueden parecerse más a los histiocitos o incluso a los linfocitos. La incidencia de este tumor ha sido más estable en todos los países. Tiene un componente genético más claro. De hecho, existe el cáncer gástrico difuso hereditario como trastorno autosómico dominante infrecuente, debido a mutaciones en la línea germinal en *CDH1*, el gen que codifica la cadherina E. Estos pacientes pueden presentar el cáncer a temprana edad y a menudo tienen múltiples focos pequeños de carcinoma *in situ* en anillo de sello, detectable solamente por exploración microscópica. Debe considerarse la gastrectomía profiláctica. La inactivación de la cadherina E también ocurre en muchos otros carcinomas gástricos difusos esporádicos.

### Carcinoma gástrico temprano frente a tardío

Existen sistemas complejos que describen el carácter y la profundidad de los carcinomas gástricos, pero una sola característica es de vital importancia: *es muy probable que los pacientes con carcinoma gástrico temprano (es decir, tumores confinados a la mucosa y a la submucosa) sobrevivan. Los pacientes con cánceres tardíos (es decir, lesiones que se extienden más allá de la submucosa hacia la muscular propia u otras capas más profundas) probablemente no sobrevivan.* La importancia de este hecho es que la mayoría de los carcinomas en los países occidentales de menor incidencia se diagnostican solamente en etapas tardías.

## El estómago es un sitio habitual de linfomas extraganglionares

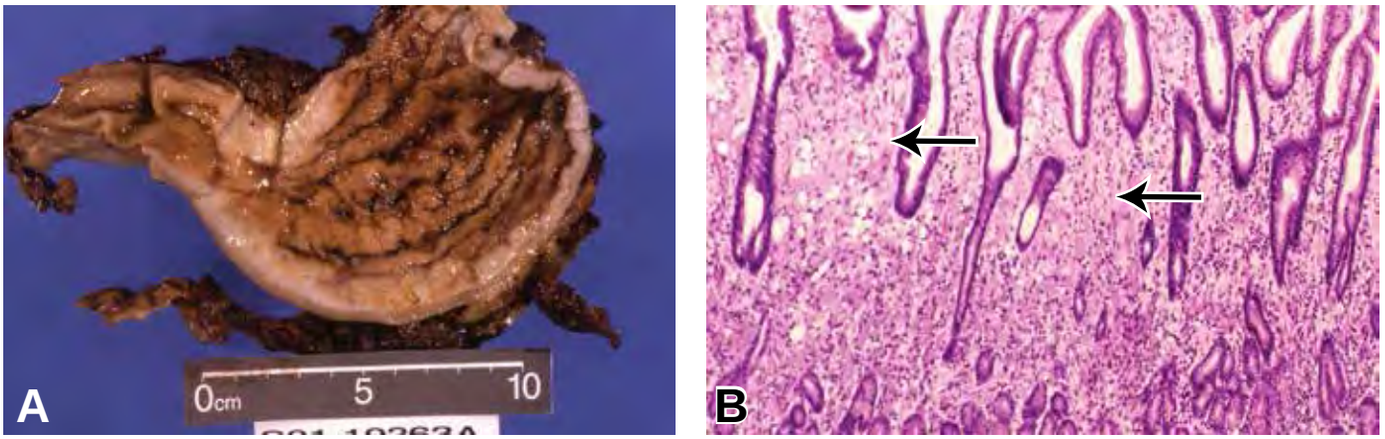
El aparato digestivo es la localización más habitual de los linfomas extraganglionares y el estómago es la porción de dicho aparato que se ve afectada con mayor frecuencia. La mayoría de los linfomas gástricos son linfomas de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT; v. cap. 26) o linfomas difusos de células B grandes. Ambos están asociados con la infección por *Helicobacter*; la erradicación de los organismos causa la remisión en la inmensa mayoría de los casos. Es difícil distinguir el linfoma MALT de la gastritis crónica con hiperplasia linfoide. Las características distintivas son la presencia de glándulas gástricas infiltradas por linfocitos (lesiones linfoepiteliales) y la morfología monocitoide uniforme de las células que infiltran la lámina propia (fig. 19-34). Los linfomas difusos de células B grandes pueden reconocerse con mayor facilidad por su apariencia más pleomórfica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 774 11/10/16 14:26

booksmedicos.org





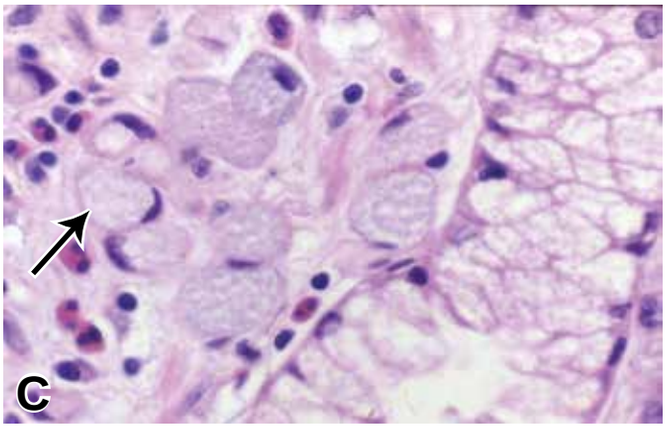




**FIGURA 19-33. Carcinoma gástrico. A.** La pared es blanca y engrosada debido al infiltrado difuso de células tumorales. La superficie mucosa aparentemente está libre de lesiones de masa. **B.** El infiltrado llena y expande la lámina propia *(flechas),* pero respeta glándulas y el epitelio superficial, dejándolos intactos. **C.** Las células tumorales en esta neoplasia difusa se localizan al lado de una glándula intacta. Observe la apariencia en anillo de sello *(flecha).*

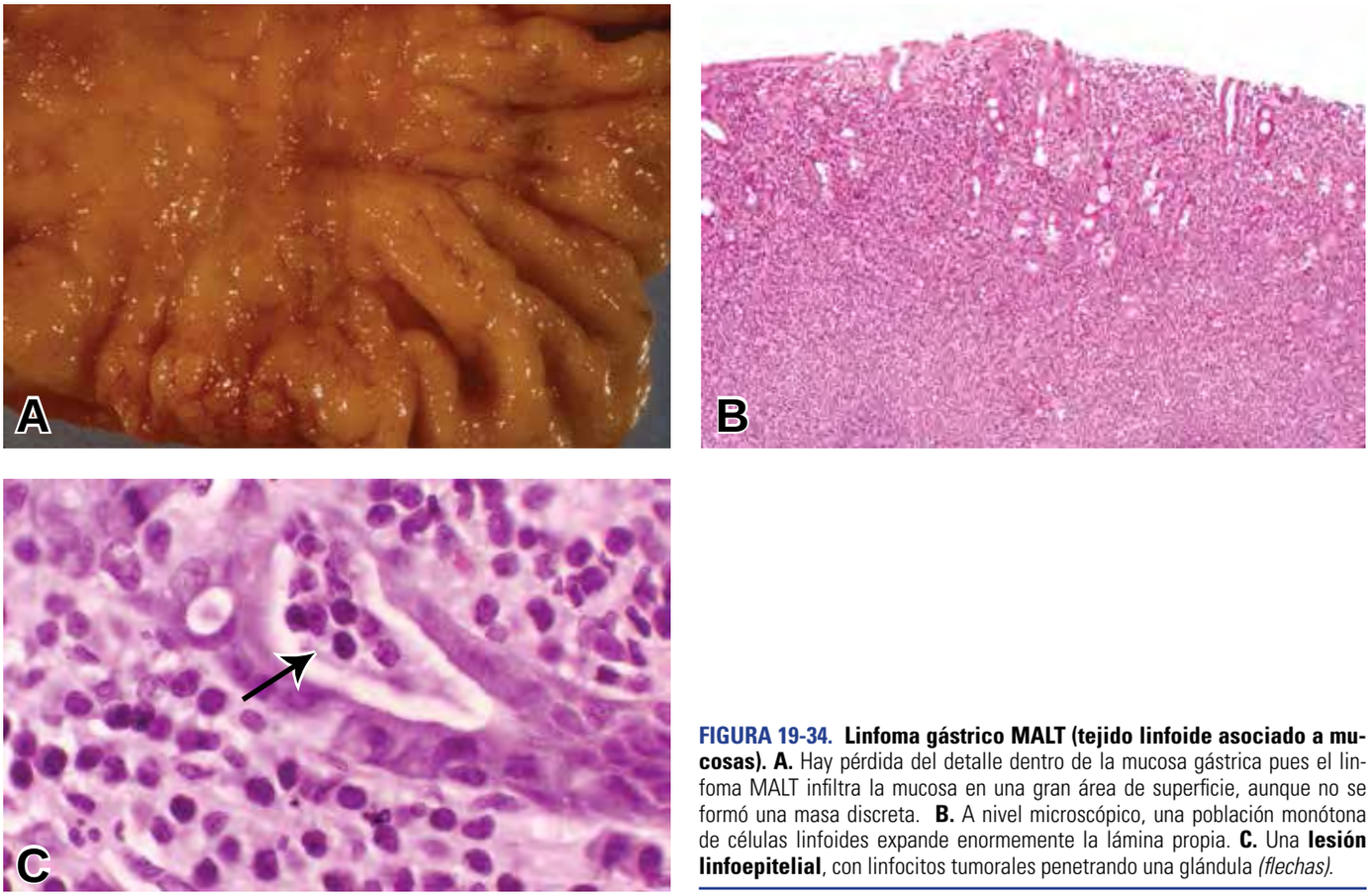



**FIGURA 19-34. Linfoma gástrico MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). A.** Hay pérdida del detalle dentro de la mucosa gástrica pues el linfoma MALT infiltra la mucosa en una gran área de superficie, aunque no se formó una masa discreta. **B.** A nivel microscópico, una población monótona de células linfoides expande enormemente la lámina propia. **C.** Una **lesión linfoepitelial**, con linfocitos tumorales penetrando una glándula *(flechas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 775 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



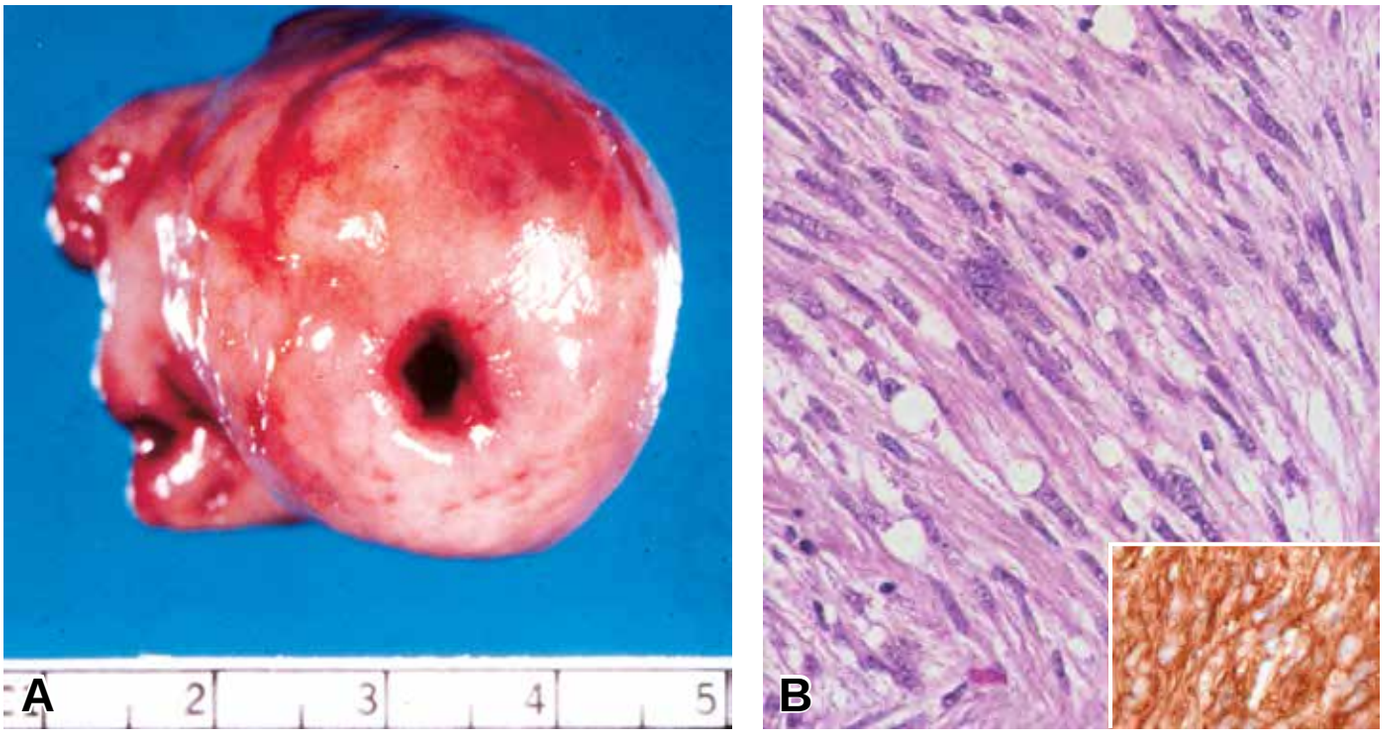



**FIGURA 19-35. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST). A.** El tumor extirpado es submucoso y está cubierto con mucosa con una úlcera central profunda. **B.** Apariencia microscópica de las células tumorales que son fusiformes y tienen vacuolas citoplasmáticas. *Recuadro:* tinción inmunohistoquímica positiva para c-kit.

### Los tumores del estroma gastrointestinal derivan de las células intersticiales de Cajal

Durante años se pensó que estos tumores, que contienen células fusiformes elongadas *(spindly)*, se originaban a partir del músculo liso, por lo que se les llamó leiomiomas y leiomiosarcomas. De hecho, los tumores gástricos que verdaderamente se originan en el músculo liso son muy raros. Las células intersticiales de Cajal, de las que derivan estos tumores, residen normalmente en la muscular propia y funcionan como marcapasos.

En general, los tumores son grandes y voluminosos, y surgen de la muscular propia (fig. 19-35 A y B). Pueden mostrar una ulceración central en la mucosa que los cubre, por lo que sangran. La mayoría tiene una tinción positiva para CD117, aunque no todos. Los tumores negativos a CD117 a menudo son inmunopositivos para otro anticuerpo, DOG1.

Los tumores del estroma gastrointestinal son particularmente comunes en el estómago. No es posible distinguir claramente entre los tumores benignos y malignos. En su lugar, los criterios que predicen un comportamiento progresivamente más agresivo se establecen de acuerdo al sitio del aparato digestivo que afecten, ya que su comportamiento varía de acuerdo a esto. Las lesiones más distales muestran una mayor tendencia hacia el comportamiento maligno. Además del sitio de aparición, el tamaño del tumor y el índice mitótico son discriminadores confiables. Por fortuna, la mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal son menos propensos a desarrollar un comportamiento agresivo.

### Tumores neuroendocrinos

En su momento estos tumores fueron denominados carcinoides, pero este término ha sido reemplazado por tumor neuroendocrino (TNE). Como en los tumores del estroma gastrointestinal, el sitio de origen es el principal determinante del probable comportamiento. Las mejores características predictivas en un sitio dado son el tamaño y el índice mitótico (puede evaluarse la actividad proliferativa mediante inmunohistoquímica con Ki67).

De manera interesante, dentro de un segmento del aparato digestivo, el comportamiento del tumor depende de las condiciones bajo las cuales surgió la neoplasia, especialmente en el caso de los TNE gástricos. Existen tres escenarios clínicos principales en los que se encuentran estos tumores. El primero es la gastritis autoinmunitaria. Como se describió anteriormente, la profunda actividad de las células G antrales causa la proliferación de las células ECF en el cuerpo y el fondo. Se ha identificado una secuencia conocida de proliferación. Al principio, hay un incremento ligero en estas células, luego cadenas de estas células tienen una disposición lineal, que más tarde se unen para formar micronódulos, que se separan de las bases de las glándulas gástricas. Conforme pasa el tiempo, favorecido por la hipergastrinemia grave, estos micronódulos se unen en estructuras cada vez más grandes hasta que se forma una neoplasia clínicamente evidente. Los pacientes con TNE y gastritis autoinmunitaria a menudo presentan múltiples tumores visibles (fig. 19-36).

Los tumores neuroendocrinos gástricos también surgen en un estado de hipergastrinemia asociado con el síndrome Z-E (v. antes). Finalmente, los TNE gástricos pueden presentarse en forma esporádica; con mayor frecuencia son antrales. Cabe resaltar que los tumores que surgen en el contexto de gastritis autoinmunitaria son rara vez agresivos, mientras que los TNE esporádicos frecuentemente lo son. Aquellos que están asociados con Z-E tienen una agresividad intermedia.

## Intestino delgado

### ANATOMÍA

El conducto intestinal se desarrolla como un tubo desde el estómago hasta la cloaca. Este tubo se alarga progresivamente y su

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 776 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



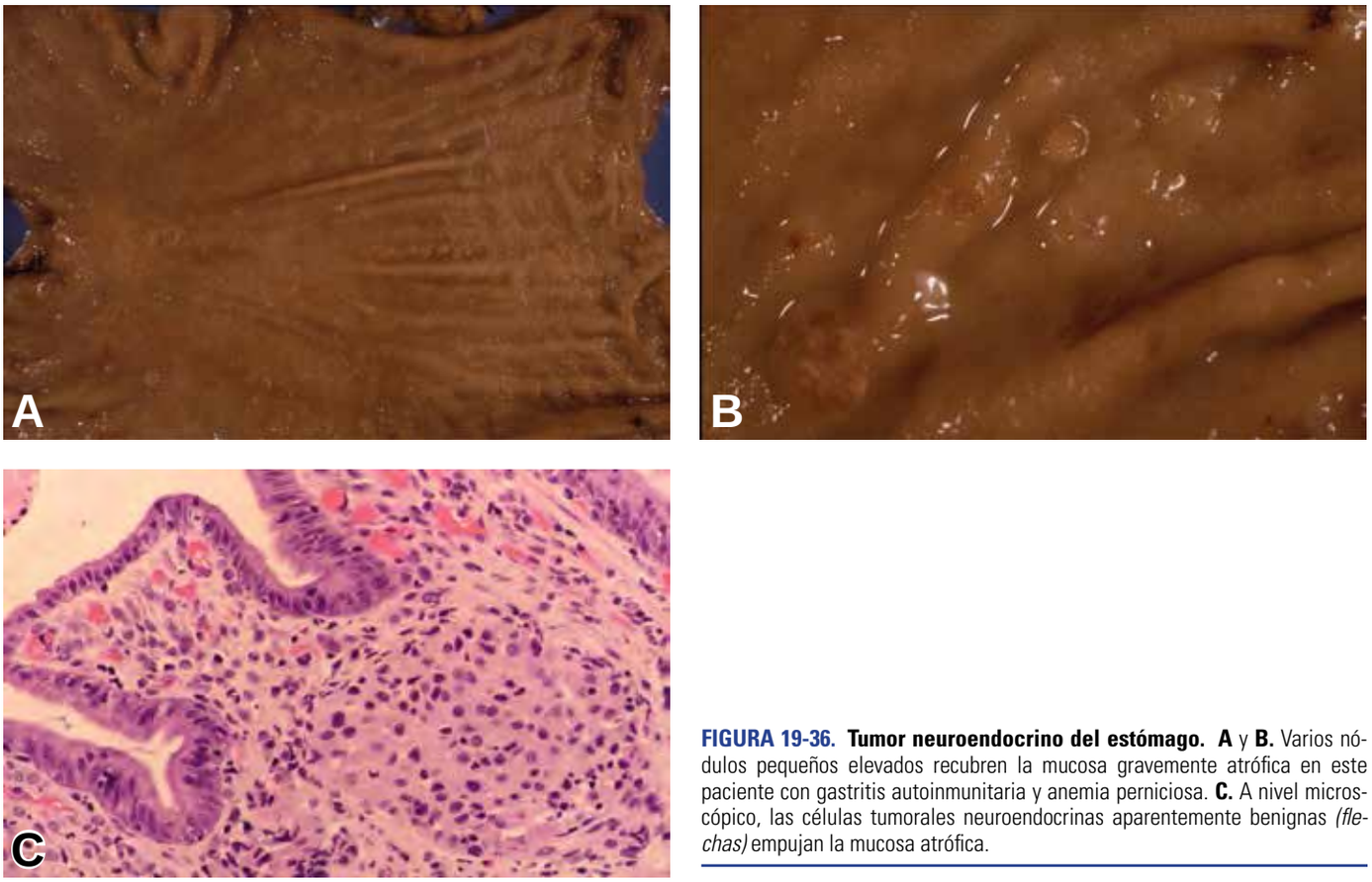



**FIGURA 19-36. Tumor neuroendocrino del estómago. A** y **B.** Varios nódulos pequeños elevados recubren la mucosa gravemente atrófica en este paciente con gastritis autoinmunitaria y anemia perniciosa. **C.** A nivel microscópico, las células tumorales neuroendocrinas aparentemente benignas *(flechas)* empujan la mucosa atrófica.

porción cefálica se convierte en el segmento que se extiende desde el duodeno distal al íleon proximal. La porción más caudal se desarrolla en íleon distal y los dos tercios proximales del colon transverso. El conducto vitelino, que conecta el conducto primitivo con el saco vitelino, puede persistir como un divertículo de Meckel (v. a continuación). Para alcanzar la posición final del intestino, el intestino fetal sufre una complicada serie de rotaciones.

El intestino delgado se extiende desde el píloro hasta la válvula ileocecal y, dependiendo de su tono muscular, es de 3,5-6,5 m de longitud. Se divide en tres regiones:

1. El **duodeno** se extiende al ligamento de Treitz.
2. El **yeyuno** es el 40 % proximal del resto del intestino delgado.
3. El **íleon** es el 60 % distal.

El duodeno es casi totalmente retroperitoneal y por tanto fijo. El resto del intestino delgado, dispuesto en asas redundantes, es movible.

El duodeno en forma de C rodea la cabeza del páncreas. Recibe drenaje biliar del hígado y secreciones pancreáticas a través del conducto biliar común en la ampolla de Vater. El duodeno distal llega a investirse por el mesenterio y se mezcla con el yeyuno en el ligamento de Treitz. No hay demarcación entre el yeyuno y el íleon, que se mezclan gradualmente. La pared del yeyuno es más gruesa y su luz más amplia que la del íleon.

Los pliegues circulares, pliegues espirales que constan de mucosa y submucosa, son más prominentes en el duodeno distal y el yeyuno proximal, y generalmente desaparecen en el íleon terminal. Las placas de Peyer son agregados linfoides en la submucosa de hasta 3 cm de diámetro, en la cara antimesentérica de la mitad distal del íleon. La válvula ileocecal es un esfínter muscular que regula el flujo del contenido intestinal al interior del ciego.

El duodeno recibe sangre de la rama pancreaticoduodenal de la arteria hepática, que se origina de la arteria celíaca. El yeyuno y el íleon reciben suministro sanguíneo de la arteria mesentérica superior (una rama de la aorta), dispuesta en arcadas en el mesenterio, proporcionando por tanto abundante circulación colateral en sus alcances distales. El flujo venoso del intestino delgado se vacía en el sistema venoso portal. La pared del intestino delgado consta de cuatro capas: mucosa, submucosa, muscularis y serosa. En el duodeno retroperitoneal, sin embargo, sólo la pared anterior está cubierta por una serosa.

La serosa contiene tejido conjuntivo laxo unido por una sola capa de mesotelio. La muscular propia posee una capa longitudinal externa y una capa circular interna, que actúan juntas para propulsar el contenido intestinal por peristalsis.

La submucosa consta de tejido conjuntivo vascularizado y linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, en ocasiones mastocitos y eosinófilos. En el duodeno proximal, la submucosa está ocupada por glándulas de Brunner, estructuras ramificadas que contienen células mucosas y serosas. Estas secretan moco y bicarbonato, que protegen la mucosa duodenal de la ulceración péptica. Los linfáticos mucosos y los capilares venosos drenan en un sistema altamente desarrollado de plexos linfáticos y venosos en la submucosa.

La característica distintiva de la mucosa intestinal son sus prolongaciones vellosas (fig. 19-37), semejantes a dedos de 0,5-1 mm de longitud que se expanden enormemente en el área de absorción. En el duodeno proximal, las vellosidades tienden a ser anchas y romas, pero en el duodeno distal y el yeyuno proximal, son más delgadas y en forma de hoja. En el yeyuno distal y el íleon las vellosidades más cortas, digitoformes, son la regla.

En las vellosidades, el epitelio columnar se asienta sobre una membrana basal, una lámina propia y una muscularis mucosa, que separa la mucosa de la submucosa. El tejido conjuntivo de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 777 11/10/16 14:26

booksmedicos.org



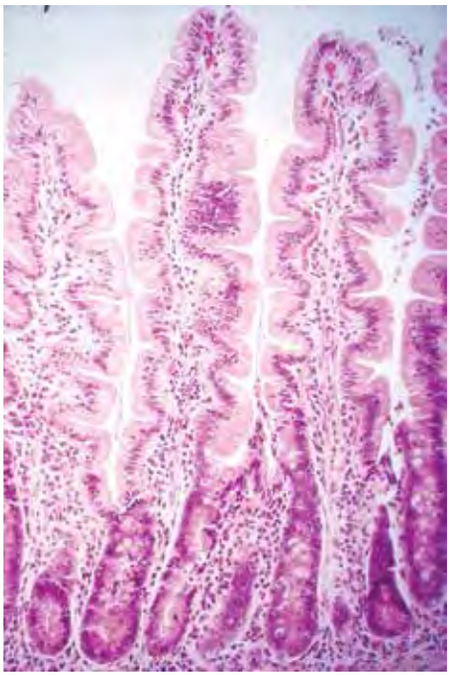


**FIGURA 19-37.** Las **vellosidades intestinales** del yeyuno proximal. Las vellosidades son más largas que las criptas de donde se originaron. La lámina propia normalmente contiene una mezcla de linfocitos y células plasmáticas con algunos eosinófilos dispersos.

la lámina propia forma el núcleo de la vellosidad y rodea las criptas de Lieberkühn en la base de las vellosidades. La lámina propia normal contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Aquí las células plasmáticas secretan principalmente immunoglobulinas A (IgA) en la luz del intestino o la lámina propia misma. Están presentes eosinófilos dispersos y mastocitos y unas pocas células de músculo liso y fibroblastos. Esta composición celular refleja la función de la lámina propia de evitar que las bacterias penetren a la mucosa y de separar material extraño que rompe la mucosa.

Algo de la IgA sintetizada por las células plasmáticas de la lámina propia es dimérica. Difunde a través de la membrana basal de las criptas, después alcanza las superficies basal o lateral de las células epiteliales, donde se combina con un componente secretor producido por estas células. El resultado es IgA secretor que captan las células epiteliales y secretan en la luz. El IgA secretor es más resistente ala proteólisis que el IgA sérico. Se une a los antígenos del alimento y puede neutralizar toxinas bacterianas e inhibir la replicación viral y la penetración a la mucosa.

Nódulos linfoides se encuentran dispersos por toda la mucosa y se agregan en placas de Peyer visibles (fig. 19-38 A y B). Las células epiteliales columnares de las vellosidades son principalmente absortivas, en tanto que las de revestimiento en las criptas son la fuente de renovación celular y de la secreción. Normalmente existe un moderado número de linfocitos T intraepiteliales.

Las células absorptivas, o enterocitos (fig. 13-39), son las principales células de revestimiento de las vellosidades intestinales. Las vellosidades también contienen unas pocas células caliciformes y endocrinas. Los enterocitos son altos, con núcleos basales y microvellosidades que se extienden desde su superficie al interior de la luz, incrementando enormemente la superficie de absorción. La membrana plasmática de las microvellosidades está cubierta por un glucocáliz (cubierta de pelusa) donde residen disacaridasas y peptidasas. Ciertos receptores, como aquellos para el complejo factor intrínseco de vitamina $B_{12}$ en el íleon, también están presentes en el complejo membrana-glucocáliz.

El citosol justo debajo de las microvellosidades tiene una red de microfilamentos de actina, la red terminal. Estos filamentos también son acompañados con miosina y otras proteínas contráctiles, insertas en el núcleo de las microvellosidades y presuntamente sirven como un aparato contráctil. Los lados de las membranas de las células plasmáticas adyacentes forman uniones apretadas impermeables a macromoléculas, pero permiten el transporte pasivo de moléculas pequeñas por la ruta paracelular. El material absorbido es transportado desde las células epiteliales al espacio intercelular entre las células absortivas, a través de las membranas plasmáticas lateral o basal. Penetra entonces la membrana basal, atraviesa la lámina propia y entra en un canal capilar o uno linfático.

Existen cuatro tipos de células en las criptas:

- Las **células de Paneth** en la base de las criptas recuerdan a las células cimógeno del páncreas y las glándulas salivares, que son activas en la secreción exocrina. Sus gránulos eosinófilos secretores llenan un citoplasma basófilo. Las células de Paneth funcionan en defensa de la mucosa, según se manifiesta por la presencia de lisozima; productos antimicrobia-

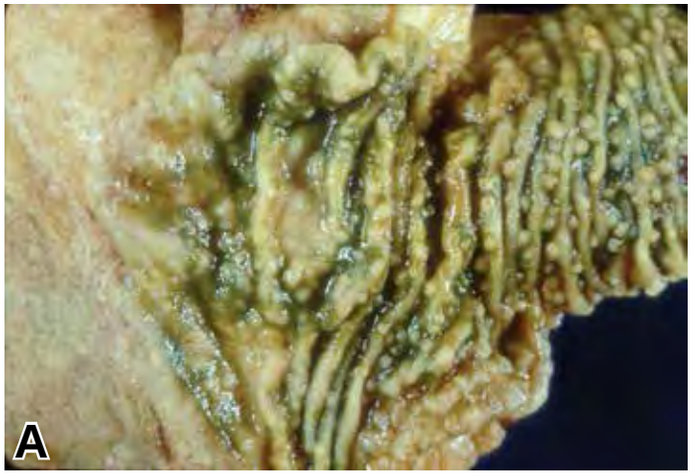


**FIGURA 19-38.** **A.** Las **placas de Peyer** son particularmente prominentes en el íleon terminal; son pequeños montículos mucosos en forma de cúpula. **B.** La placa de Peyer está compuesta de tejido linfoide, a menudo con centros germinales prominentes que desplazan a las estructuras epiteliales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 778 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



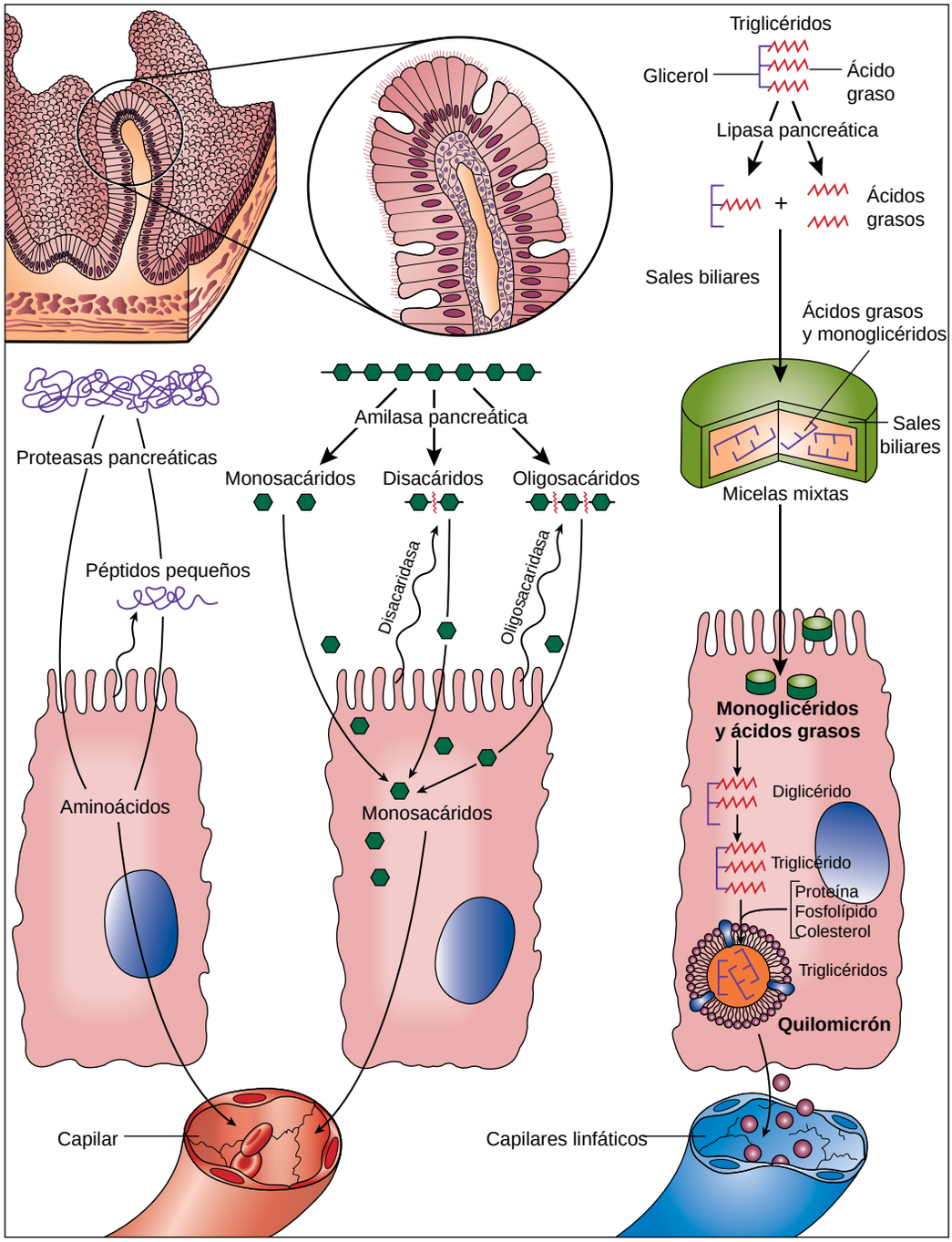



**FIGURA 19-39.** Mecanismos de absorción de nutrientes en el intestino delgado.

nos, incluyendo péptidos llamados defensinas de criptas (criptidinas), y ligando CD95, que es un miembro de la familia de citocinas del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*).

- Las **células caliciformes** de las paredes laterales de las criptas tienen forma de frascos y están llenas con gránulos de mucosas. En estructura y función son como células caliciformes de otras partes, con mucinas neutra y ácida.
- Las **células endocrinas** tienen un núcleo apical y gránulos basales. Estas células sintetizan varias hormonas y péptidos gastrointestinales, incluidos gastrina, secretina, colecistocinina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo y serotonina. Se cree que estas hormonas regulan muchas funciones gastrointestinales y los tumores derivados de esas células suelen mostrar una secreción hormonal sorprendente.
- Las **células indiferenciadas** en las paredes laterales de la cripta y dispersas entre las células de Paneth en sus bases son las más numerosas de las criptas. Pequeños gránulos secretores de glucoproteínas pueden agruparse en su citoplasma apical. Estas células funcionan como de reserva, a partir de las cuales se renuevan otras células de la mucosa y, por lo tanto, presentan numerosas mitosis.

La renovación celular en el intestino delgado se limita a las criptas, donde se dividen los blastocitos. Las células recién



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 779 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



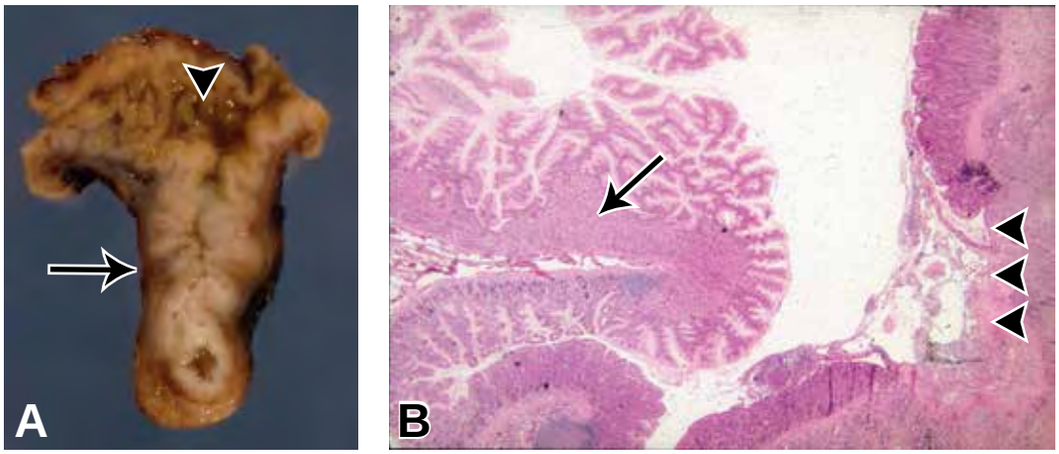



**FIGURA 19-40. A.** El **divertículo de Meckel** *(flecha)* que se observa aquí se extiende hacia abajo desde la luz del íleon *(punta de flecha).* **B.** La mucosa gástrica heterotópica con células parietales *(flecha)* se encuentra en el lado opuesto de la úlcera péptica *(puntas de flecha)* en la mucosa intestinal.

formadas emigran hacia las vellosidades, donde se diferencian en células de absorción y caliciformes y, en un momento dado, presentan apoptosis o se descaman hacia la luz en el ápice de la vellosidad. Su capacidad de absorción es máxima cuando alcanzan el tercio superior de la vellosidad. El epitelio de la mucosa del intestino delgado se sustituye cada 4-7 días, lo que explica por qué el epitelio intestinal es muy sensible a la radiación y los fármacos quimioterapéuticos.

## ENFERMEDADES CONGÉNITAS Y NEONATALES

### El divertículo de Meckel está presente en un 2% de la población

El divertículo de Meckel es el trastorno congénito clínicamente significativo más frecuente del intestino delgado. Es solitario y un divertículo verdadero, puesto que está formado por todas las capas de la pared intestinal (fig. 19-40 A y B). Es un remanente del conducto vitelino que se extiende del lado antimesentérico del íleon distal. Afecta más en hombres que en mujeres. Casi todos cursan asintomáticos, pero puede presentarse sangrado, perforación u obstrucción por intususcepción. El sangrado y la perforación se deben a la ulceración péptica debido a la presencia de tejido gástrico heterotópico con células parietales. También puede haber tejido pancreático heterotópico. Rara vez se desarrollan neoplasias, habitualmente tumores neuroendocrinos.

### El íleo meconial puede ser una complicación temprana de la fibrosis quística

En el período neonatal, los niños con fibrosis quística pueden presentar obstrucción intestinal debido al moco viscoso y espeso característico de este trastorno que tapa la luz del íleon distal. Puede presentarse perforación y peritonitis por meconio.

### Otros trastornos congénitos

La atresia y la estenosis son infrecuentes pero pueden causar obstrucción en el neonato. Las duplicaciones o los quistes entéricos son estructuras esféricas o tubulares adyacentes al eje largo del intestino; ambas son raras.

### La enterocolitis necrosante es el trastorno gastrointestinal neonatal adquirido más grave

Por fortuna, la enterocolitis necrosante neonatal, frecuentemente conocida como ECN, no es usual. Es más habitual y grave en niños prematuros con bajo peso al nacer. Se presentan signos de obstrucción y puede haber perforación. La región ileocecal es la más habitualmente afectada; en los casos mortales, el área de compromiso puede ser mucho más extensa. En general comienza después de iniciar la alimentación enteral. No se comprende bien su patogenia; parece ser multifactorial e involucrar factores como la carga de solutos y la proliferación bacteriana, así como el desvío del flujo sanguíneo lejos de los órganos abdominales. El intestino se parece al que se observa en el daño isquémico (fig. 19-41). La neumatosis cistoide intestinal (v. más adelante) es frecuente. La curación puede causar estenosis.

### En la intususcepción, un segmento de intestino se introduce en un segmento distal

En este contexto, la peristalsis empuja una parte de intestino distalmente, lo que provoca su traslado (fig. 19-42 A y B). El mesenterio y los vasos sanguíneos acompañan al intestino y pueden comprimirse, causando edema, lesión isquémica y atrapamiento. La intususcepción puede remitir de forma espontánea y en algunas ocasiones puede reducirse con un enema de bario. Puede ser necesaria la resección quirúrgica. Cuando

**FIGURA 19-41.** Segmento de íleon necrótico con hemorragia y neumatosis en un niño prematuro con **enterocolitis necrosante neonatal.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 780 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



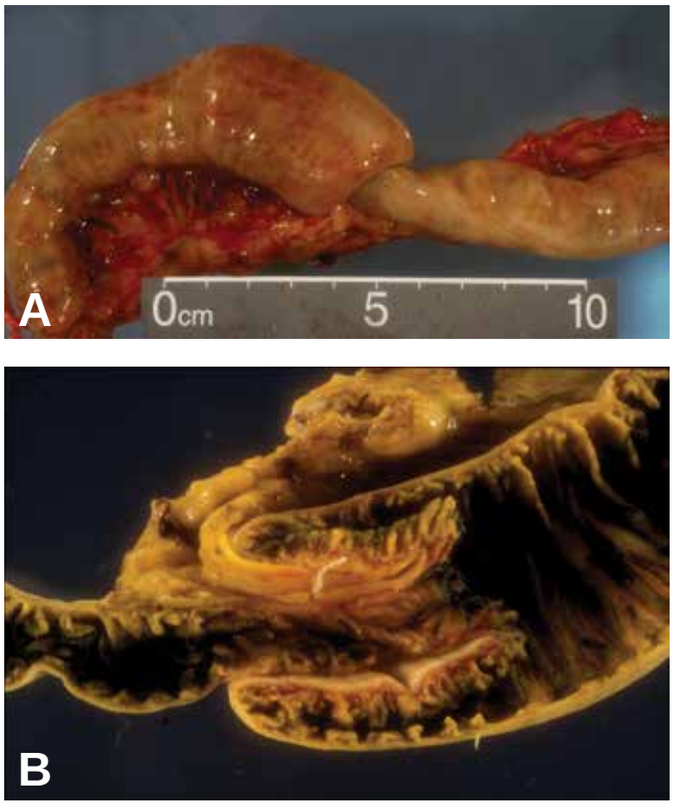



**FIGURA 19-42.** **A** y **B.** El íleon proximal se ha metido en el íleon distal en este caso de **intususcepción;** la anatomía se observa bien en la sección de corte.

aparece en la infancia, no suele existir ningún defecto anatómico causal más allá de la hiperplasia linfoide. Esta puede ser fisiológica para la edad, pero en algunos casos, la hiperplasia puede tener origen en el rotavirus o el adenovirus. En adultos, a menudo hay un proceso neoplásico luminal y la masa sirve como punto de tracción.

### La neumatosis cistoide intestinal se caracteriza por burbujas de gas en la pared intestinal

El intestino delgado y el colon son los más frecuentemente afectados (fig. 19-43). La neumatosis casi siempre complica a otro trastorno, como la ECN. En los adultos, puede observarse en la enfermedad pulmonar como en el enfisema, o complicando procesos como la polipectomía endoscópica, la isquemia, la colitis por *Clostridium difficile* o el SIDA. El gas atrapado puede causar un efecto de masa que puede confundirse con un proceso neoplásico.

El gas puede entrar al intestino por varias vías. En la enfermedad pulmonar, el aire proveniente de las ampollas rotas puede viajar por el retroperitoneo y seguir la capa adventicia vascular hacia la pared intestinal. El aumento de la presión intraabdominal puede forzar el gas a través de defectos mucosos diminutos. Finalmente, algunos casos se deben al gas formado por organismos anaerobios luminales. El pronóstico se relaciona con el trastorno subyacente.

## MALABSORCIÓN

La malabsorción es el término general que cubre diversos trastornos clínicos en los que el intestino realiza una absorción inadecuada de nutrientes importantes. Una parte de la absorción de nutrientes se lleva a cabo en el estómago y el colon, pero sólo la absorción del intestino delgado, principalmente de la porción proximal, es clínicamente importante. Dos sustancias se absorben de manera preferencial en la parte distal del intestino delgado: las sales biliares y la vitamina $B_{12}$.

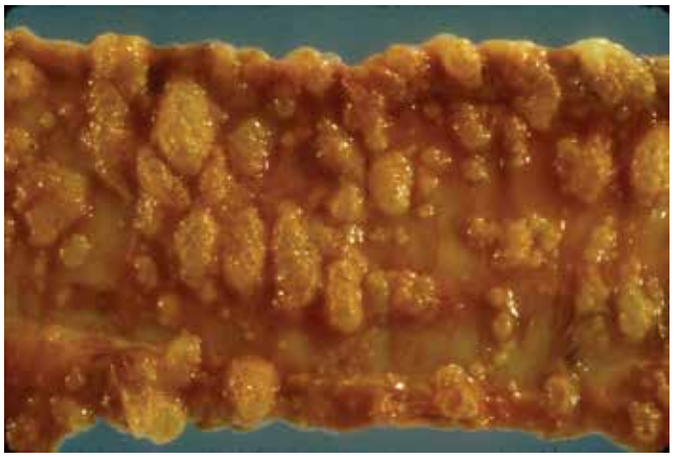


**FIGURA 19-43.** En este caso de **neumatosis cistoide intestinal** se observan múltiples ámpulas llenas de gas que protruyen hacia el lumen.

En la absorción intestinal normal, hay dos fases: luminal e intestinal. En la fase luminal (es decir, los procesos que ocurren dentro de la luz del intestino delgado), se altera el estado físico-químico de los nutrientes para que las células de absorción puedan captarlos. La **fase intestinal** incluye procesos que se llevan a cabo en las células y en los conductos de transporte de la pared intestinal. Cada fase tiene varios componentes importantes; el desajuste de uno o más de estos componentes puede alterar la absorción.

En la fase luminal, se secretan cantidades adecuadas de enzimas pancreáticas y ácidos biliares en el duodeno en condiciones físico-químicas normales. Además, se requiere de un flujo normal y regulado de contenido gástrico en el duodeno y un pH duodenal suficientemente alto. La excreción normal de enzimas pancreáticas hacia el duodeno requiere de una función pancreática exocrina normal y un flujo libre de líquido pancreático.

El suministro de bilis en adecuada calidad y cantidad hacia el duodeno requiere de: *1)* una función hepática adecuada, *2)* el flujo biliar libre y *3)* una circulación enterohepática de sales biliares intacta. La circulación enterohepática de bilis comienza con la absorción de la mayoría de las sales biliares intestinales en el duodeno distal y termina con su excreción en el duodeno a través de los conductos biliares. Normalmente, el 95% de las sales biliares intestinales es reciclado mediante este circuito, mientras que el 5% se excreta en las heces. El funcionamiento normal de la circulación enterohepática requiere de *1)* una microflora intestinal normal, *2)* una función de absorción normal en el íleon y *3)* un sistema biliar sin obstrucciones.

### La malabsorción de la fase intestinal suele reflejar defectos enzimáticos específicos o alteración en el transporte

Las anomalías en cualquiera de las cuatro partes de la fase intestinal pueden causar malabsorción, pero algunas enfermedades afectan más de uno de estos componentes.

#### FACTORES ETIOLÓGICOS

***MICROVELLOSIDADES:*** las disacaridasas intestinales y las oligopeptidasas están totalmente unidas a las membranas microvellosas. Las disacaridasas son esenciales para



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 781 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



la absorción de azúcar, pues los monosacáridos sólo pueden absorberse en las células epiteliales intestinales. Los oligopéptidos y dipéptidos pueden ser absorbidos por vías alternativas que no necesitan peptidasas. La función anómala de las microvellosidades puede ser primaria, como en las deficiencias primarias de disacaridasas, o secundaria, cuando las vellosidades están dañadas, como en la enfermedad celíaca (v. más adelante). Las deficiencias enzimáticas (p. ej., de lactasa) causan intolerancia a las disacaridasas respectivas.

***ÁREA ABSORBENTE:*** la longitud considerable del intestino delgado y la amplificación de su superficie mediante los pliegues intestinales (válvulas de Kerckring) constituyen una gran superficie de absorción. La disminución grave de esta área puede causar malabsorción. El área superficial puede estar disminuida por *1)* la resección del intestino delgado (síndrome de intestino corto), *2)* la fístula gastrocólica (derivación del intestino delgado) o *3)* una lesión mucosa por varias enfermedades del intestino delgado (enfermedad celíaca, esprúe tropical, enfermedad de Whipple).

***FUNCIÓN METABÓLICA DE LAS CÉLULAS ABSORBENTES:*** para su transporte subsecuente a la circulación, los nutrientes de las células absorbentes deben ser metabolizados dentro de estas células. Los monoglicéridos y los ácidos grasos libres vuelven a formar triglicéridos y se recubren con proteínas (apoproteínas) para formar quilomicrones y partículas de lipoproteínas. En la abetalipoproteinemia se presenta una disfunción metabólica específica (asociada con acantocitosis eritrocitaria; v. cap. 26), en la que las células absorbentes no pueden sintetizar la apoproteína requerida para ensamblar las lipoproteínas y los quilomicrones. En la enfermedad celíaca, el esprúe tropical, la enfermedad de Whipple y la hiperacidez por gastrinoma, hay una lesión inespecífica en las células epiteliales del intestino delgado.

***TRANSPORTE:*** los nutrientes son transportados del epitelio intestinal hasta la pared intestinal a través de los capilares sanguíneos y los vasos linfáticos. La alteración del transporte de nutrientes a través de estos conductos es probablemente un mecanismo importante de malabsorción en la enfermedad de Whipple, el linfoma intestinal y la linfangiectasia congénita.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la malabsorción puede ser específica o generalizada:

- La **malabsorción específica o aislada** refleja un defecto molecular identificable que causa malabsorción de un nutriente. Los ejemplos son las deficiencias de disacaridasa (p. ej., la deficiencia de lactasa) y la insuficiencia de vitamina $B_{12}$ (anemia perniciosa) por la falta de factor intrínseco. Las anemias pueden ser causadas por deficiencias de hierro, ácido fólico, vitamina $B_{12}$ o una combinación de estas. La diátesis hemorrágica puede ser causada por la deficiencia de vitamina K; la malabsorción de vitamina D y calcio puede causar tetania, osteomalacia (en adultos) o raquitismo (en niños) (v. también cap. 8).
- La **malabsorción generalizada** ocurre cuando se produce una alteración de la absorción de varias o todas las clases de nutrientes principales, lo que causa desnutrición generalizada. En los adultos se presenta con pérdida de peso y algunas veces caquexia; en la infancia se caracteriza por retraso en el desarrollo, con crecimiento y ganancia de peso menores a lo esperado.

### Las formas específicas de malabsorción pueden detectarse con diversos estudios de laboratorio

En consecuencia, la deficiencia de disacaridasa se diagnostica al medir la glucosa sérica después de ingerir una cantidad estándar de disacáridos, como en la prueba de tolerancia a la lactosa, o midiendo la actividad enzimática en las biopsias del intestino delgado.

En la absorción generalizada, la absorción de grasa dietética casi siempre se encuentra alterada. El análisis cuantitativo de grasa fetal es la prueba más confiable y sensible de la función digestiva y absorbente global y es el estándar para todas las demás pruebas de malabsorción. La **esteatorrea** (grasa en las heces) es característica de la malabsorción generalizada.

A menudo se usan varias pruebas claves para evaluar las causas de malabsorción.

- **Absorción de D-xilosa:** la xilosa es un azúcar de 5 carbonos cuya absorción no requiere ningún componente de la fase luminal. Por lo tanto, se evalúan los niveles sanguíneos y la excreción urinaria en la fase intestinal de la absorción, después de comer una cantidad definida de estos.
- **Prueba respiratoria de la $^{14}CO_2$ colil-glicina:** la determinación de $^{14}CO_2$ en el aire exhalado después de la administración oral de $^{14}CO_2$ colil-glicina evalúa la absorción de sales biliares por el íleon. Se utiliza para diagnosticar el síndrome de asa ciega o estancamiento (debido a sobreproliferación bacteriana) y para valorar la función de absorción ileal. La prueba del aliento de $^{14}$C-xilosa detecta sobreproliferación bacteriana.

### La deficiencia de lactasa causa intolerancia a productos lácteos

El borde en cepillo intestinal contiene disacaridasas que son importantes para la absorción de carbohidratos. La lactosa está presente en la leche y en otros productos lácteos y es una de las disacaridasas más frecuentes en la dieta. Antes de que se domesticaran los animales productores de leche, hace casi 9 000 años, la leche humana era probablemente la única leche consumida por bebés y en la infancia. No existían los productos lácteos. La disponibilidad de leche de origen animal favoreció la producción de lactasa, lo que llevó a las sociedades con crianza de ganado (p. ej., las europeas) al desarrollo de tolerancia a la lactosa, mientras que las sociedades no ganaderas (p. ej., Nativos Americanos) son intolerantes a la misma.

La deficiencia adquirida de lactasa es extensa. Generalmente, los síntomas inician en la adolescencia, con distensión abdominal, flatulencia y diarrea después de consumir productos lácteos. La suspensión del consumo de leche y productos lácteos alivia dichos síntomas. Las enfermedades que lesionan la mucosa intestinal (p. ej., enfermedad celíaca) también pueden causar deficiencia adquirida de lactasa. La deficiencia congénita de lactasa es rara, pero puede ser mortal si no se detecta.

### La enfermedad celíaca se debe a la sensibilidad al gluten

**FISIOPATOLOGÍA:** el gluten se encuentra en el trigo, el centeno y la cebada; el principal culpable parece ser una fracción peptídica del gluten conocida como **gliadina,** aunque pueden verse involucrados otros factores ambientales. Muchos pacientes presentan evidencia de infección previa por adenovirus 12; un componente proteico del virus es homólogo con la gliadina α. La enteropatía sensible al gluten (ESG) es un trastorno inmunitario que se presenta en personas genéticamente susceptibles. La naturaleza genética se estableció primero con los estudios familiares; el hecho que un porcentaje significativo de personas con diabetes tipo 1, otro trastorno inmunitario (v. cap. 13), tengan también ESG, apoya esta afirmación. Parece que casi todos los pacientes poseen dos genes separados del complejo principal de histocompatibilidad, es decir, el antígeno leucocitario humano clase I (HLA) B8 y las moléculas de clase II DR3 y DQW2 (fig. 19-44).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 782 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



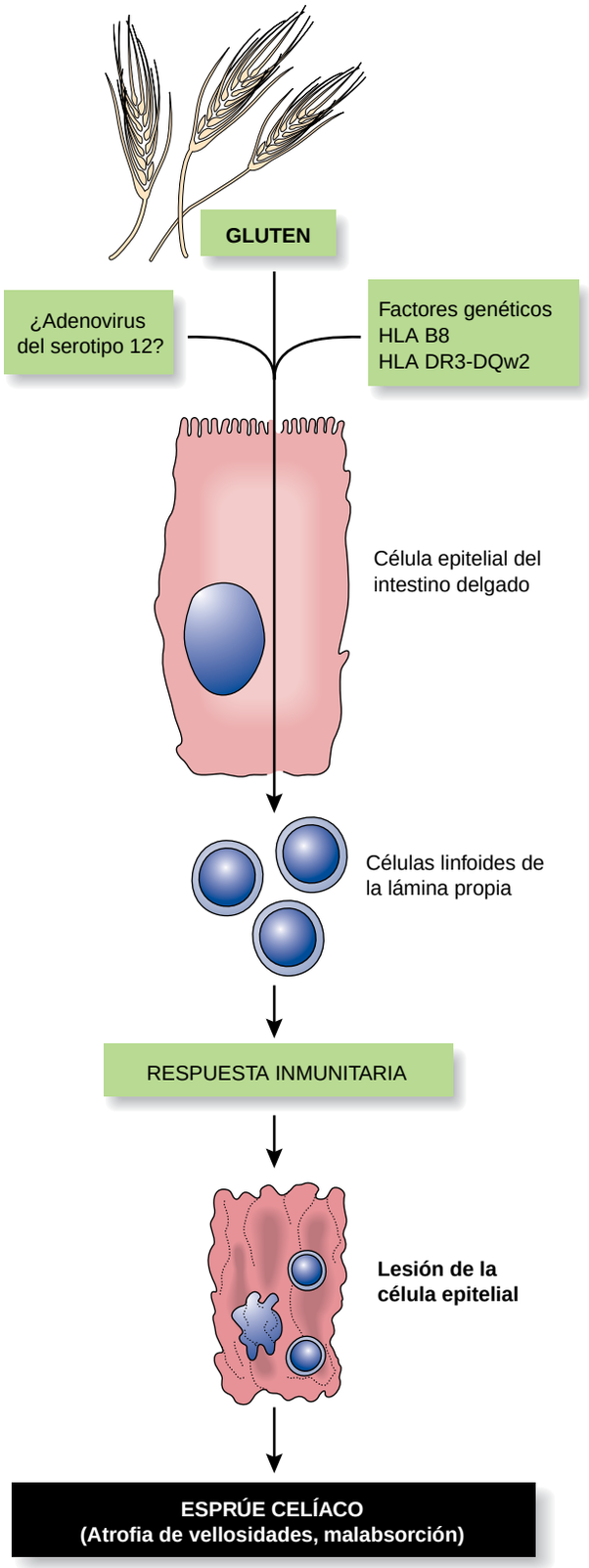



**FIGURA 19-44.** Mecanismo propuesto de la patogenia de la enfermedad celíaca. HLA, antígeno leucocitario humano.

Aunque muchos pacientes con estos genes no desarrollan enfermedad celíaca, se cree que la ausencia de estos genes casi excluye el diagnóstico.

Tanto la inmunidad celular como los anticuerpos están involucrados en esta afección. Los linfocitos T activados de la mucosa causan una lesión mucosa mediante la liberación de citosinas; el depósito de complejos antígeno-anticuerpo con la activación del complemento también puede causar lesiones. Debido a esto, son útiles varias pruebas serológicas para diagnosticar la ESG. La más importante de estas es la **transglutaminasa hística** y los **anticuerpos antiendomisio;** actualmente el primero es la prueba de elección. La evaluación de anticuerpos antigliadina tiene una sensibilidad mucho menor que estas dos pruebas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas clásicos son molestias intestinales y diarrea. En la enfermedad más avanzada, y con el consiguiente aumento de la dificultad para absorber grasa, se desarrolla la esteatorrea. Debido a su alto contenido de grasa, las heces tienden a flotar y se desarrolla un olor particularmente ofensivo debido a la acción de las bacterias intestinales sobre los lípidos. Eventualmente puede presentarse desnutrición severa y pérdida de peso, pérdida de la masa muscular e hipoalbuminemia con edema. Otros hallazgos documentados son osteoporosis y estatura baja en comparación con los hermanos.

Estos hallazgos «clásicos» de la ESG se están volviendo cada vez menos habituales debido a la mejoría en los métodos de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, la mejor comprensión de la patogenia de la ESG y los mejores métodos para reconocer el proceso a nivel serológico y morfológico han dado lugar al concepto de un espectro mucho más amplio de la enfermedad. Incluso es posible que los pacientes no presenten síntomas y que sólo sean descubiertos después de identificar a un individuo afectado en su familia. Más importante aún es que ahora se reconoce que los pacientes con ESG se suelen presentar con anemia por deficiencia de hierro resistente al tratamiento oral.

En las últimas décadas se ha visto un movimiento del péndulo particularmente amplio. Al inicio, la ESG no solía diagnosticarse de manera habitual, puesto que el proceso no era considerado a menos que el paciente tuviera varios de los hallazgos clásicos. Con el conocimiento actual de que la ESG puede manifestarse de forma mucho más sutil de lo que anteriormente se pensaba, muchos síntomas o trastornos se atribuyen a la ESG sin evidencia contundente. Hay que tener cuidado, pues el diagnóstico requiere evidencia clínica, serológica o histológica sólidas.

El tratamiento consiste en eliminar el gluten de la dieta, y en general es muy efectivo. Sin embargo, el gluten está presente en casi todos los alimentos y puede ser difícil apegarse a la dieta. Además, se sabe que el cambio de la dieta tiene un efecto placebo, lo que subraya la necesidad de evidencia concreta antes de diagnosticar la enfermedad.

**PATOLOGÍA:** la característica histológica de la ESG es el aumento de la inflamación y la alteración de la arquitectura en las vellosidades del intestino delgado. La histología clásica de la enfermedad que anteriormente era aceptada incluía la pérdida total o casi total de las vellosidades, lo que resulta en una mucosa plana, además de un aumento de la inflamación en la lámina propia, compuesta por linfocitos, células plasmáticas y algunos eosinófilos.

En años recientes se le ha dado más importancia al carácter de la inflamación, en particular, el aumento de los linfocitos intraepiteliales (LIE). Los linfocitos T normalmente están presentes en el epitelio superficial (fig. 19-45 A y B), pero en la ESG,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 783 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



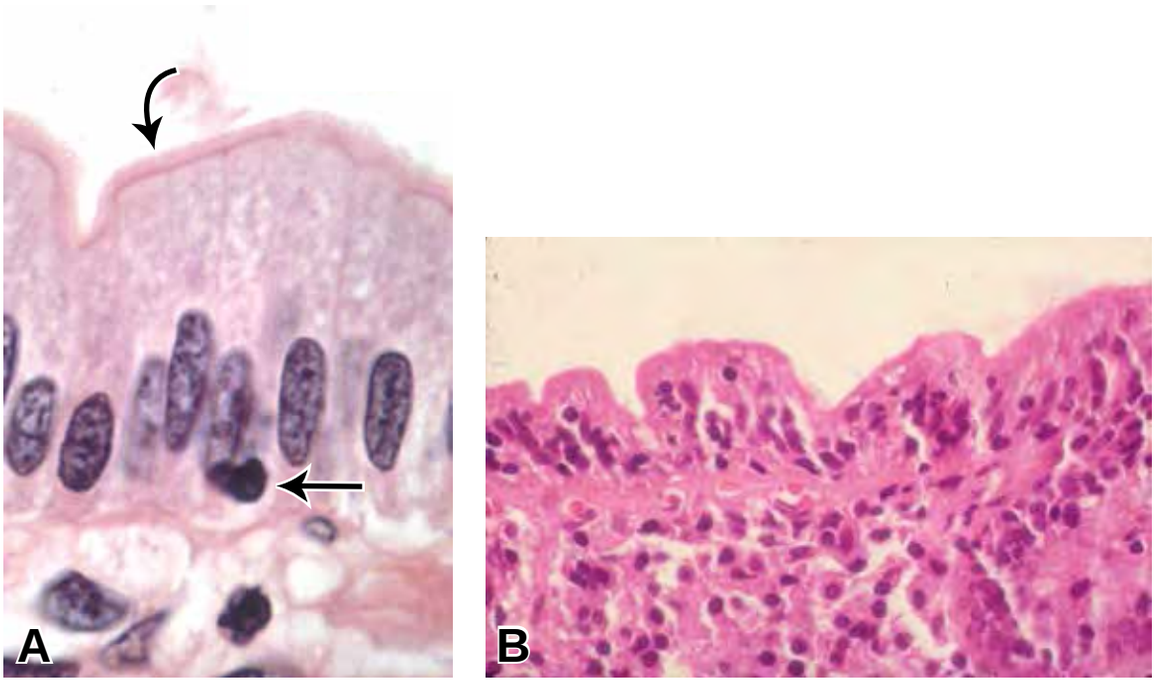



**FIGURA 19-45.** **A.** Proyección de alta potencia del epitelio superficial del intestino delgado; véase el **borde en cepillo** *(flecha)* y los linfocitos intraepiteliales *(flecha curva).* **B.** Epitelio superficial en la **enfermedad celíaca:** la altura epitelial está reducida, el borde en cepillo está destruido y los linfocitos intraepiteliales son numerosos.

estos linfocitos T pueden elevarse hasta el punto de superar las células epiteliales superficiales. El número exacto necesario para diagnosticar la ESG es controvertido, al igual que el mejor método para enumerarlas. El aumento de los linfocitos T no es específico de la ESG (pues puede presentarse, p. ej., en la exposición a los AINE y la gastritis por *H. pylori*), pero básicamente los LIE casi siempre aumentan en los pacientes con ESG, como se esperaría por la fisiopatología de este proceso.

Las células epiteliales superficiales están dañadas y pierden su borde en cepillo. Este trastorno acorta su vida útil, de modo que la actividad mitótica aumenta en las criptas para compensar el aumento de la pérdida celular. En consecuencia, hay hiperplasia de las criptas, lo que causa criptas más profundas, así como disminución de la altura de las vellosidades (fig. 19-46). Eventualmente puede dar lugar a una mucosa plana, pero hay una serie de grados entre la pérdida total de las vellosidades y las vellosidades de una altura relativamente normal, diferentes sólo por el aumento de los LIE, particularmente en sus puntas. Estos cambios son más prominentes en el intestino delgado proximal, donde ocurre la exposición más intensa al gluten; sólo en raras ocasiones se afecta el íleo distal. En los casos graves, el área superficial del intestino delgado capaz de absorber nutrientes está sumamente reducida.

Existe evidencia que los pacientes con ESG crónica tienen un riesgo elevado de linfoma intestinal primario de linfocitos T y de adenocarcinoma del intestino delgado, pero la magnitud de este riesgo no está clara.

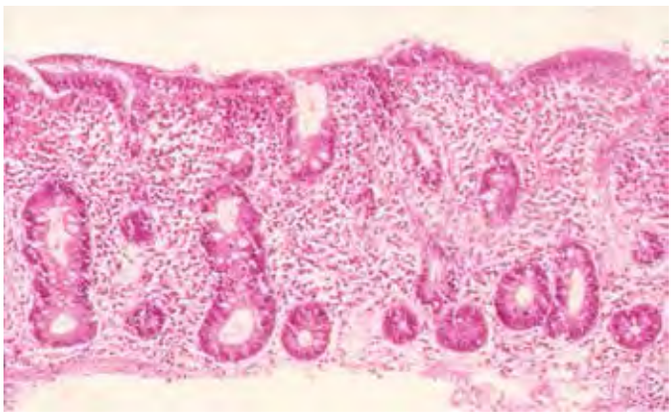


**FIGURA 19-46.** **Enfermedad celíaca** clásica avanzada: ya no se pueden visualizar las vellosidades, las criptas son más altas de lo normal y el infiltrado linfoplasmocítico expande la lámina propia. Incluso con baja potencia, la lesión en el epitelio superficial es evidente.

## El esprúe tropical es una malabsorción crónica con restricción geográfica

Las áreas afectadas son el subcontinente indio, partes del sudeste de Asia, Centroamérica y el Caribe. El esprúe tropical puede desarrollarse en los residentes y visitantes de estas áreas. El término esprúe se debe al término danés que significa diarrea y también se ha aplicado a la ESG en algunas ocasiones (esprúe no tropical). La evidencia sugiere una compleja etiología bacteriana, puesto que los antibióticos de amplio espectro son efectivos para aliviar el trastorno. La naturaleza exacta del agente causal es incierta.

Todo el intestino delgado está afectado, incluyendo el íleon. La apariencia histológica es muy similar a la ESG; sin embargo, los LIE son más prominentes en las criptas que en las puntas de las vellosidades. La mucosa completamente plana es mucho menor que en la ESG.

Pueden presentarse deficiencia grave de folato y de vitamina $B_{12}$. Esta última refleja la afección del íleon, que puede causar cambio megaloblástico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 784 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



### La enteritis autoinmunitaria es una enfermedad rara pero con una frecuencia en aumento

Se caracteriza por diarrea grave. Las biopsias de intestino delgado tienen una apariencia similar a las de la ESG. Existen anticuerpos, pero están dirigidos contra las propias células epiteliales del intestino. Puede existir atrofia vellosa grave, pero las LIE no son tan prominentes como en la ESG. Además, suele haber pérdida de células caliciformes y de Paneth. Cabe destacar que, además del intestino delgado, el estómago y el colon también suelen verse, a menudo, afectados.

Del mismo modo, también puede haber afección extraintestinal, como en el páncreas y el pulmón. El tratamiento difiere radicalmente del administrado en la ESG; se requieren inmunosupresores potentes, y la restricción de gluten no tiene ningún efecto.

### La enfermedad de Whipple es causada por *Tropheryma whippelii*

Aunque esta enfermedad es rara, es importante reconocer este proceso, que también se manifiesta con malabsorción. La bacteria causal es una actinobacteria, y se identificó muchos años después de describir la enfermedad por primera vez. Las vellosidades están agrandadas y son bulbosas debido al número masivo de bacterias dentro de los macrófagos, que son incapaces de degradar a los organismos; estos macrófagos adoptan una apariencia espumosa (fig. 19-74 A-D). También puede haber una función defectuosa de los linfocitos T. Debido a su contenido de polisacáridos, las bacterias confieren una gran positividad a los macrófagos espumosos cuando se emplea la tinción PAS. Este método de larga tradición para establecer el diagnóstico de la enfermedad está siendo reemplazado por la prueba específica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el organismo causal. Las manifestaciones extraintestinales son muy comunes y afectan al corazón, las articulaciones, los nódulos linfáticos y el cerebro. Debido a la afección del CNS, estos pacientes pueden manifestar, primero, síntomas neuropsiquiátricos. La afección responde radicalmente al tratamiento con antibióticos.

### La giardiosis es la principal infección gastrointestinal por protozoos en EE.UU.

El agente causal es *Giardia lamblia*. Los síntomas pueden comprender diarrea muy acuosa, así como malestar abdominal con náusea y vómito. Puede haber malabsorción. La infección suele ocurrir después de tomar agua de fuentes contaminadas. Las esporas de *Giardia* son extremadamente duras; puede ocurrir la transmisión de persona a persona, en particular entre los niños y niñas de guarderías. Pueden identificarse trofozoítos en

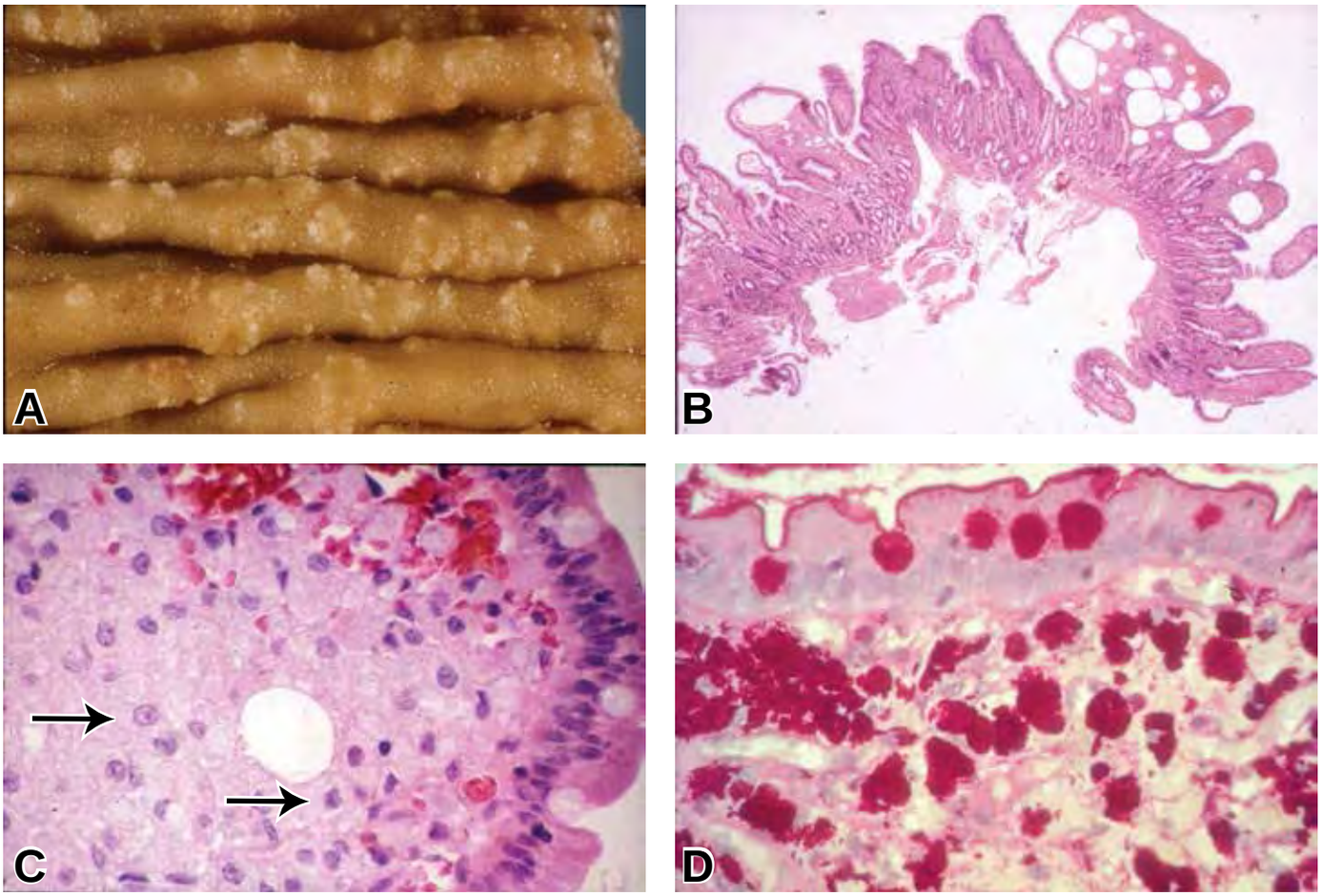



**FIGURA 19-47. Enfermedad de Whipple. A.** Este espécimen macroscópico muestra áreas blancas elevadas; estas se deben al acúmulo de lípidos en la mucosa dañada. **B.** Con una potencia baja, las vellosidades son cortas y en forma de bastones; las áreas grandes de apariencia quística se deben a la grasa atrapada por la compresión de los linfocitos mucosos. **C.** La lámina propia contiene abundantes macrófagos espumosos *(flechas).* **D.** Las bacterias parcialmente digeridas en estos macrófagos confieren una fuerte positividad al ácido peryódico de Schiff (PAS).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 785 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



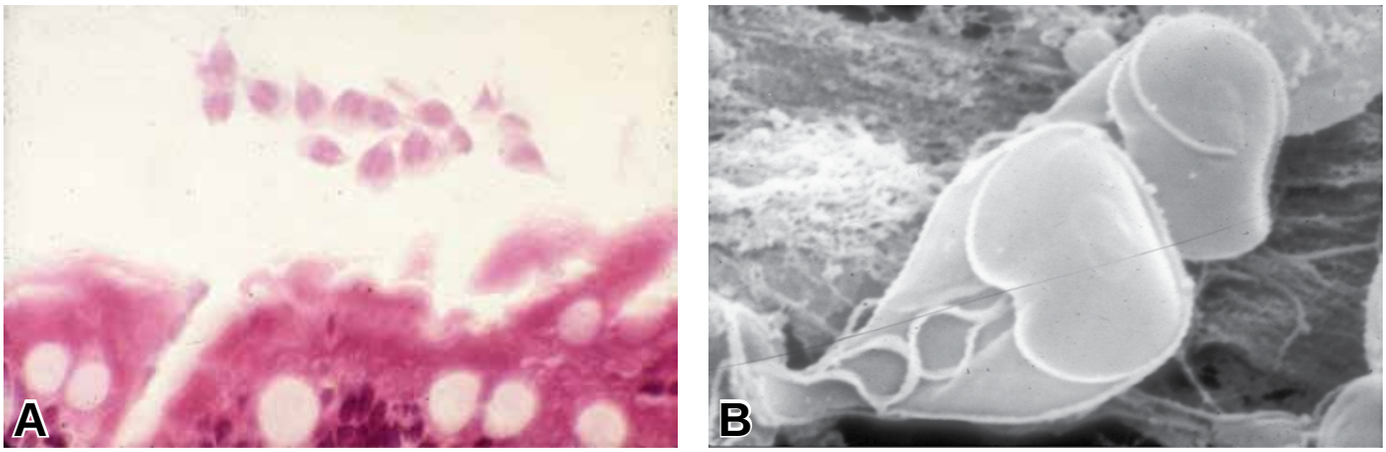



**FIGURA 19-48.** **A.** Se puede observan un grupo de ***Giardia*** justo por arriba del epitelio superficial en la biopsia yeyunal. **B.** Se observa un solo trofozoíto en esta área mediante microscopía electrónica de barrido.

el líquido duodenal o las heces, pero es frecuente que se identifiquen por primera vez en la biopsia duodenal. Aunque tienen una característica forma de pera cuando se observan en los líquidos, suelen ser vistos de perfil con forma de hoz o triangulares en las biopsias (fig. 19-48 A y B). Suelen ser muy numerosos, se adhieren a la superficie epitelial y no la invaden. La mucosa subyacente a menudo es del todo normal o puede mostrar cambios inflamatorios inespecíficos leves que incluyen un leve aumento de los LIE. *Giardia* se encuentra entre las infecciones más comunes en la inmunodeficiencia variable común. En tales casos, las células plasmáticas de la lámina propia son escasas o se encuentran ausentes, y puede haber presencia de agregados linfoides. La identificación de *Giardia* en una biopsia debe dar lugar a la búsqueda de células plasmáticas para excluir esta posibilidad.

### El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado suele deberse a un trastorno de la motilidad

En este trastorno, existe sobrecrecimiento de bacterias anaerobias de tipo colónico en el intestino delgado. Los trastornos que interfieren con la motilidad intestinal global como la diabetes, el escleroderma y la seudoobstrucción, pueden causar este síndrome. El término síndrome de asa ciega puede ser utilizado si la estasis se debe al defecto anatómico como un divertículo de intestino delgado o el antecedente de una cirugía como Billroth II. La mucosa puede parecer normal o mostrar grados variables de inflamación inespecífica en parches. Se cree que la desconjugación bacteriana de las sales biliares o su uso de los micronutrientes es el principal factor patogénico. El diagnóstico se realiza mediante prueba respiratoria y cultivos del líquido intestinal; el tratamiento antibiótico suele traducirse en una mejoría sintomática. Esta y otras causas múltiples de malabsorción se representan en la figura 19-49.

## OBSTRUCCIÓN

La obstrucción mecánica puede afectar a cualquier segmento del aparato digestivo; suele verse afectado el intestino delgado. Las causas comunes son atrapamiento del intestino en las hernias, intususcepción (v. anteriormente), adherencias por una cirugía previa o infección del peritoneo y el vólvulo. En un vólvulo, un segmento del tubo intestinal se tuerce sobre su mesenterio, lo que causa obstrucción y lesión isquémica. Las neoplasias también pueden causar obstrucción luminal con o sin intususcepción.

### Seudoobstrucción

En la seudoobstrucción, los síntomas y signos de la obstrucción están presentes pero sin ninguna de las lesiones mecánicas anteriormente comentadas. Existen causas primarias y secundarias de este fenómeno. En la seudoobstrucción primaria, el músculo puede verse afectado por la sustitución prominente del músculo liso por tejido fibroso que causa una profunda alteración en la motilidad. Algunos casos son familiares. Las anomalías musculares son más comunes que los defectos nerviosos, cuya morfología es, a menudo, difícil de identificar. Las formas secundarias de seudoobstrucción complican las enfermedades sistémicas bien definidas. La principal de ellas es el escleroderma; la amiloidosis y la endometriosis afectan la capa muscular y son otras causas de daño secundario.

## ISQUEMIA INTESTINAL

La alteración del flujo sanguíneo intestinal sin importar la razón puede causar isquemia del intestino delgado. Las manifestaciones de la isquemia intestinal son diversas. El tipo más habitual de enfermedad intestinal isquémica es la isquemia intestinal aguda, que causa una lesión que va desde la necrosis intestinal hasta el infarto transparietal del intestino. Los síndromes de isquemia intestinal crónica son menos comunes y generalmente implican el compromiso grave de dos o más arterias principales, generalmente por ateroesclerosis.

### Oclusión de la arteria mesentérica superior

Esta es la causa más habitual de isquemia intestinal aguda. La oclusión súbita de una arteria grande a causa de trombosis o embolización causa un infarto del intestino delgado antes de que la circulación colateral pueda compensarlo. Según del tamaño de la arteria, el infarto puede ser segmentario o causar gangrena de casi todo el intestino delgado. El infarto intestinal oclusivo es causado con mayor frecuencia por la oclusión embólica o trombótica de la arteria mesentérica superior. Un menor número de casos se debe a vasculitis, que a menudo afecta a las arterias pequeñas. Además de las lesiones vasculares intrínsecas, el vólvulo, la intususcepción y la encarcelación del intestino en un saco herniario pueden causar una oclusión arterial y venosa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 786 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



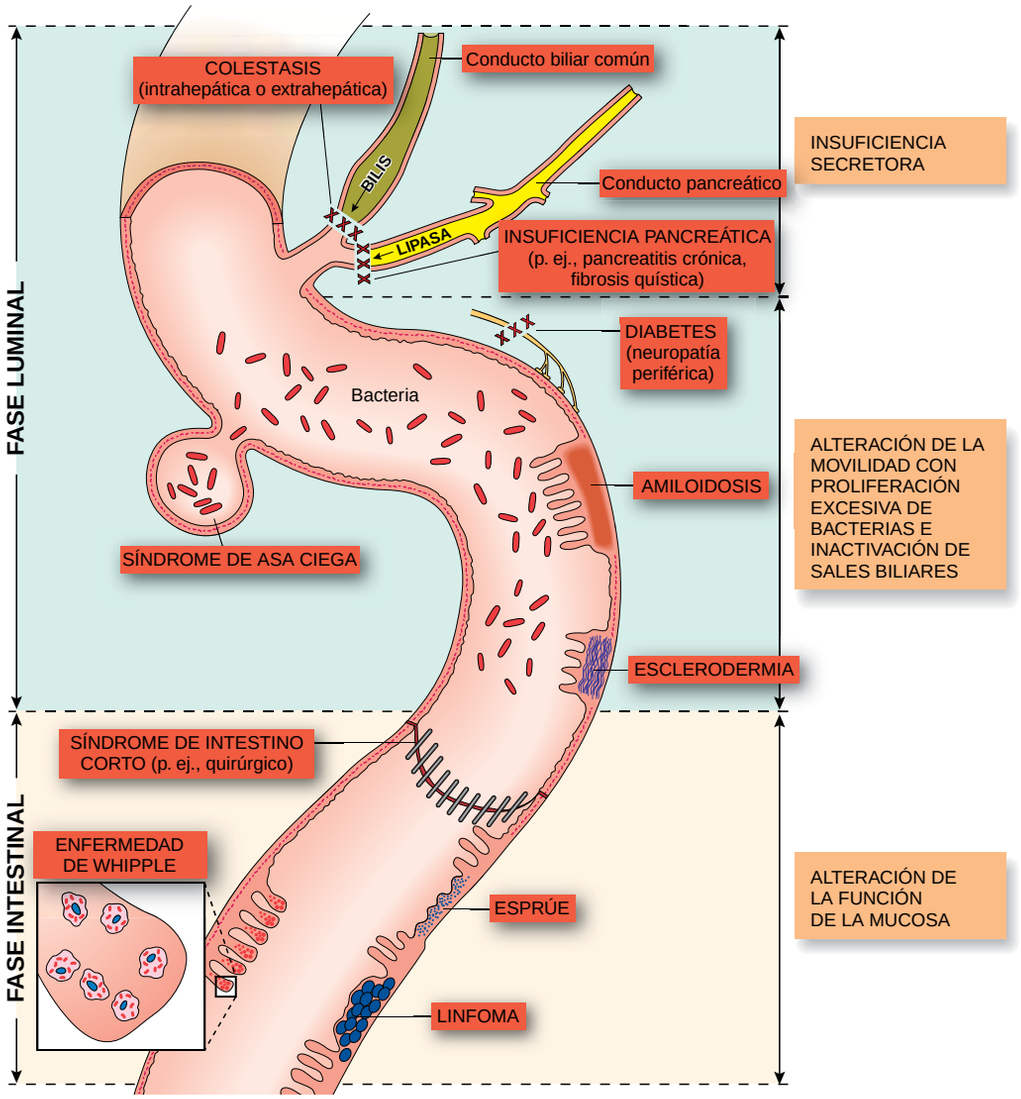



**FIGURA 19-49.** Causas de la malabsorción.

### Necrosis intestinal isquémica sin oclusión vascular aguda

Este tipo de insuficiencia vascular es más habitual que la variedad oclusiva y puede ser igual de extensa. Se observa en pacientes con hipoxia con reducción del gasto cardíaco por shock debido a varias causas que incluyen hemorragia, sepsis e infarto agudo al miocardio. En el shock, el flujo sanguíneo se redistribuye para favorecer al cerebro y a otros órganos vitales, y los pacientes a menudo reciben fármacos α-adrenérgicos, lo que desvía la sangre lejos del intestino. La presión de perfusión radicalmente disminuida causa colapso arteriolar, lo que agrava la isquemia.

### Trombosis de la vena mesentérica

La trombosis de la vena mesentérica también es una causa habitual de daño isquémico. Las causas de trombosis de la vena mesentérica comprenden estados hipercoagulables, estasis e inflamación (p. ej., pileflebitis). Casi todas las trombosis afectan la vena mesentérica superior; sólo un 5% afectan la vena mesentérica inferior. El flujo colateral en la distribución de la vena mesentérica superior suele ser es suficiente para impedir el infarto intestinal.

El intestino infartado es edematoso y de un tono púrpura difuso (fig. 19-50). La diferencia entre el intestino infartado y el tejido normal suele ser clara, aunque la oclusión venosa puede causar una apariencia más difusa. La hemorragia es prominente en la mucosa y la submucosa, especialmente en la oclusión venosa (p. ej., trombosis de la vena mesentérica). La superficie mucosa muestra amplias áreas irregulares de desprendimiento, y la pared se vuelve más fina y distendida. Puede haber presencia de burbujas de gas (neumatosis) en la pared intestinal y las venas mesentéricas. La superficie serosa se ve opaca y está cubierta por un exudado inflamatorio.

### Otras causas de isquemia intestinal

***DISFUNCIÓN DEL MÚSCULO LISO:*** el músculo liso disfuncional interfiere con la peristalsis y causa íleo adinámico, en el que el intestino proximal a la lesión está dilatado y lleno de líquido. Los organismos intestinales pueden pasar a través de la pared dañada y causar peritonitis o septicemia.

***ISQUEMIA INTESTINAL NO OCLUSIVA:*** en este trastorno, la lesión principal está limitada inicialmente a la mucosa. Los cambios mucosos varían de focos de capilares dilatados con algunos eritrocitos extravasados hasta la necrosis hemorrágica



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 787 11/10/16 14:27

booksmedicos.org

**FIGURA 19-50.** Infarto del intestino delgado en la autopsia de un niño que murió después que un vólvulo ha ocluido la arteria mesentérica superior. Todo el intestino delgado está dilatado, hemorrágico y necrótico.

grave y el sangrado hacia la luz intestinal. Si el paciente sobrevive al episodio de hipoperfusión, el intestino puede ser reparado completamente, o puede curar con tejido de granulación y fibrosis, con la eventual **formación de estenosis**.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de isquemia aguda son dolor abdominal, que inicia de manera abrupta, a menudo con diarrea sanguinolenta, hematemesis y shock. Si no se trata, la perforación es frecuente. Conforme el infarto progresa, los síntomas sistémicos se vuelven muy graves (síndrome de disfunción orgánica múltiple). En un infarto extenso causado por la oclusión de la arteria mesentérica proximal superior, casi todo el intestino delgado debe ser extirpado, una situación que es incompatible con la supervivencia.

El estrechamiento ateroesclerótico de las arterias esplácnicas principales causa isquemia intestinal crónica. Como en el corazón, causa dolor abdominal intermitente, denominado angina intestinal (abdominal). El dolor suele iniciarse media hora después de comer y dura unas cuantas horas. El infarto intestinal franco puede ser anunciado por la angina abdominal. El dolor abdominal recurrente también puede reflejar presión sobre el eje celíaco proveniente de estructuras circundantes, denominado síndrome de compresión celíaca.

### Isquemia crónica del intestino delgado

La insuficiencia vascular crónica del intestino delgado puede causar fibrosis y formación de estenosis. Las estenosis isquémicas del intestino delgado pueden ser únicas o múltiples y producir obstrucción intestinal u, ocasionalmente, malabsorción por estasis y sobrecrecimiento bacteriano. Estas estenosis son concéntricas y la mucosa de esta región es atrófica, a menudo con una o más úlceras pequeñas. La submucosa es engrosada y fibrótica con tejido de granulación, que puede afectar a las capas musculares. Puede observarse un depósito de hemosiderina, en particular, cerca de la muscular de la mucosa.

## ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del aparato digestivo, pero el intestino delgado, en particular el íleon terminal, es el área más afectada. Su afección es transparietal e irregular, marcada por un proceso inflamatorio caracterizado por agregados linfoides y, con frecuencia, por granulomas (fig. 19-51). Su etiología aún se desconoce, pero en años recientes la información relativa a sus asociaciones genéticas se ha ido acumulando rápidamente. Estas y las características patológicas se describen con más detalle en la sección del colon. Cabe destacar que la «envoltura de grasa» (fig. 19-52 A), el signo favorito de la enfermedad para los cirujanos, se ve mejor en el intestino delgado como resultado de la enfermedad transparietal. Del mismo modo, el fenómeno de empedrado (fig. 19-52 B) y las úlceras lineales que son tan características también se observan mejor en el intestino delgado. El compromiso transparietal con el estrechamiento luminal siguiente suele producir síntomas obstructivos relacionados con el intestino delgado, uno de los principales síntomas debilitantes de la enfermedad de Crohn. Del mismo modo, las fístulas intestinales (fig. 19-53 A-C) entre las asas son a menudo un problema clínico importante.

El diagnóstico diferencial comprende el daño asociado con los AINE y las estenosis relacionadas con la radiación. Se sabe que los AINE causan úlceras solitarias y estenosis parecidas a un diafragma, en general, en la parte más proximal del intestino delgado. Los cambios más sutiles, incluyendo las úlceras erosivas y superficiales con inflamación asociada que aparecen en el íleo distal, pueden presentarse incluso con dosis bajas de AINE. Estas pueden causar gran dificultad diagnóstica en las biopsias del íleon terminal.

## INFECCIONES Y TOXINAS

La diarrea infecciosa es particularmente mortal en los países subdesarrollados y en la infancia. En los países con falta de higiene, el número de muertes por diarrea infantil es asombrosa: 1,5 mi-

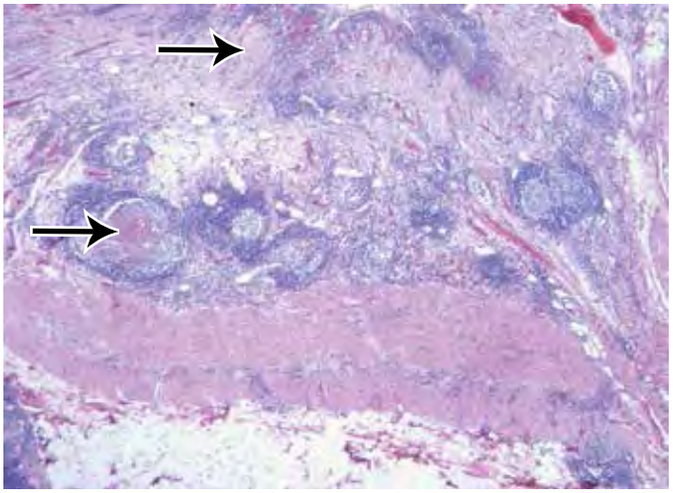


**FIGURA 19-51.** Este corte histológico de espesor total muestra la afección transparietal por agregados linfoides y granulomas. La mucosa y la submucosa *(flechas)* son los más afectados, pero el infiltrado también afecta al músculo y al mesenterio. Considere su tendencia a ser más graves en las áreas perivasculares. Véase también la figura 19-72.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 788 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



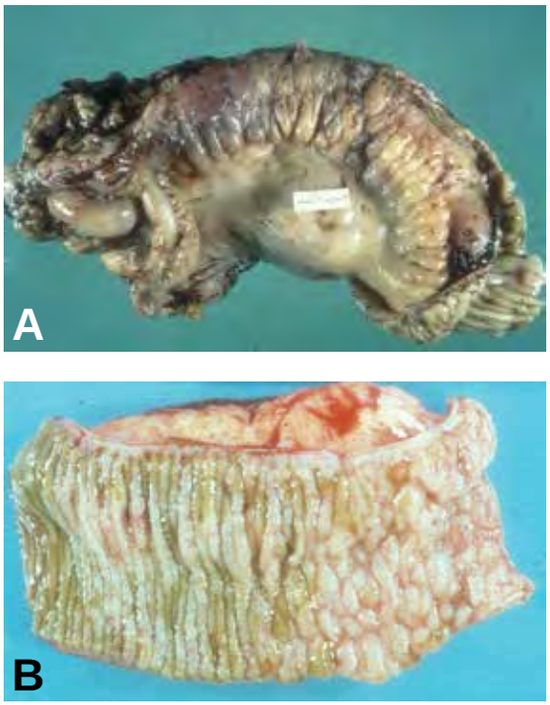


**FIGURA 19-52. A.** La envoltura grasa es una manifestación de la afección transparietal, pero no siempre es evidente. **B.** El empedrado es causado por la naturaleza irregular (en parches) de la enfermedad de **Crohn.** Véase también la figura 19-71 para ver una úlcera lineal.

llones de lactantes menores de 5 años mueren cada año por diarrea, más del 80% de ellos en África y Asia meridional.

El intestino delgado suele tener pocas bacterias (habitualmente $<10^4$/ml), en su mayoría bacilos como los lactobacilos. Estos organismos viajan en el flujo de la alimentación y normalmente no colonizan el intestino delgado. La diarrea infecciosa es causada por la colonización bacteriana (p. ej., con cepas toxigénicas de *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*). El factor más importante en la diarrea infecciosa es el aumento de la secreción intestinal, estimulado por toxinas bacterianas y hormonas entéricas. La disminución de la absorción y el aumento de la actividad peristáltica contribuyen en menor grado a la diarrea.

El colon alberga abundantes bacterias, en concentraciones siete veces mayores que en el intestino delgado. Las bacterias anaerobias del colon (p. ej., especies de *Bacteroides* y *Clostridium*) superan a los organismos aerobios en 1 000 veces. Con el tránsito más rápido del contenido intestinal durante la diarrea, la flora cambia a poblaciones más aerobias, incluyendo a *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*. Por otra parte, los organismos dañinos se vuelven conspicuos por sí solos y los patógenos del intestino delgado como *V. cholerae* son los que se aíslan en las heces con mayor frecuencia.

Varios factores limitan el número de bacterias en el estómago y el intestino delgado: *1)* el ácido gástrico inhibe el crecimiento bacteriano, lo que explica el sobrecrecimiento bacteriano en la aclorhidria; *2)* la bilis tiene actividad antimicrobiana; *3)* la peristalsis impulsa el contenido intestinal, lo que limita la acumulación de bacterias; *4)* la flora normal secreta sus propias sustancias antimicrobianas para mantener el equilibrio ecológico (de hecho, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro altera la flora natural y permite el sobrecrecimiento de

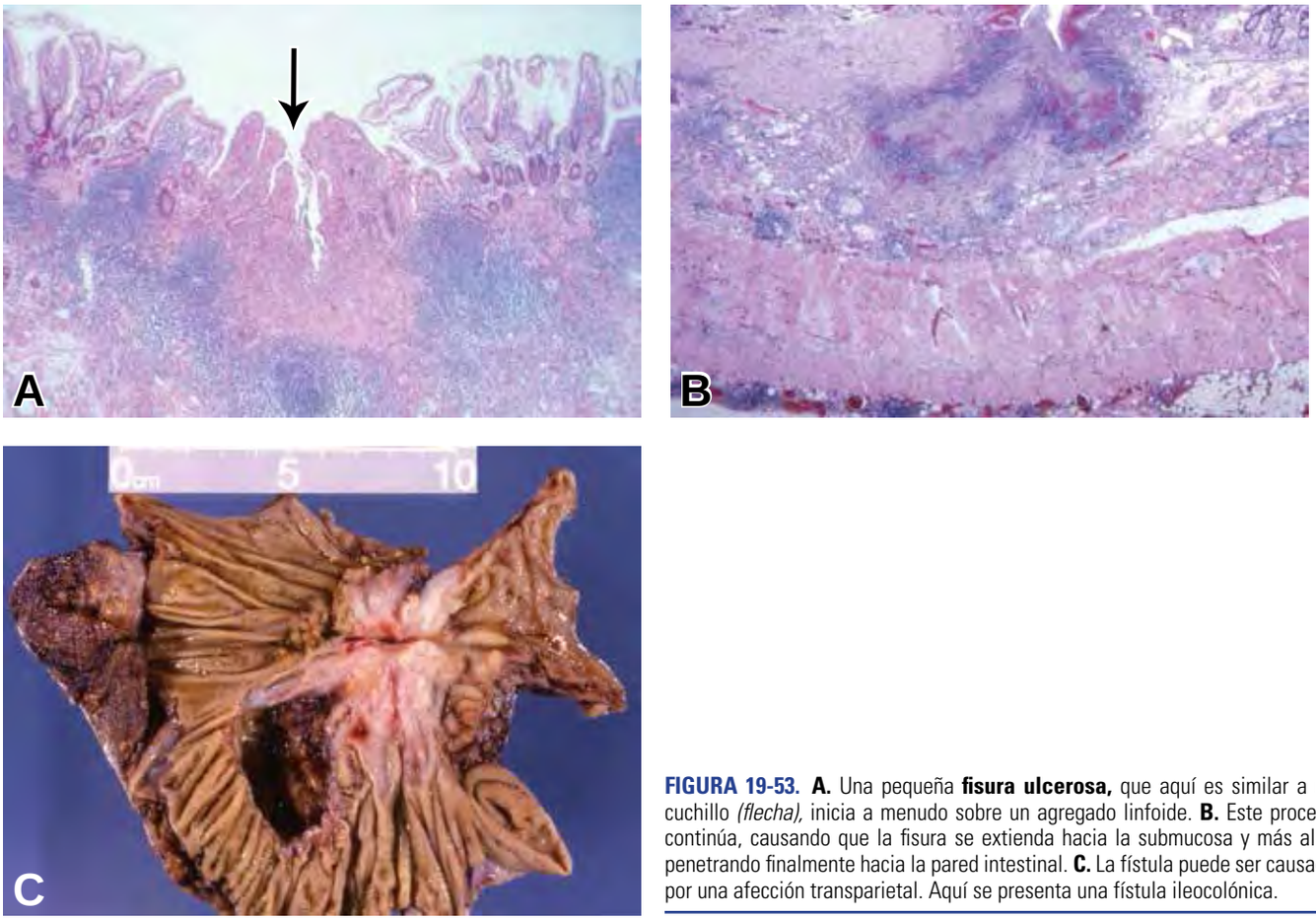


**FIGURA 19-53. A.** Una pequeña **fisura ulcerosa,** que aquí es similar a un cuchillo *(flecha),* inicia a menudo sobre un agregado linfoide. **B.** Este proceso continúa, causando que la fisura se extienda hacia la submucosa y más allá, penetrando finalmente hacia la pared intestinal. **C.** La fístula puede ser causada por una afección transparietal. Aquí se presenta una fístula ileocolónica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 789 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



**TABLA 19-1**
**PATRONES HISTOLÓGICOS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS DEL TUBO DIGESTIVO**

| | |
|---|---|
| Mínimos cambios inflamatorios | *Vibrio cholerae*<br>*Escherichia coli* toxinógena<br>*Neisseria* sp. |
| Colitis autolimitada aguda | Especies de *Shigella*<br>*Campylobacter jejuni*<br>Especies de *Aeromonas*<br>Especies de *Salmonella*<br>*Clostridium difficile* |
| Patrón seudomembranoso | *C. difficile*<br>Especies de *Shigella*<br>*E. coli* enterohemorrágica |
| Granulomas | Especies de *Yersinia*<br>*Mycobacterium bovis*<br>*Mycobacterium avium-intracellulare*<br>*Actinomycosis* |
| Macrófagos | Enfermedad de Whipple *(Tropheryma whippelii)*<br>*M. avium-intracellulare* |
| Linfocitos, macrófagos | *Lymphogranuloma venereum* |
| Distorisión de la arquitectura | *Salmonella typhimurium*<br>Especies de *Shigella* |

organismos normalmente inocuos), y *5)* las células plasmáticas de la lámina propia secretan IgA hacia la luz intestinal.

Los agentes individuales responsables de la diarrea infecciosa se abordan en el capítulo 9. Aquí se revisan las entidades principales de manera breve. Los agentes de la diarrea infecciosa se clasifican en bacterias **toxigénicas** (porque producen diarrea al elaborar toxinas) y adherentes o invasivas (la tabla 19-1 enumera los patrones de reacción).

## La diarrea toxigénica se debe con mayor frecuencia a la *Escherichia coli*

Los organismos prototípicos que causan diarrea al secretar toxinas son *V. cholerae* y cepas toxigénicas de *E. coli*.

Las características de la diarrea toxigénica son:

- El daño a la mucosa intestinal es mínimo o ausente.
- El organismo permanece en la superficie mucosa, donde secreta su toxina.
- El líquido secretado en el intestino delgado causa diarrea acuosa, que puede causar deshidratación, particularmente en el caso del cólera.

Se han aislado muchos organismos en la denominada diarrea del viajero, pero *E. coli* toxigénica es la más habitual en casi todos los estudios.

## Las bacterias invasoras causan diarrea por lesión directa de la mucosa intestinal

Entre esos microorganismos, las especies de *Shigella, Salmonella* y ciertas cepas de *E. coli*, especies de *Yersinia* y *Campylobacter* son las más ampliamente identificadas. Los microorganismos invasores tienden a infectar el íleon distal y el colon, en tanto las bacterias toxígenas afectan principalmente a la parte alta del tubo intestinal. El mecanismo por el que las bacterias invasoras producen diarrea es incierto. Se han identificado enterotoxinas, pero no se ha establecido su participación como causa de diarrea. La invasión de la mucosa por las bacterias aumenta la síntesis de prostaglandinas en el tejido infectado y los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas parecen impedir la secreción de líquido. También puede ser que la mucosa dañada no absorba el líquido de la luz intestinal.

### *Shigella*

La shigelosis, causada por una de cuatro especies del género *Shigella*, afecta principalmente al colon, pero en ocasiones el íleon terminal también se ve afectado. Una mucosa granular y hemorrágica presenta muchas úlceras serpiginosas. La inflamación es especialmente grave en el colon sigmoides y el recto, pero en general es superficial. En la etapa temprana, los neutrófilos se acumulan en las criptas dañadas (abscesos de las criptas), al igual que en la colitis ulcerativa (v. más adelante), y los folículos linfoides de la mucosa se rompen para formar úlceras. A diferencia de la colitis ulcerativa (v. más adelante), no hay signos de cronicidad. No hay ramificación de las criptas, y el infiltrado linfoplasmocítico denso de la lámina propia está ausente; la inflamación suele ser superficial. A medida que la inflamación cede, las úlceras se curan y la mucosa regresa a la normalidad.

### Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea (enteritis por *Salmonella typhi*) es rara hoy en los países industrializados, pero aún constituye un problema en aquellos en proceso de desarrollo. La necrosis del tejido linfoide, principalmente en el íleon terminal, lleva a la aparición de úlceras dispersas. Las infecciones de las placas de Peyer dan como resultado úlceras ovales donde la dimensión mayor se corresponde con el eje longitudinal del intestino. En ocasiones, los folículos linfoides del intestino grueso o el apéndice se ulceran. La base de la úlcera contiene tejido necrótico negro, mezclado con fibrina.

Las lesiones tempranas de la fiebre tifoidea muestran grandes macrófagos basófilos llenos de bacilos tifoideos, eritrocitos y detritos necróticos. La necrosis de los folículos linfoides se vuelve confluente y es seguida por la ulceración de la mucosa. De manera similar, se observan hiperplasia linfoide y necrosis en los nódulos linfáticos regionales. A la semana de la aparición de los síntomas agudos, las úlceras cicatrizan por completo y dejan poca fibrosis y otras secuelas. La hemorragia y la perforación intestinal, principalmente en el íleon, son las complicaciones más temidas de la fiebre tifoidea y tienden a presentarse en la tercera semana del proceso y durante la convalecencia.

### Salmonelosis no tifoidea

Antes conocida como **fiebre paratifoidea,** esta enteritis es causada por cepas de *Salmonella* diferentes de *S. typhi* y, en general, es bastante menos grave que la fiebre tifoidea. Su sitio diana principal es el íleon, pero puede producirse también una afección menor del colon. Los microorganismos invaden la mucosa, que muestra leve ulceración, edema e infiltración por neutrófilos. La diseminación hematógena desde el intestino puede llevar a la infección a los huesos, las articulaciones y las meninges. Es interesante que las personas con drepanocitemia tiendan a desarrollar osteomielitis por especies de *Salmonella*, supuestamente porque la fagocitosis de los productos de la hemólisis

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 790 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



impide una mayor ingestión celular de los microorganismos y permite su diseminación en la corriente sanguínea.

### *Escherichia coli*

Las cepas enteroinvasiva, enteroadherente y enterohemorrágica de *E. coli* pueden causar diarrea sanguinolenta similar a la de la shigelosis, y son una causa notable de diarrea del viajero. Ciertas cepas de *E. coli*, en particular el serotipo 0157:H7, producen toxinas como las especies de *Shigella*, pero no se ha aclarado la participación de esas proteínas en la patogenia de la enterocolitis. También se ha señalado al serotipo 0157:H7 de *Escherichia coli* como partícipe del síndrome urémico hemolítico en los niños.

### *Yersinia*

*Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis* se transmiten a través de mascotas o alimentos contaminados y la infección es más frecuente en los niños pequeños. La infección por especies de *Yersinia* causa diarrea, cólicos y fiebre, y dura de 1-3 semanas. Las placas de Peyer se muestran hiperplásicas, con ulceración aguda de la mucosa suprayacente. Un exudado fibrinopurulento cubre las úlceras y a menudo contiene muchos microorganismos.

Además de causar enterocolitis, las especies de *Yersinia* originan una adenitis mesentérica aguda y dolor del cuadrante inferior derecho abdominal. Los niños infectados han sido objeto de laparotomía como resultado de la confusión del padecimiento con una apendicitis. Al microscopio, los nódulos linfáticos muestran granulomas epitelioides con necrosis central en el caso de *Y. pseudotuberculosis*. El íleon y el apéndice pueden contener granulomas similares, que causan un aspecto que se ha confundido con la enfermedad de Crohn.

Los adultos, que son menos susceptibles a la infección por especies de *Yersinia* que los niños, presentan diarrea aguda, a menudo seguida en unas cuantas semanas por eritema nodoso, eritema multiforme o poliartritis. Los pacientes con enfermedades debilitantes crónicas pueden sufrir bacteriemia mortal por especies de *Yersinia* resistentes al tratamiento con antibióticos. Es interesante que las personas con talasemia tengan una propensión a la infección por *Y. enterocolitica*. La identificación en el cultivo puede ser difícil; el análisis por PCR es efectivo.

### *Campylobacter jejuni*

Es una de las causas más frecuentes de diarrea bacteriana, con una incidencia mayor que aquella por especies de *Salmonella* diferentes a la *typhi* y de *Shigella*, en algunos estudios de EE.UU. En un informe de Gran Bretaña, las especies de *Campylobacter* causaron la mitad de las diarreas bacterianas. Los humanos contraen la enfermedad sobre todo por contacto con animales domésticos infectados, o al comer alimentos mal cocinados o contaminados. Su histología es similar a la de *Shigella*. Los adultos suelen recuperarse en menos de 1 semana.

### La intoxicación alimentaria refleja toxinas bacterianas en alimentos contaminados

***STAPHYLOCOCCUS AUREUS:*** es una causa frecuente de intoxicación alimentaria. Los síntomas son resultado de la ingestión de alimentos contaminados por cepas de *Staphylococcus* que producen una exotoxina que daña al epitelio gastrointestinal. Se producen vómito grave y cólicos en las 6 h siguientes a la ingestión, a menudo seguidos por diarrea. La mayoría de los pacientes se recupera en 1-2 días.

***CLOSTRIDIUM PERFRINGENS:*** esta bacteria elabora una enterotoxina que causa vómito y diarrea. El microorganismo es anaerobio, pero tolera la exposición al aire durante hasta 3 días. La actividad de la enterotoxina es máxima en el íleon. En la mayor parte de los casos, la diarrea acuosa y el dolor abdominal intenso se inician de 8 a 24 h después de la ingestión de alimentos contaminados y duran casi 1 día.

### Las causas más frecuentes de gastroenteritis viral en EE.UU. corresponden a rotavirus y virus Norwalk

***ROTAVIRUS:*** la infección por rotavirus es una causa frecuente de diarrea infantil. Contribuye con casi la mitad de las diarreas agudas en los niños hospitalizados menores de 2 años. Se han demostrado rotavirus en especímenes de biopsia duodenal y se vincula con la lesión del epitelio superficial y la alteración de la absorción intestinal por períodos de hasta 2 meses.

***VIRUS DE NORWALK:*** estos agentes contribuyen con un 33% de las epidemias de gastroenteritis viral en EE.UU. Ha habido una serie de brotes notorios en los cruceros en los últimos tiempos. El virus se dirige a la porción alta del intestino delgado y causa lesiones en parche de la mucosa y absorción deficiente. Son frecuentes el vómito y la diarrea, pero los síntomas se resuelven en 2 días.

Otros virus involucrados como agentes etiológicos de la diarrea infecciosa incluyen echovirus, virus coxsackie, CMV, adenovirus y coronavirus.

### La tuberculosis intestinal es causada principalmente por la ingestión de bacterias en los alimentos o por deglutir esputo infeccioso

El bacilo de la tuberculosis (ya sea *Micobacterium tuberculosis* o *Micobacterium bovis*) se protege del ácido gástrico por su cápsula cerosa y pasa al interior del intestino delgado. Allí, se establece el sitio de infección, por lo general en la región ileocecal (90% de los pacientes), donde el tejido linfoide es abundante. También se produce infección en el colon, el yeyuno, el apéndice, el recto y el duodeno, en ese orden de frecuencia.

**PATOLOGÍA:** la tuberculosis intestinal puede presentarse con úlceras circulares de tamaño variable en el plano transverso del intestino. Conforme las úlceras cicatrizan, la fibrosis reactiva puede causar estenosis circunferencial («anillo de servilleta») de la luz intestinal. Los nódulos linfáticos mesentéricos por lo general están crecidos, con necrosis caseosa.

Se pueden encontrar granulomas en todas las capas de la pared intestinal, en particular en las placas de Peyer y los folículos linfoides. Las estenosis intestinales tuberculosas son difíciles de distinguir de otras causas de estenosis, como las de la enterocolitis isquémica o la enfermedad de Crohn.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi todos los pacientes con tuberculosis intestinal se quejan de dolor abdominal crónico y dos terceras partes presentan una tumoración abdominal palpable, por lo general en el cuadrante inferior derecho. La desnutrición, la disminución de peso, la fiebre y la debilidad son frecuentes. Las complicaciones incluyen obstrucción, fístulas, perforación y abscesos.

## NEOPLASIAS

A pesar de la longitud y la gran superficie del intestino delgado, las neoplasias primarias del intestino delgado se producen con menor frecuencia que en el esófago, el estómago o el colon.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 791 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



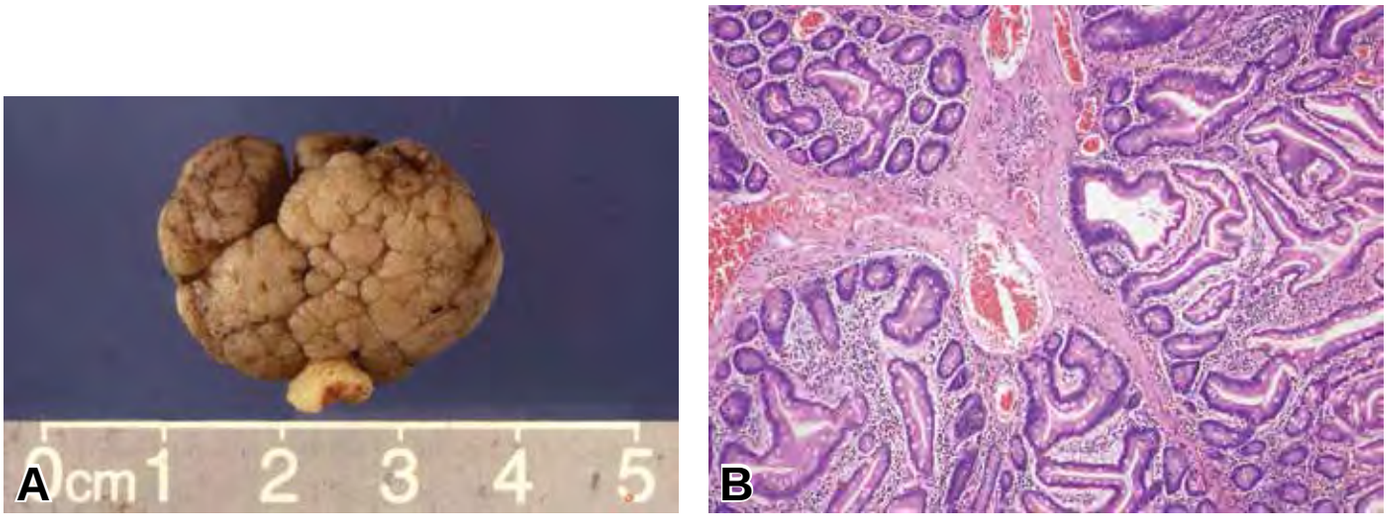



**FIGURA 19-54.** **A.** Este **pólipo de Peutz-Jeghers** tiene una apariencia característica biselada. **B.** La histología se caracteriza por haces arboriformes de músculo liso. El espacio entre el epitelio y las glándulas se asemeja mucho a la apariencia de sus homólogos normales, pero forma una configuración arquitectónica inusual.

## Neoplasias benignas

### Los adenomas del intestino delgado son similares a los del colon

Sin embargo, son mucho menos comunes. Además, a diferencia del colon, no son conocidos como precursores de adenocarcinoma. Se producen de forma esporádica y se observan con mayor frecuencia en la PAF.

### Los pólipos de la enfermedad de Peutz-Jeghers son hamartomas

Los pólipos de este síndrome pueden aparecer en cualquier parte del aparato digestivo pero son más comunes en el intestino delgado. Tiene una apariencia característica a nivel macro y microscópico (fig. 19-54 A y B). El epitelio del intestino delgado tiene una apariencia inocua, a menudo con una disposición arquitectónica inusual, entremezclado con ramas arboriformes grandes de músculo liso. Este trastorno autosómico dominante se caracteriza por pigmentación bucal y lesiones maculares en labios, manos, pies y genitales. La mayoría de los pacientes tienen mutaciones en el gen supresor de tumor *LKB1* (en el cromosoma 19p13.3; v. cap. 5). Hay un mayor riesgo de cáncer, principalmente fuera del aparato digestivo, que afecta los testículos, los ovarios, el útero o el páncreas.

## Los tumores malignos son mucho menos comunes en el intestino delgado que en otro sitio del aparato digestivo

### Adenocarcinoma

Estos tumores son similares a sus homólogos del colon pero son mucho menos frecuentes. Aparecen con mayor frecuencia a nivel proximal, en particular, en el duodeno. Pueden ser polipoides o ulcerados o tener una apariencia constreñida peculiar en servilletero (fig. 19-55 A y B). Existe un riesgo mucho mayor (80 veces) de adenocarcinoma del intestino delgado en los pacientes con enfermedad de Crohn o enfermedad celíaca. En la primera, los tumores surgen a nivel distal, en el intestino inflamado. Estos tumores también son más frecuentes en la PAF y el síndrome de Peutz-Jeghers.

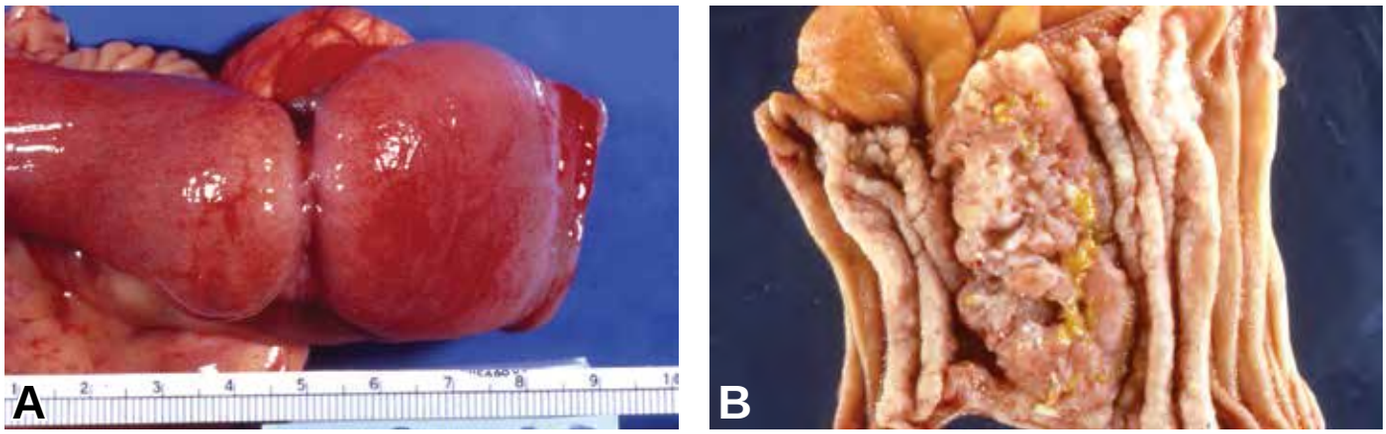



**FIGURA 19-55.** **A.** El aspecto externo de un adenocarcinoma de intestino delgado a menudo tiene esta apariencia estenótica peculiar. **B.** El tumor luminal suele ser elevado y a menudo ulcerado, asemejándose a su homólogo del colon.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 792 11/10/16 14:27

booksmedicos.org

**FIGURA 19-56.** Este **tumor del estroma gastrointestinal** cubierto de mucosa tiene un área notable de ulceración central profunda.

### Metástasis

Los carcinomas secundarios son casi tan comunes como los adenocarcinomas primarios en el intestino delgado. El tumor primario puede ser de cualquier origen, pero los melanomas, los tumores de pulmón, mama, colon y riñón son los más comunes. Es necesario prestar mucha atención a los detalles cronológicos e histológicos para establecer el diagnóstico.

### Tumores del estroma gastrointestinal

Después del estómago, el intestino delgado ocupa el segundo lugar en la incidencia de estos tumores. Es más probable que aquellos que surgen en el intestino delgado tengan un comportamiento agresivo. Con frecuencia presentan ulceración central profunda, que puede causar hemorragia grave (fig. 19-56). Estos tumores suelen estar compuestos más por células fusiformes que los gástricos, que a menudo tienen áreas de apariencia epitelioide.

### Tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides)

Como se ha mencionado anteriormente, el término **tumores neuroendocrinos** ha reemplazado en gran medida a «carcinoide» para nombrar a estos tumores. Todos los TNE se consideran malignos, pero su potencial metastásico varía mucho. El aparato digestivo es el sitio más habitual donde aparecen los TNE (los bronquios son el segundo sitio más frecuente). Además del sitio del que se originan, el tamaño, la profundidad de la invasión, la respuesta hormonal y la presencia o ausencia de función son los indicadores principales de su probable agresividad.

El apéndice es el sitio gastrointestinal donde se originan con mayor frecuencia, seguido del recto; estos tumores son, en general, inocuos. Los tumores del íleon suelen ser pequeños, pero a menudo son muy agresivos.

**PATOLOGÍA:** los TNE pequeños se presentan, en general, como nódulos submucosos cubiertos por una mucosa intacta. Los tumores más grandes crecen con un patrón polipoide, intraparietal o anular y a menudo sufren ulceración secundaria. Las superficies de corte son firmes, blancas a amarillentas. Conforme crecen, estos tumores invaden la capa muscular y penetran la serosa, causando a menudo desmoplasia visible, que puede provocar adherencias peritoneales, así como retorciendo el intestino y generando una posible obstrucción intestinal. Los TNE del íleon son múltiples en un 40% de los casos (fig. 19-57 A y B).

Las pequeñas células redondas en los TNE forman nidos, cordones y rosetas. En ocasiones también pueden visualizarse estructuras parecidas a glándulas (de ahí el término carcinoide). Los núcleos son sumamente regulares y las mitosis son infrecuentes. El abundante citoplasma eosinófilo contiene gránulos de tipo neurosecretor. A pesar de su apariencia inocua, los tumores del yeyuno e íleon son más agresivos que los TNE de apariencia similar que se originan en otros sitios.

Cuando estos tumores metastatizan a los nódulos linfáticos regionales, pueden producir una masa voluminosa mucho más grande que el tumor primario. La diseminación hematógena siguiente causa metástasis en sitios distantes, en particular, en el hígado. En ocasiones los pacientes se presentan con una gran cantidad de TNE metastásicos en el hígado, todos ellos causados por un tumor primario pequeño clínicamente silente en el íleon.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el **síndrome carcinoide** ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes con TNE. Es un trastorno clínico único pero infrecuente, causado por la liberación de productos activos del tumor. La mayoría de los TNE son un poco funcionales, pero el síndrome carcinoide aparece sobre todo en pacientes con metástasis hepáticas extensas. *Los síntomas clásicos son diarrea (a menudo, el síntoma más molesto), rubor episódico, broncoespasmo, cianosis, telangiectasia y lesiones dermatológicas.* La mitad de los pacientes también tienen valvulopatía del lado derecho (v. cap. 17). Se cree que la diarrea es causada por la serotonina.

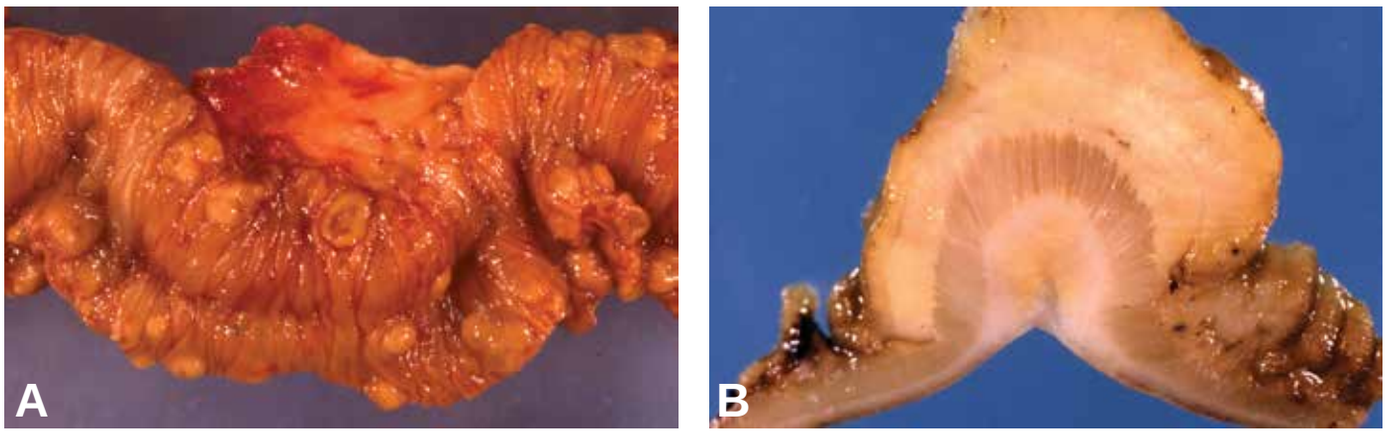



**FIGURA 19-57.** **A.** Los **tumores neuroendocrinos ileales** frecuentemente son múltiples y aquí producen varios tumores pálidos amarillentos cubiertos de mucosa. **B.** Los frecuentes y característicos «nudillos» de la pared intestinal se deben a la respuesta fibrosa enérgica al tumor invasivo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 793 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



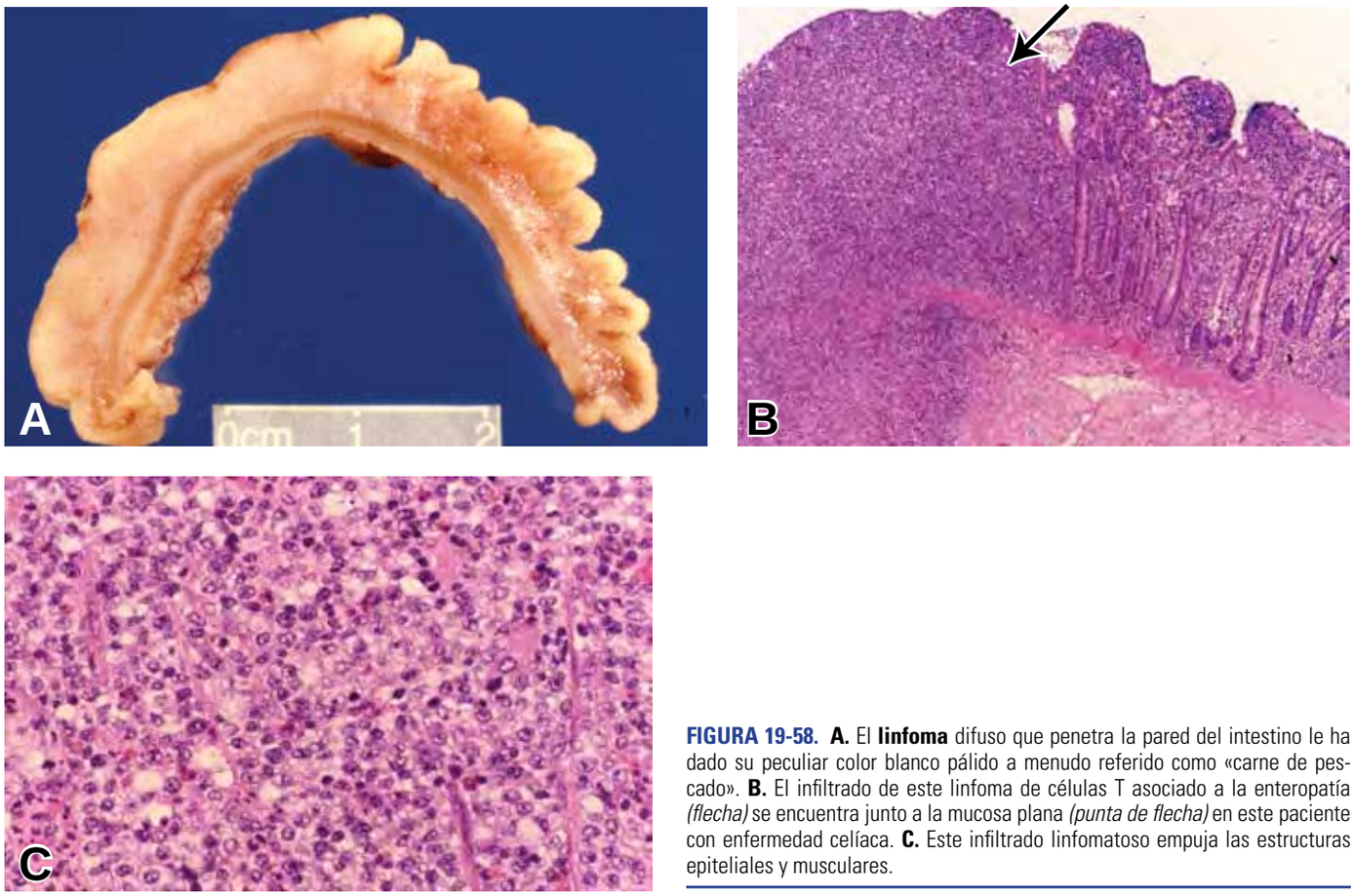



**FIGURA 19-58. A.** El **linfoma** difuso que penetra la pared del intestino le ha dado su peculiar color blanco pálido a menudo referido como «carne de pescado». **B.** El infiltrado de este linfoma de células T asociado a la enteropatía *(flecha)* se encuentra junto a la mucosa plana *(punta de flecha)* en este paciente con enfermedad celíaca. **C.** Este infiltrado linfomatoso empuja las estructuras epiteliales y musculares.

Tras su liberación en la sangre, la serotonina es metabolizada en ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA) mediante la monoaminooxidasa (MAO) en el hígado u otros tejidos. La medición del 5-HIAA en orina es una prueba diagnóstica del síndrome carcinoide. Pueden observarse niveles elevados de la actividad de MAO en el hígado, el riñón y el cerebro, pero el lado derecho del corazón es el más afectado cuando hay metástasis en el hígado, lo que permite a la serotonina secretada evitar la desintoxicación hepática. Las placas fibrosas se forman en las válvulas tricúspide y pulmonar, en el endocardio de las cámaras cardíacas derechas, en la vena cava, el seno coronario y la arteria pulmonar. La distorsión valvular causa estenosis pulmonar y regurgitación tricúspide.

### Linfoma

En el intestino delgado pueden presentarse cuatro tipos principales de linfoma (v. cap. 26): linfoma de Burkitt, enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (linfoma mediterráneo), linfoma difuso de células B grandes (linfoma «occidental») y linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía.

El linfoma de Burkitt se desarrolla principalmente en el íleon terminal de los niños, con predominio en los hombres. Los tumores forman masas voluminosas. Las células B que forman el tumor pueden tener una apariencia plasmocitoide. Muchos casos son positivos al VEB. El proceso puede verse en adultos jóvenes con alguna inmunodeficiencia; algunos son positivos al VIH.

Los pacientes con enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID) son, con mayor frecuencia, adultos jóvenes con un nivel socioeconómico bajo que viven en el Medio Oriente. Parece que hay un tipo distintivo de linfoma marginal extraganglionar de células B. Se piensa que los factores ambientales juegan un papel en su desarrollo, y existe evidencia que compromete a *C. jejuni*. El dolor abdominal, la malabsorción, la diarrea y la pérdida de peso dominan el cuadro clínico. A menudo existe un engrosamiento parietal difuso con dilatación luminal. Con frecuencia existen cadenas pesadas α libres en el suero. Un infiltrado linfoide extenso en la mucosa puede distorsionar las vellosidades del intestino delgado.

El linfoma difuso de células B grandes a menudo se presenta como una masa luminal grande en un adulto mayor. Suele ser muy agresivo.

El linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía complica la enfermedad celíaca, que puede ser de larga o de corta evolución (fig. 19-58 A-C). La desnutrición grave que se presenta a pesar de seguir una dieta libre de gluten a menudo anuncia su aparición. Tiene el peor pronóstico de todos los linfomas intestinales.

## Ampolla hepatopancreática

### ANATOMÍA

La ampolla hepatopancreática (de Vater) es única y de gran importancia, pues en ella confluyen tres órganos importantes, el hígado, el páncreas y el intestino delgado. En la mayoría de las personas, el conducto biliar común y el conducto pancreático

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 794 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



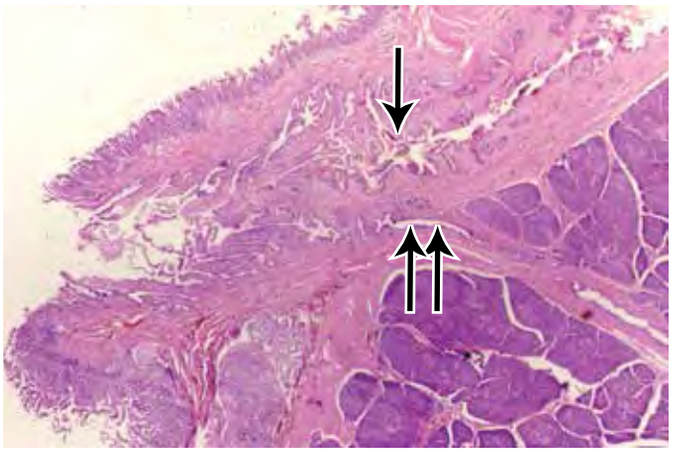


**FIGURA 19-59.** La mucosa del intestino delgado cubre la **papila de Vater** que protruye. Hay una cámara común, la **ampolla** *(punta de flecha)*, donde confluyen el conducto biliar común *(flecha)* y el conducto pancreático *(doble flecha)*.

principal se unen para formar una cámara común, la ampolla hepatopancreática (fig. 19-59). Existen muchas variaciones en su anatomía, la más habitual de las cuales es que los dos conductos drenen por separado en el duodeno, divididos por un tabique delgado. En cualquier caso, esta reunión de los conductos se proyecta hacia el lumen duodenal en forma de la ampolla hepatopancreática.

La bien conocida relación entre los cálculos biliares y la pancreatitis refleja la gran proximidad de los conductos relacionados. Los procesos inflamatorios pueden afectar al área periampular y causar síntomas clínicos que podrían confundirse con una neoplasia. La inflamación puede ser inespecífica o relacionada con la infección, como la afección por *Cryptosporidia* o CMV en personas inmunocomprometidas. La ampulitis grave puede ser la característica principal de la pancreatitis autoinmunitaria relacionada con IgG4.

## NEOPLASIAS

La ampolla hepatopancreática y el área periampular son sitios comunes de neoplasias del intestino delgado. En ocasiones se producen proliferaciones benignas de músculo liso y epitelio, conocidas como hiperplasia adenomiomatosa. Los adenomas también pueden presentarse en este sitio. Pueden ser esporádicos pero son particularmente frecuentes en personas con poliposis adenomatosa familiar.

También los TNE suelen surgir en esta localización. Algunos se desarrollan como parte de la neurofibromatosis, producen somatostatina y son conocidos como somastotatinomas.

El adenocarcinoma que afecta a la ampolla hepatopancreática puede surgir del conducto en la cabeza del páncreas, de la parte distal del conducto biliar común, del propio revestimiento epitelial de la ampolla (fig. 19-60 A y B) o de la mucosa duodenal de la superficie de la papila o el área periampular.

Los adenocarcinomas son con diferencia la neoplasia más habitual en el área. La mayoría surgen con mayor probabilidad de adenomas preexistentes. Debido a su localización anatómica crucial, los tumores pueden presentarse clínicamente con ictericia incluso si son relativamente pequeños. Los tumores pueden tener un fenotipo intersticial o pancreático biliar. Los primeros suelen tener un pronóstico algo más favorable.

# Apéndice

El apéndice es un divertículo verdadero en el ciego. Su histología es la misma que la del colon, que es de donde surge, aunque el tejido linfoide submucoso es particularmente abundante, sobre todo en la infancia.

## APENDICITIS

La enfermedad más importante del apéndice es la apendicitis aguda (fig. 19-61). Puede presentarse a cualquier edad, pero en la niñez y en personas mayores de 60 años es cuando hay más probabilidades de que se desarrolle. El signo inicial más conocido es el dolor en el cuadrante inferior derecho, y si no recibe tratamiento, aparecen los signos de inflamación peritoneal. El tratamiento es la extirpación quirúrgica. Debe admitirse que la etiología de la apendicitis sigue siendo en gran medida un misterio. En muchos casos parece haber cierto componente de obstrucción luminal por grumos de material fecal conocidos como fecalitos. Sin embargo, a menudo no están presentes. En ocasiones puede identificarse un agente infeccioso específico, como *Yersinia*, *Actinomyces* o *Campylobacter*. En algunos niños, una nudo/enredo de oxiuros *(Enterobius vermicularis)* puede contribuir a la obstrucción luminal.

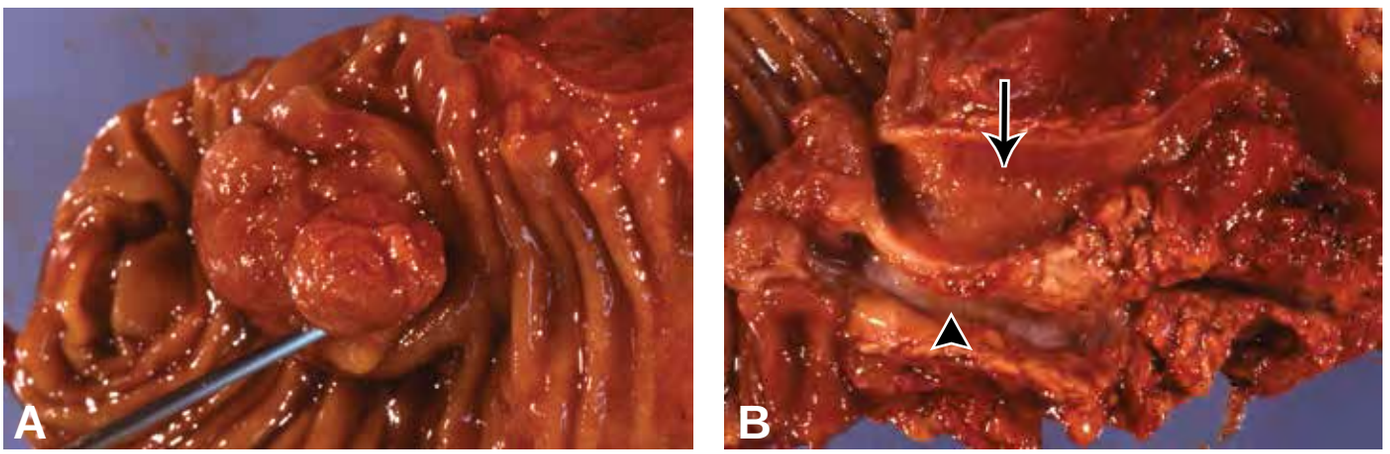



**FIGURA 19-60.** **A.** Se colocó una sonda en la ampolla y el conducto biliar común en este carcinoma de la ampolla. **B.** Después de la disección, tanto el conducto biliar común *(flecha)* como el conducto pancreático *(punta de flecha)* se dilatan debido a la obstrucción por el tumor.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 795 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



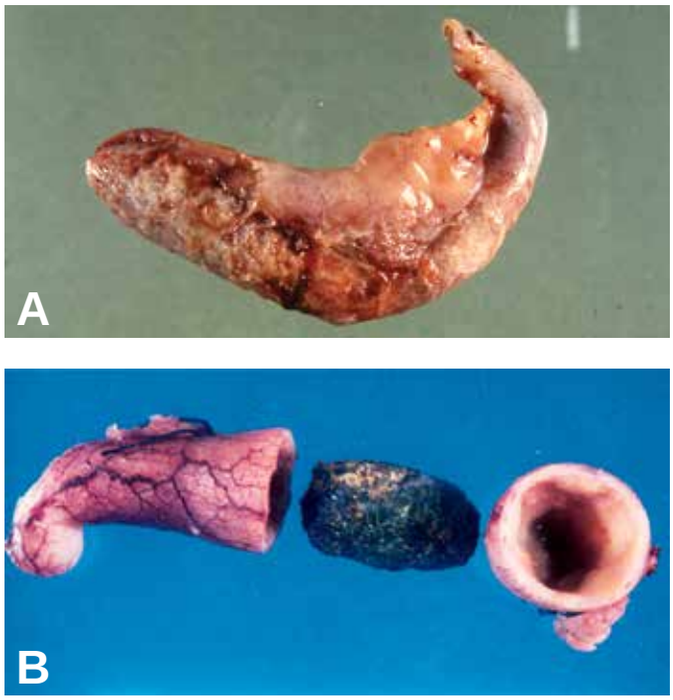



**FIGURA 19-61.** **A.** El apéndice distal está dilatado, congestionado y parcialmente cubierto por fibrina *(flecha)* en este caso de **apendicitis. B.** En este caso de apendicitis el lumen está dilatado debido a un gran **fecalito.**

**FIGURA 19-62.** Un **tumor neuroendocrino** ovalado y amarillo de 1,1 cm se encontró incidentalmente en este apéndice extirpado por apendicitis.

Sin embargo, en la mayoría de los casos no hay, aparentemente, un agente infeccioso específico. Es frecuente la erosión o ulceración mucosa, seguida por el infiltrado transparietal de neutrófilos. Hay que tener precaución con no confundir un proceso inflamatorio agudo centrado en el área subserosa con apendicitis aguda. Estas periapendicitis reflejan la afección secundaria del apéndice de una fuente externa, como la enfermedad inflamatoria pélvica que afecta el ovario o la trompa de Falopio.

La **apendicitis granulomatosa** puede representar afección por la enfermedad de Crohn (v. anteriormente) o un agente infeccioso. Sin embargo, en la mayoría de los granulomas que afectan al apéndice no están involucradas estas entidades y son de causa y significado desconocido.

El **mucocele** se define por un apéndice distendido lleno de material mucinoso. Rara vez se debe a la inflamación que causa obstrucción luminal focal; estas lesiones rara vez tienen un diámetro mayor de 2 cm. Con mayor frecuencia, un apéndice dilatado y lleno de mucina se debe a un proceso neoplásico (v. más adelante).

## NEOPLASIAS DEL APÉNDICE

### Los TNE del apéndice suelen ser benignos

Los **TNE** en el apéndice son muy comunes. La mayoría de estos tumores son muy pequeños y benignos y se localizan de forma incidental en el momento de la apendicectomía. Una gran cantidad de datos empíricos muestran que los TNE pequeños (<1,5 cm) del apéndice no tienen significado clínico.

La mayoría de los TNE del apéndice surgen de células ECF. Estos tumores casi siempre tienen un diámetro menor de 1 cm. En este tamaño, el comportamiento clínico es invariablemente benigno. Suelen ser ovales y se localizan en la punta del apéndice (fig. 19-62). Los tumores de 1-2 cm de diámetro muestran una tasa baja de metástasis (en torno al 1%). A medida que las lesiones se agrandan, se vuelven más agresivas.

### Los tumores epiteliales son las neoplasias apendiculares clínicamente más importantes

La nomenclatura y clasificación de los tumores apendiculares es controvertida y variable. Algunas lesiones son similares a los pólipos hiperplásicos, los adenomas o las lesiones dentadas del colon (v. a continuación). Cuando se vuelven más grandes, suelen parecerse a híbridos de estas formas, lo que confiere mayor dificultad para la clasificación.

Sin importar la nomenclatura precisa, es importante destacar que estas son las neoplasias apendiculares más importantes a nivel clínico. Dilatan la luz y expanden su longitud. Las estructuras resultantes se han denominado mucoceles, pero difieren radicalmente de las lesiones banales descritas anteriormente. Un término descriptivo más adecuado es **cistadenoma** (fig. 19-63)

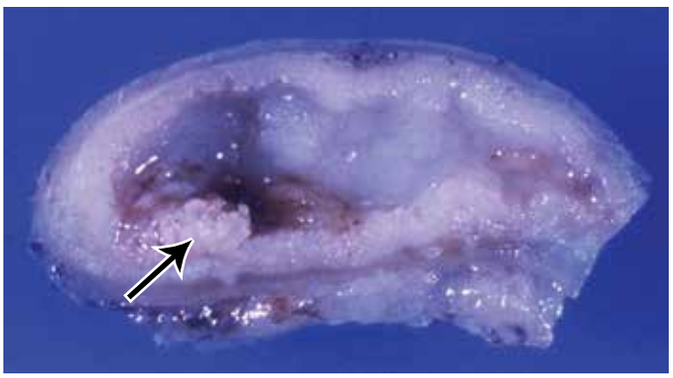


**FIGURA 19-63.** Esta **neoplasia mucinosa** *(flecha)* ha causado la dilatación del apéndice por la producción masiva de mucina de un **cistadenoma.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 796 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



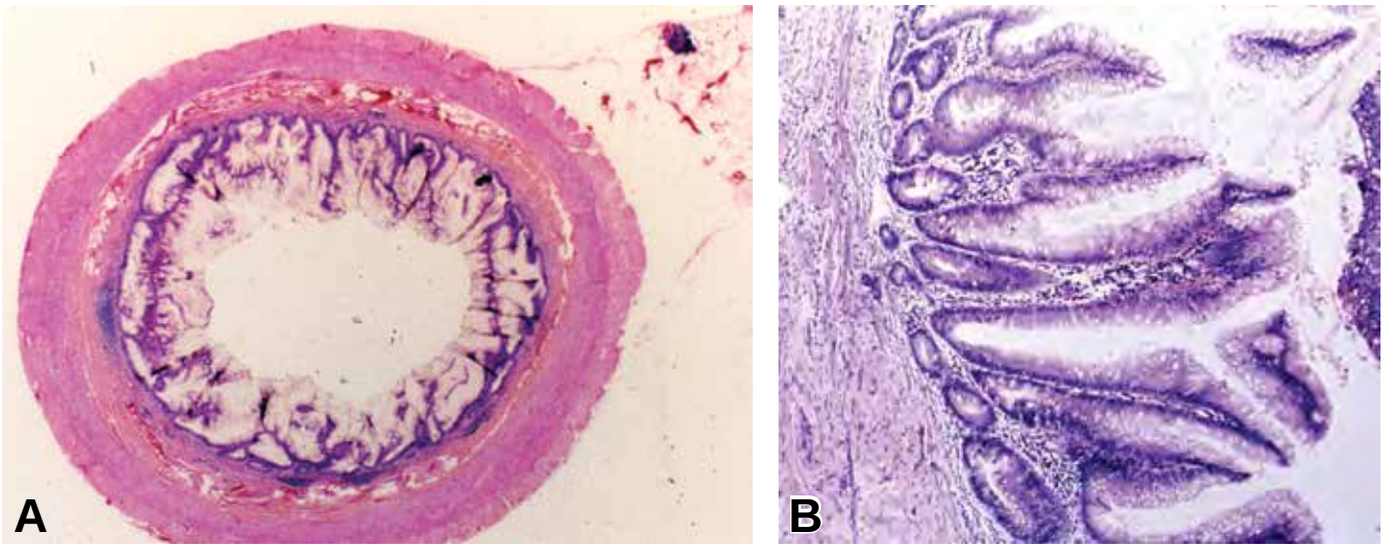



**FIGURA 19-64.** **A.** La neoplasia mucinosa rodea toda la luz. **B.** Se aprecia su configuración vellosa peculiar con una gran potencia.

o **tumor mucinoso**. El revestimiento epitelial neoplásico de estas lesiones suele estar bien diferenciado (fig. 19-64 A y B), pero puede invadir y penetrar la pared del apéndice. Cuando esto ocurre, una gran cantidad de mucina puede llenar la cavidad peritoneal, causando una lesión conocida como **seudomixoma peritoneal** (fig. 19-65). En raras ocasiones, las neoplasias del páncreas, la vesícula biliar o el estómago pueden causar una lesión similar. Algunos consideran que el ovario es otro órgano del que se originan, pero generalmente se descubre que estos casos se originan en el apéndice.

En casos aislados, se han descrito adenocarcinomas francos como sus homólogos del colon.

# Intestino grueso

## ANATOMÍA

El intestino grueso es la porción del tubo digestivo que va de la válvula ileocecal al ano. Tiene de 90-125 cm de longitud en los adultos e incluye al colon y recto. Como en el intestino delgado, el colon proximal se deriva del intestino medio embrionario y está provisto de irrigación por la arteria mesentérica superior. La mitad distal del intestino grueso tiene su origen en el intestino posterior del embrión y su irrigación es a través de la arteria mesentérica inferior. Su función principal es conservar el agua y la sal, y almacenar y disponer del material de desecho en forma de heces.

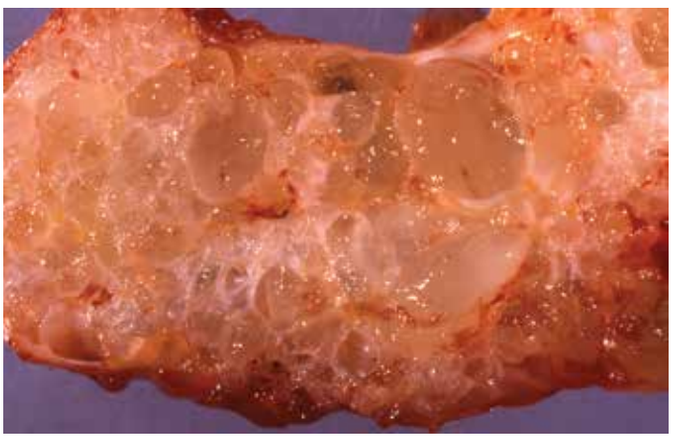


**FIGURA 19-65.** Esta gran masa de mucina fue extirpada del abdomen de un paciente con **seudomixoma peritoneal** causada por un tumor mucinoso del apéndice.

***CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS:*** el intestino grueso tiene seis regiones, en dirección distal desde la válvula ileocecal: *1)* ciego, *2)* colon ascendente, *3)* colon transverso, *4)* colon descendente, *5)* colon sigmoides y *6)* recto. La flexión entre el colon ascendente y el transverso en el cuadrante superior derecho abdominal corresponde al **ángulo hepático,** y aquella entre la sección transversa y descendente en el cuadrante superior izquierdo corresponde al **ángulo esplénico.** El calibre de la luz disminuye progresivamente desde el ciego hasta el colon sigmoides.

Como el intestino delgado, el colon tiene capas musculares longitudinal externa y circular interna. Sin embargo, en el colon la capa muscular longitudinal tiene tres haces separados, las **tenias del colon.** Las evaginaciones de la pared del colon entre las tenias, denominadas **haustros,** se observan como saculaciones externas. Los apéndices epiploicos son pequeñas masas de serosa grasa recubierta por peritoneo.

La válvula ileocecal es un esfínter que regula el flujo de contenido intestinal hacia el ciego. Sin embargo, se trata de un esfínter incompetente y es habitual el reflujo del contenido cecal hacia el íleon. El esfínter interno del conducto anal se continúa con el músculo liso del colon. El esfínter anal externo constituye el principal mecanismo por el que se mantiene la continencia intestinal. Rodea al conducto anal con una capa de músculo esquelético. La superficie mucosa del intestino grueso tiene pliegues notables, que son menos pronunciados en el recto.

***CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS:*** la mucosa del colon es plana y marcada por numerosas fóveas, las **criptas de Lieberkühn.** Ambas estructuras están revestidas por epitelio cilíndrico alto. El epitelio superficial es principalmente de células cilíndricas simples, con células caliciformes ocasionales. Las criptas contienen sobre todo células caliciformes, excepto en sus bases, donde se ubican unos cuantos blastocitos y una diversidad de células endocrinas. Las células basales indiferenciadas son células de reserva de la mucosa y se dividen continuamente. Las células de la mucosa emigran desde las bases de las criptas hacia la superficie luminal. La apoptosis y descamación de células de la mucosa equilibran su proliferación, manteniendo así constante la población de células epiteliales de las criptas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 797 11/10/16 14:27

booksmedicos.org

**FIGURA 19-66. Enfermedad de Hirschsprung.** Una radiografía con contraste muestra una dilatación notable del colon rectosigmoideo, proximal a la estenosis del recto.

La lámina propia contiene linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y fibroblastos, más eosinófilos ocasionales. Los agregados linfoides atraviesan la muscular de la mucosa y se extienden hasta la submucosa. La submucosa es similar a la del intestino delgado, pero los conductos linfáticos son bastante menos prominentes. Esos linfáticos drenan hacia los ganglios paracólicos en la grasa de la serosa, los ganglios intermedios paralelos a los vasos sanguíneos cólicos, y los ganglios centrales cerca de la aorta. La inervación parasimpática y simpática termina en los plexos de Meissner submucosos y de Auerbach, mientéricos.

## ENFERMEDADES CONGÉNITAS

### La enfermedad de Hirschsprung se debe a la ausencia segmentaria de células ganglionares

La dilatación del colon en la enfermedad de Hirschsprung (fig. 19-66) se debe a una inervación colorrectal defectuosa: hay ausencia de células ganglionares en una parte del colon, con inicio en la pared del recto y una extensión proximal variable (fig. 19-67). En un 10% de los casos, todo el colon es aganglionar; en pocas ocasiones, el intestino delgado también está afectado. La enfermedad de Hirschsprung afecta a 1 de cada 5000 nacidos vivos; el 80% de los pacientes son hombres, excepto en la enfermedad de segmentos amplios, en que la relación hombre:-mujer es igual.

**FISIOPATOLOGÍA:** la secuencia de desarrollo que conduce a la inervación del colon se ve interrumpida en la enfermedad de Hirschsprung. La migración caudal normal de las células de la cresta neural hacia las células ganglionares intraparietales se interrumpe. Debido a que el esfínter anal interno se encuentra en el extremo más alejado de esta migración, el segmento agangliónico siempre empieza en este sitio. Puede extenderse de manera variable a nivel proximal, según dónde se haya detenido la migración de los neuroblastos primitivos. Teniendo en cuenta que el recto es aganglionar, y en ocasiones también el colon adyacente, ambos están permanentemente contraídos por la ausencia de un estímulo de relajación, impidiendo la entrada del contenido fecal hacia el área estenótica. El intestino proximal se dilata por la obstrucción funcional distal.

**PATOGENIA MOLECULAR:** casi todos los casos de enfermedad de Hirschsprung son esporádicos, pero el 10% se corresponde con los familiares. La mitad de los casos familiares y el 15% de los esporádicos reflejan mutaciones de inactivación del gen de tirosina cinasa del receptor de RET en el cromosoma 10q (v. síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2, cap. 27). Algunos casos involucran mutaciones en el receptor de endotelina B o en los genes que codifican ligandos de estos dos receptores.

La incidencia de enfermedad de Hirschsprung es de 1 en 300 en niños con síndrome de Down, y en torno al 4% de todos los pacientes con enfermedad de Hirschsprung tienen síndrome de Down. La mayoría de los casos son lesiones solitarias, pero también se han documentado anomalías congénitas de los riñones y las vías urinarias inferiores, además de ano imperforado y defectos del tabique ventricular.

**PATOLOGÍA:** el intestino grueso en la enfermedad de Hirschsprung presenta un segmento aganglionar constreñido y espástico. En ubicación proximal a él, el

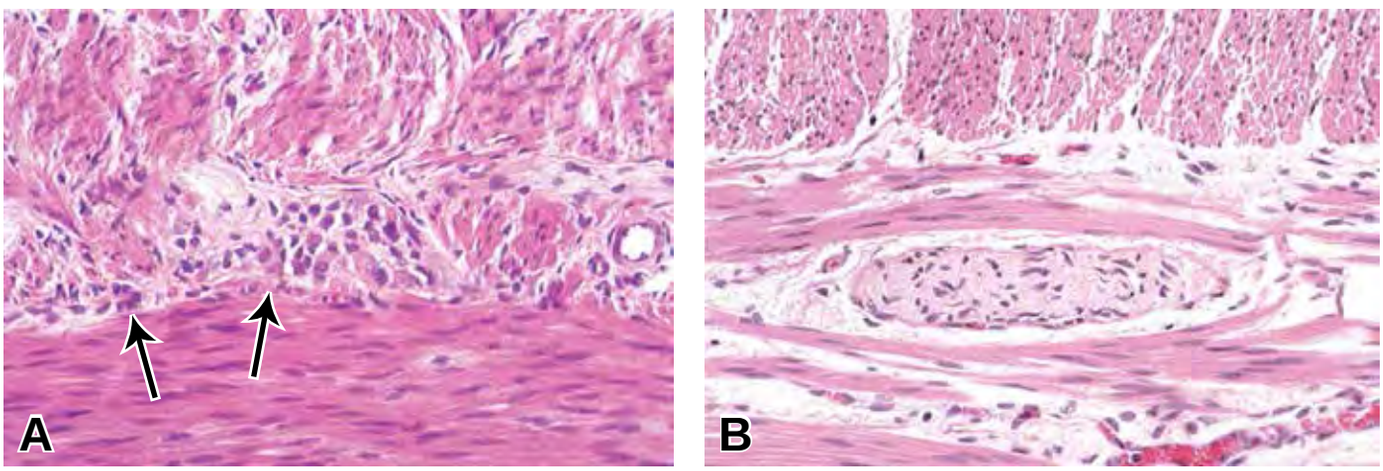



**FIGURA 19-67. Enfermedad de Hirschsprung. A.** Microfotografía de células ganglionares en la pared del recto *(flechas)*. **B.** Un espécimen de biopsia rectal de un paciente con enfermedad de Hirschsprung muestra un nervio no mielinizado en el plexo mesentérico, y ausencia de células ganglionares.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 798 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



intestino está muy dilatado. El diagnóstico definitivo depende de la ausencia de células ganglionares en el espécimen de biopsia rectal (fig. 19-67 B). También hay un aumento notable en las fibras nerviosas colinérgicas no mielinizadas de la submucosa y entre las capas musculares (hiperplasia neural). La ausencia de células ganglionares lleva a la acumulación de acetilcolina y acetilcolinesterasa. La demostración histoquímica de esta enzima, que no se detecta en la mucosa rectal normal, mejora la confiabilidad de la biopsia rectal para el diagnóstico. Es interesante que, a semejanza de la acalasia, que es producida por la destrucción de las células ganglionares esofágicas, la enfermedad de Chagas también pueda causar megacolon aganglionar.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** ***la enfermedad de Hirschsprung es la causa más frecuente de obstrucción intestinal congénita.*** Los signos clínicos son de retardo en la expulsión de meconio y vómito en un neonato en los primeros días de vida. En algunos casos la obstrucción intestinal completa requiere alivio quirúrgico inmediato. En niños cuyos segmentos rectales que carecen de células ganglionares son cortos y la obstrucción parcial, el estreñimiento, la distensión abdominal o la impactación fecal recurrente son manifestaciones características.

La complicación más grave es una enterocolitis, donde la necrosis y la ulceración afectan al segmento proximal dilatado del colon y pueden extenderse al intestino delgado. La enfermedad de Hirschsprung se trata por escisión del segmento aganglionar y reconstrucción intestinal.

### El megacolon adquirido es una causa de estreñimiento con dilatación colónica

El megacolon adquirido a veces se presenta en niños y a menudo tiene un componente psicógeno. En los adultos, el megacolon adquirido puede ser causado por trastornos que interfieren con la inervación intestinal o la función del músculo liso, como la enfermedad de Chagas, la neuropatía diabética, el Parkinsonismo, la distrofia miotónica, el escleroderma, la amiloidosis y el hipotiroidismo.

### Las malformaciones anorrectales a menudo se acompañan de otros defectos del desarrollo

Estas malformaciones varían desde estenosis menor hasta defectos graves y complejos. Son resultado de la detención del desarrollo de la región caudal del intestino en los primeros 6 meses de vida fetal. Estas anomalías se categorizan en la actualidad por su anatomía precisa:

- **Agenesia anorrectal** y **atresia rectal.**
- **Agenesia anal** y **estenosis anorrectal.**
- El **ano imperforado** es una deformidad baja o a través de los elevadores, donde la abertura anal es cubierta por una membrana cutánea, a través de la cual se observa meconio. La **estenosis anal** es una variante del ano imperforado.
- Pueden producirse **fístulas** entre las malformaciones y la vejiga, la uretra, la vagina o la piel, en todos los tipos de anomalías anorrectales congénitas.

## INFECCIONES DEL INTESTINO GRUESO

Las principales infecciones del colon, incluida la tuberculosis y la amebiasis, se discuten en el capítulo 9, o anteriormente en este mismo, en el contexto de la diarrea infecciosa del intestino delgado. La mayor parte de las enfermedades infecciosas restantes se transmite sexualmente y afecta a la región anorrectal, a menudo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. Entre ellas se incluyen gonorrea, sífilis, linfogranuloma venéreo, herpes anorrectal y verrugas venéreas (condiloma acuminado). Las personas con inmunodepresión tienen una mayor incidencia de infecciones del colon (p. ej., amebiasis y shigelosis). Los pacientes receptores de trasplante de médula ósea a menudo contraen una infección del aparato digestivo por CMV y virus del herpes.

### La colitis seudomembranosa suele ser consecutiva al tratamiento con antibióticos

La colitis seudomembranosa corresponde a una denominación genérica para una enfermedad inflamatoria del colon que se caracteriza por la presencia de **placas exudativas** en la mucosa. La mayoría de las veces se debe a *C. difficile.*

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el factor de riesgo principal para presentar una infección por *C. difficile* es el tratamiento antibiótico. Se han visto implicados casi todos los antibióticos, aunque algunos confieren mayor riesgo. La hospitalización es otro factor de riesgo importante. Alrededor del 1-5% de los adultos son portadores de *C. difficile*, pero el 30% de los pacientes hospitalizados se vuelven portadores. En los pacientes ancianos hospitalizados, el estado de portador de *C. difficile* puede alcanzar un 70%. La inmunosupresión y la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente también son factores de riesgo.

*C. difficile* se transite mediante la vía fecal-oral y se ingiere en la forma vegetativa o mediante esporas. Cuando la flora intestinal protectora normal es eliminada por los antibióticos, un *C. difficile* más resistente puede ganar terreno y comenzar a producir toxinas: las toxinas A y B. La primera activa y recluta mediadores de la inflamación, y la segunda es directamente citotóxica. ***Es importante destacar que* C. difficile *no es invasivo y el daño es mediado a través de la producción de toxinas.***

Otros trastornos que pueden producir seudomembranas son varias enfermedades del colon, el shock, las quemaduras, la uremia y la quimioterapia.

**PATOLOGÍA:** el hallazgo macroscópico característico son las placas amarillentas elevadas de hasta 2 cm que se adhieren a la mucosa subyacente (fig. 19-68). La mucosa afectada está congestionada y edematosa, pero no ulcerada. En los casos graves, las placas confluyen formando seudomembranas extensas. Se cree que la necrosis epitelial superficial es el acontecimiento patológico inicial. Posteriormente se alteran las criptas del colon y se expanden por la presencia de mucina y neutrófilos. La seudomembrana consta de detritos de células epiteliales necróticas, moco, fibrina y neutrófilos. En los casos más leves, puede no haber seudomembranas bien formadas y la imagen patológica es más sutil, con daño focal en el epitelio superficial.

A menudo, todo el colon está afectado y algunas veces también el intestino delgado. Si se afectan el intestino delgado y grueso, el trastorno se denomina **enterocolitis seudomembranosa.** En ocasiones las seudomembranas se presentan en la colitis isquémica y otras infecciones entéricas; entre ellas, la más destacada es la *E. coli* productora de verotoxina.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** las infecciones por *C. difficile* relacionadas con antibióticos virtualmente siempre se acompañan de diarrea, pero en la mayor parte de los casos el trastorno no avanza hasta la colitis. En pacientes con colitis seudomembranosa, cólicos, fiebre, leucocitosis y calambres abdominales se agregan a una diarrea grave que puede ser sanguinolenta. En algunos casos, la enfermedad puede progresar a la colitis fulminante, que puede causar complicaciones graves como perforación del colon, megacolon tóxico y muerte.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 799 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



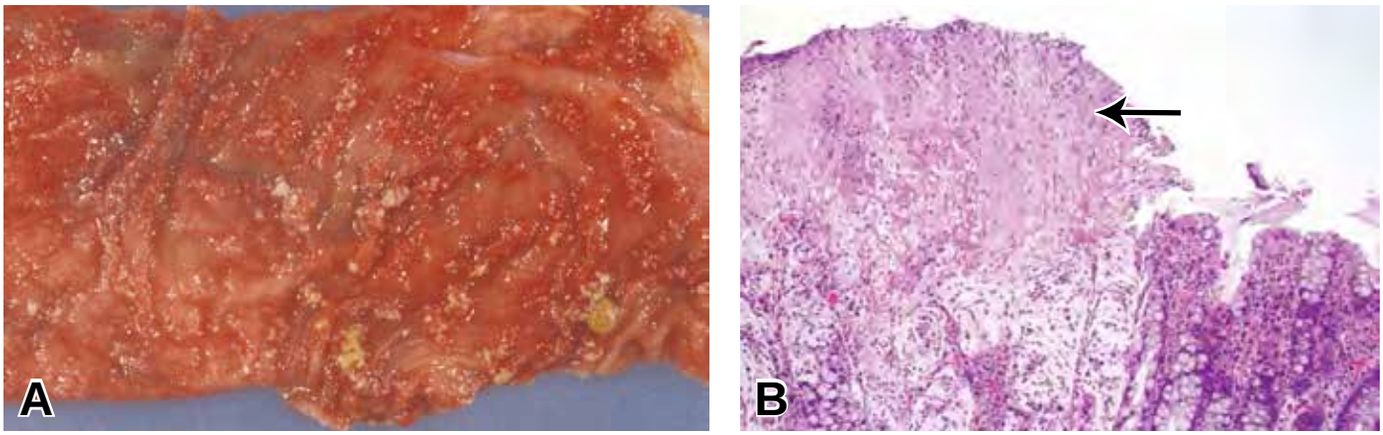



**FIGURA 19-68. Colitis seudomembranosa. A.** El colon muestra afección variable, que va desde eritema hasta zonas con seudomembranas amarillo-verdosas. **B.** Al microscopio, la seudomembrana está constituida por fibrina, mucina y células inflamatorias (principalmente neutrófilos).

En general el diagnóstico se hace al identificar toxinas en las heces mediante un ensayo de citotoxinas, un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) u otros métodos moleculares. Las infecciones por *C. difficile* se tratan con antibióticos (metronidazol o vancomicina), además de soporte hídrico y tratamiento electrolítico. Es importante retirar el antibiótico causal cuanto antes. En los casos de colitis fulminante puede ser necesaria la colectomía. La infección por *C. difficile* se repite en un 20% de los pacientes. El tratamiento de los pacientes con múltiples recurrencias es reponer la flora intestinal normal con un **«trasplante fecal».** Es sumamente importante prevenir la transmisión de *C. difficile* en los hospitales para reducir la incidencia de la enfermedad.

### La enterocolitis necrosante neonatal complica la prematuridad

La enterocolitis necrosante es una de las urgencias quirúrgicas adquiridas más frecuentes en los neonatos. Es particularmente frecuente en lactantes prematuros después de la alimentación oral y posiblemente se relacione sobre todo con un acontecimiento isquémico, que involucra a la mucosa intestinal y es seguido por colonización bacteriana, por lo general por *C. difficile* hasta en el 50% de los neonatos. Las lesiones varían desde aquellas de la enterocolitis seudomembranosa usual hasta la gangrena y la perforación intestinales.

### Las infecciones gastrointestinales son complicaciones comunes del SIDA

La epidemia del SIDA ha causado muchas infecciones gastrointestinales que alguna vez se consideraron raras. La mayoría de los pacientes con SIDA presentan diarrea crónica. Casi todas las formas de agentes infecciosos (bacterias, hongos, protozoos y virus) pueden afectar a estos pacientes (v. tabla 19-2).

El sarcoma de Kaposi intestinal se presenta de forma casi exclusiva en los pacientes con SIDA, y más de la mitad de los pacientes que tienen sarcoma de Kaposi cutáneo también tienen afección del tubo digestivo. En la mayoría, el sarcoma de Kaposi intestinal produce síntomas, aunque se han descrito hemorragias, obstrucción y malabsorción.

Una presentación habitual del linfoma en los pacientes con SIDA es la afección del aparato digestivo. Cualquier parte del intestino puede estar afectada. La histología y el pronóstico de estos tumores en los pacientes con SIDA son similares al de otros sitios.

## ENFERMEDAD DIVERTICULAR

Se refiere a dos entidades clínicas: **diverticulosis** y una complicación inflamatoria llamada **diverticulitis.**

### La diverticulosis refleja factores ambientales y estructurales

La diverticulosis se caracteriza por la herniación adquirida de la mucosa y la submucosa a través de la capa muscular propia.

**TABLA 19-2**
**PATÓGENOS GASTROINTESTINALES ASOCIADOS CON SIDA**

| |
|---|
| **Bacterias** |
| *Mycobacterium avium-intracellulare* |
| *Shigella* |
| *Salmonella* |
| *Clostridium difficile* |
| **Virus** |
| Cytomegalovirus |
| Herpes simplex |
| **Hongos** |
| *Candida* |
| *Aspergillus* |
| **Protozoos** |
| *Cryptosporidium* |
| *Toxoplasma* |
| *Giardia* |
| *Entameba histolytica* |
| *Microsporidia* |
| *Isospora belli* |
| **Helmintos** |
| *Strongyloides* |
| *Enterobius* |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 800 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



**EPIDEMIOLOGÍA:** la diverticulosis muestra una variabilidad geográfica sorprendente. Es habitual en sociedades occidentales e infrecuente en Asia, África y los países subdesarrollados. Los casos de diverticulosis aumentan con la edad, y su incidencia está aumentando en todo el mundo.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** se cree que la dieta y los cambios en el estilo de vida tienen un papel fundamental en el desarrollo de la diverticulosis, debido al predominio notable en los países desarrollados y la mayor incidencia en todo el mundo. Las personas que consumen una dieta vegetariana y/o una dieta rica en fibra tienen un menor riesgo de enfermedad diverticular que aquellos que consumen una dieta rica en carbohidratos refinados y carne.

***AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRALUMINAL:*** de acuerdo con la teoría de la fibra, las dietas occidentales carecen de residuo, lo que lleva a contracciones intestinales sostenidas y, en consecuencia, a un aumento de la presión intraluminal. Se cree que tal aumento de la presión, cuando es prolongado, lleva a la herniación de las cubiertas a través de las capas musculares hacia la serosa.

***DEFECTOS EN LA PARED DEL COLON:*** además de la presión, se requieren defectos en la pared del colon. El músculo circular del colon se ve interrumpido por la presencia de pliegues de tejido conjuntivo en los sitios de penetración de los vasos nutricios que irrigan la submucosa y la mucosa. En personas de edad avanzada, este tejido conjuntivo pierde elasticidad y, por lo tanto, su resistencia a los efectos de una mayor presión intraluminal. Este concepto es respaldado por el hecho de que las personas con enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo (p. ej., síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos) presentan diverticulosis precoz, principalmente en el intestino delgado.

**PATOLOGÍA:** los divertículos reales afectan a todas las capas de la pared intestinal. En la diverticulosis, las estructuras son en realidad seudodivertículos, donde se hernian sólo la mucosa y la submucosa a través de las capas musculares. El colon sigmoides se afecta en el 95% de los casos, pero la diverticulosis puede afectar a cualquier segmento del colon, incluido el ciego. Los divertículos varían en número, desde unos cuantos hasta cientos. Miden hasta 1 cm y están conectados con la luz intestinal por cuellos de longitud y calibre variables. La pared muscular del colon afectado está consistentemente engrosada.

Los divertículos se observan característicamente como estructuras a manera de frascos, que se extienden desde la luz a través de las capas musculares (fig. 19-69). Sus paredes se continúan con la mucosa superficial y, por lo tanto, contienen epitelio y una submucosa. La base externa está formada por tejido conjuntivo de la serosa.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***al menos el 80% de los individuos afectados no presenta síntomas.*** Muchos pacientes se quejan de dolor cólico abdominal episódico. Se pueden presentar tanto estreñimiento como diarrea, a veces alternantes, y la flatulencia es frecuente. La hemorragia súbita, indolora y grave de los divertículos del colon es una causa de hemorragia gastrointestinal baja grave en los adultos mayores, que se produce en hasta el 5% de aquellos con diverticulosis. La pérdida sanguínea crónica puede llevar a la anemia.

### La diverticulitis es la inflamación de la base de un divertículo

De los pacientes con diverticulosis, del 10-20% desarrollarán diverticulitis en algún momento. Se cree que la diverticulitis aguda es precipitada por la irritación causada por material fecal retenido. Esta irritación y obstrucción causan inflamación del divertículo, que eventualmente puede romperse. Después de este episodio agudo, puede desarrollarse una enfermedad diverticular crónica causada por la combinación de la motilidad anómala del colon, la hipersensibilidad visceral, el desequilibrio de la flora intestinal (denominada disbiosis) y la inflamación crónica, que causan un síndrome similar al intestino irritable.

**PATOLOGÍA:** la diverticulitis produce inflamación de la pared del divertículo, un acontecimiento que puede llevar a la perforación y la liberación de bacterias fecales hacia los tejidos circundantes. El absceso resultante suele ser contenido por los apéndices epiploicos y el tejido que rodea al colon. Infrecuentemente, una perforación libre origina una peritonitis generalizada. La fibrosis en respuesta a crisis repetidas de diverticulitis constriñe la luz intestinal y causa obstrucción. Pueden formarse fístulas entre el colon y los órganos adyacentes, incluidos la vejiga, la vagina, el intestino delgado y la piel del abdomen. Son complicaciones adicionales la pileflebitis y los abscesos hepáticos.

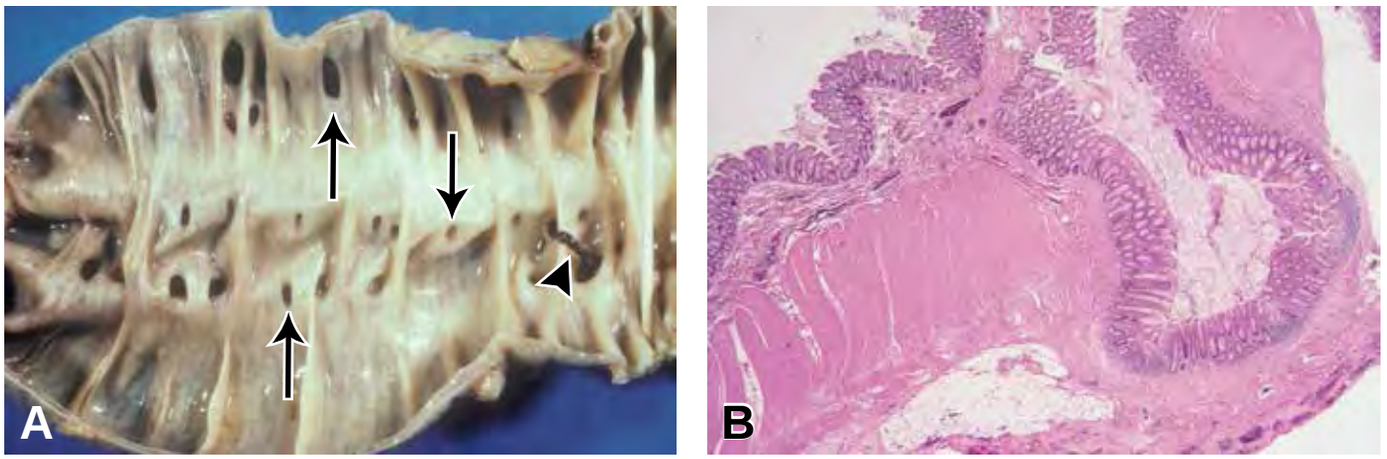



**FIGURA 19-69. Diverticulosis del colon. A.** Entre las tenias se observan los orificios de numerosos divertículos *(flechas).* Se observa un coágulo saliendo del orificio de uno de los divertículos *(punta de flecha).* Esta fue la fuente de hemorragia gastrointestinal masiva. **B.** Los cortes muestran mucosa que incluye la capa muscular de la mucosa y la submucosa, que se ha herniado a través de un defecto en la pared intestinal, produciendo un divertículo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 801 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** los síntomas más frecuentes de la diverticulitis, por lo general, después de una perforación microscópica o macroscópica del divertículo, son dolor abdominal bajo persistente y fiebre. Los cambios en los hábitos intestinales, de diarrea a estreñimiento, son frecuentes, y la disuria indica irritación vesical. La mayoría de los pacientes presenta hipersensibilidad en el cuadrante inferior izquierdo abdominal y, a menudo, una tumoración palpable en esa región. La leucocitosis es la regla. Los antibióticos y las medidas de sostén por lo general alivian la diverticulitis aguda, pero hasta un 20% de los pacientes en un momento dado requerirá intervención quirúrgica. El tratamiento médico para evitar los ataques posteriores y la enfermedad diverticular crónica incluyen una dieta alta en fibra; tratamiento antibiótico cíclico a largo plazo; tratamiento antiinflamatorio (mesalamina); y, posiblemente, probióticos.

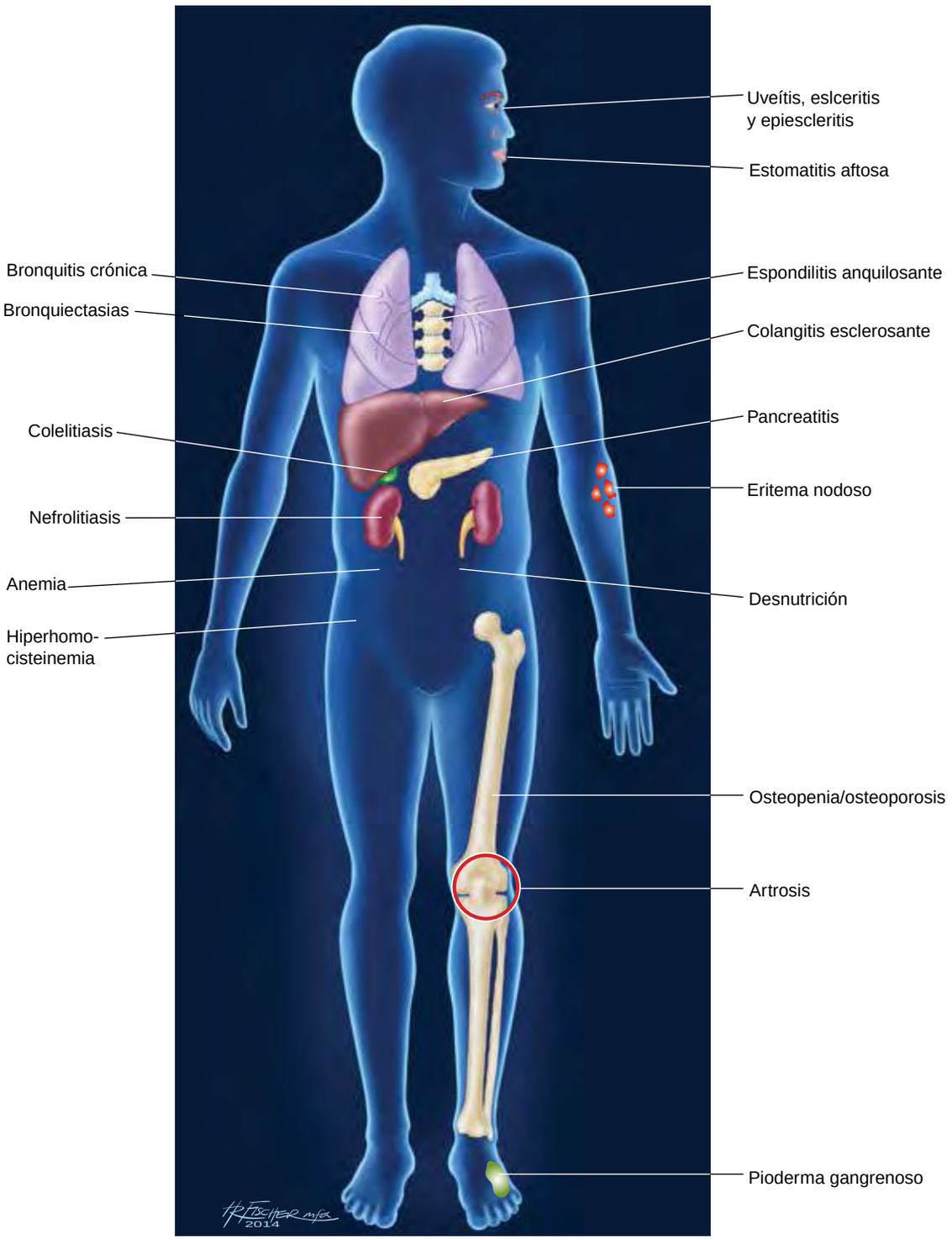



**FIGURA 19-70. Complicaciones sistémicas de la enfermedad intestinal inflamatoria.** Estos trastornos son más comunes en la enfermedad de Crohn, pero también pueden verse en la colitis ulcerativa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 802 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La denominación de **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) incluye la **enfermedad de Crohn** y la **colitis ulcerativa.** Aunque estos dos trastornos suelen diferir lo suficiente para ser claramente distinguibles, presentan ciertas características comunes. Los casos que no pueden ser diferenciados son etiquetados como **colitis indeterminada.**

Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerativa muestran características histológicas de cronicidad que incluyen distorsión de la arquitectura glandular, aumento de la inflamación crónica con o sin inflamación neutrófila activa, y metaplasia. Las complicaciones extraintestinales de la EII son comunes en la enfermedad de Crohn, pero también pueden presentarse en la colitis ulcerativa (fig. 19-70). Aunque sus causas precisas se desconocen, los estudios epidemiológicos, clínicos y animales sugieren que la lesión de la mucosa ocurre por respuestas inmunitarias alteradas e interacciones anómalas entre las bacterias y el epitelio intestinal. Las diferencias entre estas dos enfermedades se describen a continuación.

### La enfermedad de Crohn es una inflamación transparietal segmentaria crónica del intestino

***La enfermedad de Crohn se produce principalmente en la porción distal del intestino delgado, pero puede afectar cualquier parte del tubo digestivo, incluso a tejidos extraintestinales. Puede afectarse el colon, particularmente el derecho.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** la enfermedad de Crohn tiene una incidencia anual de 0,7-14,6 por 100 000, pero es más habitual en los países desarrollados. Su incidencia ha aumentado de forma radical en los últimos 30 años, probablemente debido a una combinación de factores relacionados con la adopción de un estilo de vida occidental. La distribución por edad es bimodal, con un pico en la adolescencia o en los adultos jóvenes y un segundo pico más pequeño entre los 50 y los 60 años. Es más habitual en las personas de origen europeo, con una frecuencia considerablemente más alta entre los judíos ashkenazíes. En la infancia la afección predomina en los hombres, pero en los adultos hay un ligero predominio entre las mujeres. Los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn y de tener una enfermedad más grave, en comparación con los no fumadores.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la causa de la enfermedad de Crohn se desconoce. Las teorías actuales principales implican la combinación de un huésped genéticamente susceptible, una barrera mucosa defectuosa, disbiosis intestinal (flora intestinal alterada) y una respuesta inmunitaria inadecuada/inapropiada. Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 30 locus que confieren susceptibilidad para la enfermedad de Crohn, aunque estos también representan una minoría de los casos. Algunas asociaciones genéticas involucran genes que controlan la inmunidad innata y adaptativa. Los polimorfismos identificados en el sistema innato se encuentran en *NOD2 (CARD15)* y en dos genes relacionados con la autofagia (*ATG16L1* e *IRGM*). Estos defectos suponen problemas en el reconocimiento y manejo de las bacterias intracelulares. La respuesta de los linfocitos T (sistema inmunitario adaptativo) en la enfermedad de Crohn involucra a $T_H1$ (v. cap. 4), que es mediada por la interleucina 12, el interferón γ (IFN-γ) y TNF.

**PATOLOGÍA:** dos características clave de la enfermedad de Crohn la diferencian de otras enfermedades inflamatorias gastrointestinales. En primer término, la inflamación suele afectar a todas las capas de la pared intestinal y, por lo tanto, se designa como **enfermedad inflamatoria transparietal.** En segundo término, la afección del intestino es discontinua: los segmentos de tejido inflamado están separados por otros aparentemente normales.

La enfermedad de Crohn puede afectar a diferentes partes del intestino por separado o en combinación. Afecta al íleon y ciego en la mitad de los casos, sólo el intestino delgado en el 30%, y sólo el colon en el 20% de los casos. La enfermedad del íleon y el ciego es más habitual en paciente jóvenes y; la colitis entre los pacientes de mayor edad. A veces, la enfermedad de Crohn afecta el duodeno, el estómago y el esófago en forma de inflamación focal aguda con o sin granulomas. En las mujeres con enfermedad anorrectal, la inflamación puede extenderse a los genitales externos.

La patología de la enfermedad de Crohn es muy variable. El intestino y el mesenterio adyacente se tornan más gruesos y edematosos. La grasa mesentérica a menudo rodea al intestino («grasa crepitante»). Los nódulos linfáticos mesentéricos a menudo aumentan de volumen, son firmes y se unen entre sí. La luz intestinal se estenosa por la presencia de edema en casos tempranos y por una combinación de edema y fibrosis

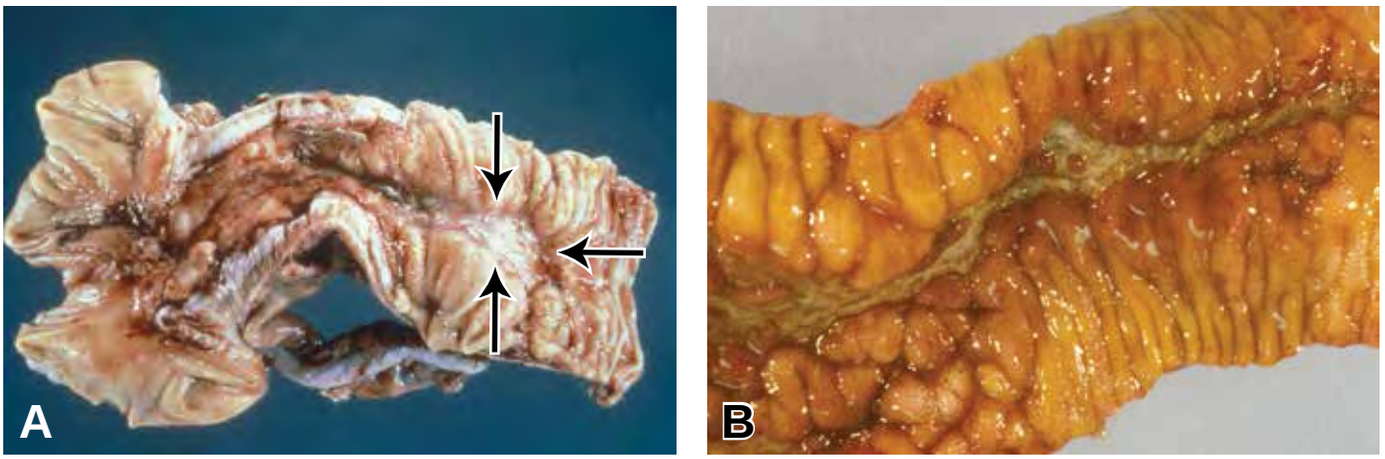



**FIGURA 19-71. Enfermedad de Crohn. A.** El íleon terminal muestra un notable engrosamiento de la pared de su porción distal, con distorsión de la válvula ileocecal. Se encuentra una úlcera longitudinal *(flechas).* **B.** Se observa otra úlcera longitudinal en este segmento del íleon. Las zonas grandes redondeadas de la mucosa edematosa dañada le dan un aspecto de «empedrado» a la mucosa afectada. Una porción de la mucosa, a la derecha, no está afectada.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 803 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



en la afección de larga duración. El edema nodular, la fibrosis y la ulceración de la mucosa llevan a un aspecto de «empedrado» (fig. 19-71). En etapas tempranas las úlceras tienen un aspecto aftoso o serpiginoso; posteriormente se hacen más profundas y se observan como hendiduras lineales o fisuras (fig. 19-71 B).

El aspecto de la pared intestinal recalca la naturaleza transparietal de la enfermedad, con engrosamiento, edema y fibrosis de todas las capas. Las asas intestinales afectadas a menudo son adherentes, y son frecuentes las fístulas entre tales segmentos. Esas fístulas, supuestamente un resultado tardío de las úlceras parietales profundas, pueden también penetrar desde el intestino hacia otros órganos, incluidos vejiga, útero, vagina y piel. Casi todas las fístulas terminan en forma ciega, formando oquedades de abscesos en la cavidad peritoneal, el mesenterio o las estructuras retroperitoneales. Las lesiones en el recto distal y el ano pueden crear fístulas perianales, una característica de presentación bien conocida.

La enfermedad de Crohn es histológicamente un proceso inflamatorio crónico. En etapas tempranas de la enfermedad, la inflamación se puede confinar a la mucosa y la submucosa. Se observan pequeñas úlceras mucosas superficiales (úlceras aftosas), así como edema de mucosa y submucosa, y cifras aumentadas de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Es frecuente la destrucción de la arquitectura de la mucosa, con cambios degenerativos en las criptas y distorsión de las vellosidades. Son comunes la metaplasia del píloro y la hiperplasia de células de Paneth en los intestinos delgado y grueso. Más tarde, se observan úlceras largas profundas a manera de fisuras, así como hialinización y fibrosis vasculares.

Son característicos los agregados linfoides nodulares transparietales, con cambios proliferativos de la muscular de la mucosa y de los nervios de los plexos mientéricos y de la submucosa (fig. 19-72). Puede haber granulomas bien definidos sin caseificación, sobre todo en la submucosa (fig. 19-72 B), que simulan a los de la sarcoidosis, con agregados focales de células epitelioides, vagamente limitados por un borde de linfocitos. Puede haber células gigantes multinucleadas presentes. Los centros de los granulomas suelen mostrar material hialino y sólo muy raramente, necrosis.

La presencia de granulomas bien definidos sugiere fuertemente la enfermedad de Crohn, pero su ausencia no descarta el diagnóstico, y menos de la mitad de los casos muestra los granulomas comunes.

Las características patológicas de la enfermedad de Crohn se resumen en la figura 19-73.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas y la historia natural de la enfermedad de Crohn son sumamente variables y reflejan la diversidad de los sitios anatómicos afectados. Los síntomas más comunes son el dolor abdominal y la diarrea, con el paso de sangre y/o moco. La fiebre recurrente es frecuente. Afecta principalmente íleon y ciego, y su inicio súbito puede simular una apendicitis, con dolor en el cuadrante inferior derecho, diarrea intermitente, fiebre y una masa blanda en el cuadrante inferior derecho. Cuando el intestino delgado está afectado de forma difusa, la malabsorción y la desnutrición pueden ser las características principales. La malabsorción de lípidos también puede ser causada por la interrupción del ciclo enterohepático de las sales biliares secundaria a la enfermedad ileal. La afección del colon causa **diarrea** y algunas veces **sangrado del colon.** En algunos pacientes, el principal sitio de afección puede ser la región anorrectal y las fístulas anorrectales recurrentes pueden ser el signo de presentación.

La obstrucción intestinal y las fístulas son las complicaciones intestinales más comunes en la enfermedad de Crohn. En ocasiones se da perforación libre del intestino. Cuando tiene su inicio en la niñez, puede retrasar el crecimiento y el desarrollo físico.

Existen muchas manifestaciones extraintestinales y trastornos asociados (fig. 19-70). El cáncer del intestino delgado es al menos 3 veces más habitual en pacientes con enfermedad de Crohn. El riesgo de cáncer colorrectal es también más alto, más en los pacientes con una afección más extensa del colon, un antecedente familiar de cáncer colorrectal y/o colangitis esclerosante.

No existe una causa conocida. Los corticoesteroides, la sulfasalazina, el metronidazol, la azatioprina, la 6-mercaptopurina, el metotrexato y los anticuerpos anti-TNF-α como el infliximab pueden suprimir la reacción inflamatoria. Sin embargo, estos medicamentos ponen a los pacientes en mayor riesgo de infecciones oportunistas.

En ocasiones es necesaria la resección quirúrgica de las porciones obstruidas o sumamente afectadas del intestino y el

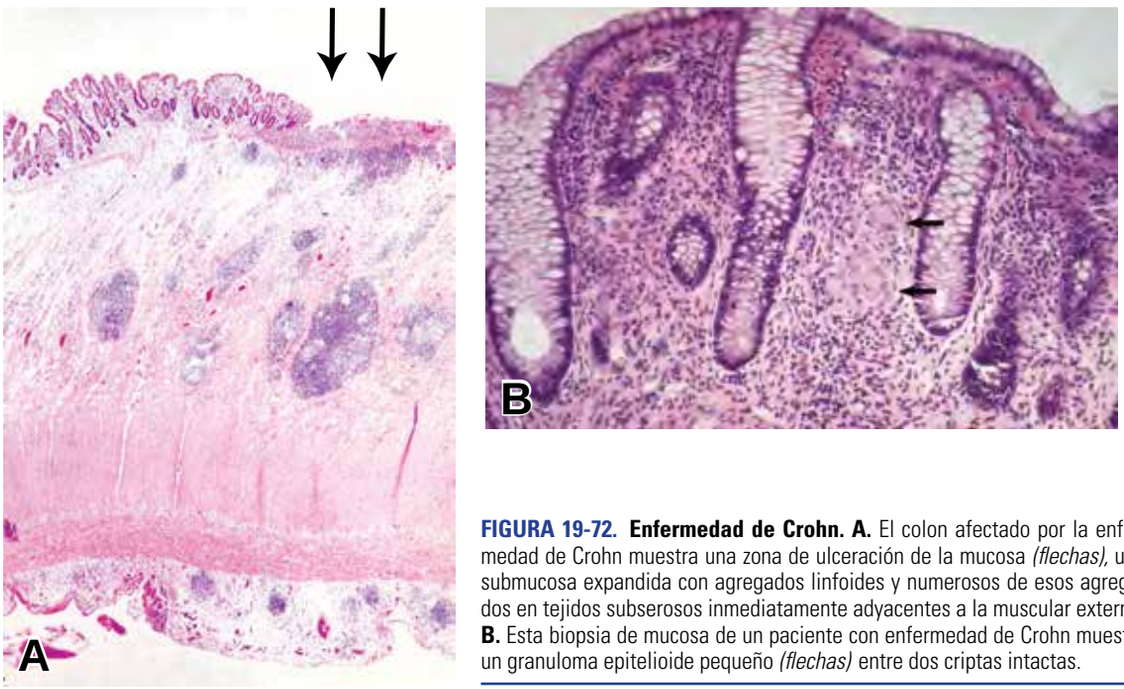



**FIGURA 19-72. Enfermedad de Crohn. A.** El colon afectado por la enfermedad de Crohn muestra una zona de ulceración de la mucosa *(flechas)*, una submucosa expandida con agregados linfoides y numerosos de esos agregados en tejidos subserosos inmediatamente adyacentes a la muscular externa. **B.** Esta biopsia de mucosa de un paciente con enfermedad de Crohn muestra un granuloma epitelioide pequeño *(flechas)* entre dos criptas intactas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 804 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



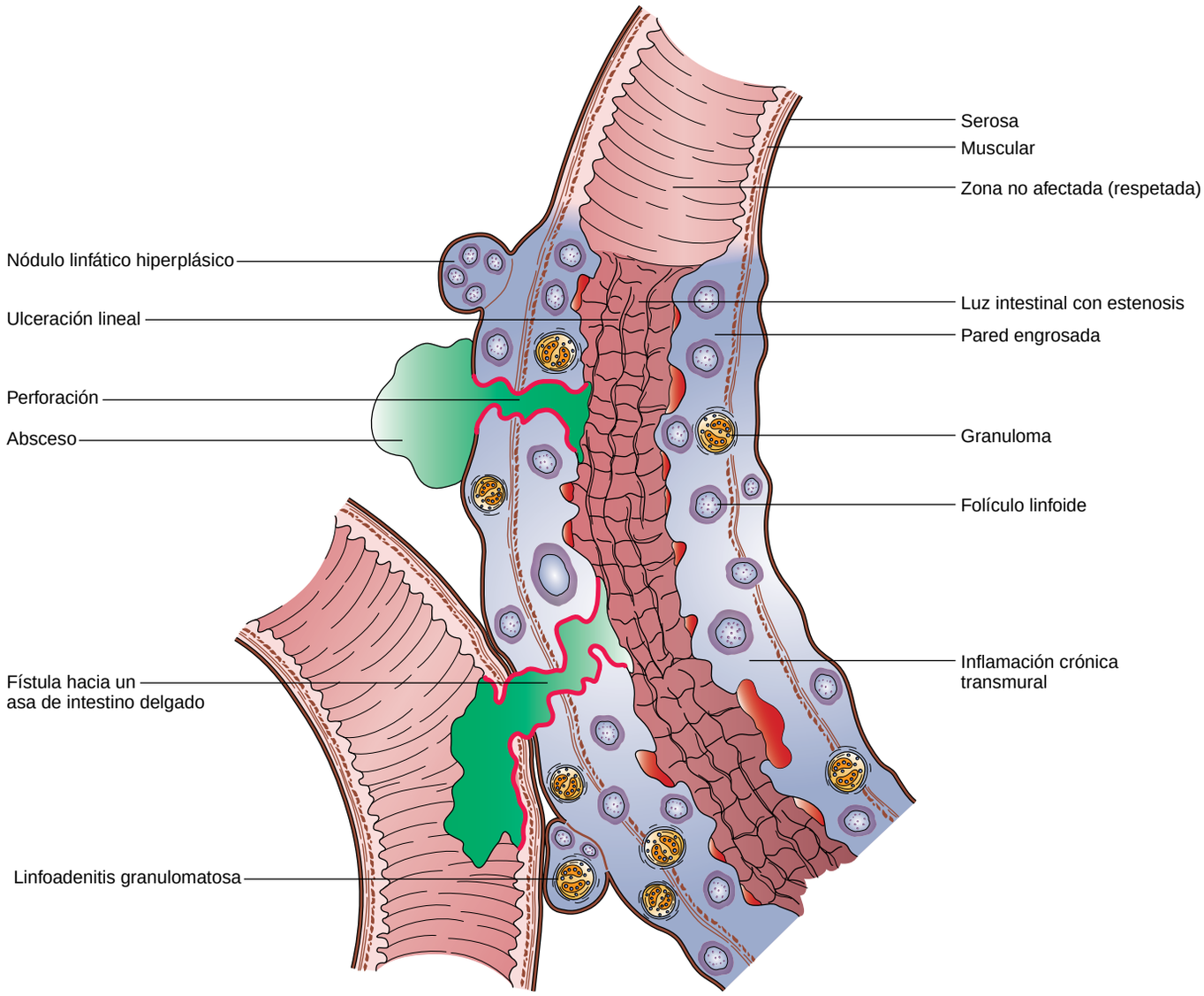



**FIGURA 19-73. Enfermedad de Crohn.** Representación esquemática de las principales características de la enfermedad de Crohn en el intestino delgado.

drenaje de los abscesos causados por las fístulas. Por desgracia, son habituales las recurrencias preanastomóticas o prestomales después de construir una enterostomía, y dificultan el tratamiento clínico. La necesidad de resecciones repetidas puede causar síndrome de intestino corto en algunos pacientes.

Los tratamientos adyuvantes adicionales que han mostrado un beneficio discreto en las series pequeñas son las modificaciones en la dieta, los antibióticos, los probióticos y el trasplante fecal.

## La colitis ulcerativa es una inflamación superficial crónica del colon y el recto

**La colitis ulcerativa se caracteriza por la presencia de diarrea crónica y hemorragia rectal, con un patrón de exacerbaciones y remisiones.**

**EPIDEMIOLOGÍA:** en todo el mundo, la incidencia de la colitis ulcerativa varía de 1,5-24,5 por cada 100 000 y se presenta con mayor frecuencia en países desarrollados. Al igual que en la enfermedad de Crohn, su incidencia está aumentando en los países que adoptan estilos de vida occidentales, lo que sugiere que los factores ambientales pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad. También tiene una distribución bimodal en la edad, con un pico de 15-30 años y otro entre los 50-70 años. En EE.UU., la población caucásica está más afectada que la afroamericana. El hábito tabáquico parece inhibir el desarrollo de la colitis ulcerativa, pero los ex fumadores tienen mayor riesgo. Las personas con antecedente familiar de EII tienen mayor riesgo de desarrollar colitis ulcerativa, aunque esta relación no es tan fuerte como en la enfermedad de Crohn.

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***se desconoce la causa de la colitis ulcerativa.*** Las teorías principales sugieren que las personas genéticamente predispuestas muestran una respuesta inmunitaria mucosa alteradas hacia la flora intestinal, lo que causa inflamación intestinal. Se han asociado más de 40 locus de susceptibilidad con la colitis ulcerativa. De estos, 20 se superponen con la enfermedad de Crohn. Algunos codifican para proteínas implicadas en la adhesión celular epitelial, por lo que quizás contribuyen con la disfunción de la barrera mucosa. La respuesta de los linfocitos T en la colitis ulcerativa es $T_H2$ dominante y está mediada por linfocitos T citolíticos naturales. Esta combinación de factores conduce a hipersensibilidad mucosa a las bacterias comensales y una respuesta inmunitaria exagerada que causa inflamación crónica y lesiones.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 805 11/10/16 14:27

booksmedicos.org

**FIGURA 19-74. Colitis ulcerativa.** Se inician un eritema notable y la ulceración del colon en la porción ascendente y son más intensos en el recto sigmoides.

**PATOLOGÍA:** tres características patológicas mayores identifican a la colitis ulcerativa y ayudan a diferenciarla de otros trastornos inflamatorios, en particular de la enfermedad de Crohn.

- **La colitis ulcerativa es difusa.** Comienza en el parte distal del recto y se extiende proximalmente a una distancia variable (fig. 19-74). La afectación rectal aislada es la **proctitis ulcerativa**, mientras que la extensión a la flexura esplénica se denomina **proctosigmoiditis** o **colitis del lado izquierdo.** Si todo el colon está afectado, se denomina **pancolitis.** La enfermedad es confluente sin lesiones salteadas. La excepción a esta regla es que en ocasiones los pacientes con colitis del lado izquierdo pueden tener un área afectada en el ciego, «el parche cecal». Es posible que el recto no esté afectado, pero esto debe despertar la sospecha de enfermedad de Crohn.
- **En general, la inflamación en la colitis ulcerativa se limita al colon y al recto.** Si se afecta el ciego, la enfermedad termina en la válvula ileocecal, si bien a veces se observa una inflamación menor en el íleon adyacente **(ileítis de lavado retrógrado).**
- **La colitis ulcerativa es esencialmente una enfermedad de la mucosa.** Rara vez se afectan las capas más profundas, sobre todo en casos fulminantes, por lo general en relación con un megacolon tóxico.

La siguiente secuencia morfológica se puede desarrollar rápidamente o durante el curso de los años.

***COLITIS TEMPRANA:*** en etapas tempranas de la enfermedad, la superficie mucosa es cruenta, roja y granular. A menudo está cubierta por un exudado amarillento y sangra con facilidad. Pueden aparecer después pequeñas úlceras o erosiones superficiales, que en ocasiones confluyen y forman zonas irregulares ulceradas de poca profundidad, que parecen rodear a islotes de mucosa íntegra.

La histología de la colitis ulcerativa temprana se correlaciona con el aspecto por colonoscopia e incluye: *1)* congestión, edema y hemorragias pequeñas de la mucosa; *2)* inflamación crónica difusa en la lámina propia (fig. 19-75), y *3)* daño y distorsión de las criptas colorrectales, que a menudo se rodean y son infiltradas por neutrófilos. La necrosis supurativa del epitelio de las criptas da origen a abscesos de las criptas característicos, que corresponden a criptas dilatadas llenas de neutrófilos (fig. 19-75 B).

***COLITIS PROGRESIVA:*** conforme la enfermedad progresa, se pierden los pliegues de mucosa (atrofia). La extensión lateral y la confluencia de los abscesos de las criptas pueden socavar la mucosa y dejar áreas de ulceración adyacentes a fragmentos colgantes de mucosa. Tales excrecencias de mucosa se denominan pólipos inflamatorios (fig. 19-76). La destrucción hística se acompaña de manifestaciones de reparación. Aparece tejido de granulación en las áreas denudadas. Es importante que las estenosis características de la enfermedad de Crohn estén ausentes. Las criptas colorrectales pueden parecer tortuosas, ramificadas y acortadas en las etapas tardías de la enfermedad (fig. 19-75 C) y la mucosa quizás esté difusamente atrófica.

***COLITIS AVANZADA:*** en los casos de larga duración, el intestino grueso a menudo se acorta, en especial en el lado izquierdo. Los pliegues de la mucosa son indistintos y son susti-

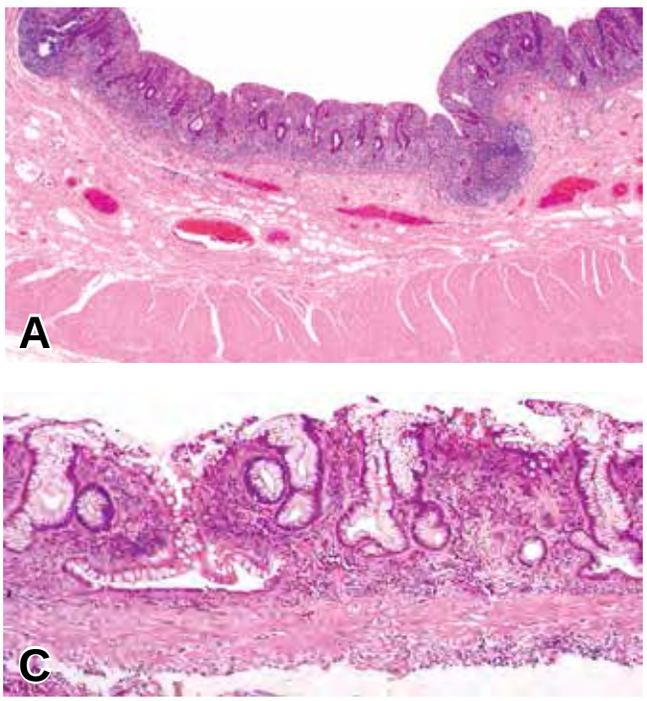



**FIGURA 19-75. Colitis ulcerativa. A.** Un corte de grosor total del colon resecado por colitis ulcerativa muestra afección inflamatoria de la mucosa con respeto de la submucosa y la muscular de la mucosa. **B.** Cortes de una biopsia de mucosa de un paciente con colitis ulcerativa activa que muestran expansión de la lámina propia y varios abscesos de las criptas *(flechas).* **C.** Colitis ulcerativa crónica que muestra distorsión significativa y atrofia de las criptas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 806 11/10/16 14:27

booksmedicos.org

**FIGURA 19-76. Pólipos inflamatorios del colon en la colitis ulcerativa.** Los nódulos de mucosa en regeneración e inflamación, rodeados por zonas denudadas, le proveen un aspecto polipoide difuso a la mucosa.

tuidos por un patrón granular o liso. La colitis ulcerativa avanzada muestra atrofia de la mucosa y un infiltrado inflamatorio crónico en esta y la submucosa superficial. Es frecuente la metaplasia de Paneth.

Las características patológicas de la colitis ulcerativa se resumen en la figura 19-77.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** el curso y las manifestaciones clínicas son muy variables. La mayoría de los pacientes (70%) tiene ataques intermitentes, con remisión parcial o completa intermedia. Unos cuantos (<10%) presentan una remisión muy prolongada (varios años) después de su primera crisis. El 20% restante presenta síntomas continuos sin remisión.

***COLITIS LEVE:*** la mitad de los pacientes con colitis ulcerativa presenta la forma leve de la enfermedad. Su principal síntoma es la hemorragia rectal, a veces con **tenesmo** (sensación de compresión y malestar rectales). En estos pacientes, la enfermedad suele limitarse al recto, pero puede extenderse al colon sigmoides distal. Las complicaciones extraintestinales son raras, y la mayor parte de los pacientes de esta categoría se mantiene con enfermedad leve durante toda su vida.

***COLITIS MODERADA:*** casi el 40% de los pacientes sufre colitis ulcerativa moderada. Por lo general, presentan heces sanguinolentas sueltas en forma episódica, dolor cólico y, a menudo, fiebre de poca relevancia, con duración de días a semanas. La anemia moderada se debe por lo general a la pérdida sanguínea fecal crónica.

***COLITIS GRAVE:*** casi el 10% de los pacientes presenta la forma grave o fulminante de la enfermedad, a veces desde su inicio, pero con frecuencia durante una crisis de actividad. Pueden tener a veces más de 20 evacuaciones intestinales sanguinolentas al día, a menudo con fiebre y otras manifestaciones sistémicas. La pérdida de sangre y líquidos rápidamente lleva a la anemia, la deshidratación y el consumo de electrólitos. La hemorragia masiva puede poner en riesgo la vida. Una complicación particularmente peligrosa es el **megacolon tóxico,** una dilatación extrema del colon que conlleva un elevado riesgo de perforación. La colitis ulcerativa fulminante es una urgencia médica que requiere tratamiento intensivo y, en algunos casos, una colectomía rápida. Debido a la agresividad del tratamiento, algunos pacientes con la forma fulminante mueren por la enfermedad.

El tratamiento médico de la colitis ulcerativa depende de los sitios afectados y la gravedad de la inflamación. Los compuestos a base del 5-aminosalicilato son la terapéutica ideal para los pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada. Se usan corticoesteroides y agentes inmunodepresores e inmunorreguladores (azatioprina o mercaptopurina) en los pacientes con enfermedad grave y resistente al tratamiento. Debido a que la infección por *C. difficile* o CMV puede precipitar o exacerbar un ataque de colitis ulcerativa, estas deben descartarse y tratarse si se identifican. Puede haber cierto beneficio con el trasplante fecal en pacientes con enfermedad resistente al tratamiento.

### Diagnóstico diferencial

Los trastornos más importantes a distinguir de la colitis ulcerativa son: otras formas de colitis crónica por causas específicamente tratables y la enfermedad de Crohn. Otros trastornos que deberían considerarse en el diagnóstico diferencial de la colitis ulcerativa son infección bacteriana y colitis amebiana, en especial en zonas donde esta es endémica. Cuando la inflamación se limita al recto, merecen consideración otros agentes infecciosos, incluidos virus, especies de *Chlamydia*, hongos y otros parásitos. La proctitis debida a esos agentes microbiológicos es frecuente en individuos homosexuales masculinos y se observa una variedad de infecciones oportunistas intestinales en pacientes con SIDA. Otros trastornos que pueden simular la colitis ulcerativa son colitis isquémica, colitis relacionada con antibióticos, lesión por radiación y síndrome de úlcera rectal solitaria.

La distinción entre colitis ulcerativa y colitis de Crohn se basa en la localización anatómica y la histopatología diferentes (tabla 19-3). La colitis ulcerativa es un proceso difuso, por lo general más grave en una ubicación distal, en tanto la colitis de Crohn se produce en parches o es segmentaria, y a menudo respeta al recto. La inflamación en la colitis ulcerativa es superficial (p. ej., en general limitada a la mucosa). Por el contrario, la colitis de Crohn es transparietal y afecta a todas las capas, con granulomas en algunos de los especímenes.

Si la enfermedad se detiene en la válvula ileocecal o se limita al colon distal, es más probable una colitis ulcerativa. La afección del íleon terminal sugiere una colitis de Crohn, a menos que haya pancolitis con ileítis retrógrada.

En el 10% de los casos no es posible la discriminación definitiva, lo que se produce sobre todo en la colitis fulminante; la enfermedad inflamatoria intestinal se denomina entonces colitis indeterminada.

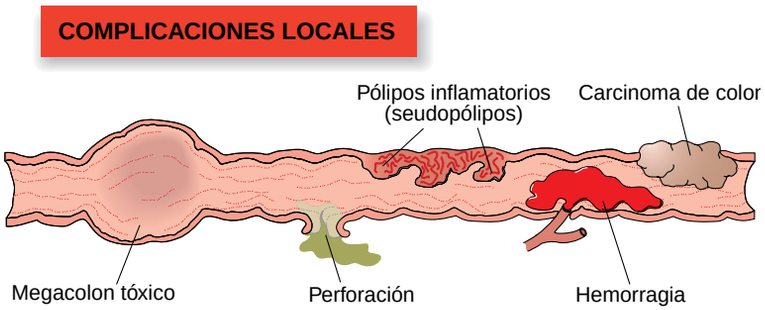



**FIGURA 19-77. Colitis ulcerativa.** Representación esquemática de las características principales de la colitis ulcerativa en el colon.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 807 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



**TABLA 19-3**
**COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DEL COLON EN LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS**

| Lesión | Enfermedad de Crohn | Colitis ulcerativa |
|---|---|---|
| **Macroscópica** | | |
| Engrosamiento de la pared intestinal | Comunes | Poco común |
| Estenosis luminal | Comunes | Poco común |
| Lesiones «salteadas» | Comunes | Ausentes |
| Predominio en el colon derecho | Comunes | Ausentes |
| Fisuras y fístulas | Comunes | Ausentes |
| Úlceras circunscritas | Comunes | Ausentes |
| Úlceras lineales confluentes | Comunes | Ausentes |
| Seudopólipos | Ausentes | Comunes |
| **Microscópica** | | |
| Inflamación transmural | Comunes | Raras |
| Fibrosis submucosa | Comunes | Ausentes |
| Fisuras | Comunes | Raras |
| Granulomas | Comunes | Ausentes |
| Abscesos de las criptas | Raros | Comunes |

La diferenciación entre colitis ulcerativa y colitis de Crohn es importante porque *1)* el tratamiento quirúrgico es diferente (la enfermedad de Crohn suele recurrir, por lo que están contraindicadas operaciones de ileostomía continente y la bolsa ileoanal, *2)* hay un mayor riesgo de cáncer en la colitis ulcerativa y *3)* es diferente el tratamiento médico.

### Colitis ulcerativa y cáncer colorrectal

Los pacientes con colitis ulcerativa de larga duración tienen un riesgo considerablemente mayor de padecer cáncer colorrectal que la población general. El riesgo está relacionado con la extensión y la duración de la enfermedad. Si se afecta todo el colon, el riesgo de sufrir cáncer colorrectal es mayor. Si la enfermedad inflamatoria intestinal se limita al recto, el riesgo de cáncer colorrectal es como el de la población general. Tras 10 años con colitis ulcerativa, se estima que la posibilidad de cáncer colorrectal es del 2 % después de 10 años de la enfermedad, del 8 % después de 20 años y del 18 % después de 30 años. Los pacientes con colitis ulcerativa que desarrollan colangitis esclerosante primaria tienen un mayor riesgo de displasia y cáncer colorrectal.

La displasia epitelial colorrectal es una proliferación epitelial neoplásica y precursora del carcinoma colorrectal (fig. 19-78). La displasia puede ser plana, similar a un adenoma o una lesión que no se parece a un adenoma denominada lesión o masa asociada a la displasia (DALM), de acuerdo con su apariencia endoscópica. La displasia epitelial comprende la variación del tamaño nuclear, la forma y las cualidades de la tinción y puede ser de bajo o alto grado, según el grado de atipia citológica y arquitectónica. La inflamación generalizada puede imposibilitar el diagnóstico definitivo de displasia, en cuyo caso se puede usar el término indefinido para displasia. La displasia de alto grado confiere un alto riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal. Cuando se identifica en una biopsia, es una fuerte indicación de colectomía.

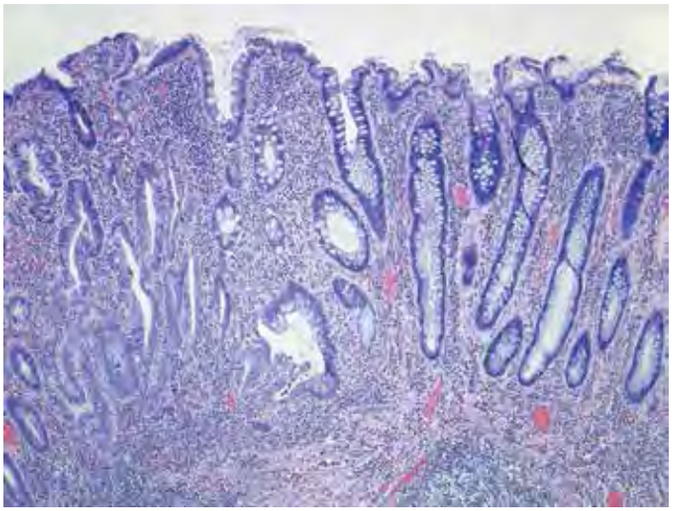


**FIGURA 19-78. Displasia en la colitis ulcerativa.** La mucosa del colon muestra los cambios crónicos de la colitis ulcerativa (fig. 19-53 C). Las criptas a la izquierda presentan displasia, con distorsión de la arquitectura, núcleos hipercromáticos y falta de maduración glandular.

El seguimiento apropiado para la displasia de bajo grado es controvertido. Se recomienda colonoscopia y biopsia rutinaria en todos los pacientes con colitis ulcerativa después de 8-10 años de la pancolitis, después de 15 años de colitis del lado izquierdo o inmediatamente en pacientes con colangitis esclerosante primaria. Las nuevas tecnologías como la cromoendoscopia (aplicar una tinción tópica en la mucosa durante la endoscopia) o la endomicroscopía confocal con láser (mejorar la magnificación de la imagen endoscópica hasta el nivel celular) pueden aumentar el rendimiento de la biopsia de las lesiones displásicas mediante la colonoscopia. Con la vigilancia endoscópica y las biopsias rutinarias, además de la quimioprevención para reducir la inflamación, puede reducirse el riesgo de displasia y cáncer.

### La colitis microscópica causa diarrea crónica

Esta entidad engloba la colitis linfocítica y la colitis colagenosa, que pueden ser diferenciadas histológicamente. La incidencia de colitis microscópica ha ido en aumento en los últimos 20 años. Al menos parte de este aumento se debe a una mayor conciencia de la enfermedad. El principal síntoma de presentación es la diarrea crónica acuosa. Los pacientes también pueden tener dolor abdominal y pérdida de peso, que habitualmente son leves.

La colitis microscópica se llama así porque el colon parece ser normal macroscópicamente y solo la evaluación microscópica revela la anomalía. La enfermedad aumenta con la edad, es más habitual en las mujeres y está asociada con algunos medicamentos, enfermedades autoinmunitarias y el tabaquismo. El tratamiento consiste en eliminar los medicamentos potencialmente ofensivos, suspender el tabaquismo, medicamentos antidiarreicos y supresores/moduladores de la respuesta inmunitaria. En los casos resistentes al tratamiento, puede indicarse colectomía.

**ETIOLOGÍA:** las causas de colitis colagenosa y colitis linfocítica se desconocen. Se ha sugerido la autoinmunidad, en base a su asociación con las enfermedades

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 808 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



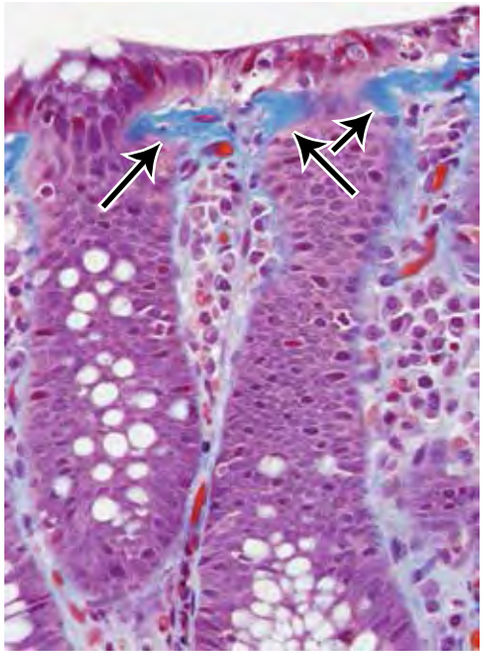


**FIGURA 19-79. Colitis colagenosa.** Una tinción tricrómica resalta el engrosamiento característico de la banda de colágeno (en azul, obsérvense las *flechas*) con atrapamiento de capilares. El epitelio de la superficie entre las criptas está aplanado y contiene un número aumentado de linfocitos intraepiteliales.

autoinmunitarias como la artritis reumatoide, la disfunción tiroidea y la psoriasis. La colitis microscópica también se asocia frecuentemente con la enfermedad celiaca. Varios medicamentos se asocian con ambas enfermedades; la mayoría son AINE, pero no se sabe si esta asociación es causal o incidental, pues muchos de estos pacientes utilizan AINE para las artralgias.

**PATOLOGÍA:** la colitis linfocítica se caracteriza por una lesión superficial con aumento de los linfocitos intraepiteliales (>20 por 100 células epiteliales). La inflamación crónica de la lámina propia aumenta y por lo general es más prominente superficialmente. La inflamación aguda leve también puede presentarse. La arquitectura glandular es normal, a diferencia de la EII, al igual que la capa de colágeno. Los cambios pueden ser más pronunciados en el colon derecho, por lo que las biopsias aleatorias de todo el colon son útiles para evaluar la colitis microscópica.

La colitis colagenosa suele mostrar cambios similares a la mucosa del colon, como la colitis linfocítica (arquitectura normal, daño superficial, aumento de la inflamación de la lámina propia, linfocitosis intraepitelial), además de una banda de colágeno subepitelial engrosada en forma irregular, por lo general superior a 10 µm, que atrapa los capilares (fig. 19-79). La capa de colágeno generalmente está engrosada de manera irregular, y por lo tanto, se requieren múltiples biopsias para hacer el diagnóstico (fig. 19-79).

## ENFERMEDADES VASCULARES

### El infarto extenso del colon es poco frecuente

La enfermedad isquémica segmentaria, a veces crónica, es la regla. ***Las partes del colon más vulnerables a la isquemia no oclusiva (generalmente por hipotensión) son las áreas entre las distribuciones arteriales adyacentes, denominadas zonas limítrofes.*** Por ejemplo, la flexura esplénica se encuentra entre las regiones irrigadas por las arterias mesentérica superior e inferior. También, el área rectosigmoidea comparte la sangre de las arterias mesentérica inferior e iliaca interna. Sin embargo, el propio recto, generalmente se repone porque tiene una doble irrigación sanguínea, de los sistemas arteriales esplácnico y sistémico. La mayoría de los casos de colitis isquémica son causados por la ateroesclerosis de las arterias intestinales principales. Los episodios recurrentes de dolor abdominal causados por colitis isquémica se conocen como **angina intestinal.** Los factores de riesgo son una edad mayor, especialmente mayor a 65 años, y el sexo femenino. Los pacientes con EII pueden tener una menor perfusión intestinal y en consecuencia, desarrollan una lesión isquémica.

Las infecciones por *E. coli* O157:H7 y *Shigella* spp. pueden causar una lesión isquémica a través del daño directo del endotelio vascular mediado por toxinas. Los estados trombofílicos, varios fármacos de prescripción y la droga ilícita cocaína también aumentan el riesgo de enfermedad isquémica intestinal.

**PATOLOGÍA:** en la endoscopia, pueden observarse múltiples úlceras, lesiones nodulares hemorrágicas o una seudomembrana. La biopsia muestra necrosis isquémica: necrosis coagulativa del epitelio superficial con células fantasma, ulceración mucosa, abscesos de las criptas, edema y hemorragia (fig. 19-80). En los casos más graves, la necrosis afecta las capas más profundas del intestino y puede evolucionar a necrosis de todo el espesor. Los pacientes pueden recuperarse por completo o presentar una estenosis, en cuyo caso puede ser necesaria la extracción quirúrgica del segmento obstruido. Los segmentos de estenosis isquémica muestran ulceración mucosa variable e inflamación, tejido de granulación submucoso, fibrosis y macrófagos cargados de hemosiderina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la isquemia intestinal aguda suele caracterizarse por la sangre roja brillante en las heces o por heces marrones, según la localización de la hemorragia. Los pacientes sin sangrado pueden tener peor pronóstico. Clínicamente, puede no ser posible distinguir la colitis isquémica de otras formas de colitis (infecciosa, EII). El pronóstico y el tratamiento dependen de la causa primaria y el grado de afección. El objetivo es mejorar la irrigación sanguínea al colon al tratar el estado cardiovascular global de los pacientes y proporcionar el descanso intestinal. También puede existir una función de los antibióticos. En los casos graves, la mortalidad supera el 50 % y puede ser necesaria la extracción urgente del intestino afectado.

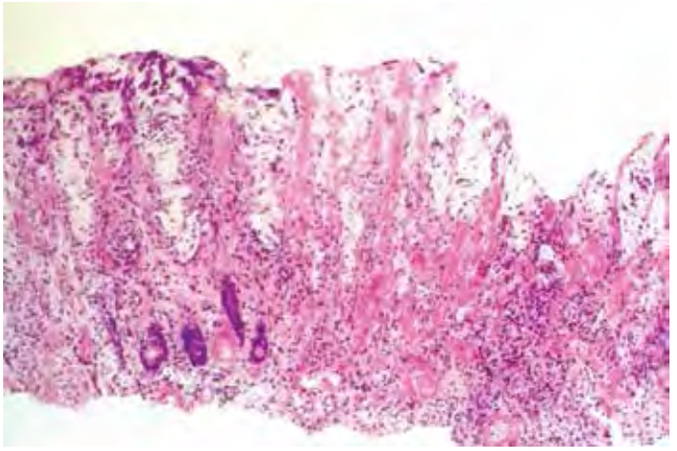


**FIGURA 19-80. Colitis isquémica.** Una biopsia de mucosa muestra necrosis coagulativa con bordes «fantasmales» de las criptas preexistentes. Sólo un pequeño porcentaje de la base de varias criptas persiste.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 809 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



### La angiodisplasia (ectasia vascular) puede causar hemorragia intestinal

La angiodisplasia (ectasia vascular) es una malformación arteriovenosa localizada principalmente en el ciego y el colon ascendente, que causa hemorragia intestinal baja. La edad promedio en el momento de presentarse es de 60 años. Las personas de menor edad suelen tener lesiones en otros sitios, incluido el recto, el estómago y el intestino delgado. Es interesante que la angiodisplasia se relacione con la enfermedad de la válvula aórtica en algunos pacientes.

Se ha sugerido que pudiese ser resultado de una insuficiencia circulatoria intestinal crónica, hipertrofia de la muscular intestinal y, en consecuencia, obstrucción venosa. Los pacientes se quejan de múltiples crisis de hemorragia, pero esta, cuando es crónica, puede también ser oculta. Los estudios radiológicos y la exploración por laparotomía suelen resultar negativos. Así, el diagnóstico es difícil y a menudo se requiere una arteriografía mesentérica selectiva o una colonoscopia. La intervención colonoscópica suele ser suficiente para detener la hemorragia, pero la extirpación quirúrgica del segmento afectado es necesaria en algunos casos.

**PATOLOGÍA:** el espécimen resecado a menudo contiene múltiples lesiones vasculares, por lo general menores de 0,5 cm. Las venas y capilares submucosos son tortuosos, de pared delgada y dilatados. Las paredes atenuadas de estos vasos son supuestamente causa de su propensión a sangrar.

## ENTEROCOLITIS POR RADIACIÓN

La radioterapia por cáncer de pelvis o abdomen puede complicarse por lesiones del intestino delgado (enterocolitis por radiación) y el colon (colitis por radiación).

**PATOLOGÍA:** la colitis por radiación clínicamente significativa tiene frecuencia máxima en el recto (proctitis por radiación). Las lesiones varían desde las de la mucosa intestinal reversibles hasta inflamación crónica, ulceración y fibrosis del intestino. A corto plazo, la radiación daña al epitelio y al endotelio, causa disminución de las mitosis y, en el intestino delgado, acortamiento de las vellosidades. La inflamación de la mucosa es notable y pueden observarse abscesos en las criptas colorrectales. El fracaso de la renovación epitelial puede llevar a la ulceración. Pueden presentarse cambios crónicos de 9-14 meses después de la radioterapia, una vez que la mucosa cicatriza. El daño a los vasos submucosos lleva a la trombosis y la isquemia crónica de la mucosa. La submucosa se torna fibrosa y a menudo contiene fibroblastos irregulares.

Las complicaciones de la enterocolitis por radiación incluyen perforación y aparición siguiente de fístulas internas, hemorragia y estenosis, a veces lo suficientemente graves como para obstruir el intestino.

## SÍNDROME DE ÚLCERA RECTAL SOLITARIA

El prolapso interno de la mucosa del recto puede producir cambios que son fáciles de confundir clínica y patológicamente con la enfermedad inflamatoria crónica o un tumor. Es frecuente que los pacientes presenten antecedentes de esfuerzo intenso durante la defecación. A pesar del nombre, algunos pacientes no tienen úlceras, mientras que otros tienen múltiples erosiones, úlceras o incluso lesiones/masas polipoides que pueden imitar a una neoplasia. Aunque a menudo se localizan en el recto, también pueden verse afectadas otras regiones del colon. La característica distintiva del síndrome de úlcera rectal solitaria es la proliferación del músculo liso desde la capa muscular de la mucosa hacia la lámina propia, que frecuentemente acompaña a cambios hiperplásicos de la mucosa. Las glándulas dilatadas pueden estar atrapadas en la pared del recto, un trastorno denominado **colitis quística profunda**.

## PÓLIPOS DE COLON Y RECTO

***Un pólipo gastrointestinal es una masa que protruye hacia la luz del intestino.*** Los pólipos se clasifican por su inserción a la pared intestinal (p. ej., sésiles o pedunculados, con un tallo bien definido); su histología (p. ej., hiperplásica o adenomatosa) y su potencial neoplásico (p. ej., benignos o malignos). Por sí mismos, los pólipos rara vez son sintomáticos y su importancia clínica yace en el potencial de transformación maligna.

### Los pólipos linfoides son acumulaciones linfoides submucosas solitarias

Suelen localizarse en la mucosa colorrectal y variar de tamaño, desde la punta de un alfiler hasta más de 5 cm. En ocasiones, muchas lesiones confieren una apariencia de empedrado a la mucosa. Están cubiertas por mucosa intacta y contienen folículos linfoides prominentes con centros germinales. Los pólipos linfoides son benignos y suelen ser asintomáticos.

La **hiperplasia linfoide nodular** se presenta sobre todo en la infancia o en pacientes con **síndrome de inmunodeficiencia común variable** (v. cap. 4), y se caracteriza por la acumulación excesiva de los folículos linfoides colónicos normales. Este trastorno rara vez se relaciona con el linfoma maligno, pero su apariencia radiológica puede confundirse con la PAF.

### Los pólipos inflamatorios son áreas elevadas de epitelio inflamado y regenerativo

Suelen hallarse en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, pero pueden ser causados por cualquier tipo de colitis. También surgen sin una enfermedad colónica demostrable y pueden estar relacionadas con una colitis previa aguda/infecciosa que ha sido resuelta. Estos pólipos tienen componentes variables de glándulas mucosas distorsionadas e inflamadas, a menudo entremezcladas con tejido de granulación. No son premalignos, pero deben ser diferenciados de los pólipos adenomatosos, que potencialmente son premalignos (v. a continuación).

### Los pólipos hamartomatosos suelen presentar elementos estromales y epiteliales

Se componen de un crecimiento excesivo de células y tejido nativo de la ubicación anatómica. Pueden producirse esporádicamente y también pueden estar asociados con una variedad de síndromes.

#### Pólipos juveniles (pólipos de retención)

Los pólipos juveniles aparecen con mayor frecuencia en niños jóvenes menores de 10 años, aunque 1/3 puede presentarse en adultos. Surgen de forma esporádica o como parte de un síndrome de poliposis. Cuando son esporádicos, en general surgen en el recto y se caracterizan por hemorragia rectal o por el prolapso del pólipo a través del recto.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 810 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



El síndrome de poliposis juvenil puede ser diagnosticado si existe:

1. Cinco o más pólipos juveniles en el colon o el recto.
2. Pólipos juveniles que aparecen fuera del colon.
3. Cualquier cantidad de pólipos juveniles, además del antecedente familiar de poliposis juvenil.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en algunas familias con este síndrome se han identificado mutaciones en *SMAD4* o *BMPR1A*, que afectan la vía TGF-β. Sin embargo, del 30-40 % de estos pacientes no tienen una mutación identificada. Los pacientes con síndrome de poliposis juvenil tienen mayor riesgo de carcinomas gastrointestinales y pancreáticos. En cambio, las personas con pólipos juveniles esporádicos no tienen un incremento del riesgo de neoplasia.

**PATOLOGÍA:** los pólipos juveniles son únicos o (rara vez) múltiples. Aparecen sobre todo en el recto pero pueden surgir en cualquier sitio del intestino delgado o grueso. La mayoría son lesiones pediculadas mayores a 2 cm, con superficies suaves y redondeadas. Los túbulos epiteliales dilatados y quísticos están llenos de moco y células inflamatorias y están embebidos en una lámina propia fibrovascular (fig. 19-81). Es habitual la erosión epitelial superficial con tejido de granulación subyacente, al igual que la proliferación epitelial reactiva. Sin embargo, el epitelio generalmente no es displásico.

### Síndrome de Peutz-Jeghers

Este síndrome autosómico dominante es raro y tiene una penetrancia variable. Se caracteriza por pólipos en cualquier región del aparato digestivo y ha sido descrito anteriormente.

### Síndrome de Cowden

Este síndrome se asocia con mutaciones en la línea germinal *PTEN* (v. cap. 5), es raro y se hereda con un rasgo autosómico dominante, con una penetrancia casi completa. Estos pacientes desarrollan hamartomas de la piel, el intestino, la mama y la glándula tiroides. Los pólipos gastrointestinales en estos pacientes tienen una apariencia indistinguible de los pólipos juveniles. Por lo tanto, el diagnóstico de síndrome de Cowden es clínico, al identificar las manifestaciones extraintestinales. Los pacientes con síndrome de Cowden tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, tiroides, ovario, cuello uterino, de útero y de vejiga, además de meningiomas (v. cap. 32). No parecen tener mayor riesgo de cáncer gastrointestinal.

### Síndrome de Cronkhite-Canada

El síndrome de Cronkhite-Canada se caracteriza por pólipos hamartomatosos gastrointestinales indistinguibles de los pólipos juveniles. Sin embargo, a diferencia de la poliposis juvenil o el síndrome de Cowden, estos pólipos muestran cambios en la mucosa entre los pólipos (edema, glándulas con dilatación quística, aumento de las células inflamatorias). Estos pacientes pueden desarrollar una enteropatía por pérdida de proteínas, anemia y trastornos electrolíticos. También presentan alopecia del cuero cabelludo y del cuerpo, distrofia ungular e hiperpigmentación de la piel. No está del todo claro, pero estos pacientes pueden tener mayor riesgo de cáncer gástrico y colorrectal.

## Los pólipos hiperplásicos son lesiones dentadas benignas

***Los pólipos hiperplásicos son pequeñas protrusiones mucosas sésiles con criptas de arquitectura exagerada.*** Son los pólipos más comunes del colon, especialmente en el recto. Los pólipos hiperplásicos están presentes en el 40 % de los especímenes

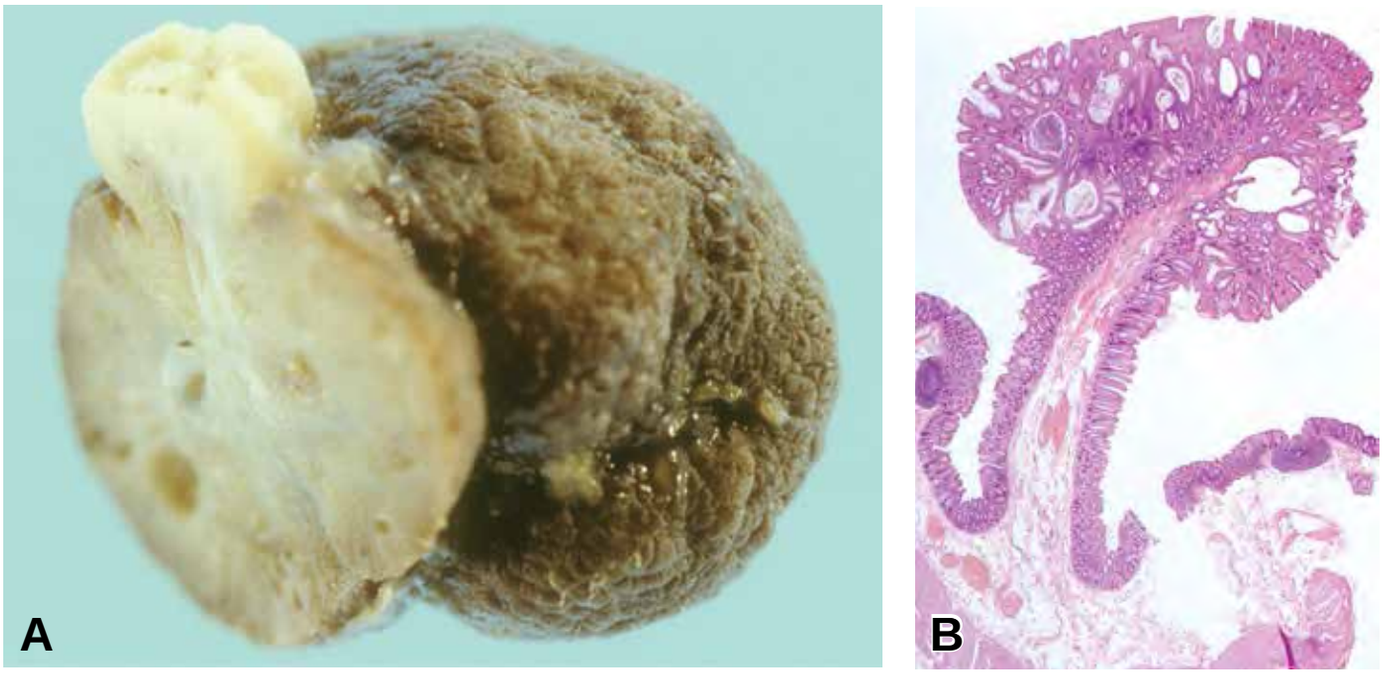



**FIGURA 19-81. Pólipo juvenil. A.** El espécimen extirpado muestra una superficie redondeada. La superficie de corte es quística *(izquierda)*. **B.** A nivel microscópico, el pólipo muestra glándulas con dilatación cística.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 811 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



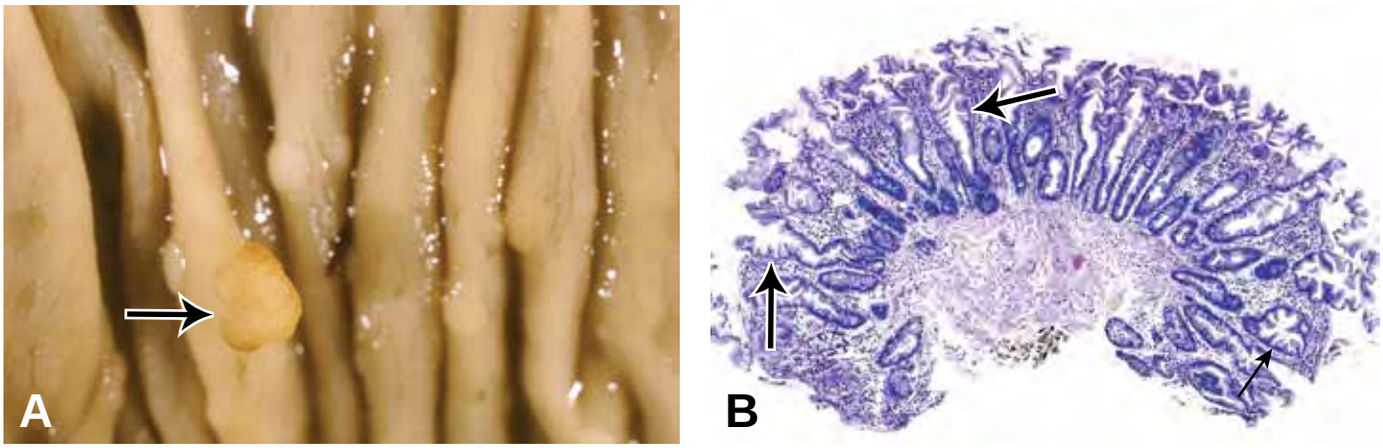



**FIGURA 19-82. Pólipo hiperplásico. A.** Este pólipo hiperplásico es pequeño, sésil y pálido *(flecha negra).* El pólipo adyacente más grande *(flecha blanca)* es un adenoma. **B.** A nivel microscópico, hay un aspecto en «diente de sierra» en la superficie *(flechas)*, mientras que las bases de las criptas tienen una apariencia relativamente normal.

del recto en personas menores de 40 años y en un 75 % de las personas mayores. Son más comunes en un colon con pólipos adenomatosos y en las poblaciones con tasas elevadas de cáncer colorrectal. Se cree que los pólipos hiperplásicos se deben a la proliferación defectuosa y a la maduración del epitelio normal. Por lo tanto, la proliferación celular se lleva a cabo en la base de la cripta, y la migración ascendente de las células se vuelve más lenta. Las células epiteliales se diferencian, adquieren características absorbentes en la parte inferior de las criptas y permanecen en la superficie durante más tiempo que las células normales.

**PATOLOGÍA:** los pólipos hiperplásicos son nódulos pequeños y sésiles de mucosa elevada, hasta de 0,5 cm, pero ocasionalmente más grandes (fig. 19-82 A). Casi siempre son múltiples. Las criptas de los pólipos hiperplásicos son alongadas y la base de sus criptas es relativamente normal. El epitelio del tercio superior de las criptas contiene células caliciformes y mucinosas hiperplásicas y células absorbentes sin displasia, lo que les confiere un borde dentado y una superficie en penacho (fig. 19-82 B).

### Los adenomas dentados sésiles se asemejan a los pólipos hiperplásicos pero pueden tener potencial maligno

Los también denominados pólipos dentados sésiles surgen generalmente en el colon derecho y muestran hipermetilación del promotor en la enzima de reparación por mal emparejamiento de bases, *MLH1*; mutaciones en *BRAF*, y una incidencia elevada de inestabilidad de microsatélites. **Los carcinomas que surgen de los adenomas sésiles dentados suelen ser voluminosos, mucinosos y aparecen del lado derecho. Debido a su potencial maligno, estos pólipos deben ser extirpados por completo.**

**PATOLOGÍA:** estas lesiones son sésiles o planas; pueden parecer pliegues de mucosa anómalos y deformes; y a menudo tienen abundante mucina adherente (fig. 19-83 A). Generalmente son mayores de 1 cm. Muestran una proliferación celular irregular y asimétrica en la que las células pueden dividirse en cualquier lugar a lo largo de la cripta. Las células caliciformes y mucinosas entremezcladas se extienden hasta la base. Algunas bases de las criptas se dilatan y tienen abundante mucina, mientras que otras muestran criptas en forma de bota en L o en T invertida (fig. 19-83 B). Estas lesiones pueden desarrollar displasias de bajo a alto grado (fig. 19-83 C) y, eventualmente, carcinoma invasivo.

### Los adenomas dentados tradicionales pueden aparecer sobre todo en la parte distal del colon y pueden ser premalignos

Estos pólipos son mucho menos comunes que los pólipos hiperplásicos o los adenomas dentados sésiles. Muestran diversas anomalías moleculares: algunos tienen mutaciones de *BRAF*, otras mutaciones de *KRAS* y otros muestran un fenotipo con islas de metilación CpG que implica la metilación del promotor de *MGMT* (v. cap. 5). Al igual que los pólipos sésiles dentados, estos pólipos deben ser totalmente extirpados.

**PATOLOGÍA:** los adenomas dentados tradicionales suelen mostrar una arquitectura túbulo-vellosa o vellosa. Las células de revestimiento epitelial tienen abundante citoplasma eosinófilo con un núcleo alongado y cromatina abierta o hipercromática. El hallazgo más característico de estos pólipos es la formación de criptas ectópicas (fig. 19-83 D).

### El síndrome de poliposis dentada se caracteriza por múltiples pólipos dentados

También denominado síndrome de poliposis hiperplásica, este raro trastorno se caracteriza por múltiples pólipos colorrectales dentados, en general pólipos hiperplásicos y adenomas dentados sésiles. Los factores de riesgo son ascendencia europea y aumento de la edad, aunque algunas veces están afectadas las personas más jóvenes. No hay una preferencia de género. Hasta el momento no se ha identificado una mutación específica, aunque la enfermedad muestra una agrupación familiar. Los factores ambientales pueden afectar a la expresión fenotípica. El diagnóstico debe cumplir:

1. Al menos 5 pólipos dentados proximales al colon sigmoides, y 2 o más >1 cm.
2. Cualquier número de pólipos dentados proximales al colon sigmoide en una persona con un familiar de primer grado con síndrome de poliposis dentada.
3. Más de 20 pólipos dentados de cualquier tamaño, distribuidos a lo largo del colon.

Debido al mayor riesgo de cáncer colorrectal, los pacientes con un familiar de primer grado con síndrome de poliposis dentada deben comenzar la colonoscopia de detección precoz a los 40 años de edad, o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven afectado. Todas las lesiones mayores de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 812 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



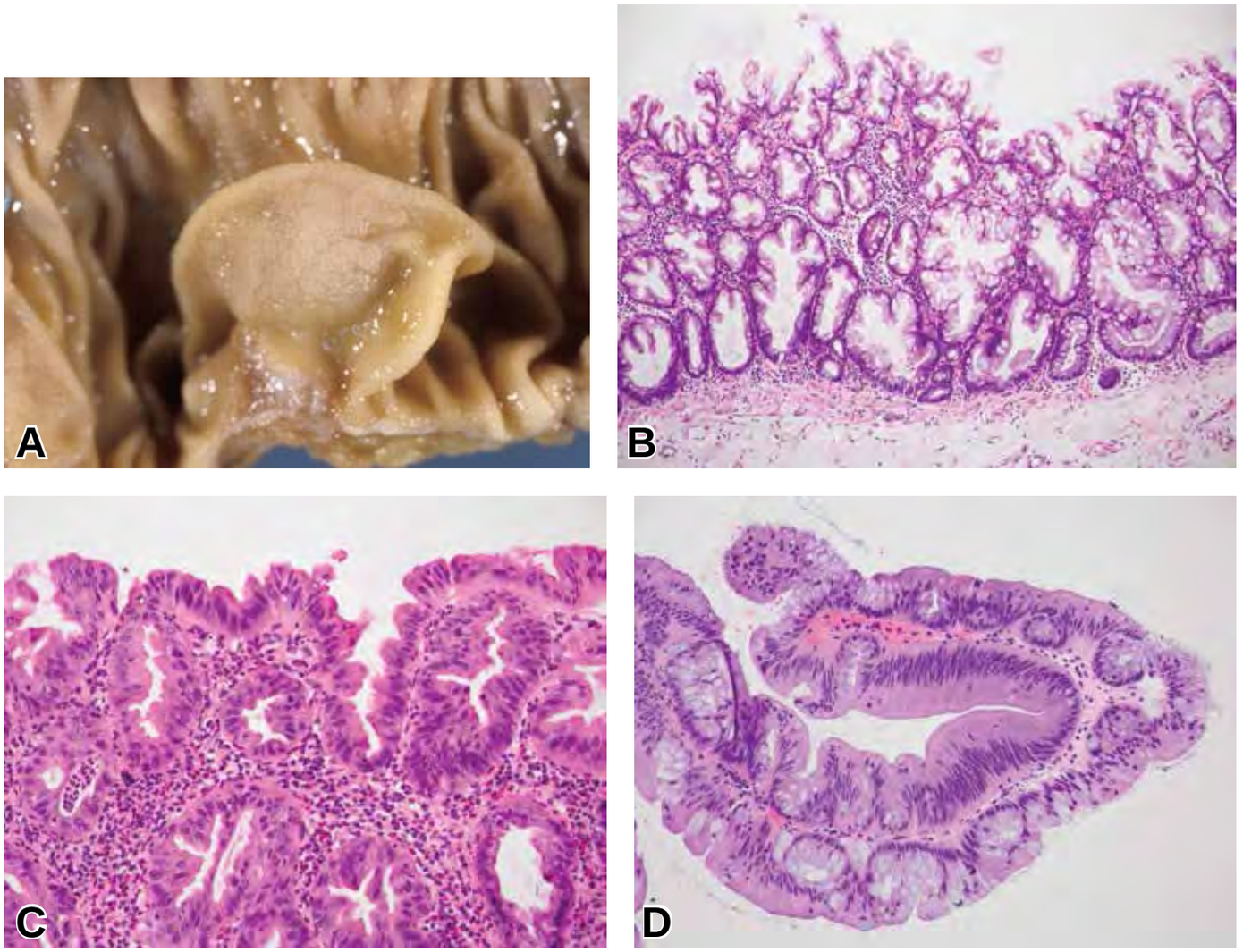



**FIGURA 19-83. Pólipos premalignos dentados. A. Adenoma dentado sésil.** El aspecto macroscópico a menudo es el de un gran pliegue mucoso aplanado. **B. Adenoma dentado sésil.** Microscópicamente, la proliferación anómala de las células caliciformes da a las criptas una apariencia dentada hasta las bases, haciendo que las bases sean dilatadas con abundante mucina y la característica formación de las criptas en bota en L o en forma de T invertida. **C. Adenoma dentado sésil** con displasia citológica de alto grado. **D. Adenoma dentado tradicional.** El rasgo más característico de este tipo de pólipo es la formación de criptas ectópicas, a menudo con una arquitectura vellosa y un revestimiento de células epiteliales con abundante citoplasma eosinófilo.

5 mm, sobre todo si se corresponden con el lado derecho, deberían ser extirpadas.

## Los pólipos adenomatosos son premalignos

***Los pólipos adenomatosos (adenomas tubulares) son neoplasias que surgen del epitelio del colon.*** Están constituidos por células epiteliales neoplásicas que migraron a la superficie y se acumularon una vez cubierta la necesidad de reposición de las células descamadas hacia la luz.

**EPIDEMIOLOGÍA:** estos pólipos aparecen con mayor frecuencia en países industrializados. Al igual que en la enfermedad diverticular, la única diferencia ambiental consistente entre las poblaciones de alto y bajo riesgo es la dieta occidental. Después de los 50 años de edad, la incidencia de los adenomas se ha elevado rápidamente, de la manera que en EE.UU. al menos la mitad de la población adulta tiene al menos un pólipo adenomatoso. Esta proporción se aproxima a más del 66% entre los mayores de 65 años. El hábito tabáquico, la obesidad y antecedentes familiares de adenomas del colon o de carcinoma aumentan el riesgo de desarrollar adenomas.

**PATOLOGÍA:** casi la mitad de los pólipos adenomatosos del colon en EE.UU. se localiza en la región rectosigmoidea. La mitad restante se distribuye de manera equivalente en el resto del colon. Los adenomas varían, de forma escasa, entre nódulos visibles o adenomas pequeños y pedunculados a lesiones grandes y sésiles. Se clasifican, por su arquitectura, en tubulares, vellosos y tubulovellosos. Son los precursores usuales del carcinoma de colon y su epitelio a menudo presenta displasia.

***ADENOMAS TUBULARES:*** representan dos terceras partes de los adenomas del intestino grueso. Son generalmente lesiones de superficie lisa menores de 2 cm, que a menudo tienen un tallo (fig. 19-84). Algunos adenomas tubulares, en particular los más pequeños, son sésiles.

Los adenomas tubulares muestran túbulos epiteliales apretadamente empacados, que pueden ser uniformes o irregulares y excesivamente ramificados (fig. 19-84 C). Los adenomas



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 813 11/10/16 14:27

booksmedicos.org



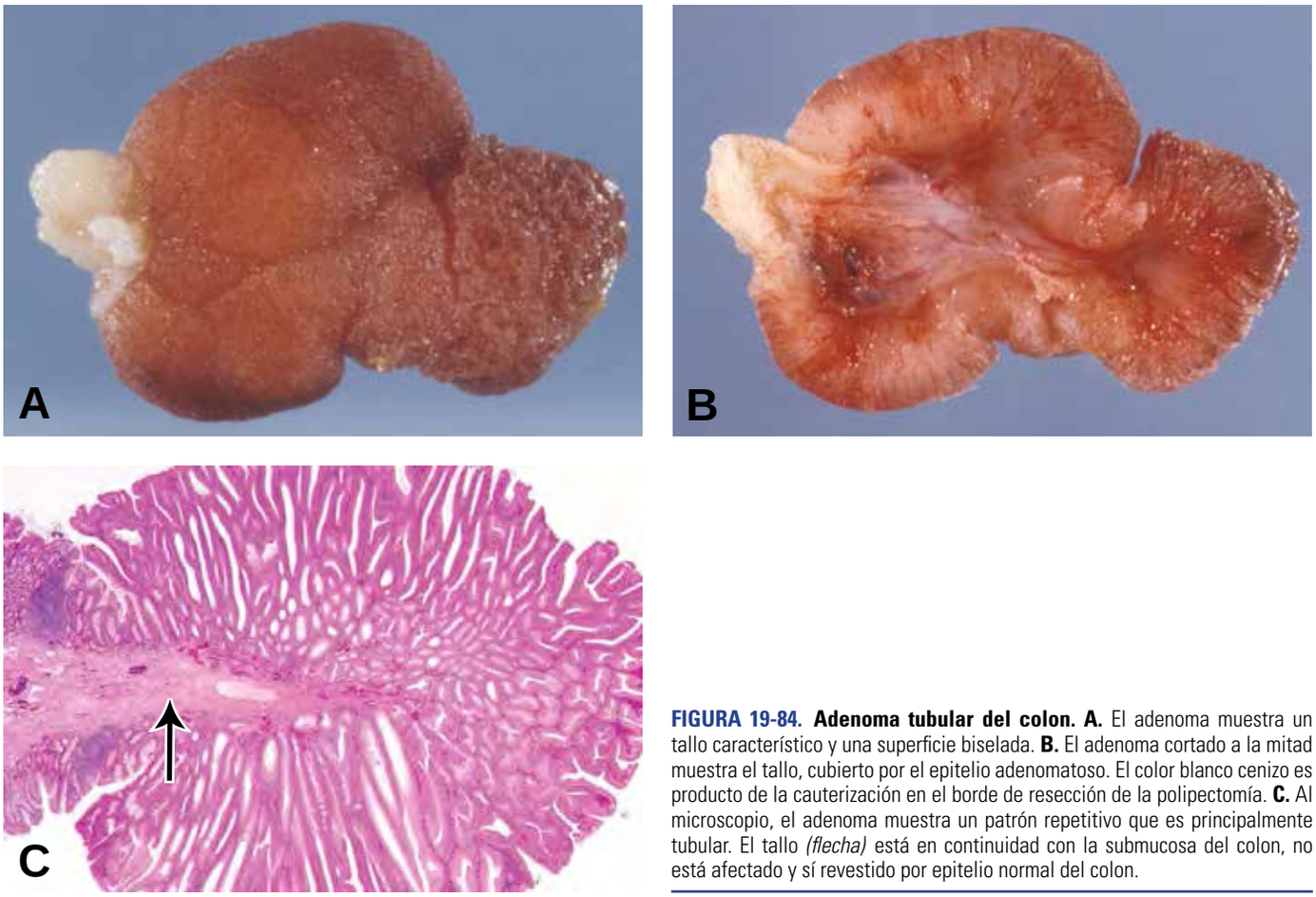



**FIGURA 19-84. Adenoma tubular del colon. A.** El adenoma muestra un tallo característico y una superficie biselada. **B.** El adenoma cortado a la mitad muestra el tallo, cubierto por el epitelio adenomatoso. El color blanco cenizo es producto de la cauterización en el borde de resección de la polipectomía. **C.** Al microscopio, el adenoma muestra un patrón repetitivo que es principalmente tubular. El tallo *(flecha)* está en continuidad con la submucosa del colon, no está afectado y sí revestido por epitelio normal del colon.

tubulares muestran al menos una displasia epitelial de bajo grado y en ocasiones pueden progresar hacia una displasia de alto grado con aumento del pleomorfismo nuclear y una arquitectura compleja. La displasia de alto grado puede progresar a adenocarcinoma invasivo, cuyo diagnóstico requiere glándulas neoplásicas debajo de la muscular de la mucosa (fig. 19-85). Mientras la displasia esté limitada a la mucosa, la lesión puede curarse por polipectomía completa. El adenocarcinoma invasivo puede curarse sólo con la polipectomía si el tumor muestra características de bajo riesgo y si hay un margen de resección adecuado en la base.

El riesgo de carcinoma invasor se relaciona con el tamaño del adenoma tubular. Sólo el 1% de los adenomas tubulares menores de 1 cm presenta cáncer invasor en el momento de su

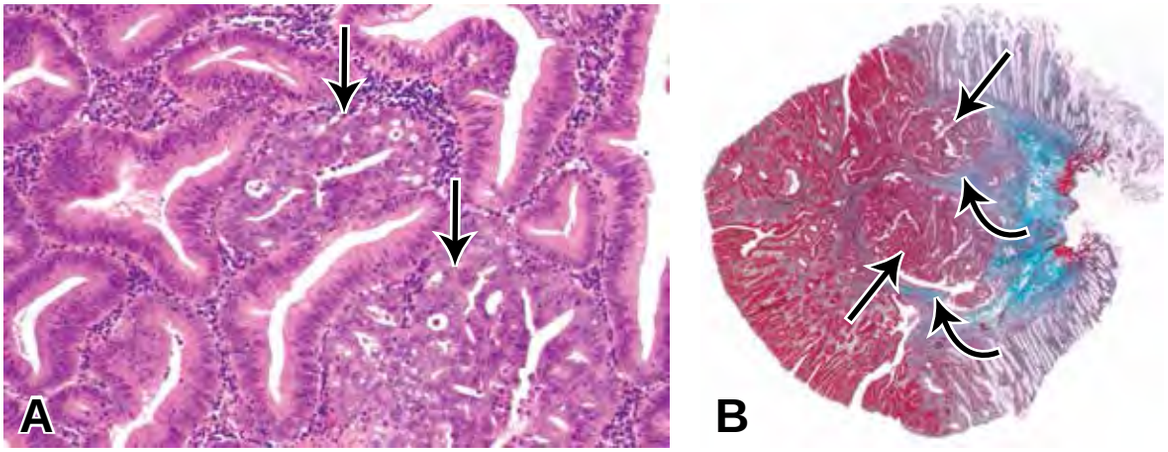



**FIGURA 19-85. Adenocarcinoma que surge de un pólipo adenomatoso pedunculado. A.** Hay ambas, displasia de bajo grado y de alto grado. La última se caracteriza por un patrón cribiforme y un aumento del pleomorfismo nuclear *(flechas).* **B.** La tinción tricrómica muestra invasión del tallo *(flechas curvas azules)* por el tumor *(flechas rectas).* Puesto que había un borde de resección de más de 1 mm, la polipectomía fue suficiente tratamiento.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 814 11/10/16 14:28

booksmedicos.org



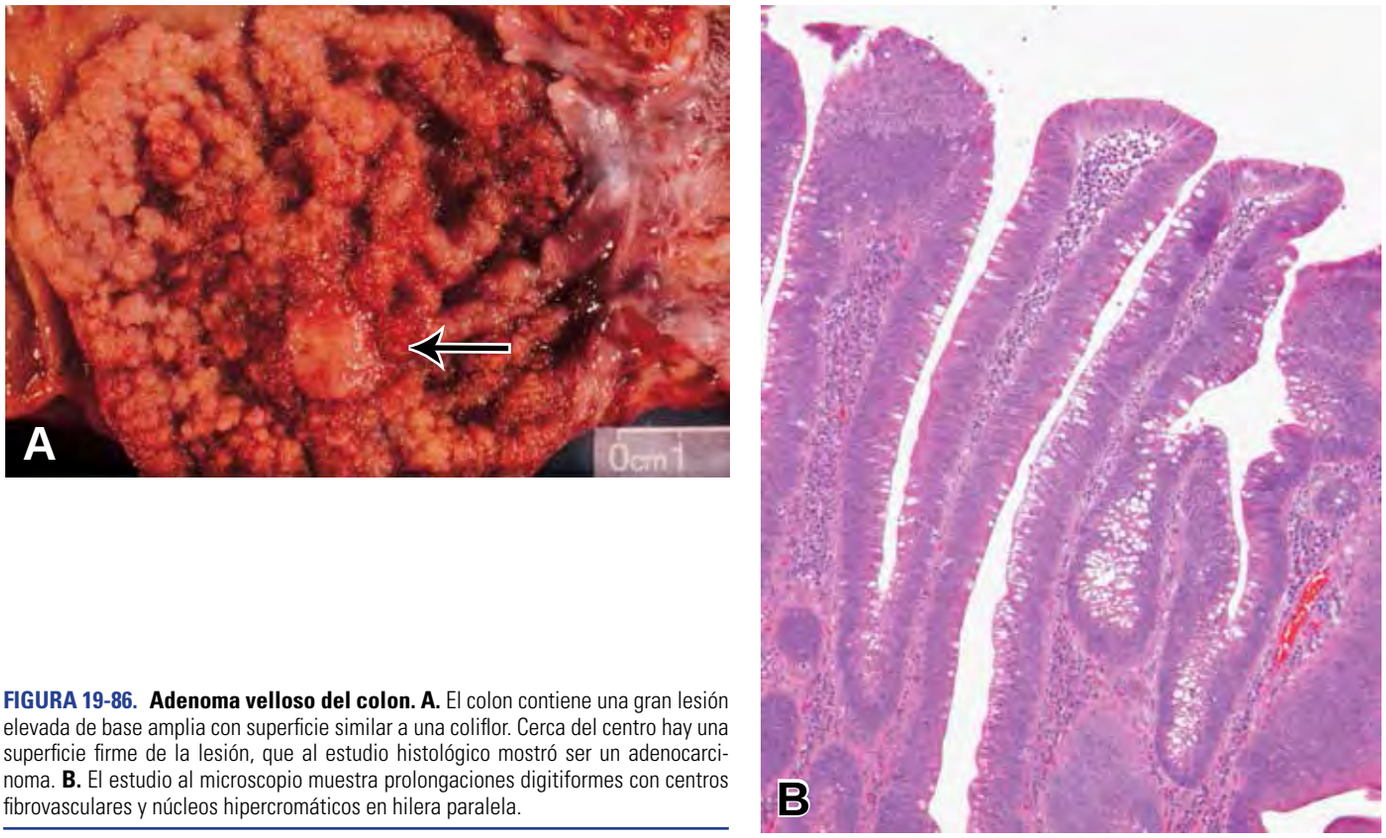



**FIGURA 19-86. Adenoma velloso del colon. A.** El colon contiene una gran lesión elevada de base amplia con superficie similar a una coliflor. Cerca del centro hay una superficie firme de la lesión, que al estudio histológico mostró ser un adenocarcinoma. **B.** El estudio al microscopio muestra prolongaciones digitiformes con centros fibrovasculares y núcleos hipercromáticos en hilera paralela.

resección; de aquellos de 1-2 cm, el 10% porta cáncer y de los mayores de 2 cm, el 35% corresponde a cáncer. Los adenomas planos pequeños pueden pasarse por alto durante la endoscopia convencional y conllevan un elevado potencial maligno.

***ADENOMAS VELLOSOS:*** estos pólipos constituyen un décimo de los adenomas de colon y se encuentran predominantemente en la región rectosigmoidea. Suelen ser lesiones grandes, de base ancha, elevadas, con superficies afelpadas semejantes a una coliflor (fig. 19-86 A), pero también pueden ser pequeños y pedunculados. Casi todos rebasan los 2 cm de diámetro y pueden alcanzar hasta 10 a 15 centímetros. Los adenomas vellosos están constituidos por prolongaciones delgadas largas digitiformes que superficialmente simulan las vellosidades del intestino delgado. Están cubiertos externamente por células epiteliales neoplásicas y los sostiene un núcleo de tejido conjuntivo fibrovascular, como la lámina propia normal (fig. 19-86 B).

Las características de la displasia en los adenomas vellosos son similares a las de los adenomas tubulares. Sin embargo, los adenomas vellosos contienen focos de carcinoma más a menudo que los adenomas tubulares. En pólipos menores de 1 cm de diámetro, el riesgo es 10 veces mayor que en aquellos adenomas tubulares de tamaño comparable. Es de mayor importancia el hecho de que el 50% de los adenomas vellosos mayores de 2 cm porte un carcinoma invasor. Dado que todos los adenomas vellosos miden más de 2 cm, más del 33% de los resecados porta un carcinoma invasor.

***ADENOMAS TUBULOVELLOSOS:*** muchos pólipos adenomatosos tienen características tanto tubulares como vellosas. Los pólipos con arquitectura vellosa del 25-75% se denominan **tubulovellosos.** Tienden a ser de distribución y tamaño intermedios entre las formas tubular y vellosa, y una tercera parte de estos son mayores de 2 cm de diámetro. Los pólipos tubulovellosos también son intermedios entre los adenomas tubulares y vellosos en cuanto al riesgo de carcinoma invasor.

**FISIOPATOLOGÍA:** el precursor del carcinoma colorrectal es la displasia, por lo general en forma de un adenoma. La patogenia de los adenomas de colon y recto implica una alteración neoplásica de la homeostasia epitelial de las criptas, con *1)* disminución de la apoptosis, *2)* replicación celular persistente y *3)* fracaso de la maduración y diferenciación de las células epiteliales mientras migran hacia la superficie de las criptas. Normalmente, la síntesis de ADN cesa cuando todas las células alcanzan el tercio superior de las criptas, después de lo cual maduran, migran hacia la superficie y posteriormente presentan apoptosis y se descaman hacia la luz intestinal. Los adenomas representan una pérdida de continuidad focal de esa secuencia ordenada, porque las células epiteliales pueden proliferar en todo el grosor de la cripta: hay figuras mitóticas en toda la longitud de la cripta y en la superficie mucosa. Conforme la lesión evoluciona, la velocidad de proliferación rebasa a la de apoptosis y descamación, y las células se acumulan en la porción superior de las criptas y la superficie de la mucosa.

## La poliposis adenomatosa familiar es una característica dominante autosómica que invariablemente ocasiona cáncer

También denominada poliposis adenomatosa *coli,* la PAF es responsable de menos del 1% de cánceres colorrectales. Es causada por una mutación del gen *APC* en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21-22) (v. a continuación). La mayoría de casos es familiar, pero el 30-50% refleja nuevas mutaciones. En la PAF hay de cientos a miles de adenomas que recubren la mucosa colorrectal, algunas veces en toda su longitud, pero en particular en el rectosigmoides (fig. 19-87): estos son en su mayoría ade-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 815 11/10/16 14:28

booksmedicos.org

**FIGURA 19-87. Poliposis familiar.** El colon contiene miles de pólipos adenomatosos con sólo algunos que exceden 1 cm de diámetro.

nomas tubulares, pero también pueden estar presentes los adenomas tubulovellosos y vellosos. Los adenomas microscópicos, que implican algunas veces una sola cripta, son numerosos. Por lo general, algunos pólipos están presentes a los 10 años, pero la edad promedio de aparición de síntomas es 36 años, edad a la cual con frecuencia el cáncer ya está presente. El carcinoma de colon y recto es inevitable en pacientes con PAF, y la edad promedio de inicio es de 40 años. La colectomía total antes del inicio del cáncer es curativa, pero algunos pacientes también tienen adenomas tubulares en el intestino delgado y el estómago con el mismo potencial maligno que aquellos en el colon.

Las mutaciones en la PAF se hallan sólo en el 25% de los casos familiares. Algunos pacientes que no tienen la mutación APC tienen mutaciones en MYH (un síndrome de poliposis distinto, raro, autosómico recesivo, que clínicamente se superpone con la PAF). Los subtipos de PAF son:

- **PAF atenuado:** en este trastorno hay menos de 100 adenomas en el colon. El cáncer colorrectal se desarrolla de promedio 15 años después que la PAF clásica, y conlleva un riesgo del 70% de cáncer invasivo a los 80 años de edad.
- **Síndrome de Gardner:** esta variante muestra lesiones extracolónicas, incluyendo osteomas del cráneo, mandíbula y huesos largos, quistes epidermoides, tumores desmoides e hipertrofia congénita de epitelio del pigmento de la retina. Las mutaciones del gen *APC* no pronostican este fenotipo.
- **Síndrome de Turcot:** este raro trastorno combina la PAF con tumores malignos del sistema nervioso central. Muchos casos, especialmente aquellos con meduloblastoma, se deben a mutaciones de la línea germinal del gen *APC*.

## La mayor parte de los adenocarcinomas colorrectales surgen en los pólipos adenomatosos

En las sociedades occidentales, el cáncer colorrectal es la tercera causa más habitual de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer. Existe una gran diferencia geográfica en la incidencia de este cáncer, con tasas que difieren 10 veces en los países en desarrollo y los desarrollados. Esta diferencia se debe en gran parte a los factores ambientales, pues en los países que más recientemente han adoptado dietas y estilos de vida «occidentales» se ha detectado un gran incremento en las tasas de cáncer colorrectal. Por otro lado, las personas que migraron de regiones con baja incidencia a regiones con gran incidencia desarrollaron estos cánceres con tasas similares a las regiones de alta incidencia. Se utiliza el término colorrectal porque los cánceres del colon y recto comparten ciertas características biológicas, pero también existen diferencias entre el cáncer de colon y el rectal. Por ejemplo, las tasas de cáncer de colon son más o menos iguales entre hombres y mujeres, mientras que el cáncer rectal muestra un ligero predominio en los hombres. El tratamiento de ambos tumores también es diferente.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mayor parte de los cánceres colorrectales surgen en los pólipos adenomatosos; por lo tanto, los factores que conducen al desarrollo de este tipo de pólipos favorecen también el cáncer colorrectal. Hay varios factores de riesgo modificables y no modificables (v. más adelante). Si bien no se ha identificado una sola característica del estilo de vida occidental como factor causal, existen múltiples factores que contribuyen a su mayor incidencia, y la dieta parece tener el mayor impacto, ya sea mediante un efecto directo o por su efecto en la alteración de la flora intestinal.

### Factores de riesgo del cáncer colorrectal

***EDAD:*** el aumento de la edad es probablemente el factor de riesgo más importante para el cáncer colorrectal en la población general. El riesgo es bajo (pero no cero) antes de los 40 años de edad. Luego, aumenta de manera consistente hasta los 50 años, después de lo cual se duplica cada década.

***ANTECEDENTE DE CÁNCER COLORRECTAL:*** los pacientes con cáncer colorrectal tienen mayor riesgo de tener un tumor subsecuente. De hecho, del 5-10% de los pacientes tratados por cáncer colorrectal desarrollan un segundo tumor maligno. Por otra parte, del 2-5% de aquellos con un nuevo cáncer colorrectal tienen un cáncer colorrectal primario simultáneo (sincrónico).

***COLITIS ULCERATIVA Y ENFERMEDAD DE CROHN:*** estas enfermedades inflamatorias crónicas aumentan el riesgo de cáncer colorrectal en proporción a la duración y el grado de afección al intestino grueso.

***FACTORES GENÉTICOS:*** el riesgo de cáncer colorrectal es mayor en los familiares de pacientes con la enfermedad, lo que sugiere una contribución genética a la tumorogénesis. Las personas con dos o más familiares de primer o segundo grado con cáncer colorrectal constituyen el 20% de todos los pacientes con este tumor. Aproximadamente del 5-10% de los cánceres colorrectales se heredan en forma autosómica dominante, y el síndrome más habitual es el carcinoma colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC, síndrome de Lynch [v. más adelante]).

***DIETA:*** el consumo de productos de origen animal, incluyendo la grasa, el colesterol y las proteínas se corresponde con la incidencia del cáncer colorrectal. Por otra parte, ciertos grupos étnicos y religiosos en EE.UU., que tienen una dieta baja en productos de origen animal, tienen menos casos de cáncer colorrectal. Posiblemente, la ingesta de productos animales favorece la presencia de flora bacteriana que degrada las sales biliares en componentes N-nitrosos, que pueden contribuir a la tumorogénesis.

Las dietas bajas en frutas, vegetales y granos enteros (fibra) también han sido relacionadas con el cáncer colorrectal. Las razones para esto no son del todo claras, pero pueden estar relacionadas con un efecto sobre la flora intestinal y el tiempo de tránsito de heces.

***ACTIVIDAD FÍSICA Y OBESIDAD:*** se cree que estos factores combinados representan una tercera parte de los cánceres colorrectales. Aunque no se comprende totalmente, la actividad física disminuye la motilidad intestinal. La obesidad aumenta los estrógenos circulantes y disminuye la resistencia a la insulina, factores que se cree que influyen en el riesgo de cáncer.

***TABAQUISMO Y ALCOHOL:*** el hábito tabáquico y el consumo excesivo de alcohol son factores de riesgo independientes para el cáncer de colon. Si se presentan juntos, pueden actuar

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 816 11/10/16 14:28

booksmedicos.org



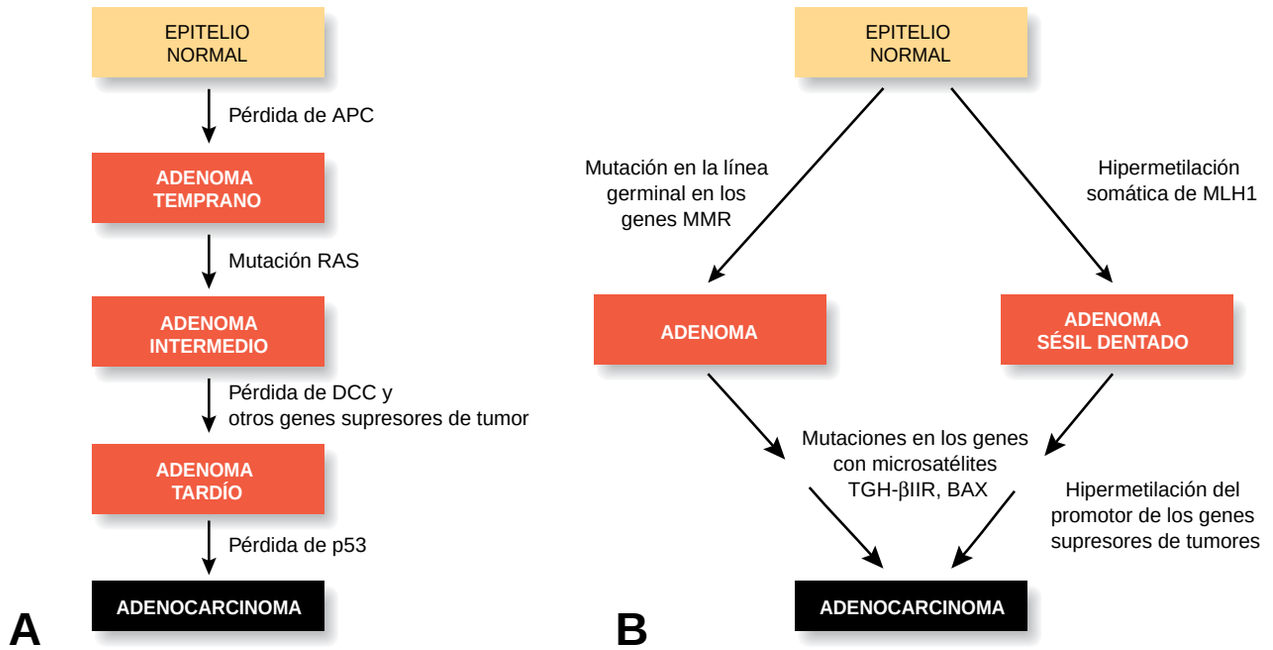



**FIGURA 19-88. Modelo de algunas de las alteraciones genéticas involucradas en la carcinogenia del colon. A.** Vía de la supresión tumoral. **B.** Defecto en la vía de reparación por mal emparejamiento de bases (MMR). APC, poliposis adenomatosa *coli*; BAX, proteína X asociada a BCL2; DCC, eliminado en el cáncer de colon; MLH1, MutL homolog 1; TGF-βIIR, receptor del factor de crecimiento transformante β2.

de forma sinérgica. Las mutaciones en el ADN inducidas por el hábito tabáquico son reparadas con menor eficiencia ante la presencia del alcohol. Las deficiencias nutricionales también pueden desempeñar un papel en los grandes consumidores de alcohol.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en el 85% de los casos de carcinoma colorrectal, se estima que al menos 8 a 10 eventos de mutaciones deben acumularse antes que se presente el cáncer invasivo con potencial metastásico. Este proceso inicia en la mucosa histológicamente normal, avanza a una etapa precursora adenomatosa y termina como un carcinoma invasivo (v. cap. 5).

Los eventos de mutación más importantes comprenden (fig. 19-88 A):

- **Gen *APC*:** como se ha mencionado anteriormente, las mutaciones en la línea germinal en el gen supresor de tumor *APC* (poliposis adenomatosa *coli*) causan poliposis adenomatosa familiar. El gen *APC* normal es un regulador negativo de la β-catenina: se une a la β-catenina y causa su fosforilación, seguido por la ubiquitinización y la degradación del proteasoma. El ***APC*** mutante permite que la β-catenina se acumule en el núcleo, donde es un activador de la transcripción de genes importantes para la proliferación (p. ej., ciclina D1 y MYC). APC tiene una mutación somática en el 70-80% de los cánceres colorrectales esporádicos. Algunos tumores con APC normal tienen mutaciones en el propio **gen de la β-catenina.** Una mutación específica en *APC* (isoleucina → lisina en el codón 1307) se presenta en el 6% de los judíos ashkenazíes y hace que las regiones circundantes del gen sean susceptibles a la inactivación del marco de lectura, lo que aumenta el riesgo de cáncer de colon. Las mutaciones en *APC* en la mucosa normal del colon preceden al desarrollo de adenomas esporádicos. Por lo tanto, *APC* es clave en el desarrollo temprano de la mayoría de las neoplasias colorrectales.
- ***KRAS:*** las mutaciones activadoras del protooncogén *KRAS* aparecen de forma temprana en los adenomas tubulares del colon.
- Gen ***DCC:*** un gen supresor de tumor putativo, el *DCC* («ausente en el cáncer de colon»), se localiza en el cromosoma 18 y a menudo está ausente en los cánceres colorrectales.
- ***TP53:*** las mutaciones en p53 facilitan la transición de un adenoma al tipo más habitual de adenocarcinoma y son los eventos finales en la carcinogenia del colon.

En el 15% de los cánceres colorrectales, el proceso de reparación del **ADN por mal emparejamiento de bases** (MMR; v. cap. 5) está dañado, causando la reparación deficiente de los errores espontáneos de la replicación, particularmente en las regiones con secuencias repetitivas simples (microsatélites). Las deficiencias de MMR pueden ocurrir a través de dos mecanismos. En la forma hereditaria (HNPCC; v. más adelante), una mutación en la línea germinal en uno de los genes MMR es seguida por una mutación somática en el otro alelo («segundo golpe»; v. cap. 5) más tarde en la vida. En los tumores esporádicos, la hipermetilación de un promotor MMR, por lo general en el gen *MLH1*, inactiva la transcripción de este gen (fig. 19-88 B).

**PATOLOGÍA:** a nivel macroscópico, los cánceres colorrectales se parecen a otros adenocarcinomas intestinales. Suelen ser pólipos ulcerados o infiltrativos, y pueden ser anulares o constrictivos (fig. 19-89). Los cánceres polipoides son mucho más comunes en el colon derecho, particularmente en el ciego, donde el lumen grande permite el crecimiento intraluminal sin obstáculos. Los tumores anulares constrictivos aparecen con mayor frecuencia en el colon distal. Los tumores a menudo se ulceran, sin importar su patrón de crecimiento.

***La gran mayoría de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas que se parecen a sus homólogos en otros sitios del tubo digestivo*** (fig. 19-89 B). En torno al 15% secreta abundante mucina, por lo que se les llama adenocarcinomas **mucinosos.** El grado de diferenciación influye sobre el pronóstico; los tumores más diferenciados suelen tener un panorama más favorable.

Los cánceres de colon se diseminan por extensión directa o invasión vascular. El primero es común en especímenes extirpados. El tejido conjuntivo seroso ofrece poca resistencia a la



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 817 11/10/16 14:28

booksmedicos.org



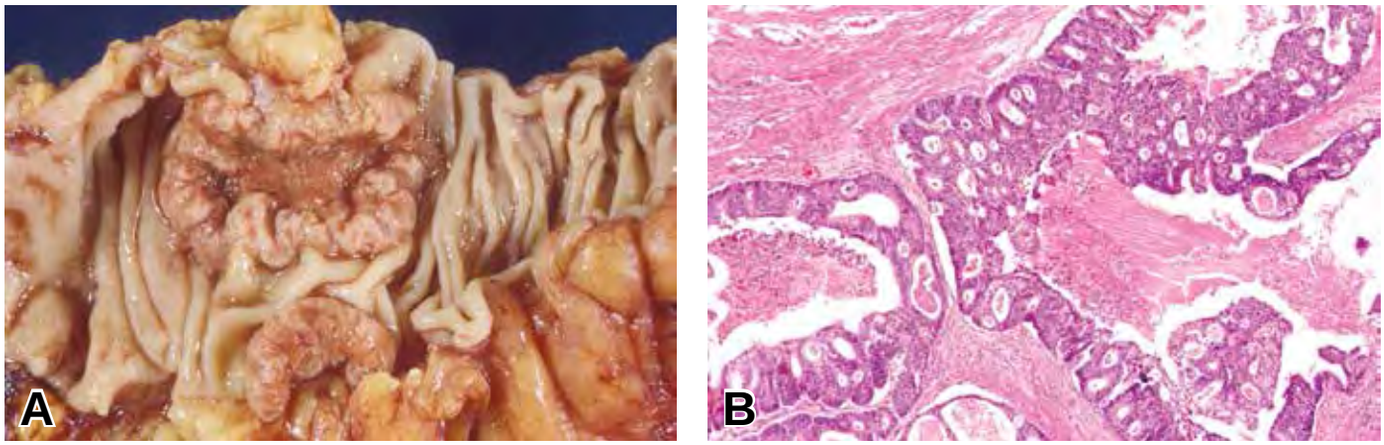



**FIGURA 19-89. Adenocarcinoma del colon. A.** Un colon resecado muestra una masa ulcerada con bordes laminados, firmes, ampliados. **B.** Al microscopio, este adenocarcinoma de colon consiste de glándulas moderadamente diferenciadas con un patrón cribiforme prominente y frecuentes necrosis centrales.

diseminación del tumor, y a menudo se observan células cancerosas en la grasa pericolorrectal lejos del sitio primario. Ocasionalmente está afectado el peritoneo, en cuyo caso puede haber múltiples depósitos en todo el abdomen.

***El cáncer colorrectal invade los conductos linfáticos e inicialmente afecta a los nódulos linfáticos justo por debajo del tumor.*** El hígado es el órgano más común donde hay metástasis, pero el tumor puede diseminarse ampliamente. El pronóstico del cáncer colorrectal está más estrechamente relacionado con la extensión del tumor a través de la pared del intestino grueso que con su tamaño o histopatología.

La estadificación de estos tumores utiliza el sistema TNM (tumor, nodos o nódulos linfáticos, metástasis; v. cap. 5). Los tumores T1 invaden la submucosa; los tumores T2 infiltran en, pero no a través de la capa muscular propia; los tumores T3 invaden el tejido blando pericolorrectal; y los tumores T4 penetran la serosa (T4a) o afectan órganos adyacentes (T4b). N se refiere a la presencia o ausencia de metástasis en los nódulos linfáticos y M a la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** inicialmente, el cáncer colorrectal es clínicamente silente. A medida que el tumor crece, el signo más habitual es la **sangre oculta en heces** cuando el tumor está en la parte proximal del colon. Si la lesión está en el colon o el recto distal, pueden presentarse sangre oculta o sangre roja brillante.

Las neoplasias del lado izquierdo del colon, donde la luz es estrecha y las heces son más sólidas, a menudo estenosan el lumen y producen **síntomas obstructivos**. Estos incluyen cambios en los hábitos intestinales y dolor abdominal. Las neoplasias colorrectales pueden **perforar** tempranamente y causar peritonitis. En cambio, las neoplasias del lado derecho pueden alcanzar un gran tamaño sin causar obstrucción, especialmente en el ciego donde la luz es grande y el contenido fecal es líquido. Como resultado, los tumores del lado derecho pueden causar hemorragia crónica asintomática. La **anemia por deficiencia de hierro** puede ser el primer signo de cáncer colorrectal. Un tumor que se disemina más allá del colon o el recto puede causar **fístulas** enterocutáneas y rectovaginales, masas tumorales en la pared abdominal, síntomas vesicales y dolor en el nervio ciático. La diseminación dentro del abdomen puede causar **obstrucción del intestino delgado** y **ascitis** maligna.

Una prueba positiva de sangre oculta en heces predice la presencia de una neoplasia o un adenoma en el 50 % de los casos. La colonoscopia con fibra óptica periódica y el cribado de sangre oculta en heces pueden detectar los tumores en etapas tempranas y han mejorado la supervivencia en el cáncer colorrectal.

La resección es el único tratamiento curativo para el cáncer colorrectal. Los pólipos pequeños pueden ser extirpados con facilidad por vía endoscópica; las lesiones grandes requieren la resección segmentaria. Los tumores situados cerca del borde anal a menudo requieren la resección abdominoperineal y la colostomía, aunque las nuevas técnicas quirúrgicas pueden preservar la función del esfínter. Habitualmente se aplican quimioterapia y radioterapia preoperatorias (neoadyuvantes) en todos los casos muy tempranos de cáncer colorrectal.

## Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (síndrome de Lynch)

***El HNPCC es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que representa del 3-5 % de los cánceres colorrectales.***

**PATOGENIA MOLECULAR:** el síndrome de Lynch es causado por mutaciones en la línea germinal en el gen *MMR* de ADN. Habitualmente están afectados los genes *hMSH2 (human MutS homolog 2)* en el cromosoma 2p y *hMLH1 (human MutL homolog 1)* en el cromosoma 3p. Las mutaciones menos habituales involucran a *hMSH6 (human MutS homolog 6)* o a *hPMS2 (human postmeiotic segregation 2)* en los cromosomas 2p y 7p, respectivamente. En la HNPCC, hay una mutación en la línea germinal en un alelo de un gen MMR. El hecho que un alelo esté mutado impide la reparación de una segunda mutación esporádica en el otro alelo del tipo natural (anteriormente mencionado): un «segundo golpe» somático (v. cap. 5). A partir de entonces, la reparación de los errores espontáneos en la replicación es ineficaz, causando inestabilidad genómica generalizada, particularmente en las secuencias repetitivas simples (microsatélites), que son especialmente propensas a los errores en la replicación. Por lo tanto, los genes que regulan el crecimiento y la diferenciación, y otros genes de reparación por mal emparejamiento de bases, están desactivados por mutaciones que no han sido reparadas.

La deficiencia en la reparación por mal emparejamiento de bases puede ser identificada mediante la secuenciación de los genes MMR, las pruebas de inestabilidad de microsatélites y la tinción inmunológica para evaluar los niveles de proteínas MMR en un tumor. Puede usarse una mutación específica para evaluar a otros miembros de la familia.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** es más frecuente que los tumores del síndrome de Lynch tengan una histología mucinosa, con células en anillo de sello y sólidos (medulares)

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 818 11/10/16 14:28

booksmedicos.org



**TABLA 19-4**
**SÍNDROME DE LYNCH/CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO SIN POLIPOSIS**

| |
|---|
| **Criterios de Ámsterdam** (debe cumplir con todos los criterios) |
| Por lo menos tres familiares deben tener cáncer colorrectal histológicamente verificado |
| Uno debe ser un familiar en primer grado de los otros dos |
| Por lo menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas |
| Por lo menos uno de los familiares con cáncer colorrectal debe haber recibido el diagnóstico antes de los 50 años |
| Se debe haber excluido la poliposis adenomatosa familiar |
| **Directrices de Bethesda revisadas** (sólo debe cumplirse con un criterio) |
| Diagnóstico de cáncer colorrectal antes de los 50 años |
| Personas con más de un CRC u otro tumor relacionado con el HNPCC |
| CRC con una morfología con gran inestabilidad de microsatélites, diagnosticado antes de los 60 años |
| CRC con un familiar de primer grado con CRC u otro tumor relacionado con el HNPCC. Una de las neoplasias debe ser diagnosticada antes de los 50 años o un adenoma antes de los 40 años |
| CRC con al menos dos familiares con CRC u otro tumor relacionado con HNPCC, sin importar la edad |

CRC, cáncer colorrectal; HNPCC, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.

que los tumores esporádicos, con muchos linfocitos intratumorales y reacciones linfocíticas similares al síndrome de Crohn. Los pacientes con HNPCC suelen *1)* tener cáncer a una edad temprana; *2)* tener pocos adenomas (de ahí «sin poliposis»); *3)* desarrollar tumores proximales a la flexura esplénica (70%); *4)* tener múltiples neoplasias sincrónicas o metacrónicas, y *5)* desarrollar neoplasias extracolónicas, especialmente en el endometrio, el ovario, el estómago, el intestino delgado, el tracto urinario, el páncreas, el tracto hepatobiliar, la piel y el SNC. Se dice que los pacientes con síndrome de Lynch con afección cutánea (adenomas sebáceos y carcinomas) tienen **síndrome de Muir-Torre** (v. cap. 28). Los criterios específicos para el diagnóstico de síndrome de Lynch se listan en la tabla 19-4.

## OTROS TUMORES DEL INTESTINO GRUESO

### Los tumores mesenquimatosos del colon abarcan toda la gama de tumores benignos y malignos de tejido blando

Los tumores mesenquimatosos derivados de tejidos en el colon incluyen lipoma, liposarcoma, neurofibroma, ganglioneuroma, tumores de la vaina nerviosa periférica, leiomioma, leiomiosarcoma, tumores vasculares y GIST (v. anteriormente). De estos, los más habituales son los lipomas submucosos y leiomiomas.

### Los tumores neuroendocrinos del colon se asemejan a los TNE del intestino delgado

Estos tumores también fueron llamados en su momento tumores carcinoides (v. anteriormente). La mitad de los TNE colorrectales ya han hecho metástasis en el momento en que se descubren.

### Los linfomas del intestino grueso suelen ser tumores de células B

Los linfomas primarios del colon y el recto son poco frecuentes. Pueden presentarse con *1)* afección mucosa segmentaria, *2)* lesiones polipoides difusas o *3)* una masa que se extiende más allá del colon y el recto. Los síntomas son similares a los de otras neoplasias intestinales, pero la forma polipoide difusa puede parecerse a los pólipos inflamatorios o adenomatosos. Muchos linfomas del colon son tumores de células B.

### La endometriosis que afecta al colon puede imitar al cáncer colorrectal

La endometriosis colorrectal en principalmente asintomática y se descubre de forma incidental durante la laparotomía que se practica por otras causas. Si hay síntomas (dolor abdominal, estreñimiento, obstrucción intestinal), pueden confundirse con los del cáncer colorrectal. Debido a la hemorragia repetitiva, las lesiones están rodeadas por fibrosis reactiva, que, cuando es grave, pueden causar una apariencia clásica en «corazón de manzana» en el colon y el recto, que macroscópicamente se parecen el carcinoma colorrectal primario (v. cap. 24).

# Ano

El conducto anal se extiende desde el nivel del suelo de la pelvis hasta el margen proximal del borde anal. Mide cerca de 4 cm de largo y se divide en 3 partes, en función de su epitelio de revestimiento: la zona colorrectal (revestida por mucosa glandular), la zona de transición (que varía, por la mucosa de transición) y la zona distal escamosa (revestida por mucosa escamosa). La línea dentada (pectínea) (formada por válvulas anales, aproximadamente a medio camino del canal anal) se identifica fácilmente y el borde superior del canal anal se localiza a 2 cm por encima de esta línea.

## LESIONES BENIGNAS DEL CONDUCTO ANAL

### Las hemorroides son canales venosos dilatados de los plexos hemorroidales

Son causadas por el desplazamiento descendente de los cojines anales. Las hemorroides internas surgen del plexo superior hemorroidal por encima de la línea dentada (pectínea). Están cubiertas por mucosa rectal o de transición. Las hemorroides externas se originan del plexo hemorroidal superior, por debajo de esta línea, y están cubiertas por mucosa escamosa. ***Las hemorroides afectan al menos al 5% de las personas que viven en países occidentales (probablemente sea una subestimación, ya que la mayoría de la gente trata este trastorno por sí misma).*** Son más habituales en personas caucásicas entre los 45 y 65 años. El embarazo es otro factor de riesgo, posiblemente relacionado con el aumento de la presión abdominal.

**PATOLOGÍA:** las hemorroides son espacios vasculares dilatados con músculo liso excesivo en sus paredes. La hemorragia y la trombosis son comunes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las hemorroides causan sangrado rectal indoloro asociado con las deposiciones. Aunque la pérdida crónica de sangre puede causar **anemia por deficiencia de hierro,** deben descartarse otras causas antes de atribuirla a la hemorragia por hemorroides. El **prolapso rectal** es habitual y puede causar irritación



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 819 11/10/16 14:28

booksmedicos.org



perineal o prurito anal. El prolapso de las hemorroides puede ser irreductible y causar hemorroides dolorosas y estranguladas. Las hemorroides externas **trombosadas** son sumamente dolorosas y requieren la evacuación de los coágulos dañinos. Las hemorroides se tratan con modificaciones dietéticas y en el estilo de vida, dirigidas a mejorar la calidad de las heces y reducir el esfuerzo en el inodoro. También hay disponibles intervenciones médicas y quirúrgicas.

### Los condilomas acuminados anales (verrugas anales) están relacionados con la infección por VPH

Estas lesiones habitualmente son benignas pero potencialmente pueden convertirse en cánceres escamosos.

**PATOLOGÍA:** los condilomas tienen un patrón de crecimiento en forma de coliflor con excrecencias papilares revestidas por epitelio escamoso que a menudo es hiperqueratósico. Las células escamosas muestran un cambio coilocítico característico, que tiene núcleos grandes de bordes irregulares, a menudo binucleadas, con citoplasma perinuclear claro. Estas pueden desarrollar displasia, que se clasifica en leve, moderada o grave, similar al esquema de clasificación del cuello uterino (v. cap. 24).

## TUMORES MALIGNOS DEL CONDUCTO ANAL

### Las neoplasias del conducto anal son principalmente carcinomas de células escamosas

Estas neoplasias son relativamente infrecuentes, aunque su frecuencia está aumentando. Son más comunes en mujeres que en hombres, y su incidencia es de 1,4 por cada 100 000. En el grupo de mayor riesgo, personas que practican el sexo anal, su incidencia se aproxima a 35 por cada 100 000.

**PATOLOGÍA:** las neoplasias anales tienen varios patrones histológicos (p. ej., escamoso o basaloide [cloacogénico]). Pero todos los tipos de tumores tienden a comportarse de manera similar, por lo que se clasifican como **carcinomas de células escamosas**. La **enfermedad de Bowen en el ano** es el carcinoma escamoso *in situ*. Los carcinomas anales se diseminan directamente hacia los tejidos circundantes, incluyendo los esfínteres interno y externo, los tejidos blandos perianales, la próstata y la vagina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el factor de riesgo principal para el carcinoma anal de células escamosas es la infección por VPH. Otros factores de riesgo son la infección por VIH, la inmunosupresión en el trasplante de órganos, la presencia de un trastorno inmunológico y el hábito tabáquico.

El síntoma habitual de las neoplasias anales es la hemorragia, pero también pueden presentarse dolor y/o masa palpable. A menudo, no se reconoce inicialmente que el tumor es maligno y puede ser descubierto sólo en el espécimen de la hemorroidectomía. El tratamiento combinado de quimioterapia y radiación es el tratamiento de elección, aunque en ocasiones se usa la resección abdominoperineal. La tasa de supervivencia a 5 años se aproxima al 75%, pero los pacientes con tumores más avanzados (mayor tamaño, metástasis a los nódulos linfáticos y/o distantes) tienen peor pronóstico.

### La enfermedad de Paget extramamaria puede afectar al ano

La enfermedad de Paget se describe clásicamente en la mama (v. cap. 25) pero también puede presentarse en otro sitio, incluyendo la región anogenital. Puede ser primaria cuando surge de la epidermis o secundaria si se asocia con un adenocarcinoma subyacente.

**PATOLOGÍA:** las áreas macroscópicamente afectadas pueden ser normales o eritematosas, escamosas o ulceradas. La epidermis a menudo muestra cambios reactivos, incluyendo la hiperplasia y la hiperqueratosis. El hallazgo distintivo son las células malignas con citoplasma pálido, granular o vacuolado, disperso por toda la epidermis (fig. 19-90).

***Las figuras 19-91 a 19-94 resumen las causas de hemorragia intestinal y obstrucción, además de los principales tumores benignos y malignos del aparato digestivo.***

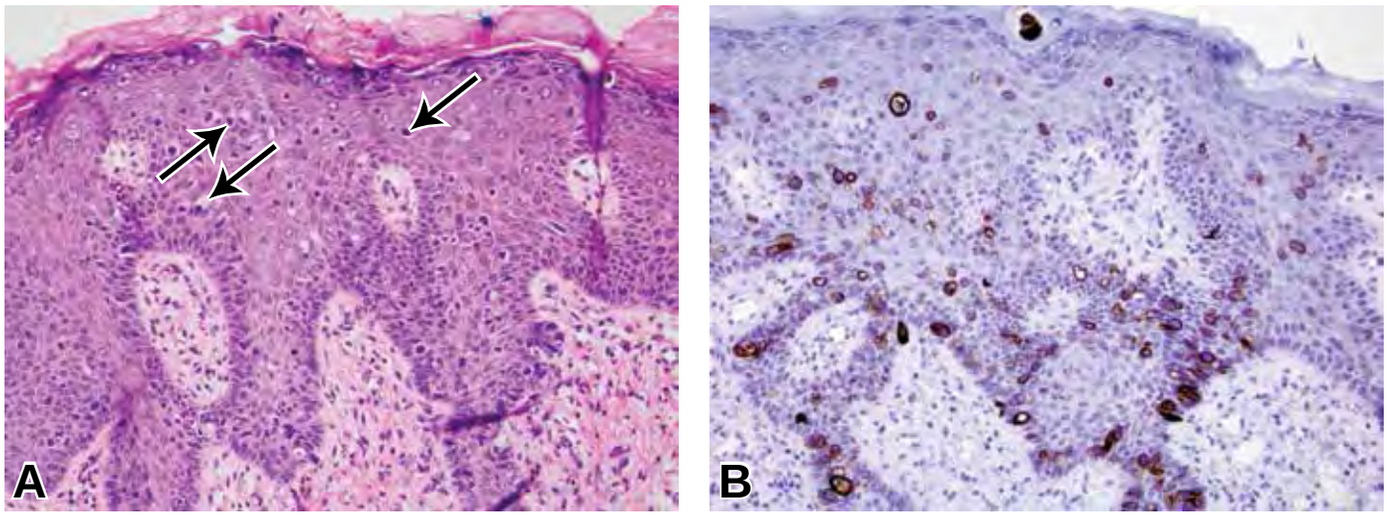



**FIGURA 19-90. Enfermedad de Paget en el conducto anal. A.** Imagen microscópica que muestra un epitelio escamoso y células malignas diseminadas con un citoplasma pálido o vacuolado a lo largo de la epidermis *(flechas)*. **B.** La tinción inmunohistoquímica para CK20 destaca las células malignas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 820 11/10/16 14:28

booksmedicos.org



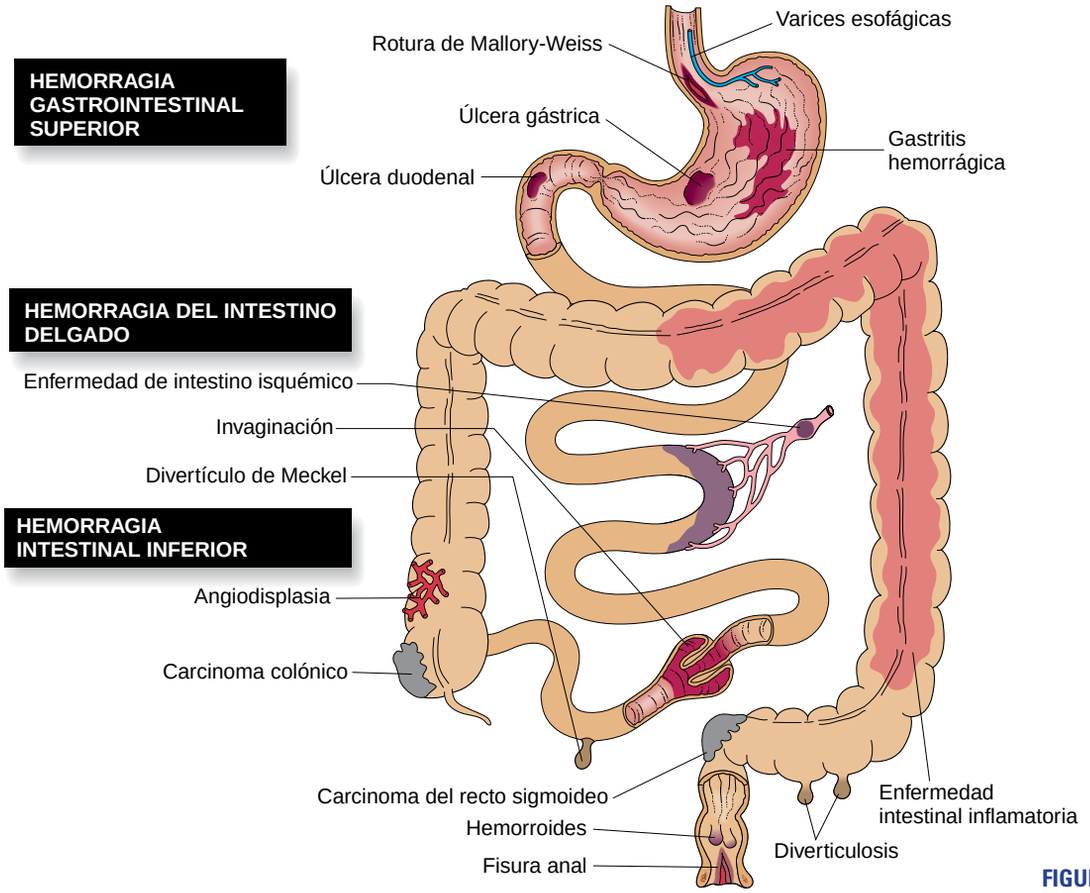



**FIGURA 19-91. Causas de hemorragia gastrointestinal.**

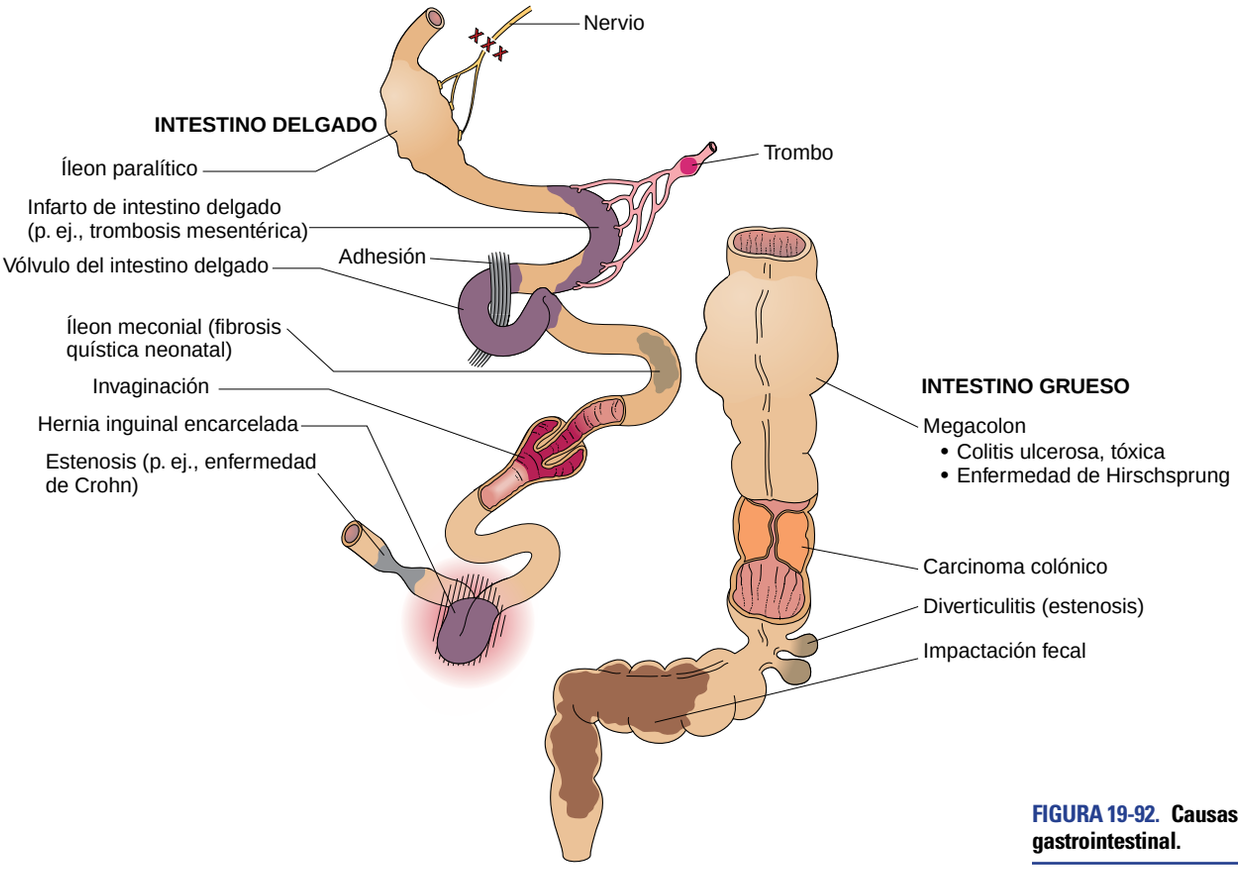



**FIGURA 19-92. Causas de obstrucción gastrointestinal.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 821 11/10/16 14:28

booksmedicos.org



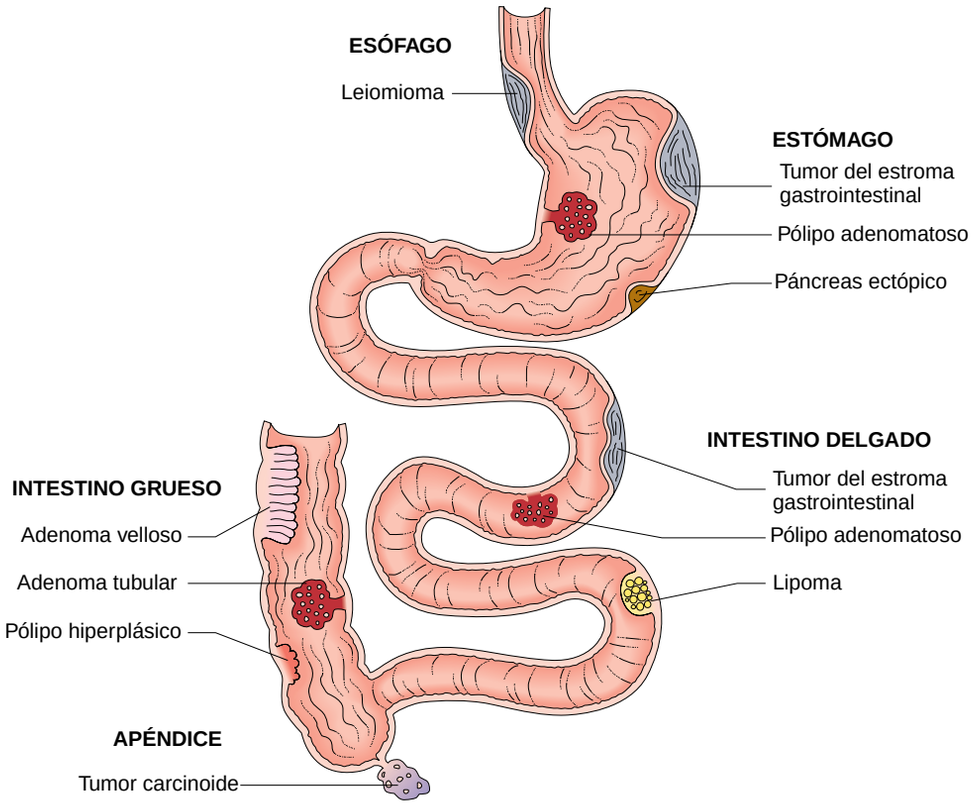



**FIGURA 19-93. Principales tumores benignos del tubo digestivo.**

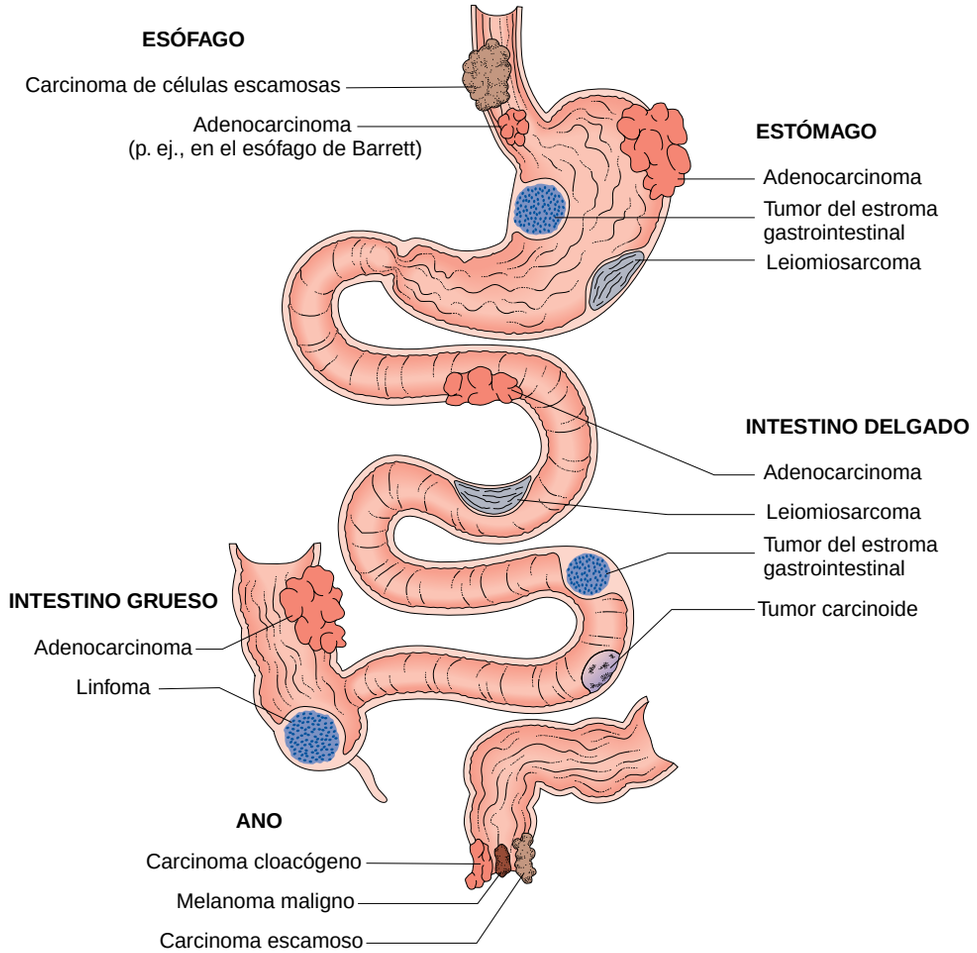



**FIGURA 19-94. Principales tumores malignos del tubo digestivo.**

booksmedicos.org

booksmedicos.org



# Peritoneo

El peritoneo es el recubrimiento mesotelial de la cavidad abdominal y sus vísceras. El peritoneo visceral reviste el aparato digestivo desde el estómago hasta el recto y rodea al hígado. El peritoneo parietal recubre la pared abdominal y el espacio retroperitoneal. El omento, que tiene una doble capa de peritoneo, encierra los vasos sanguíneos y una variable cantidad de grasa.

## PERITONITIS

### Por lo general, la peritonitis bacteriana es causada por organismos intestinales

#### FACTORES ETIOLÓGICOS

***PERFORACIÓN: la causa más habitual de peritonitis bacteriana es la perforación de una víscera*** (p. ej., un apéndice inflamado, una úlcera péptica o un divertículo colónico). La peritonitis resulta en abdomen agudo, con dolor abdominal importante y dolor a la palpación. Son usuales la náusea, el vómito y la fiebre elevada y, en casos graves, sobrevienen peritonitis generalizada, íleon paralítico y shock séptico (v. cap. 12). Con frecuencia la perforación se vuelve amurallada, en cuyo caso resulta un absceso peritoneal.

Las bacterias liberadas en la cavidad peritoneal desde el aparato digestivo varían de acuerdo con el sito de perforación y la duración de la peritonitis. En general se cultivan varias especies anaerobias y aerobias, incluyendo *E. coli, Bacteroides* sp., diferentes *Streptococcus* sp. y *Clostridium.* A pesar del tratamiento antibiótico, el drenaje quirúrgico y la desbridación, así como medidas de apoyo, la peritonitis generalizada todavía conlleva una mortalidad sustancial y es especialmente peligrosa en los adultos mayores.

***DIÁLISIS PERITONEAL:*** la diálisis peritoneal crónica es hoy en día una causa frecuente de peritonitis bacteriana, debido a la contaminación de instrumentos o al dializado. El curso clínico es, por lo general, más leve que el notado con una víscera perforada, y *Staphylococcus* y *Streptococcus* spp. son con mayor frecuencia los responsables. La diálisis crónica puede causar peritonitis aséptica, y cabe suponer que es causada por algún químico en el dializado al cual es sensible el peritoneo.

***PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA:*** a veces, la infección peritoneal carece de una causa clara. ***El marco más habitual para la peritonitis bacteriana espontánea en adultos es la cirrosis complicada por hipertensión portal y ascitis*** (v. cap. 20). La patogenia parece implicar el movimiento de organismos entéricos, en especial bacilos gramnegativos, desde el intestino hasta los nódulos linfáticos mesentéricos. Resulta entonces la diseminación del líquido ascítico, con actividad fagocítica deprimida y baja actividad antibacteriana en el líquido ascítico.

En la infancia, la peritonitis bacteriana espontánea puede complicar el **síndrome nefrótico** (v. cap. 22). La mayor parte de casos de peritonitis espontánea en niños es debida a organismos gramnegativos, usualmente de infecciones del sistema urinario. La enfermedad causa síntomas de abdomen agudo y, por lo general, requiere intervención quirúrgica, a menos que se confirme el síndrome nefrótico. Aun con tratamiento antibiótico, la mortalidad es del 5-10%.

***PERITONITIS TUBERCULOSA:*** esta infección es rara en los países industrializados, pero es una complicación frecuente en países en desarrollo. Muchos pacientes con peritonitis tuberculosa no tienen enfermedad pulmonar o miliar aparente, una observación que sugiere la activación de las fosas tuberculosas latentes en el peritoneo derivadas de una diseminación hematógena previa.

**PATOLOGÍA:** de manera exagerada, la peritonitis bacteriana parece una infección purulenta en cualquier lado. Un exudado fibrinopurulento cubre la superficie de los intestinos. Cuando se organiza, se forman adherencias fibrinosas y fibrosas entre las asas del intestino, que se unen una a la otra. Tales adherencias pueden a la larga lisar, o pueden causar **vólvulos** y **obstrucción intestinal.** La salpingitis bacteriana, por lo general gonocócica, puede ocasionar peritonitis pélvica y adherencias, lo que define a la enfermedad **pélvica inflamatoria** (v. cap. 24).

### La peritonitis química suele ser de origen endógeno

- La **peritonitis biliar** se produce cuando la bilis entra en el peritoneo, por lo general por la perforación de vesícula biliar, pero algunas veces a través de la aguja de biopsia de hígado. Esta lesión aguda puede ocasionar un shock.
- El **ácido clorhídrico** o la **hemorragia** de una úlcera péptica de estómago o duodeno perforada pueden producir una reacción inflamatoria en el peritoneo.
- En la **pancreatitis aguda** activada las enzimas lipolíticas y proteolíticas son liberadas y ocasionan peritonitis grave con necrosis de grasa. El shock es habitual y puede ser mortal a menos que se trate adecuadamente.
- Los **materiales extraños** introducidos por cirugía (p. ej., talco) o por traumatismo son causas inusuales de peritonitis química.
- Una **fuga de orina** puede producir ascitis.

## NEOPLASIAS PERITONEALES

### Los quistes del omento y mesentéricos por lo general son de origen linfático

También se pueden derivar de otros tejidos embrionarios. Por lo general se descubre una masa dolorosa que crece lentamente en un niño mayor de 10 años. El quiste puede llamar la atención de los médicos debido a la rotura, hemorragia, torsión u obstrucción intestinal. La extirpación quirúrgica es curativa.

### Los mesoteliomas peritoneales malignos son tumores raros y agresivos

El 25% de todos los mesoteliomas se origina en el peritoneo. ***Como los mesoteliomas pleurales, casi todos estos tumores malignos se asocian con la exposición a los asbestos.*** Las características patológicas de los mesoteliomas peritoneales son idénticas a las de sus contrapartes pleurales (v. cap. 18).

### El carcinoma peritoneal primario se asemeja al carcinoma ovárico

El carcinoma peritoneal primario se presenta como masas tumorales que abarcan el omento y el peritoneo. Es morfológicamente idéntico al carcinoma seroso ovárico, excepto en que los ovarios son normales (v. cap. 24).

### El carcinoma metastásico es la neoplasia maligna más habitual del peritoneo

Los carcinomas ováricos, gástricos y pancreáticos tienen, particularmente, la posibilidad de diseminarse al peritoneo, pero cualquier carcinoma intraabdominal se puede diseminar al peritoneo.



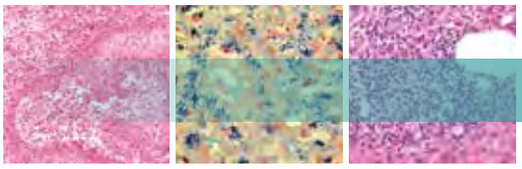
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH019.indd 823 11/10/16 14:28

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org



20

# El hígado y el sistema de vías biliares

Arief A. Suriawinata ■ Swan N. Thung


**EL HÍGADO**

**Anatomía**
El lobulillo hepático
Ácinos hepáticos
Los hepatocitos
Sinusoides hepáticos

**Funciones del hígado**
Hepatocitos
Regeneración hepática

**Metabolismo de la bilirrubina y mecanismos de producción de ictericia**
Catabolismo del hemo
Sobreproducción de bilirrubina
Disminución de la incorporación hepática de bilirrubina
Disminución de la conjugación de bilirrubina
Disminución del transporte de la bilirrubina conjugada
Sepsis
Ictericia neonatal (fisiológica)
Colestasis

**Cirrosis**

**Insuficiencia hepática**
Ictericia
Encefalopatía hepática
Anomalías de la coagulación
Hipoalbuminemia
Desequilibrios de la hormona esteroidea

**Hipertensión portal**
Hipertensión portal intrahepática
Hipertensión portal presinusoidal
Hipertensión portal postsinusoidal
Complicaciones de la hipertensión portal

**Hepatitis virales**
Hepatitis A
Hepatitis B
Hepatitis D
Hepatitis C
Hepatitis E
Otras hepatitis virales

**Patología de las hepatitis virales**
Hepatitis aguda
Necrosis hepática confluente
Hepatitis crónica

**Hepatitis autoinmunitaria**

**Hepatopatía alcohólica**
Metabolismo del etanol
Enfermedades hepáticas y consumo de alcohol

**Esteatosis hepática no alcohólica**

**Cirrosis biliar primaria**

**Colangitis esclerosante primaria**

**Síndromes por sobrecarga de hierro**
Regulación de las reservas corporales de hierro
Hemocromatosis hereditaria
Sobrecarga secundaria de hierro

**Trastornos hereditarios relacionados con cirrosis**
Enfermedad de Wilson
Fibrosis quística
Deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina
Enfermedades congénitas del metabolismo de los carbohidratos

**Cirrosis infantil india**

**Daño hepático por medicamentos**
Patrones histológicos de la hepatopatía inducida por medicamentos

**Porfirias**

**Enfermedades vasculares**
Insuficiencia cardíaca congestiva
Shock
Infarto hepático

**Infecciones bacterianas**

**Infestaciones parasitarias**
Parasitosis por protozoos
Enfermedades por helmintos
Leptospirosis (enfermedad de Weil)
Sífilis

**Síndromes colestásicos de la infancia**
Hepatitis neonatal
Atresia biliar

**Tumores benignos y lesiones con aspecto de tumor**
Adenomas hepatocelulares
Hiperplasia nodular localizada
Hiperplasia nodular regenerativa
Hemangiomas
Enfermedad quística del hígado
Angiomiolipoma
Hemangioendotelioma infantil
Hamartoma mesenquimatoso

**Tumores malignos del hígado**
Carcinoma hepatocelular
Colangiocarcinoma
Hepatoblastoma
Hemangioendotelioma epitelioide
Hemangiosarcoma
Cáncer metastásico

**Trasplante hepático**

**LA VESÍCULA Y LOS CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS**

**Anatomía**

**Anomalías congénitas**

**Colelitiasis**
Cálculos de colesterol
Cálculos de pigmento

**Colecistitis aguda**

**Colecistitis crónica**

**Colesterolosis**

**Tumores**
Tumores benignos
Adenocarcinoma
Carcinomas del conducto biliar y la ampolla de Vater




booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 825 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



# El hígado

## ANATOMÍA

El hígado se desarrolla en el intestino anterior embrionario como un brote endodérmico que se diferencia hacia el divertículo hepático. Hay cadenas de células endodérmicas que se mezclan con las células mesenquimatosas en proliferación para dar lugar a todas las estructuras que constituyen el hígado, la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos del adulto.

El hígado pesa alrededor de 1 500 g de media en el hombre adulto y se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen. Justo por debajo del diafragma, se encuentra dividido en dos lóbulos, uno mayor, el **lóbulo derecho,** y otro más pequeño, el **lóbulo izquierdo,** que se unen en el lecho de la vesícula biliar. En su parte inferior, el lóbulo derecho tiene unos segmentos menores, los **lóbulos caudado** y **cuadrado.** La **vesícula biliar** se encuentra por debajo, en la fosa del lóbulo hepático derecho y en condiciones normales se extiende ligeramente por debajo del borde inferior del hígado.

El hígado tiene una doble irrigación sanguínea a través de *1)* la **arteria hepática,** una rama del tronco celíaco, y *2)* la **vena porta,** formada por la convergencia de las venas esplénica y mesentérica superior. Las **venas hepáticas** drenan hacia la vena cava inferior, que se encuentra rodeada en parte por la cara posterior del hígado. Los vasos linfáticos del hígado drenan principalmente hacia la porta hepática y los nódulos linfáticos celíacos.

El **conducto hepático** común está formado por la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo y el conducto quístico proveniente de la vesícula biliar para formar el **conducto biliar común.** El conducto biliar común se une al conducto pancreático justo antes de llegar al duodeno. Finalmente alcanza la ampolla de Vater, cuya luz está regulada por el esfínter de Oddi.

### El lobulillo hepático es la unidad básica del hígado

Los lobulillos hepáticos son estructuras poliédricas (figs. 20-1 y 20-2), distribuidas de manera característica como hexágonos. Las

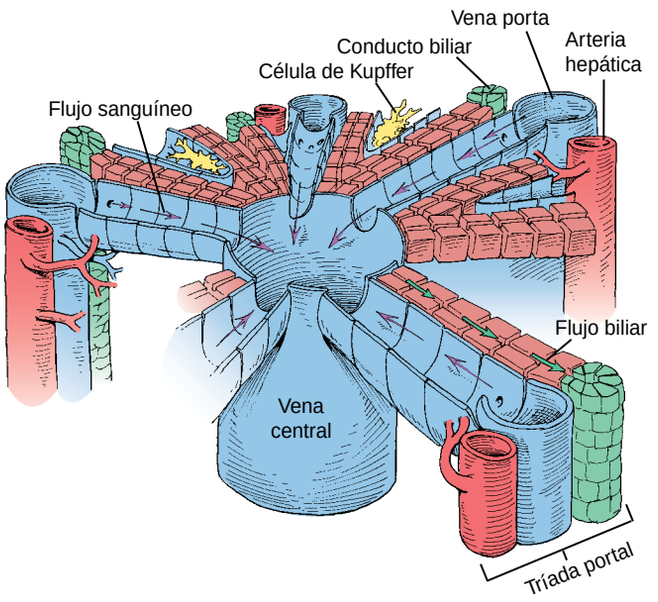



**FIGURA 20-1. Microanatomía del hígado.** El modelo del lobulillo clásico está constituido por tríadas portales, senos hepáticos; una vénula hepática terminal (vena central) y se relaciona con placas de hepatocitos. Las *flechas rojas* indican la dirección del flujo sanguíneo sinusoidal. Las *flechas verdes* muestran la dirección del flujo biliar.

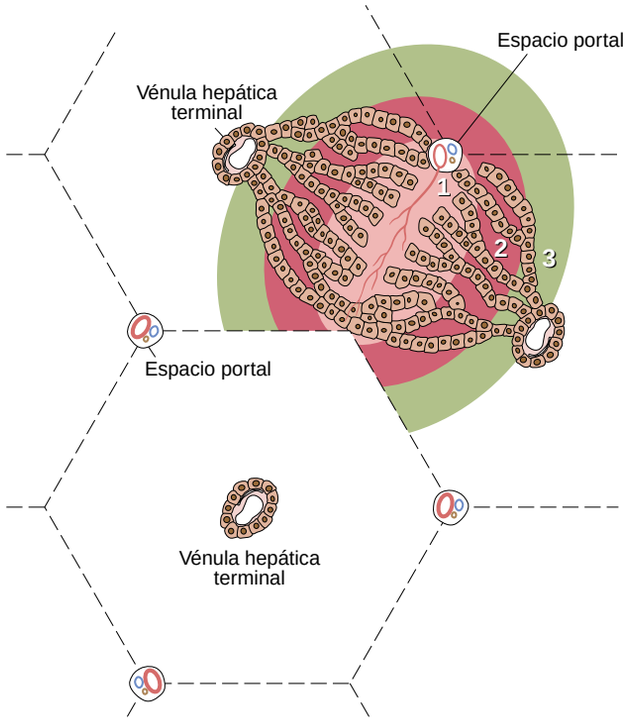



**FIGURA 20-2. Modelos conceptuales morfológico y funcional del lobulillo hepático.** En el modelo del lobulillo hepático clásico *morfológico,* la periferia del lobulillo hexagonal se encuentra anclada a los espacios portales y la vénula hepática terminal en el centro. El modelo del lobulillo hepático *funcional* se fundamenta en el ácino derivado de los gradientes de oxígeno y nutrientes en la sangre sinusoidal. En este esquema del espacio portal, la cantidad de oxígeno y nutrientes es elevada en el centro (zona 1). La región más distante del espacio portal (zona 3) tiene poco oxígeno y nutrientes y rodea a la vénula hepática terminal.

**tríadas portales** (o espacios portales) son periféricos, están localizados en los ángulos del polígono y contienen las ramas intrahepáticas de: *1)* **conductos biliares;** *2)* **arteria hepática,** y *3)* **vena porta.** Los espacios portales colagenosos están rodeados por una capa adyacente de hepatocitos que los rodea, la **membrana limitante.** La **vena central** (también conocida como **vénula hepática terminal**) se localiza en el centro del lobulillo. Distribuidas radialmente con respecto a este se encuentran varias **placas de hepatocitos con el grosor de una sola célula,** que se extienden hasta el borde del lobulillo, donde mantienen continuidad con las placas de otros lobulillos. Entre estas capas de hepatocito se encuentran los **sinusoides hepáticos,** que se encuentran recubiertos por células endoteliales, células de Kupffer y células estrelladas.

La arteria hepática y la vena porta entran al hígado a través de la porta hepática y eventualmente pueden dividirse en pequeñas ramas interlobulillares para llegar a las tríadas portales. Desde las tríadas portales, los vasos interlobulillares distribuyen las sangre hacia los sinusoides hepáticos, donde hay un flujo centrípeto hacia las venas centrales. Las venas centrales confluyen para formar las venas sublobulillares, las cuales pueden drenar hacia las venas hepáticas.

La bilis es secretada por los hepatocitos que drenan hacia los **conductillos biliares,** formados por las caras laterales de los hepatocitos contiguos. La bilis fluye en dirección opuesta a la sangre. La contracción de los conductillos biliares depende del citoesqueleto pericanalicular de los hepatocitos e impulsa la bilis hacia el espacio portal. A partir de los conductillos, la bilis fluye hacia los **conductos biliares (canales de Hering** o **colangíolos)** situados en el borde del espacio portal para entrar posteriormente en la rama de los **conductos biliares intrahepáticos.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 826 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



Dentro de cada lóbulo hepático se desarrollan progresivamente conductos biliares más pequeños que darán lugar a los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

## Los ácinos hepáticos son la expresión funcional de los lobulillos

La estructura lobulillar descrita antes se encuentra distribuida alrededor de la vena central y confiere al hígado su aspecto histológico. ***Sin embargo, desde el punto de vista funcional, un lobulillo puede concebirse como un espacio portal*** en el centro (fig. 20-2). Este concepto es resultado de considerar los gradientes funcionales que tienen lugar dentro de los lobulillos. Es decir, que el oxígeno, los nutrientes y las hormonas que llegan a través de la sangre están más concentrados en los espacios portales, disminuyen progresivamente conforme los hepatocitos los utilizan a partir de la circulación sanguínea hasta llegar a los sinusoides a través de la vena central. Este modelo permite considerar zonas funcionales concéntricas. La **zona 1** es la más oxigenada y rodea los espacios portales. La **zona 3,** que rodea las venas centrales, es la que posee menos oxígeno. La zona intermedia o mediolobulillar es la **zona 2.** El daño isquémico suele afectar a la zona 3 antes que a las demás. Las diferencias entre los hepatocitos no se limitan al flujo sanguíneo. Los ácinos son también heterogéneos con respecto a su metabolismo, independientemente del grado de oxigenación. En particular, el daño tóxico es con frecuencia más evidente en la zona 3, debido a que es rica en enzimas hepáticas relacionadas con la desintoxicación y biotransformación de sustancias. Por conveniencia, los cambios patológicos en el hígado suelen denominarse con relación al referente histológico del lobulillo clásico. Por ejemplo, la necrosis centrolobulillar alude a una lesión que tiene lugar alrededor de las venas centrales, en tanto que la fibrosis periportal se presenta en la periferia del lobulillo clásico.

## Los hepatocitos llevan a cabo las principales funciones del hígado

Los hepatocitos constituyen el 60% de células del hígado y alrededor del 90% del volumen del órgano. Tienen un diámetro aproximado de 30 µm y poseen tres superficies especializadas: **sinusoidal, lateral** y **canalicular.** Cada célula tiene dos caras sinusoidales, con numerosas microvellosidades delgadas. La cara sinusoidal está separada de las células endoteliales que recubren los sinusoides por el **espacio de Disse** (fig. 20-3). La superficie canalicular de los hepatocitos adyacentes forma los **conductillos biliares,** estructuras de acumulación que constituyen un espacio intercelular sin una pared separadora. A lo largo de esta cara, las microvellosidades se proyectan hacia la luz. La presencia de complejos de unión estrechos entre los hepatocitos adyacentes evita la fuga de bilis a partir de los conductillos. Las caras lateral e intercelular de los hepatocitos adyacentes están en contacto directo y contienen brechas de unión.

Los núcleos de los hepatocitos en ocasiones son múltiples y se localizan en el centro con una distribución esférica, con uno o más nucléolos. La mayoría son diploides, pero son comunes

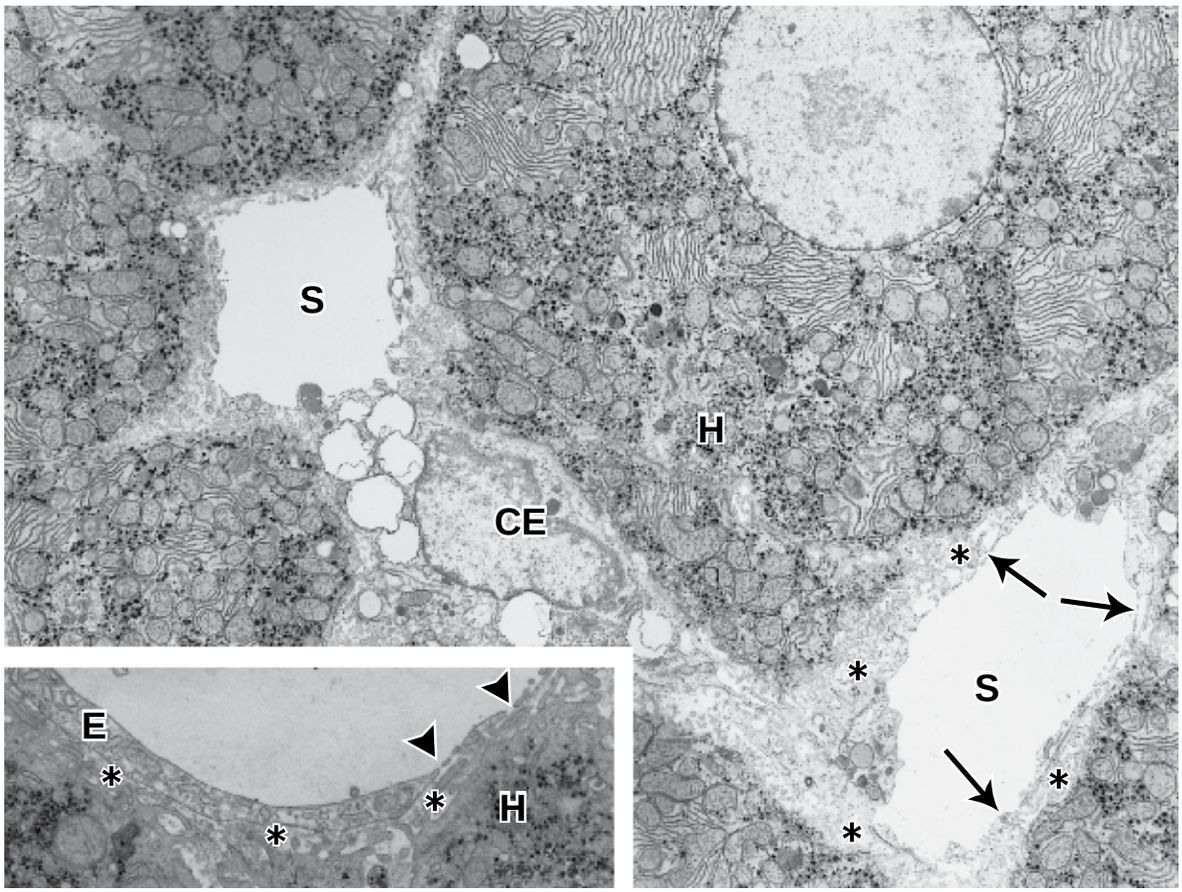



**FIGURA 20-3. Sinusoides hepáticos y espacio de Disse.** Imagen de microscopía electrónica en la que se observa la relación entre los hepatocitos, sinusoides, espacio de Disse y células estrelladas hepáticas (célula de Ito, célula de almacenamiento de grasa). La *flecha* indica la célula endotelial, en tanto que el asterisco señala el espacio de Disse. CE, célula estrellada; H, hepatocito; S, sinusoide. *Recuadro:* relación entre los hepatocitos y células endoteliales (E). Las *puntas de flecha* indican las fenestraciones de las células endoteliales; los *asteriscos* se encuentran en el espacio de Disse.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 827 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



los núcleos tetraploides y octaploides. El citoplasma es rico en orgánulos, con retículo endoplasmático liso y rugoso abundante, complejos de Golgi, mitocondrias, lisosomas y peroxisomas. Además, en el período posprandial, pueden observarse abundante glucógeno y en algunas ocasiones pequeñas gotas de grasa.

### La sangre atraviesa el hígado a través de los sinusoides hepáticos

Los sinusoides contienen tres tipos de células: endoteliales, de Kupffer y estrelladas.

***CÉLULAS ENDOTELIALES:*** presentan numerosos orificios que las atraviesan denominados **fenestraciones** (fig. 20-3), y recubren los sinusoides. A diferencia de otros tejidos, las células endoteliales adyacentes no forman uniones, por lo que hay muchas brechas entre ellas. El resultado es una estructura con aspecto de colador que permite la libre comunicación entre la luz sinusoidal y el espacio de Disse. La ausencia de membrana basal entre las células endoteliales y las hepáticas facilita el acceso del plasma sinusoidal hacia los hepatocitos.

***CÉLULAS DE KUPFFER:*** son macrófagos, localizados en los espacios entre células endoteliales adyacentes o en sus superficies (fig. 20-1). Dado su origen, las células de Kupffer que proliferan en el hígado trasplantado provienen del receptor más que del donante. Al igual que otros macrófagos, sirven de protección contra infecciones y toxinas presentes en la circulación (p. ej., endotoxina), pero con mayor eficiencia. Las células de Kupffer activadas también liberan citocinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL), interferones y factores de crecimiento de transformación (TGF) α y β.

***CÉLULAS ESTRELLADAS:*** también conocidas como células de Ito, se observan ocasionalmente debajo de las células endoteliales en el espacio de Disse y están especializadas en realizar funciones de almacenamiento. Contienen grasa, vitamina A y otras vitaminas liposolubles. Estas células también secretan componentes de la matriz extracelular, incluyendo diversos tipos de colágeno, laminina y proteoglucanos. En algunas enfermedades, estas sustancias se producen en exceso, lo que ocasiona la fibrosis hepática característica de la cirrosis.

El componente de la matriz extracelular más abundante en el espacio de Disse es la fibronectina. En algunos casos la presencia de haces de fibras de colágeno tipo I sirve de estructura de sostén para los lobulillos hepáticos.

## FUNCIONES DEL HÍGADO

### Los hepatocitos llevan a cabo un sinfín de funciones

Las funciones del hepatocito se pueden clasificar como metabólicas, sintéticas, de almacenamiento, catabólicas y excretorias.

***FUNCIONES METABÓLICAS:*** el hígado es el órgano central encargado de la **homeostasis de la glucosa** y responde con rapidez a las variaciones en la concentración de glucosa en sangre. Durante la fase posprandial, la glucosa sobrante que se encuentra en la sangre es desviada hacia el hígado para ser almacenada en forma de glucógeno; durante el ayuno, la glucemia se estabiliza por acción de la **glucogenólisis** y **gluconeogénesis hepáticas.** Para la gluconeogénesis, el hígado utiliza aminoácidos, lactato y glicerol. La porción nitrogenada de los aminoácidos se transforma en urea. Los ácidos grasos libres se incorporan al hígado, donde son oxidados para producir energía. Otra alternativa es su transformación a triglicéridos, que son secretados como **lipoproteínas** para ser utilizadas en otros lugares del organismo.

***FUNCIONES SINTÉTICAS:*** la mayoría de las proteínas en el suero se sintetizan en el hígado. La **albúmina** es la principal fuente de presión oncótica del plasma, y su disminución en la insuficiencia hepática crónica produce edema y ascitis. La coagulación de la sangre requiere de la producción de los **factores de coagulación,** la mayoría de los cuales, incluyendo la protrombina y fibrinógeno, son producidos por los hepatocitos. La insuficiencia hepática se caracteriza por hemorragias graves que pueden poner en riesgo la vida. Las células endoteliales del hígado producen **factor VIII** y la hemofilia mejora con el trasplante de hígado. La proteína del **complemento** y otros «reactantes de fase aguda» (p. ej., ferritina, proteína C reactiva, amiloide sérico A) también son secretados por el hígado, así como numerosas **proteínas de unión** específicas (p. ej., las del hierro, cobre y la vitamina A).

***FUNCIONES DE ALMACENAMIENTO:*** el hígado es un lugar de almacenamiento importante para el glucógeno, los triglicéridos, el hierro, el cobre y las vitaminas liposolubles. La acumulación excesiva de estas sustancias en el hígado provoca enfermedades graves; es el caso de una cantidad de glucógeno anómala en la glucogenosis tipo IV y del hierro en exceso en la hemocromatosis y el cobre en la enfermedad de Wilson (EW).

***FUNCIONES CATABÓLICAS:*** las sustancias endógenas, incluyendo hormonas y proteínas del suero, son catabolizadas por el hígado para equilibrar su producción con su eliminación. Como resultado, en la insuficiencia hepática crónica, la interrupción del catabolismo de los estrógenos da lugar a la feminización en los pacientes de sexo masculino. El hígado es también el principal lugar de **desintoxicación de sustancias extrañas** (xenobióticos), como medicamentos, químicos industriales, contaminantes del medio ambiente y quizá algunos productos del metabolismo de las bacterias provenientes del intestino.

El amonio, un producto del metabolismo de los aminoácidos, es eliminado principalmente por el hígado. El amonio en suero aumenta en la insuficiencia hepática y se utiliza como un marcador de la enfermedad.

***FUNCIONES EXCRETORAS:*** el principal producto de excreción del hígado es la **bilis,** una mezcla acuosa de bilirrubina conjugada, ácidos biliares, fosfolípidos, colesterol y electrólitos. La bilis contiene también derivados del catabolismo del hemo y es vital para la absorción de grasas a través del intestino delgado. La formación normal de la bilis es fundamental para la eliminación de toxinas, carcinógenos y medicamentos y sus metabolitos.

### La regeneración hepática es una característica única del hígado

El tamaño del hígado se mantiene en condiciones normales dentro de unos límites muy estrechos, en relación con tamaño del cuerpo. Cuando el tejido hepático está dañado (p. ej., después de la acción de factores mecánicos, tóxicos o virales que ocasionan una importante pérdida de tejido funcional), puede recuperarse mediante la regeneración del tejido sin daño a través de un proceso denominado **regeneración hepática.** Los hepatocitos, que en condiciones normales están completamente diferenciados, en estado inactivo ($G_0$), entran de nuevo en el ciclo celular durante una o más vueltas sincronizadas de replicación hasta recuperar el tamaño original del órgano. Una característica única de este proceso es que tiene lugar mientras se mantienen las diferentes funciones del hígado. Poco se sabe acerca de los factores que determinan esta parte del proceso o cómo el hígado establece la recuperación de su tamaño y estructura normales. ***Las enfermedades que interfieren con la regeneración pueden ocasionar disfunción hepática permanente y pueden provocar insuficiencia hepática.***

En la regeneración hepática se pueden distinguir varias fases:

- **Activación o reconocimiento:** el tejido hepático debe reconocer la presencia de una lesión y las células parenquimatosas funcionales restantes llevan a cabo una transición del estado inactivo $G_0$ hacia la fase $G_1$ del ciclo celular. Este proceso, denominado *cebado*, permite la expresión de muchos genes, especialmente factores de transcripción. Estos son necesarios

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 828 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



para dirigir el ciclo celular (v. cap. 5). El cebado requiere la liberación de TNF-α, IL-6 y otras citocinas.

- **Evolución hacia la mitosis:** la segunda fase consiste en la progresión en la fase $G_1$ del ciclo celular y la transición hacia la fase S, en la que tiene lugar la síntesis de ADN. A esta secuencia le siguen las fases $G_2$ y M, en las que tiene lugar la división celular. Diversos factores de crecimiento favorecen esta parte del proceso, entre otros el factor de crecimiento de hepatocitos, también conocido como factor de diseminación (HGF/SF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el TGF-α y otros. Diversos factores de crecimiento (p. ej., HGF, IL-6) favorecen la protección hepática y la supervivencia en varios modelos de lesión del hígado. Después de uno o dos ciclos de división celular (según se requiera), las células vuelven a un estado de inactividad y recuperan su funcionamiento normal.
- **Células no parenquimatosas y progenitoras:** en la fase final, las células no parenquimatosas (células endoteliales sinusoidales, células de Kupffer, células estrelladas y células epiteliales biliares) se replican y remodelan el tejido hasta recuperar la estructura original de las placas de células hepáticas.

Las células precursoras hepáticas («células ovales») presentes dentro de las ramas terminales de los conductos biliares y los canales de Hering contribuyen a la proliferación de los conductos después de la necrosis hepática. Sin embargo, el papel de estas células en la regeneración hepática aún no está claro, así como la participación de blastocitos derivados de la médula ósea (v. cap. 3).

## METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE ICTERICIA

### La bilirrubina es el producto final del catabolismo del hemo

***Cerca del 80% de la bilirrubina se produce a partir de eritrocitos terminales, que son eliminados de la circulación por los fagocitos mononucleares del bazo, la médula ósea y el hígado.*** El resto proviene de la degradación del hemo producido por otras fuentes, incluyendo las isoenzimas del citocromo P450, la mioglobina y la destrucción prematura de hemoglobina por precursores eritroides en la médula ósea. Además de esto, se desconoce función alguna de la bilirrubina hasta el momento.

La bilirrubina es poco hidrosoluble. Después de su liberación en la circulación, se une a la albúmina y es transportada hacia el hígado. La albúmina en la sangre y el espacio extracelular es una importante fuente de unión de bilirrubina y garantiza una baja concentración extracelular de bilirrubina libre (no unida). La bilirrubina libre, a diferencia de la unida a albúmina o conjugada con ácido glucurónico, es tóxica para el cerebro de los neonatos y en altas concentraciones causa un daño cerebral irreversible conocido como **querníctero.**

El paso de bilirrubina desde la sangre hacia la bilis se realiza en cuatro etapas:

1. **Captación:** el complejo albúmina-bilirrubina se disocia cuando llega a los hepatocitos, y la bilirrubina es transportada a través de la membrana plasmática. Las proteínas transportadoras facilitan la absorción de los hepatocitos, en su mayoría pasiva.
2. **Unión:** dentro de los hepatocitos, la bilirrubina se une a diversas proteínas del citoplasma conocidas en conjunto como **glutatión S-transferasas** (también denominadas *ligandinas*).
3. **Conjugación:** la bilirrubina se convierte a un conjugado soluble en agua para su excreción. Esto ocurre en el retículo endoplasmático (RE), donde el sistema uridina difosfato-glucuronil transferasa (UGT) une el ácido glucurónico con la bilirrubina. El proceso produce principalmente diglucurónido de bilirrubina soluble en agua y una pequeña cantidad de monoglucurónido (<10%).

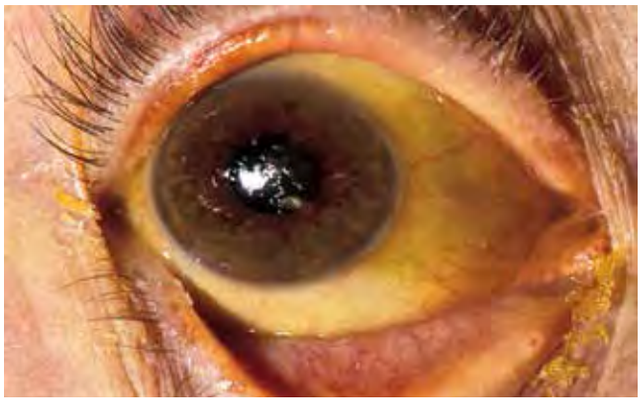


**FIGURA 20-4. Ictericia.** Paciente con insuficiencia hepática en el que se observa la esclerótica de color amarillo.

4. **Excreción:** la bilirrubina conjugada se difunde a través del citoplasma hacia los conductillos biliares y es excretada a través de la bilis contra un gradiente de concentración mediante un proceso dependiente de transportadores que utiliza energía, que constituye el mecanismo de regulación de la velocidad de transporte transhepático de la bilirrubina.

La bilirrubina conjugada entra al intestino delgado como parte de micelas mixtas, pero no se absorbe ahí. Se mantiene intacta hasta llegar a la porción distal del intestino delgado y el colon, donde es hidrolizada por la flora bacteriana produciendo bilirrubina libre (ahora sin conjugar), que es reducida a una mezcla de pirroles, conocida en conjunto como **urobilinógeno.** La mayor parte del urobilinógeno se excreta en las heces, pero una pequeña cantidad se absorbe en el íleon terminal y el colon, de manera que regresa hacia el hígado y es excretada nuevamente hacia la bilis. Los ácidos biliares también son reabsorbidos en el íleon terminal y recuperadas por el hígado. El reciclado de los componentes de la bilis se conoce como **circulación enterohepática de la bilis.** Ciertas cantidades de urobilinógeno escapan al proceso de reabsorción por el hígado, alcanzan la circulación sistémica y se excretan por la orina.

- La **hiperbilirrubinemia** es el aumento de la bilirrubina en sangre (>1,0 mg/dl).
- La **ictericia** es una coloración amarilla de la piel y escleróticas (fig. 20-4) que se torna evidente cuando la concentración de bilirrubina en la circulación supera de 2,5-3,0 mg/dl.
- La **colestasis** consiste en la presencia de tapones de bilis espesa en el conductillo biliar dilatado, así como la presencia de pigmento biliar visible en los hepatocitos.
- La **ictericia colestásica** se caracteriza por datos histológicos de colestasis e hiperbilirrubinemia. Muchas enfermedades que producen hiperbilirrubinemia (fig. 20-5).

***La sobreproducción de bilirrubina, la interferencia con su eliminación por el hígado o el metabolismo intracelular y la obstrucción de la excreción de bilis son todas causas de ictericia (fig. 20-5).***

### La sobreproducción de bilirrubina puede ocasionar hiperbilirrubinemia no conjugada

***El aumento en la producción de bilirrubina es resultado del aumento de la destrucción de eritrocitos (p. ej., en la anemia hemolítica) o insuficiencia en la eritropoyesis.*** En raras ocasiones, la destrucción de eritrocitos por un hematoma de gran tamaño (p. ej., después de un traumatismo) también puede producir un exceso de bilirrubina.

En los adultos, ni siquiera la anemia hemolítica grave produce un aumento sostenido de la bilirrubina en suero más allá



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 829 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



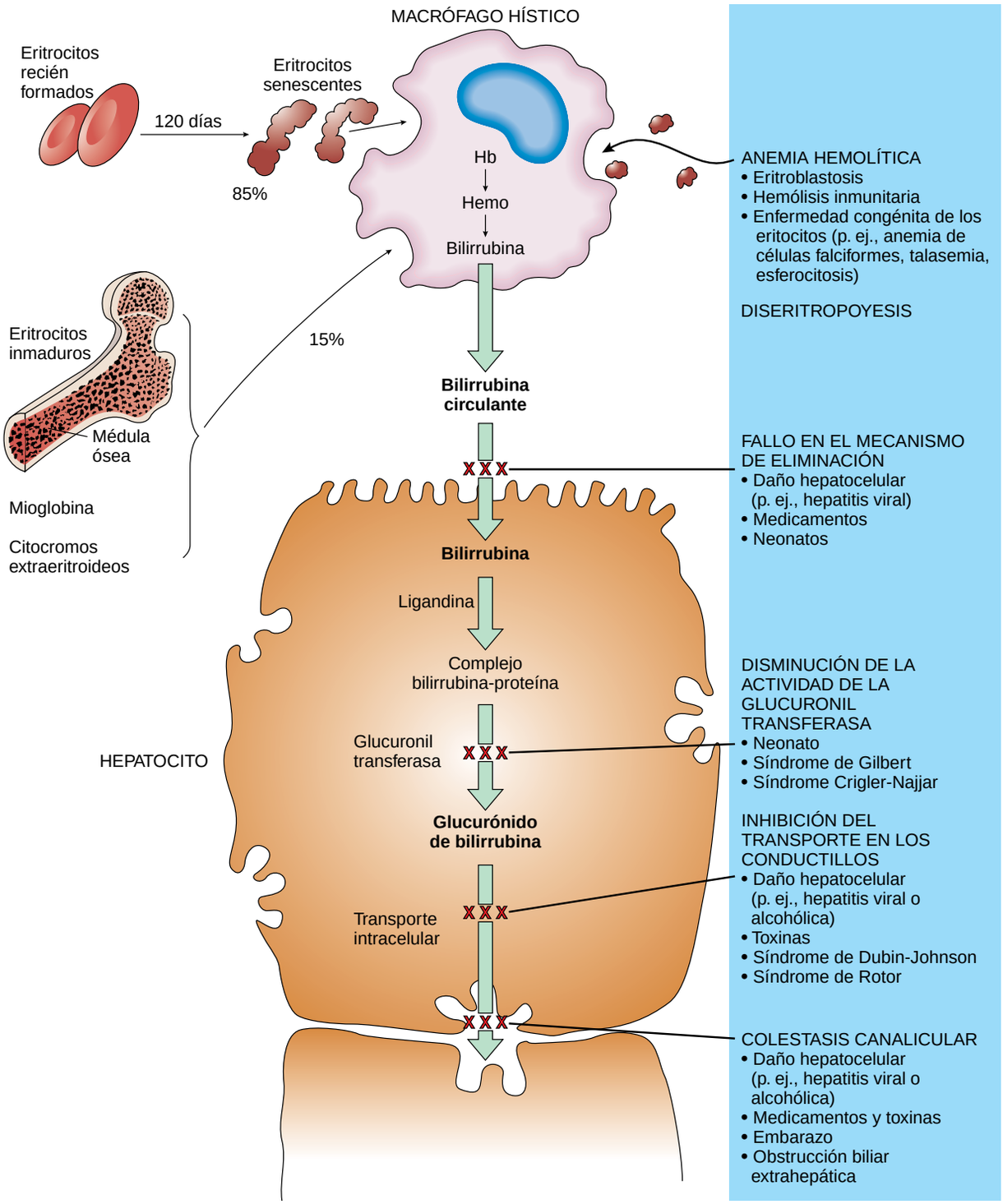



**FIGURA 20-5. Mecanismos de hiperbilirrubinemia en el hepatocito.** La bilirrubina se produce principalmente por la destrucción de los eritrocitos de la circulación, con una menor contribución a partir de la degradación de elementos eritropoyéticos provenientes de la médula ósea, mioglobina y citocromos extraeritroides. La hiperbilirrubinemia y la ictericia se deben a sobreproducción de bilirrubina (anemia hemolítica), diseritropoyesis, falta de eliminación de bilirrubina o anomalías en su metabolismo hepático. En la figura se muestra la localización de bloqueos específicos al metabolismo de la bilirrubina en el hepatocito. Hb, hemoglobina.

de 4,0 mg/dl si el mecanismo de depuración de la bilirrubina hepática es normal. Sin embargo, la hemólisis prolongada, como en la anemia de células falciformes y en el contexto de una enfermedad hepática intrínseca, como la hepatitis viral, conlleva un aumento muy importante de la concentración de bilirrubina en sangre (hasta 100 mg/dl) e ictericia evidente.

La hiperbilirrubinemia secundaria a enfermedad hemolítica no complicada es reflejo de presencia de bilirrubina no conjugada, en tanto que la insuficiencia del parénquima hepático produce aumento de bilirrubina tanto conjugada como no conjugada. Aunque la hiperbilirrubinemia no conjugada por enfermedad hemolítica tiene poca importancia clínica en el adulto,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 830 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



puede causar querníctero con daño cerebral importante en los neonatos (v. cap. 6). Esto ocurre cuando la concentración de bilirrubina excede los 20 mg/dl, pero puede aparecer retraso psicomotor leve tras una concentración de bilirrubina mucho menor.

En trastornos de la eritropoyesis (p. ej., anemia megaloblástica o sideroblástica; v. cap. 20), la proporción de bilirrubina derivada de la médula ósea puede aumentar hasta el punto de ocasionar hiperbilirrubinemia. En enfermedades hereditarias raras de etiología desconocida, como la «hiperbilirrubinemia primaria por derivación» o la «ictericia diseritropoyética idiopática», la sobreproducción masiva de bilirrubina derivada de la médula ósea se relaciona con hiperbilirrubinemia no conjugada crónica.

## La disminución de la incorporación hepática de bilirrubina es una causa habitual de ictericia

La lesión celular hepática generalizada (p. ej., por hepatitis viral o ciertos fármacos, como la rifampicina o el probenecid) pueden interferir con la absorción neta de bilirrubina por parte de las células hepáticas. Esto puede causar hiperbilirrubinemia no conjugada leve.

## En diversos síndromes hereditarios hay disminución de la conjugación de bilirrubina

### Síndrome de Crigler-Najjar

El **síndrome de Crigler-Najjar tipo I** es una enfermedad rara de herencia recesiva que se debe a la ausencia total de actividad del UGT hepática. Los pacientes afectados tienen hiperbilirrubinemia no conjugada crónica y grave que inicia en la infancia temprana.

La apariencia del hígado es normal. El síndrome de Crigler-Najjar tipo I era invariablemente mortal antes del advenimiento de la fototerapia y el trasplante hepático.

El **síndrome de Crigler-Najjar tipo II** es similar pero menos grave y se debe a una disminución parcial de la actividad de la UGT. Casi todos los pacientes con el tipo II del síndrome evolucionan con normalidad, pero algunos pueden presentar alteraciones neurológicas que se asemejan al querníctero.

### Síndrome de Gilbert

El síndrome de Gilbert es una enfermedad hereditaria, leve, caracterizada por hiperbilirrubinemia no conjugada crónica (<6 mg/dl). El aclaramiento de la bilirrubina se ve afectado, sin enfermedad hepática funcional o estructural. El modo de herencia no es claro, pero lo más probable es que se trate de una herencia autosómica recesiva. Las mutaciones en la región promotora del gen *UGT* producen disminución de la transcripción del gen y, en consecuencia, síntesis inadecuada de la enzima. En pocos pacientes el promotor de *UGT* es normal, pero la presencia de mutaciones sin sentido en la región que la codifica explica la enfermedad. A diferencia de las personas sanas, en quienes factores tales como el ayuno o la presencia de una enfermedad concurrente aumentan ligeramente las concentraciones de bilirrubina en suero, en los pacientes con síndrome de Gilbert producen un aumento exagerado. La hemólisis leve, que también tiende a aumentar la concentración de bilirrubina, se considera que se produce en más de la mitad de personas con síndrome de Gilbert, pero el mecanismo se desconoce.

***El síndrome de Gilbert es excepcionalmente habitual, de manera que se presenta en el 5-10% de la población.*** Se observa con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y por lo general se presenta después de la pubertad. Las diferencias en la edad de inicio y sexo indican que quizás hay influencia hormonal en la modulación del metabolismo de la bilirrubina por el hígado. El síndrome de Gilbert por lo general carece de importancia clínica, excepto por la posibilidad de que altera el metabolismo de los medicamentos.

## Las mutaciones en la familia de los genes de proteínas de resistencia a múltiples fármacos a menudo alteran el transporte de la bilirrubina conjugada

Las proteínas de multirresistencia se encargan del transporte a través de la membrana de iones orgánicos, incluyendo la bilirrubina conjugada, ácidos biliares y fosfolípidos. Las mutaciones en los genes que codifican para estas proteínas, así como la distribución de otros transportadores canaliculares, impiden la secreción hepatocelular de los glucurónidos de bilirrubina y otros aniones orgánicos en los conductillos. Estas enfermedades son heterogéneas y varían desde ser inocuas hasta mortales.

### Síndrome de Dubin-Johnson

El síndrome de Dubin-Johnson se debe a mutaciones en el gen *ABCC2/MRP2*. Es una enfermedad autosómica recesiva benigna caracterizada por hiperbilirrubinemia conjugada crónica y depósito importante de pigmento similar a la melanina en el hígado.

Este síndrome puede diferenciarse de otras enfermedades con hiperbilirrubinemia conjugada mediante la prueba de **excreción urinaria de coproporfirina.** Hay dos formas de coproporfirinas humanas, el **isómero I** y el **isómero III.** Una alteración en la relación entre coproporfirina urinaria isómeros I y III desde el valor normal, 1:3, hacia el anormal, 4:1, es diagnóstico de síndrome de Dubin-Johnson.

**PATOLOGÍA:** la histología del hígado es completamente normal, excepto por la presencia de **gránulos gruesos,** libres de hierro, de color **café oscuro** que se acumulan en los hepatocitos y en las células de Kupffer, principalmente en la zona centrolobulillar (fig. 20-6). Mediante microscopía electrónica, el pigmento se observa en los lisosomas aumentados de tamaño. Debido a que los hepatocitos no sintetizan melanina, se piensa que el pigmento se origina por la autooxidación de metabolitos aniónicos (p. ej., tirosina, fenilalanina, triptófano) y quizá de adrenalina. La acumulación de

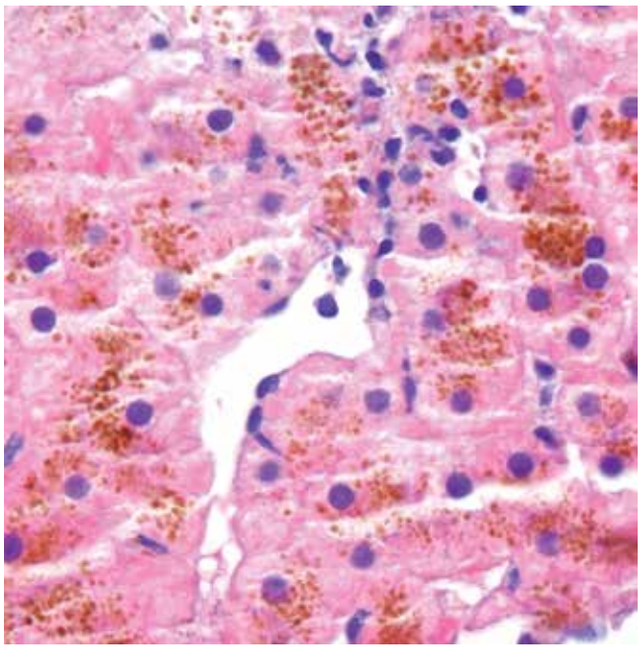


**FIGURA 20-6. Síndrome de Dubin-Johnson.** Los hepatocitos contienen gránulos de color café oscuro, libres de hierro y de aspecto grueso.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 831 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



este pigmento provoca que el hígado tenga una pigmentación «negra» en la observación.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas son leves, con ictericia intermitente leve y molestias inespecíficas vagas. La mitad de los pacientes presentan coluria. En las mujeres la enfermedad puede ser descubierta cuando la ictericia aparece durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales. La concentración de bilirrubina en suero suele ser de 2-5 mg/dl, pero puede aumentar considerablemente de manera transitoria.

### Síndrome de Rotor

El síndrome de Rotor es una enfermedad autosómica recesiva, del tipo de las hiperbilirrubinemias conjugadas familiares, que es similar desde el punto de vista clínico al síndrome de Dubin-Johnson pero sin la pigmentación hepática. Se ha sugerido una anomalía en el mecanismo de eliminación hepático o intracelular de los iones orgánicos como fundamento del síndrome de Rotor. Además, el patrón de excreción de coproporfirina urinaria es similar al de la mayoría de las enfermedades hepatobiliares que se acompañan de hiperbilirrubinemia conjugada (es decir, aumento de las coproporfirinas urinarias totales, el 65% de las cuales son del isómero I). Los pacientes con síndrome de Rotor tienen pocos síntomas y en general su evolución es normal.

### Colestasis intrahepática familiar progresiva

La **colestasis intrahepática familiar progresiva** (CIFP) es un grupo heterogéneo de enfermedades raras, hereditarias, autosómicas recesivas de la lactancia o la niñez temprana en las que la colestasis intrahepática evoluciona irremediablemente a cirrosis. Las CIFP1, CIFP2 y CIFP3 se deben a mutaciones en diferentes genes. En la CIFP1, el *ATP8B1* mutante causa deficiencia de la proteína FIC1. CIFP2 se debe un defecto en la bomba de transporte de sales biliares codificada por el gen *ABCB11*. CIFP3 es causada por la deficiencia de la proteína de multirresistencia a fármacos 3 (MDR3, *multidrug resistant*), codificada por el gen *ABCB4*. Tanto la colestasis intrahepática recurrente benigna como la colestasis intrahepática del embarazo (CIE; v. más adelante) son formas más leves de CIFP que no progresan a cirrosis.

Los primeros casos se detectaron en descendientes de un hombre menonita, Jacob Byler (por eso se llamó síndrome de Byler), pero la colestasis intrahepática familiar progresiva no es exclusiva de un grupo étnico. Se relaciona con una alta incidencia de retinitis pigmentaria y los niños suelen tener retraso mental. Los niños más afectados mueren al cabo de los primeros 2 años de vida.

### Colestasis intrahepática recurrente benigna

La colestasis intrahepática recurrente benigna es una enfermedad autolimitada en la que hay colestasis intrahepática episódica que puede estar precedida por malestar y prurito. La presencia de casos familiares indica un origen genético. Los síntomas tienden a durar entre varias semanas y varios meses. Los pacientes pueden tener de tres a cinco episodios durante toda su vida pero algunos pueden presentar hasta 10. El tiempo transcurrido para la recidiva puede ser de semanas o años. La bilirrubina en suero durante el episodio agudo varía de 10-20 mg/dl, en su mayor parte conjugada.

El hígado muestra colestasis centrolobulillar (tapones de bilis en los conductillos biliares) y pocas células inflamatorias mononucleares en los espacios portales. Todas las estructuras y alteraciones funcionales desaparecen durante la remisión. No se han comunicado secuelas permanentes.

### Colestasis intrahepática del embarazo

La CIE es una enfermedad rara caracterizada por prurito y colestasis, por lo general en el último trimestre del embarazo y que desaparece con rapidez después del parto. El pronóstico para las mujeres con CIE es bueno, pero la morbimortalidad fetal es mayor, así como el parto prematuro, el sufrimiento fetal y la insuficiencia placentaria. En mujeres con CIE se han descrito mutaciones en el casete transportador B4 de ATP *(ABCB4)* y de la proteína MDR3. El aumento de las hormonas gonadales y placentarias durante el embarazo es la causa más probable de colestasis en mujeres susceptibles. El hígado de las madres muestra principalmente colestasis centrolobulillar. El diagnóstico por lo general es clínico y se confirma por el importante aumento de la concentración de ácidos biliares totales en la madre. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico permite aliviar el prurito.

## La sepsis puede ocasionar ictericia

La hiperbilirrubinemia conjugada grave puede estar relacionada por septicemia tanto por organismos grampositivos como gramnegativos. En estos casos, la actividad de la fosfatasa alcalina en suero y la concentración de colesterol son por lo general bajas, lo que indica una anomalía aislada en la excreción de bilirrubina conjugada. En la ictericia secundaria a sepsis, la patología del hígado es inespecífica e incluye colestasis canalicular leve y ligera acumulación de grasa. Los espacios portales pueden contener exceso de células inflamatorias y grado variable de proliferación de conductillos biliares. En ocasiones, los conductillos dilatados se encuentran obstruidos con bilis espesa.

## La ictericia neonatal (fisiológica) se presenta sobre todo en recién nacidos

La hiperbilirrubinemia neonatal se presenta en ausencia de enfermedades específicas. La eliminación de la bilirrubina a través del hígado fetal es nula; la recaptación hepática, conjugación y excreción biliar son mucho más bajas que en los niños y adultos. La actividad de la UGT hepática es menor al 1% de la presente en los adultos y las concentraciones de ligandina son bajas. La concentración de bilirrubina fetal es baja debido a que la bilirrubina atraviesa la placenta y es conjugada y excretada por el hígado materno.

El hígado del neonato asume la responsabilidad de la eliminación de la bilirrubina antes de que se desarrollen por completo la capacidad de conjugación y excreción. Aún más, la demanda hepática en el neonato está aumentada debido al incremento de la destrucción de eritrocitos en la circulación durante este período. ***En consecuencia, el 70% de los neonatos normales presentan hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria.*** Esta ictericia fisiológica es más notoria en neonatos prematuros, tanto porque la eliminación hepática de bilirrubina está menos desarrollada como porque la destrucción de eritrocitos es mayor que en los neonatos a término. La capacidad de conjugación de la bilirrubina por el hígado alcanza el nivel del adulto unas 2 semanas después del nacimiento, mientras que la ligandina tarda un poco más en alcanzar el nivel del adulto. La absorción de la luz por la bilirrubina no conjugada da lugar a la formación de isómeros hidrosolubles de bilirrubina. ***Por tanto, la fototerapia es utilizada en la actualidad rutinariamente para tratar la ictericia neonatal.***

La incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal puede ocasionar **eritroblastosis fetal** (v. cap. 6), en la que hay una sobreproducción exagerada de bilirrubina en el feto secundaria a hemólisis de causa inmunitaria. Aunque los neonatos con eritroblastosis fetal presentan aumento en la concentración de bilirrubina en el cordón umbilical, la ictericia se torna más grave hasta después del nacimiento, debido a que el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 832 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



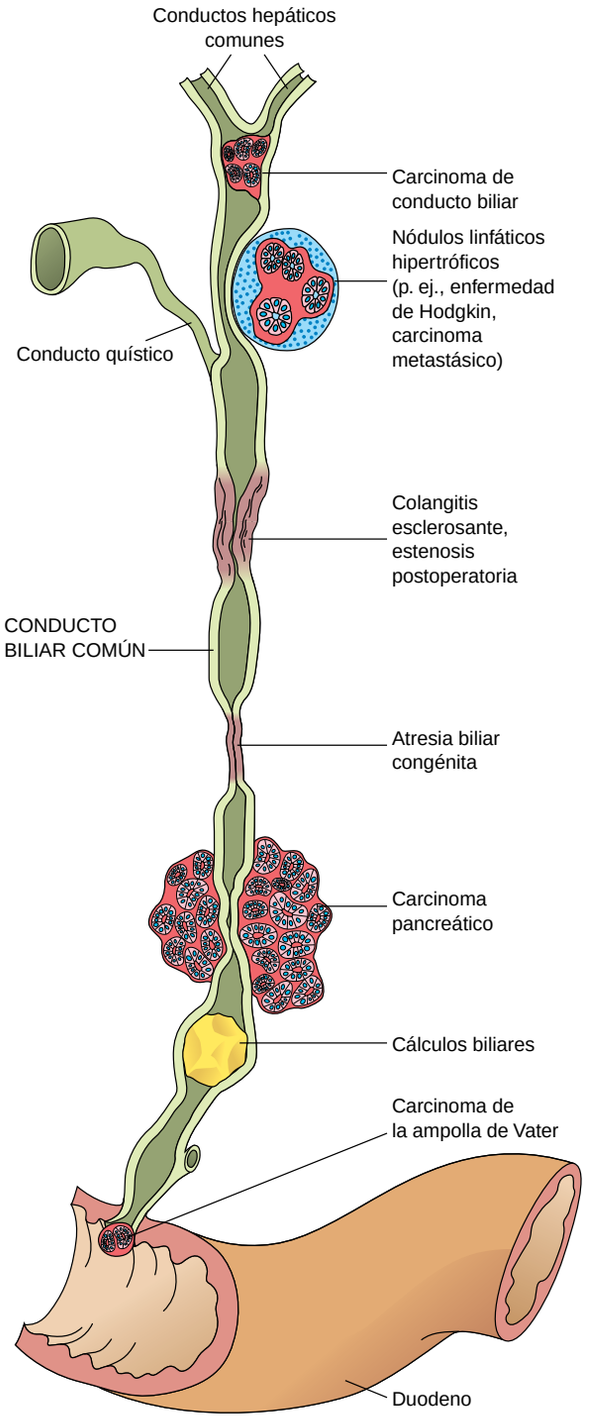



**FIGURA 20-7. Principales causas de obstrucción biliar extrahepática.**

metabolismo materno de la bilirrubina ya no logra compensar la inmadurez del hígado del neonato.

## La colestasis refleja la obstrucción biliar extra o intrahepática

Desde el punto de vista funcional, la colestasis se debe a una disminución del flujo de bilis a través de los conductillos y de la secreción de agua, bilirrubina y ácidos biliares por los hepatocitos. El diagnóstico clínico se hace con relación a la acumulación de sustancias presentes en la sangre que son transferidas en condiciones normales a la bilis, incluyendo bilirrubina, colesterol y ácidos biliares, así como la presencia de un aumento de la actividad de ciertas enzimas, característicamente la fosfatasa alcalina. La colestasis secundaria a enfermedad hepática intrínseca se denomina **colestasis intrahepática** (fig. 20-5), mientras que la ocasionada por obstrucción de los grandes conductos biliares se denomina **colestasis extrahepática.** ***En cualquier caso, la colestasis es causada por una anomalía en el transporte de la bilis a través de la membrana canalicular.***

La incapacidad de excreción de los ácidos biliares dentro de los conductillos provoca un aumento de la concentración en suero y del ácido biliar hepatocelular. Los ácidos biliares dañan las células por su acción detergente y por activación directa de la apoptosis. Estas moléculas hidrófobas son potentes hepatotoxinas, y su acumulación dentro de los hepatocitos causa un daño importante al hígado que puede evolucionar a cirrosis acompañada de colestasis. La elevación de los ácidos biliares en suero es una causa probable del **prurito intenso.**

El sistema biliar extrahepático puede estar obstruido por diferentes tipos de lesiones. Entre estas se pueden mencionar cálculos que obstruyen el conducto biliar común, cáncer del conducto biliar o de los tejidos circundantes (páncreas o ampolla de Vater), compresión externa por un nódulo linfático aumentado de tamaño por una neoplasia que afecta al espacio portal hepático (como sucede en el linfoma), estructuras benignas (cicatrices postoperatorias o colangitis esclerosante primaria) y atresia biliar congénita (fig. 20-7).

**FISIOPATOLOGÍA:** la secreción de bilis dentro de los conductillos y su transporte hacia el sistema colector biliar son procesos activos que dependen de: *1)* las características funcionales y estructurales de las microvellosidades canaliculares; *2)* la permeabilidad de la membrana plasmática canalicular; *3)* los sistemas contráctiles intracelulares alrededor del conductillo (microfilamentos, microtúbulos), y *4)* las interacciones de los ácidos biliares con el aparato secretor.

El fundamento bioquímico de la colestasis no está del todo claro, pero se han descrito diversas anormalidades en la formación y transporte de la bilis. Para la obstrucción biliar extrahepática, la causa comienza con aumento de la presión en los conductos biliares. Sin embargo, en una etapa temprana, la bioquímica y la morfología canaliculares son similares a las de la colestasis intrahepática, incluyendo el

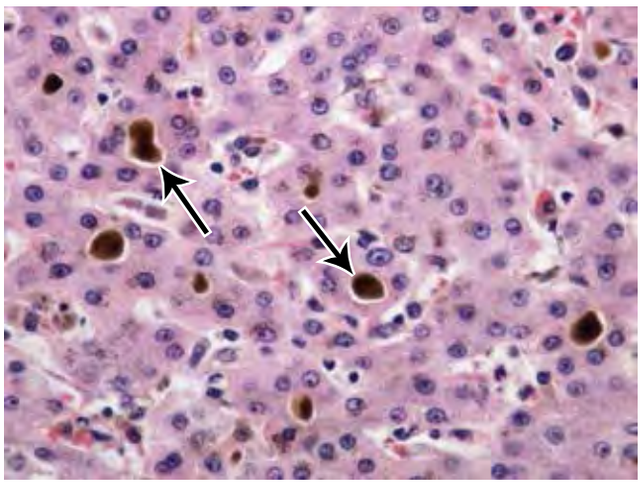


**FIGURA 20-8. Estasis biliar.** Microfotografía del hígado de un paciente con colestasis inducida por medicamentos en la que se observan importantes tapones biliares en los conductillos biliares dilatados *(flechas)*. En ausencia de inflamación, esta lesión podría denominarse «colestasis pura».



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 833 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



aspecto centrolobulillar inicial de los taponamientos de bilis en los conductillos (fig. 20-8).

La presencia constante de componentes biliares en la sangre de los individuos con colestasis implica regurgitación de bilirrubina conjugada por los hepatocitos hacia la circulación sanguínea. La eliminación hepática de bilirrubina no conjugada en la colestasis es normal. Aun en caso de que haya obstrucción total de los conductos biliares, la bilirrubina en suero aumenta a sólo entre 30-35 mg/dl debido a que la excreción renal de bilirrubina evita su acumulación.

Tanto la colestasis intrahepática como la extrahepática se caracterizan en un principio por una localización centrolobulillar preferente con presencia de pigmentación biliar evidente. La secreción de líquido en la bilis canalicular está dividida en condiciones normales en dos componentes: uno depende de la secreción de ácidos biliares y otro es independiente de esta. Dado que los hepatocitos periportales secretan la mayor parte de los ácidos biliares, el contenido líquido en la zona periportal de los conductillos excede el de la zona central, con lo que se mantiene la bilirrubina en solución. Los ácidos biliares por sí mismos actúan también como detergentes en el intestino y ayudan a solubilizar los acúmulos de bilirrubina en las regiones periportales. Junto a los factores anteriores está la elevada actividad de las oxidasas microsómicas de función mixta en la zona central, que predisponen a los hepatocitos centrales al daño por diversos medicamentos y toxinas. Este efecto favorece el depósito de bilis en las regiones centrolobulillares en las enfermedades colestásicas.

Se han propuesto diversos mecanismos de la colestasis:

***DAÑO A LA MEMBRANA PLASMÁTICA CANALICULAR:*** la membrana plasmática canalicular es el lugar de secreción de sodio (y por lo tanto de líquido) hacia la bilis. Además, esta membrana participa en la secreción de ácidos biliares y bilirrubina. La secreción de agua es controlada por la ATPasa-$Na^+/K^+$ presente en la membrana canalicular. Las alteraciones en la membrana canalicular por diversos medicamentos y otros agentes capaces de alterar su estructura inhiben la ATPasa-$Na^+/K^+$, disminuyendo el flujo de bilis o produciendo alteraciones morfológicas.

***ALTERACIÓN EN LAS PROPIEDADES CONTRÁCTILES DEL CONDUCTILLO:*** la bilis se desplaza a lo largo de los conductillos por la actividad contráctil de tipo peristáltico de los hepatocitos. Los agentes que interfieren con los microfilamentos de actina pericanalicular (p. ej., citocalasina, faloidina) inhiben este proceso peristáltico y pueden ocasionar colestasis.

***ALTERACIONES EN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CANALICULAR:*** se ha sugerido que ciertos medicamentos y sustancias que producen colestasis, incluyendo los estrógenos y el taurolitocolato (TLC), permiten la difusión retrógrada de los componentes biliares al hacer las membranas canaliculares más permeables o «con goteras».

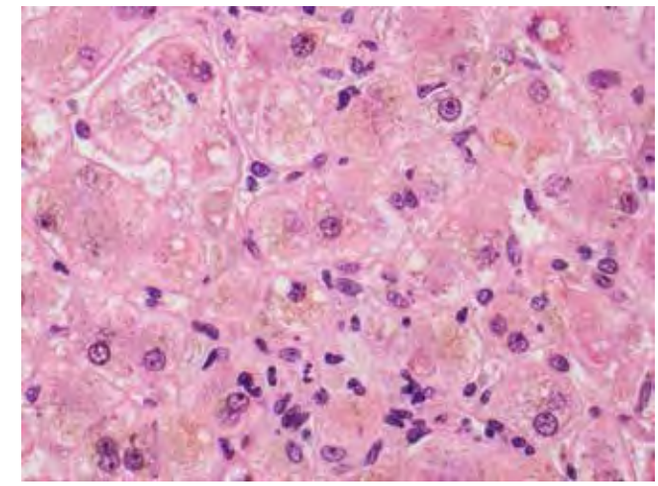


**FIGURA 20-10. Colestasis.** Los hepatocitos se observan edematosos y teñidos con bilis (degeneración plumosa).

**PATOLOGÍA:** ***La colestasis se caracteriza por la presencia de pigmento biliar de color pardo dentro de los conductillos dilatados y en los hepatocitos*** (figs. 20-8, 20-9 y 20-10). Los conductillos se encuentran ensanchados. Mediante microscopía electrónica, las microvellosidades se observan aplanadas y disminuidas en número e incluso ausentes. La estasis biliar en los hepatocitos da como resultado la presencia de lisosomas de gran tamaño repletos de bilis.

Cuando la colestasis persiste, aparecen alteraciones morfológicas secundarias. La presencia de hepatocitos necróticos es quizá reflejo de la toxicidad de la bilis intracelular excesiva. Los macrófagos intrasinusoidales y las células de Kupffer contienen pigmento biliar y restos celulares. Mientras que en la colestasis temprana está limitada casi exclusivamente a la zona central,

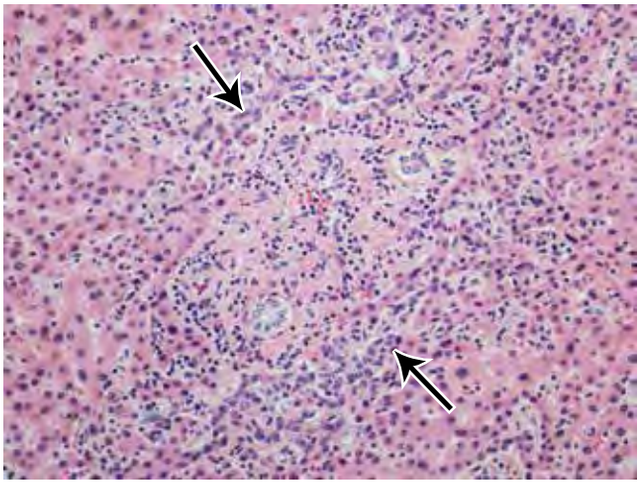


**FIGURA 20-9. Obstrucción biliar extrahepática.** El espacio portal se encuentra extendido por la presencia de conductos biliares en proliferación e inflamación aguda y crónica.

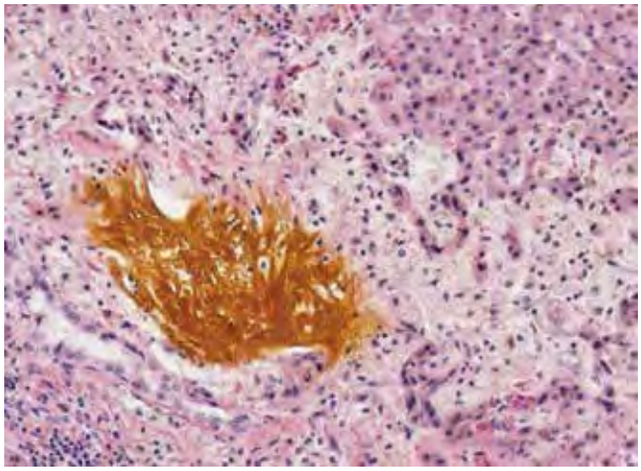


**FIGURA 20-11. Infarto biliar (lagunas biliares).** Hígado de un paciente con obstrucción biliar extrahepática, en el que se observa una zona de necrosis y acumulación de bilis extravasada.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 834 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



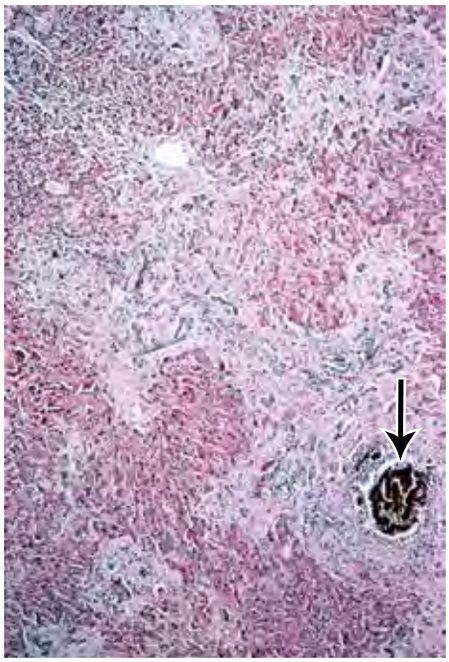


**FIGURA 20-12. Cirrosis biliar secundaria.** Microfotografía del hígado de un paciente con carcinoma del páncreas que obstruía el conducto biliar común. Un tabique fibroso irregular se extiende desde los espacios portales ensanchados que contienen conductos biliares intralobulillares dilatados que se encuentran ocupados por un cúmulo biliar denso *(flecha).* La proliferación de conductillos biliares se observa dentro del tabique.

en la colestasis crónica también es notable por la presencia de taponamientos biliares en la periferia del lobulillo.

En la **obstrucción biliar extrahepática,** el hígado se encuentra inflamado y teñido de bilis. Con la obstrucción prolongada, la bilis se torna prácticamente incolora («bilis blanca») debido a que la secreción de bilirrubina es inhibida, aunque el hígado sigue manteniendo una coloración verde. Inicialmente, la colestasis centrolobulillar está acompañada por edema del espacio portal. Conforme la obstrucción persiste, aparecen células inflamatorias mononucleares en los espacios portales. Hay proliferación de conductillos biliares que se tornan tortuosos y distendidos (fig. 20-9). Los hepatocitos dañados con gran cantidad de bilis presentan: *1)* edema hidrópico; *2)* impregnación difusa con pigmento biliar, y *3)* aspecto reticulado. Esta tríada se denomina **degeneración plumosa** (fig. 20-10). La colestasis puede extenderse hacia la periferia del lobulillo. Los conductos biliares dilatados pueden presentar rotura, lo cual conduce a **lagunas biliares** (fig. 20-11), las cuales se presentan como depósitos localizados de color amarillo dorado rodeados de degeneración de hepatocitos. La infección de los conductos biliares obstruidos con frecuencia lleva a la superposición de colangitis supurativa, pus intraluminal e incluso absceso intrahepático. Dentro de los conductos biliares y conductillos en proliferación, la concentración biliar puede ser muy abundante.

Con el tiempo, los espacios portales aumentan de tamaño y se convierten en fibróticos (fig. 20-12). Si la obstrucción biliar extrahepática no es tratada, aparecen tabiques que se extienden dentro de los espacios portales de lobulillos contiguos para formar la **cirrosis micronodular** (v. a continuación).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la colestasis por lo general se presenta con ictericia, independientemente de la causa que la produzca. El **prurito** (comezón) es habitual y puede ser grave e intratable. Quizá se deba al depósito de ácidos biliares en la piel, pero es probable que haya otros componentes de la bilis que también están implicados. El colesterol se acumula en la piel en forma de **xantomas.** La **malabsorción** puede desarrollarse en casos de colestasis de larga evolución (v. cap. 13).

## CIRROSIS

***La cirrosis es la destrucción de la arquitectura normal del hígado, que es sustituida por tabiques fibrosos alrededor de nódulos regenerativos en los hepatocitos.*** Este patrón morfológico es siempre atribuible a una necrosis persistente de hepatocitos. Los casos avanzados de cirrosis tienen siempre un aspecto similar y con frecuencia la causa no puede ser definida basándose exclusivamente en los signos morfológicos. Por otro lado, en etapas tempranas pueden encontrarse características que indican el mecanismo patógeno. Por ejemplo, la presencia de grasa y cuerpos de Mallory es característica de la hepatopatía alcohólica en tanto que la inflamación crónica y la necrosis periportal son características de la hepatitis crónica.

La patogenia de la cirrosis implica la muerte y regeneración de los hepatocitos, el depósito de matriz extracelular por las células hepáticas estrelladas activadas y las alteraciones resultantes en la arquitectura hepática vascular.

Se han aplicado muchos términos a las distintas formas de cirrosis, que rivalizan con las diversas etiologías atribuidas a la hepatopatía crónica pero existen algunos patrones identificables. En un extremo de este espectro, por lo general en una etapa temprana de la evolución de la cirrosis, se encuentra el tipo **micronodular** (fig. 20-13), caracterizado por la presencia de nódulos pequeños, uniformes y separados por una delgada capa fibrosa. Por otro lado, por lo general en la etapa tardía de la enfermedad, se encuentra la **cirrosis macronodular** (fig. 20-14). Este patrón se aprecia en la observación por nódulos irregulares, gruesos, que en el análisis histológico se ven como grandes nódulos de diferente tamaño y forma rodeados por bandas de tejido conjuntivo. ***Entre estos extremos se encuentran muchos casos con características de ambos tipos. En la práctica, los diferentes aspectos de la cirrosis son menos importantes que sus etiologías.***

La cirrosis siempre ha sido considerada irreversible, aunque la reabsorción de colágeno y la remodelación hepática pueden tener lugar después de años o incluso décadas de que la causa de la cirrosis haya desaparecido. Sin embargo, a pesar de la mejoría funcional y estructural del hígado cirrótico, es poco probable que pueda producirse una regresión completa.

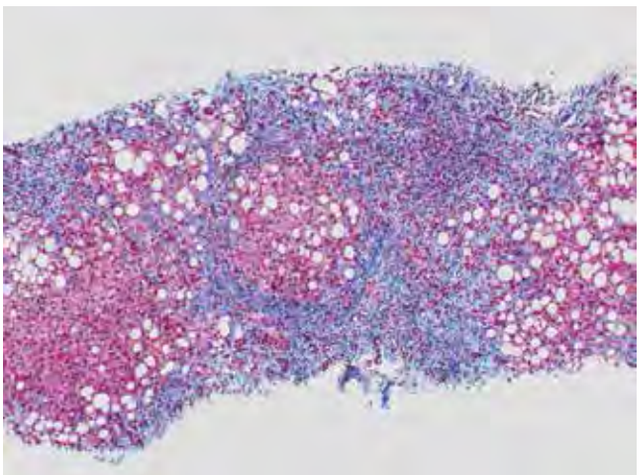


**FIGURA 20-13. Cirrosis micronodular.** Hígado cirrótico de un paciente alcohólico crónico. Obsérvense los nódulos regenerativos, de tamaño pequeño, formados por parénquima y con esteatosis.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 835 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



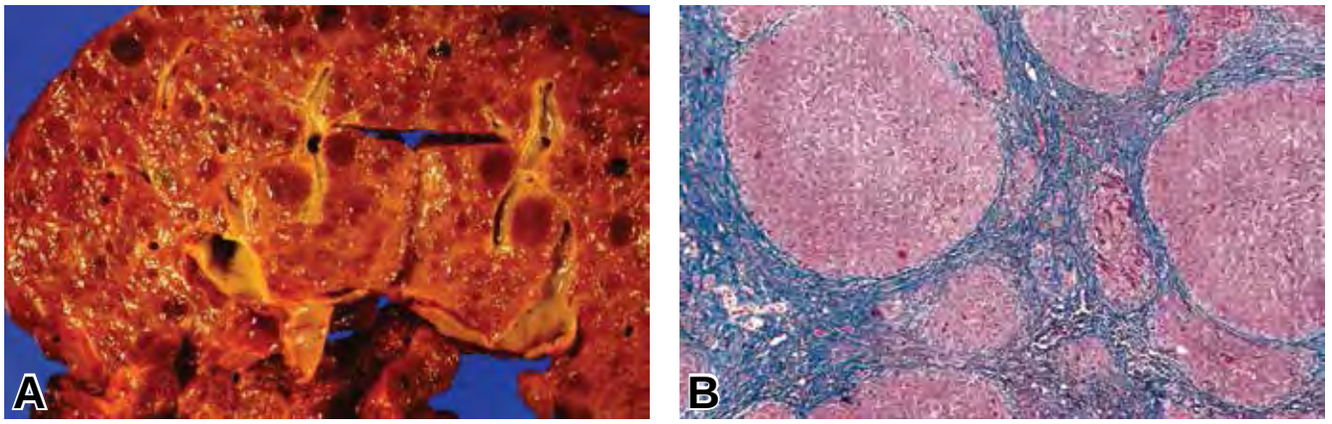



**FIGURA 20-14. Cirrosis macronodular. A.** En la imagen el hígado se observa deformado y al corte se aprecian nódulos irregulares y tabiques de tejido conjuntivo de diferente grosor. **B.** Microfotografía en la que se observan nódulos de diferente tamaño y tabique fibroso irregular.

*CIRROSIS MICRONODULAR:* esta forma de daño hepático era llamada con anterioridad **cirrosis de Laënnec,** en honor al médico francés de principios del s. XIX que hizo la primera descripción detallada de la misma. (Laënnec también fue el inventor del estetoscopio). En la cirrosis micronodular, los nódulos están distribuidos ampliamente dentro de los lobulillos, que en general son menores de 3 mm de diámetro (fig. 20-13). Los micronódulos no tienen las características propias de la arquitectura lobulillar en la forma de los espacios portales o vénulas centrales. El tabique de tejido conjuntivo que separa a los nódulos suele ser delgado, pero la crisis localizada irregular del parénquima puede producir tabiques más anchos. En etapas activas de la cirrosis hay presencia de células inflamatorias mononucleares y proliferación de conductillos biliares dentro de estos tabiques. ***La causa típica de cirrosis micronodular es el daño por alcohol, pero hay otras posibles etiologías.***

**TABLA 20-1**
**PRINCIPALES CAUSAS DE CIRROSIS**

| | |
|---|---|
| **Hepatopatía alcohólica** | |
| **Esteatosis hepática no alcohólica** | |
| **Hepatitis crónica** | |
| Hepatitis crónica viral | |
| Hepatitis autoinmunitaria | |
| Inducida por medicamentos | |
| **Enfermedad biliar** | |
| Obstrucción biliar extrahepática | |
| Cirrosis biliar primaria | |
| Colangitis esclerosante | |
| **Enfermedad metabólica** | |
| Hemocromatosis | Enfermedad por acumulación de glucógeno |
| Enfermedad de Wilson | Intolerancia hereditaria a la fructosa |
| Deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina | Enfermedades hereditarias por almacenamiento |
| Tirosinemia | Galactosemia |
| **Criptógena** | |

*CIRROSIS MACRONODULAR:* está asociada clásicamente con hepatitis crónica. La capa de tejido conjuntivo en la cirrosis macronodular es amplia (fig. 20-14) y muestra elementos previamente existentes en los espacios portales, células inflamatorias mononucleares y proliferación de conductillos biliares. La cirrosis micronodular puede transformarse a un patrón macronodular por regeneración continua y expansión de los nódulos existentes, en especial en alcohólicos que dejan de beber.

Las enfermedades relacionadas con la cirrosis se mencionan en el tabla 20-1. Tienen poco en común excepto que todas ellas producen daño persistente por necrosis de hepatocitos. Muchos casos de cirrosis son atribuibles a alcoholismo y hepatitis viral crónica. A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico, el 15% son de origen desconocido por lo que se clasifican como **cirrosis criptógenas**. En la actualidad, la esteatosis hepática no alcohólica constituye una parte significativa de las cirrosis criptógenas.

## INSUFICIENCIA HEPÁTICA

La insuficiencia hepática es el síndrome clínico que se presenta cuando la masa de hepatocitos o su función no pueden mantener las actividades vitales propias del hígado. La insuficiencia hepática se puede desarrollar en forma aguda, sobre todo después de hepatitis viral o daño hepático tóxico. Por el contrario, las enfermedades hepáticas crónicas, como la hepatitis viral crónica o la cirrosis, tienen un inicio lento que desemboca en la insuficiencia hepática. A pesar de los avances en el tratamiento de mantenimiento, que han mejorado la supervivencia de la insuficiencia hepática aguda, la mortalidad por esta situación supera el 50%. Las consecuencias de la insuficiencia hepática se describen en la figura 20-15.

### La ictericia es causada por una eliminación inadecuada de la bilirrubina por el hígado

La hiperbilirrubinemia que acompaña a la insuficiencia hepática es en su mayor parte conjugada aunque la bilirrubina no conjugada también tiende a aumentar. En ocasiones, el aumento en la eliminación de eritrocitos puede incrementar la bilirrubina no conjugada agravando la ictericia.

### El efecto de la insuficiencia hepática en el SNC es la encefalopatía hepática

Las alteraciones en el estado mental son comunes en los pacientes con insuficiencia hepática e hipertensión portal (v. a continuación).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 836 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



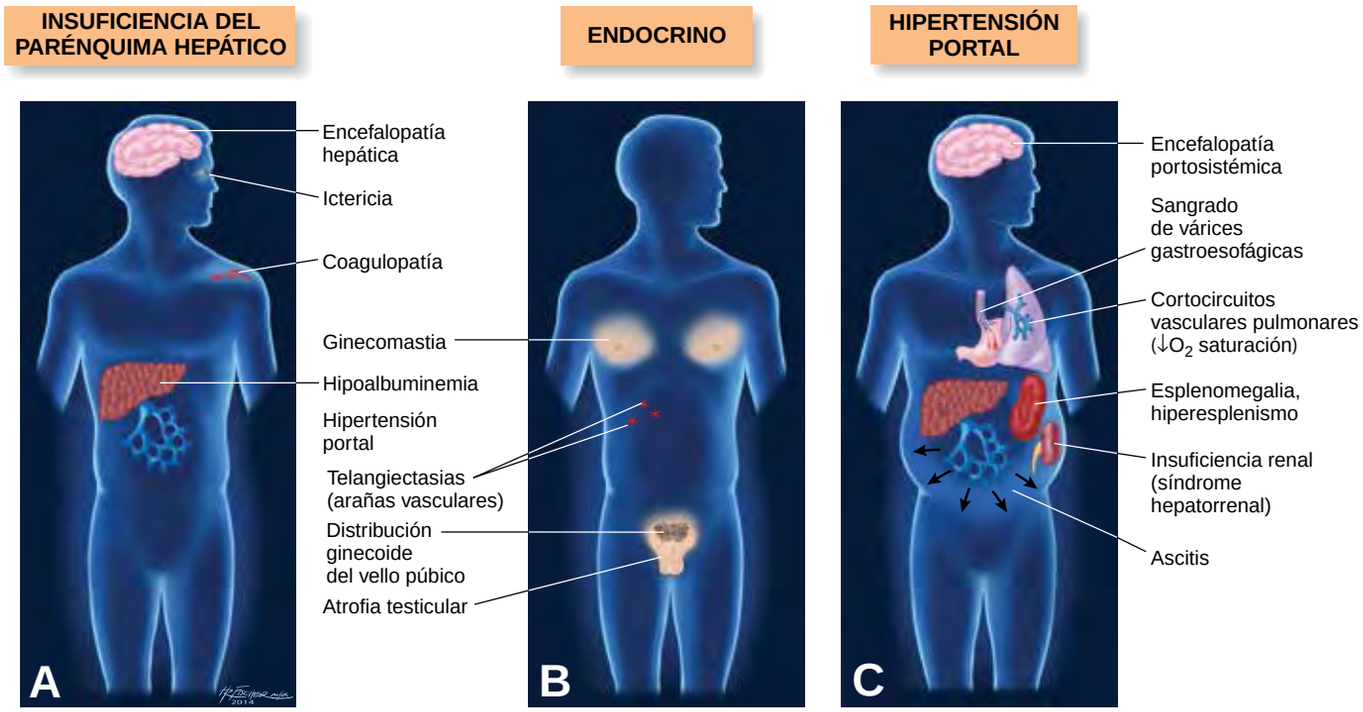



**FIGURA 20-15. Complicaciones de la cirrosis y la insuficiencia hepática.** Característica clínicas relacionadas con **A) insuficiencia hepática parenquimatosa; B) trastornos endocrinos,** y **C) hipertensión portal.** Hay una importante superposición entre las características clínicas en relación con su patogenia.

**FISIOPATOLOGÍA:** no hay un factor único que explique el síndrome clínico de encefalopatía hepática. Debido a la disfunción de los hepatocitos o la existencia de cortocircuitos vasculares estructurales o funcionales, estos compuestos escapan de los mecanismos de desintoxicación hepáticos. Este último mecanismo es particularmente evidente después de la cirugía reconstructiva por anastomosis portosistémica (vena porta con vena cava inferior o su equivalente) para aliviar la hipertensión portal (v. a continuación). Por consiguiente, el término **encefalopatía portosistémica** se emplea para describir la encefalopatía posderivación.

***AMONIO:*** la concentración de amonio suele estar aumentada en la sangre y el cerebro de los pacientes con encefalopatía hepática. Casi todo el amonio del organismo proviene de la dieta y se deriva de la ingestión de alimentos ricos en amonio, la digestión de proteínas en el intestino delgado y el catabolismo bacteriano de las proteínas de la dieta y la urea secretada dentro del intestino. El amonio es producido en el intestino delgado a través de la desaminación de la glutamina por la glutaminasa, una enzima que es más activa en la cirrosis que en los no cirróticos. En condiciones normales, el amonio es metabolizado en el hígado; sin embargo, en la insuficiencia hepática aguda o en la cirrosis, la disminución de la masa de hepatocitos o la presencia de cortocircuitos portosistémicos, respectivamente, propician que una mayor cantidad de amonio escape hacia la circulación sistémica.

El amonio tiene varios efectos nocivos. El cerebro elimina el amonio mediante la síntesis de glutamato y glutamina, que en exceso altera la neurotransmisión y la osmolalidad cerebral. Sin embargo, la correlación entre la concentración de amonio en sangre y la gravedad de la encefalopatía hepática es imprecisa y el efecto neurotóxico del amonio no puede ser explicado del todo.

***ÁCIDO γ-AMINOBUTÍRICO:*** la inhibición neural, mediada por el ácido γ-aminobutírico (GABA)-receptor de benzodiazepina complejo, es acentuada en la encefalopatía hepática por aumento en la concentración de moléculas similares a la benzodiazepina.

***OTRAS SUSTANCIAS:*** hay varios componentes que pueden contribuir a la patogenia de la encefalopatía hepática incluyendo el **mercaptano,** producto de la destrucción de los aminoácidos que contienen sulfuro en el colon. Una característica de los pacientes con insuficiencia hepática es el olor característico del aire exhalado, el **aliento hepático,** el cual puede ser reflejo de la presencia de estos mercaptanos en la saliva. La concentración en sangre de aminoácidos aromáticos está aumentada en la insuficiencia hepática y de hecho impide la síntesis de neurotransmisores normales tales como la noradrenalina pero incrementa la producción de **falsos neurotransmisores** (p. ej., octopamina). También se ha propuesto un efecto tóxico de **fenoles** y **ácidos grasos de cadena corta** en el cerebro. Finalmente, la barrera hematoencefálica puede tener un cierto grado de afectación en los pacientes con insuficiencia hepática.

**PATOLOGÍA:** en pacientes con insuficiencia hepática aguda, el **edema cerebral** es la principal causa de muerte en la mayoría de los casos. Con frecuencia se acompaña de hernia cerebral y de uncus. Este edema no es simplemente un episodio terminal sino más bien una lesión específica que se asocia al coma hepático, aunque el mecanismo preciso por el cual se produce aún se desconoce.

En pacientes que han muerto por insuficiencia hepática crónica y coma hepático, los cambios más evidentes son la presencia de astrocitos, denominados **astrocitomas Alzheimer tipo II** (v. cap. 28). Estas células cerebrales están aumentadas en número y tamaño y muestran edema, crecimiento del núcleo e inclusiones nucleares. Las capas más profundas de la corteza cerebral y de la materia blanca subcortical, los ganglios basales y el cerebelo muestran necrosis laminar y aspecto espongiforme.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 837 11/10/16 14:33

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la encefalopatía hepática evoluciona de acuerdo a las siguientes etapas:

- **Etapa I:** alteraciones del sueño, irritabilidad y cambios de personalidad.
- **Etapa II:** letargo y desorientación.
- **Etapa III:** somnolencia profunda.
- **Etapa IV:** coma.

Esta secuencia puede tardar en producirse varios meses o puede desarrollarse con rapidez en cuestión de días o semanas en casos de insuficiencia hepática aguda. Otros síntomas neurológicos asociados son: *1)* en etapa temprana, temblor fino de las manos denominado **asterixis,** e hiperreflexia; *2)* respuesta tardía del músculo extensor del dedo del pie, y *3)* postura de descerebración en etapas terminales. Aunque las medidas de apoyo intensivo pueden ser adecuadas en las primeras fases de la encefalopatía hepática, los pacientes en las etapas III y IV de la encefalopatía por lo general sólo pueden salvarse mediante trasplante hepático.

El tratamiento de la encefalopatía hepática depende de la eliminación de la enfermedad hepática subyacente y la disminución de la concentración de amonio. Para esto último se requieren laxantes (que evacúan la proteína del intestino que es el sustrato para la formación del amonio), antibióticos no absorbibles (que reducen la población de bacterias productoras de ureasa que a su vez originan el amonio) y corrección de otras alteraciones sistémicas que pueden aumentar la producción de amonio incluyendo infecciones y alteraciones electrolíticas.

### Las anomalías de la coagulación con frecuencia causan sangrado

La disminución de la síntesis hepática de los factores de la coagulación y trombocitopenia son las principales causas de inhibición de la hemostasis en la insuficiencia hepática. La disminución de la síntesis de los factores de coagulación (fibrinógeno; protrombina; factores V, VII, IX y X) se deben a la insuficiencia generalizada en la síntesis de proteínas por el hígado.

La **trombocitopenia** (<80 000/µl) es habitual en la insuficiencia hepática y se acompaña de anomalías cualitativas en la función de las plaquetas. El hiperesplenismo, la depresión de la médula ósea y la pérdida de plaquetas debidos a la **coagulación intravascular diseminada** (CID) provocan una disminución de las plaquetas circulantes.

La CID se presenta con frecuencia en casos de insuficiencia hepática. Puede ser originada por necrosis de hepatocitos, por la activación del factor XII (factor de Hageman; v. cap. 4) por endotoxinas o por una inadecuada eliminación hepática de factores de la coagulación activados a partir de la circulación.

### La hipoalbuminemia complica la insuficiencia hepática

La disminución de la albúmina circulante se debe a la incapacidad de síntesis por parte del hígado y es un factor importante en la patogenia del edema que complica con frecuencia la hepatopatía crónica.

### La insuficiencia hepática causa desequilibrios de la hormona esteroidea

El **hiperestrogenismo** en la insuficiencia hepática crónica en el hombre produce **ginecomastia,** es decir, apariencia femenina del cuerpo y una distribución ginecoide del vello púbico (vello púbico femenino). Las manifestaciones vasculares por hiperestrogenismo son también comunes e incluyen **telangiectasias** en el territorio donde drena la vena cava superior (porción superior del tronco y cara) y **eritema palmar.**

La **feminización** se atribuye al menor catabolismo hepático de los estrógenos y una débil actividad andrógena. Los andrógenos débiles (androstenodiona y deshidroepiandrosterona) son convertidos a estrógenos en los tejidos periféricos, de manera que aumenta la circulación de estrógenos circulantes. La presencia de cortocircuitos extrahepáticos portosistémicos secundarios a hipertensión portal en la cirrosis propicia que estas hormonas eviten el paso por el hígado.

Los hombres con hepatopatía alcohólica tienen más probabilidades de feminización que los que padecen insuficiencia hepática por otras causas, y por lo general es más grave. Los alcohólicos crónicos también presentan hipogonadismo, con atrofia testicular, impotencia y disminución de la libido. Las mujeres alcohólicas también presentan insuficiencia gonadal con presencia de oligomenorea, amenorrea, esterilidad, atrofia ovárica y pérdida de caracteres sexuales secundarios. Estos efectos en ambos sexos se deben a la toxicidad directa del alcohol en la función gonadal y son independientes de la insuficiencia hepática crónica.

## HIPERTENSIÓN PORTAL

Originada en la unión de la vena mesentérica superior con la vena esplénica, la vena porta hepática transporta el drenaje venoso principal del aparato digestivo, el páncreas y el bazo hacia el hígado. Desplaza dos tercios del flujo sanguíneo hepático, pero le corresponde menos de la mitad del suministro total de oxígeno, dado que el restante es proporcionado por la arteria hepática. ***La hipertensión portal se define tanto por un aumento absoluto en la fracción venosa portal, por lo general superior a 8 mm Hg como por un aumento en el gradiente de presión entre la vena porta y la vena hepática de 5 mm Hg o mayor.*** La hipertensión portal se debe a obstrucción del flujo sanguíneo en alguna parte del circuito portal. El aumento de la presión portal causa abertura de los **canales colaterales**, hemorragia de varices gastroesofágicas, ascitis, esplenomegalia e insuficiencia renal y pulmonar (fig. 20-15).

La presencia de hipertensión portal se establece con mayor precisión mediante medición directa de la presión venosa hepática: se coloca un catéter con un globo en la punta dentro de la vena yugular interna para hacer un desplazamiento hasta la vena hepática terminal. Colocado en esta posición, se mide la **presión libre de la vena hepática** (PLVH). La **presión en cuña de la vena hepática** (PCVH) se determina después de inflar el globo. La PCVH es una medición indirecta de la presión venosa portal. La diferencia entre la PCVH y la PLVH es **el gradiente de presión venosa hepática** (GPVH); esto es, PCVH − PLVH = GPVH.

El aumento en la resistencia al flujo de salida de la sangre de la circulación portal es la base para el diagnóstico de hipertensión portal (fig. 20-16). El aumento en la resistencia puede originarse en una de las tres áreas siguientes:

1. **Sinusoidal o intrahepática.** El daño de los sinusoides produce hipertensión portal sinusoidal o intrahepática. En los países occidentales la cirrosis es la causa más habitual de hipertensión portal intrahepática y, de hecho, la causa más frecuente de hipertensión portal en cualquier forma. En la cirrosis la fibrosis produce obstrucción de los sinusoides intrahepáticos, lo cual, de hecho, impide el flujo de entrada de la sangre hacia el sistema portal. El resultado es un aumento de la presión dentro de la vena porta, en relación con la vena hepática. En la hipertensión portal sinusoidal, la diferencia de presión entre la PCVH y PLVH (GPVH) por lo general es de 5 mm Hg o mayor.
2. **Presinusoidal.** Si la resistencia al flujo sanguíneo sucede en la vena porta extrahepática o en las venas o vénulas portales intrahepáticas (p. ej., obstrucción por trombos) se trata de una **hipertensión portal presinusoidal.** Si el lugar de resistencia se encuentra entre las vénulas portales (es decir, dentro del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 838 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



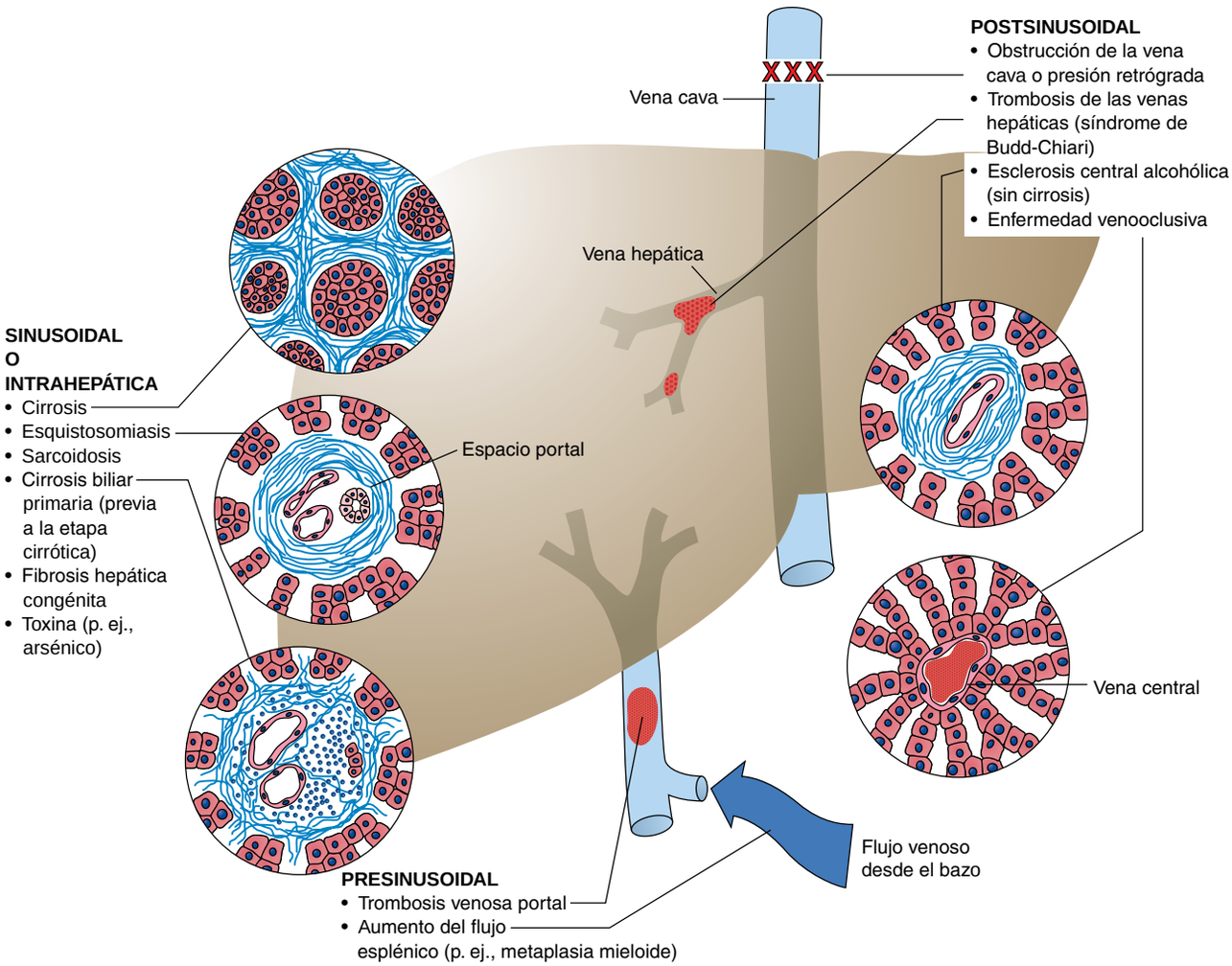



**FIGURA 20-16. Causas de hipertensión portal.**

hígado), la GPVH puede estar aumentada. Sin embargo, si el punto de resistencia es más distal, de manera que permite una zona de presión normal en el sistema de la vena porta, entre la obstrucción y los sinusoides, el GPVH puede ser normal.

3. **Postsinusoidal.** Si el lugar de resistencia se encuentra en venas, vénulas hepáticas o en la circulación cardíaca, se trata entonces de **hipertensión portal postsinusoidal.** Estos casos se pueden originar por obstrucción de las venas hepáticas, como en el síndrome de Budd-Chiari, o por insuficiencia cardíaca congestiva. La GPVH por lo general es normal en estos casos. Esto es, si la presión venosa hepática es medida en un punto distal a la obstrucción postsinusoidal, la PLVH estará incrementada, y la GPVH es de esperar que sea normal, en la medida en que los sinusoides sean normales y no tengan ninguna resistencia significativa al flujo sanguíneo dentro del hígado. Sin embargo, en situaciones de presión alta constante debida a resistencia al flujo de salida, los sinusoides pueden presentar un daño progresivo, que puede desencadenar una elevación de la GPVH.

## La hipertensión portal intrahepática suele ser ocasionada por cirrosis

**FISIOPATOLOGÍA:** La hipertensión portal intrahepática como la que tiene lugar en la cirrosis es un buen ejemplo para comprender la patogenia de la hipertensión portal. Incluso antes de que la fibrosis distorsione la arquitectura de los sinusoides, la contracción activa del músculo liso vascular y las células estrelladas inician la resistencia al flujo sanguíneo en el hígado a partir de las venas portales. El factor desencadenante de esta situación es desconocido, pero quizás tiene relación con los factores que desencadenan la inflamación, como la hepatitis alcohólica y la hepatitis viral. Conforme se desarrolla la fibrosis, los sinusoides presentan cada vez mayor deformación. Los nódulos regenerativos en el hígado cirrótico afectan a las venas hepáticas, de manera que obstruyen el flujo de sangre distal a los lobulillos. Las pequeñas venas y vénulas portales quedan atrapadas, estenosadas y con frecuencia obstruidas por los procesos de cicatrización de los espacios portales. El flujo de sangre a través de la arteria hepática aumenta y la comunicación arteriovenosa se vuelve funcional. De esta manera, la hipertensión portal secundaria a obstrucción del flujo sanguíneo distal a los sinusoides es aumentada por incremento en el flujo sanguíneo arterial.

En la cirrosis, se observa **disfunción de células endoteliales** tanto en el hígado como en la circulación sistémica, lo cual aumenta el tono vascular hepático y produce vasoconstricción intrahepática. Los factores que reducen la actividad de la eNOS son la alteración en la fosforilación de la misma, la menor disponibilidad de óxido nítrico (NO) debido al estrés oxidativo, y el exceso de factores vasoconstrictores (p. ej., angiotensinógeno, endotelina y eicosanoides). Esto disminuye la producción hepática de NO. La vasoconstricción



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 839 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



resultante aumenta la resistencia hepática al flujo sanguíneo portal en el hígado.

***La hipertensión portal progresiva es paralela a la vasodilatación arterial mesentérica.*** Es decir, para empeorar las cosas, la **vasodilatación arterial mesentérica** aumenta el flujo sanguíneo hacia la vena porta justo cuando la resistencia a la vena porta está aumentando. Esta vasodilatación se debe a un aumento de NO causado por el incremento en las fuerzas ejercidas sobre los vasos mesentéricos debido al incremento de la resistencia al flujo sanguíneo portal dentro del hígado, el aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y mediadores inflamatorios como el TNF-α. ***La vasodilatación arterial mesentérica provoca disfunción de la circulación sistémica, vasodilatación arterial sistémica y disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo.***

***Esta reducción en el volumen sanguíneo arterial efectivo conduce a las manifestaciones clínicas de hipertensión portal avanzada:*** **ascitis, síndrome hepatorrenal** y **síndrome hepatopulmonar.** El aumento en la presión portal también favorece la apertura de los cortocircuitos vasculares que descomprimen el circuito portal. Aunque esto es útil, dichos cortocircuitos pueden conducir a complicaciones clínicas, en particular varices sangrantes y encefalopatía (v. antes).

***En todo el mundo, la esquistosomiasis hepática es la principal causa de hipertensión portal intrahepática*** (v. cap. 9). Los huevos se liberan a partir de las venas intestinales que atraviesan el sistema portal y obstruyen las vénulas portales intrahepáticas, donde causan una reacción granulomatosa que desaparece dejando una cicatriz. Debido a que a la obstrucción dentro del hígado se produce principalmente antes de que la sangre del sistema portal entre en los sinusoides hepáticos, la esquistosomiasis hepática tiene una similitud funcional con la hipertensión portal prehepática. La función del hígado se conserva, pero la obstrucción vascular presinusoidal intrahepática produce hipertensión portal grave.

La **hipertensión portal idiopática,** también denominada **hipertensión portal no cirrótica, esclerosis hepatoportal** o **venopatía obliterativa,** alude a los casos ocasionales de hipertensión portal intrahepática con esplenomegalia que se presenta en ausencia de cualquier enfermedad intra o extrahepática demostrable. Las causas conocidas de hipertensión portal idiopática son la exposición crónica al cobre, arsénico y cloruro de vinil. En algunos países (Inglaterra, Japón), la hipertensión portal idiopática constituye del 15-35% de todos los casos que requieren cirugía para descomprimir la circulación portal.

La **hipertensión portal intrahepática** puede estar ocasionada por otras enfermedades que interfieren con el flujo sanguíneo a través del hígado, como son la enfermedad quística del hígado (v. cap. 16); la transformación nodular parcial del hígado en la región portal hepática, e hiperplasia regenerativa nodular (pequeños nódulos regenerativos sin fibrosis que comprimen el parénquima hepático).

## La trombosis de la vena porta a menudo causa hipertensión portal presinusoidal

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la trombosis venosa portal se presenta con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis. Otras causas incluyen tumores, infecciones, hipercoagulabilidad, pancreatitis y traumatismo quirúrgico. Algunos casos son de etiología desconocida. El carcinoma hepatocelular (CHC) primario puede invadir las ramas de la vena porta y obstruir la vena porta principal. Cuando la vena porta es obstruida por trombos sépticos, las bacterias pueden establecerse en las ramas intrahepáticas de la vena porta (pileflebitis supurativa) y ocasionar múltiples abscesos hepáticos.

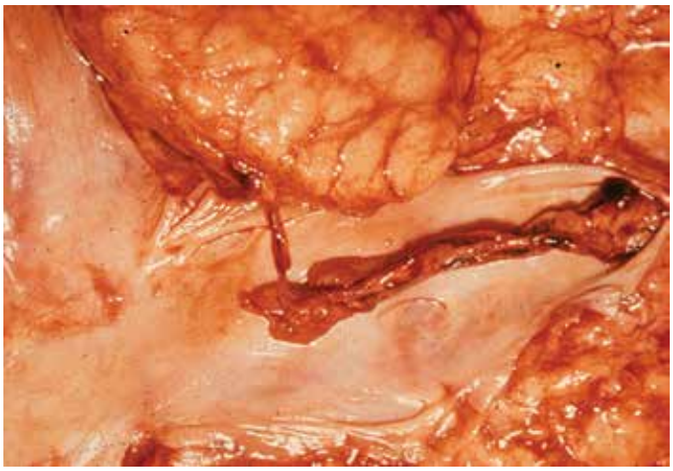


**FIGURA 20-17. Trombosis venosa portal.**

La obstrucción de la vena porta (fig. 20-17) puede presentarse en la etapa neonatal o en la niñez temprana. En algunos casos, la sepsis del cordón umbilical es una causa importante, pero otras infecciones locales y sistémicas también pueden provocarla. En algunas ocasiones, la vena porta trombosada o la vena esplénica son reemplazadas por un cordón fibroso o canales vasculares intercalados, una situación denominada **transformación cavernosa.**

En condiciones normales el hígado ofrece poca resistencia al flujo de salida de la sangre a través de los sinusoides, de manera que puede tolerar un aumento significativo en el flujo sanguíneo sin que ello signifique un aumento secundario en la presión. Sin embargo, el aumento en el flujo venoso portal puede producir hipertensión portal prehepática en algunos casos. Las fístulas arteriovenosas (es decir, comunicaciones anómalas entre arteria y vena porta) pueden ocasionar hipertensión portal prehepática. Esto se produce por lo general por traumatismo o rotura de un aneurisma de las arterias esplénica o hepática. También puede desarrollarse en pacientes con telangiectasias hemorrágicas hereditarias (síndrome de Osler-Weber-Rendu). La esplenomegalia debida a, por ejemplo, neoplasias mieloproliferativas (v. cap. 20) puede ocasionar hipertensión portal. La esplenomegalia que acompaña a la cirrosis puede agravar la hipertensión portal.

## La hipertensión portal postsinusoidal alude a la obstrucción del flujo sanguíneo más allá de los lobulillos hepáticos

### Síndrome de Budd-Chiari

El **síndrome de Budd-Chiari** es una enfermedad congestiva del hígado causada por obstrucción de las venas hepáticas y sus afluentes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la principal causa del síndrome de Budd-Chiari es la trombosis de las venas hepáticas, que se presenta en diferentes enfermedades como la policitemia verdadera y otras enfermedades mieloproliferativas, estados de hipercoagulabilidad asociados a tumores malignos, uso de anticonceptivos orales, embarazo, infecciones bacterianas, hemoglobinuria paroxística nocturna, tumores metastásicos y primarios del hígado y traumatismo quirúrgico. En el 20% de los casos no hay una causa evidente. Los trombos se forman con mayor frecuencia en las grandes venas hepáticas, cerca del lugar de salida del hígado y en la porción

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 840 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



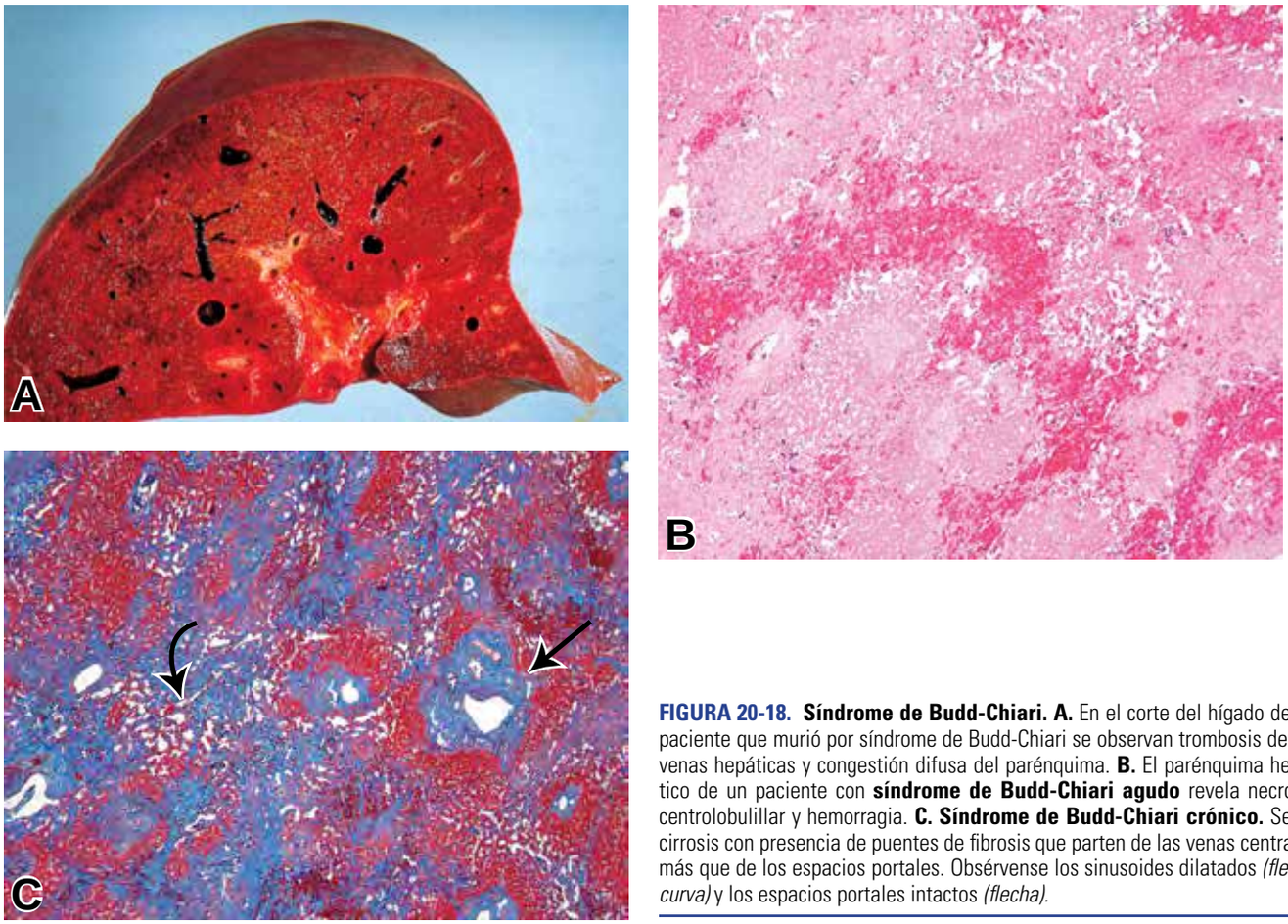



**FIGURA 20-18. Síndrome de Budd-Chiari. A.** En el corte del hígado de un paciente que murió por síndrome de Budd-Chiari se observan trombosis de las venas hepáticas y congestión difusa del parénquima. **B.** El parénquima hepático de un paciente con **síndrome de Budd-Chiari agudo** revela necrosis centrolobulillar y hemorragia. **C. Síndrome de Budd-Chiari crónico.** Se ve cirrosis con presencia de puentes de fibrosis que parten de las venas centrales más que de los espacios portales. Obsérvense los sinusoides dilatados *(flecha curva)* y los espacios portales intactos *(flecha).*

intrahepática de la vena cava inferior. En regiones de África y Asia, las estructuras membranosas de causa desconocida, quizás congénitas, inhiben el flujo de la vena cava por encima de los orificios de las venas hepáticas y por lo general causan síndrome de Budd-Chiari. El aumento de la presión venosa retrógrada debido a insuficiencia cardíaca congestiva grave, estenosis tricuspídea o insuficiencia o pericarditis constrictiva pueden asemejarse al síndrome de Budd-Chiari.

La **enfermedad venooclusiva hepática** es una variante del síndrome de Budd-Chiari provocada por una obstrucción de las vénulas centrales y pequeñas ramas de las venas hepáticas. Esta enfermedad se debe con mayor frecuencia a la ingestión de alcaloides de pirrazol, tóxicos provenientes de plantas de los géneros *Crotalaria* y *Senecio*, que se utilizan como «tes medicinales». También se presentan en pacientes tratados con algunos medicamentos quimioterápicos antineoplásicos, después de radioterapia hepática y asociado con trasplante de médula ósea, posiblemente como manifestación de una enfermedad de injerto contra huésped.

**PATOLOGÍA:** en la etapa aguda de la **trombosis venosa hepática,** el hígado está inflamado y en tensión. Al corte se observa moteado y con zonas de sangrado activo (fig. 20-18 A). En la etapa crónica, la superficie al corte es pálida y el hígado se encuentra duro, debido al aumento del tejido conjuntivo. Las venas hepáticas presentan trombos en diferentes etapas de evolución, desde coágulos de reciente formación hasta trombos bien reorganizados que han sido canalizados.

En la etapa aguda tanto del síndrome de Budd-Chiari como en la enfermedad venooclusiva, los sinusoides de la zona central están dilatados y ocupados por eritrocitos (fig. 20-18 B). Las placas de hepatocitos están comprimidas, con necrosis de los hepatocitos centrolobulillares y hemorragias. En la congestión venosa de larga evolución, la fibrosis de la zona central se irradia notablemente hacia porciones más periféricas de los lobulillos (fig. 20-18 C). Los sinusoides están dilatados y las regiones central y media de los hepatocitos presentan atrofia por presión. En algunos casos, el tabique de tejido conjuntivo une las zonas centrales adyacentes para formar nódulos con un solo espacio portal central, un proceso conocido como **lobulación inversa.** Esta fibrosis no es lo suficientemente grave como para justificar el diagnóstico de cirrosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la trombosis total de las venas hepáticas se presenta como una enfermedad aguda con dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis e ictericia leve. Pueden presentarse insuficiencia hepática aguda y la muerte de manera rápida. Con frecuencia, la obstrucción de la circulación venosa hepática es incompleta y ciertos síntomas similares pueden persistir durante meses o algunos años. Más del 90% de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari desarrollan ascitis, por lo general grave, y la esplenomegalia es habitual. De manera característica, la bilirrubina en suero y la actividad de la aminotransferasa se encuentran moderadamente elevadas. La mayoría de los pacientes pueden morir por insuficiencia hepática o por complicaciones de hipertensión portal. El trasplante hepático es efectivo para curar la enfermedad.

## La hipertensión portal afecta a muchos sistemas de órganos

### Varices esofágicas

Las varices esofágicas son la complicación más importante de la hipertensión portal y se originan por la apertura del sistema



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 841 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



de conductos vasculares colaterales del sistema portal para aliviar la presión del sistema venoso portal. Una de las causas más comunes de muerte en pacientes con cirrosis y otras enfermedades que se acompañan de hipertensión portal es la hemorragia masiva del aparato digestivo superior por **varices esofágicas sangrantes** (v. cap. 13).

**FISIOPATOLOGÍA:** las varices colaterales de mayor importancia clínica se encuentran en la submucosa de la porción inferior del esófago y superior del estómago, y son resultado de la comunicación entre la vena porta y la vena gástrica izquierda. Normalmente, estas colaterales están cerradas. Sin embargo, cuando la circulación portal mantiene el flujo sanguíneo elevado y sobrevienen presiones elevadas, estas colaterales se abren. Son venas submucosas cercanas a la unión gastroesofágica, que se dilatan y protruyen hacia la luz. No hay una correlación simple entre la presión venosa portal y el riesgo de sangrado de las varices, aunque este aumenta cuando es mayor el tamaño de las mismas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el pronóstico en pacientes con hemorragia de varices esofágicas es malo y la mortalidad aguda puede llegar al 40%. En pacientes con cirrosis que sobreviven a un episodio inicial de hemorragia de varices, es poco probable que la supervivencia a largo plazo se deba al alto riesgo de recidiva del sangrado o de agravamiento de la insuficiencia hepática. Por el contrario, los pacientes en los que la hipertensión portal es causada por bloqueo presinusoidal sin disfunción hepática subyacente, como en la esquistosomiasis hepática, el pronóstico es mucho mejor que con la cirrosis. En general, la muerte por hemorragia de varices esofágicas es resultado de una insuficiencia hepática desencadenada por estrés, necrosis isquémica del hígado y encefalopatía ocasionada por una sobrecarga aguda de cuerpos nitrogenados provenientes de la circulación intestinal. La hipovolemia y el shock son con muy poca frecuencia causas directas de muerte por el mismo motivo.

El tratamiento inicial de las varices hemorrágicas está enfocado a detener el sangrado mediante ligadura por endoscopia, inyección de las varices con sustancias esclerosantes durante la endoscopia o taponamiento directo con globo. Además, la administración intravenosa del análogo de la somatostatina octreótida inhibe la vasodilatación esplácnica y, de hecho, disminuye el flujo sanguíneo esplácnico y la presión venosa portal. Si estas medidas no logran controlar el sangrado y este reaparece, la descompresión permanente de la circulación portal puede ser lograda mediante la inserción angiográfica de una pequeña férula o endoprótesis vascular, o una derivación, para unir la circulación portal y sistémica (derivación portosistémica intrahepática transyugular). Esto, junto con la cirugía de derivación portosistémica intrahepática, permite la desviación del flujo sanguíneo desde la circulación portal con presión elevada hacia la circulación venosa sistémica de baja presión. En algunos casos, el trasplante hepático es una alternativa a la cirugía de derivación.

La presión retrógrada en la vena porta también es transmitida a sus afluentes, incluyendo las venas hemorroidales inferiores, las cuales se dilatan y se vuelven tortuosas **(varices anorrectales).** Las venas colaterales que se irradian hacia el ombligo producen un patrón conocido como **cabeza de medusa.**

### Esplenomegalia

El bazo en la hipertensión portal aumenta de tamaño progresivamente y en ocasiones da lugar al síndrome conocido como **hiperesplenismo,** que reduce la semivida de todos los componentes de la circulación sanguínea y por lo tanto disminuye el número de células circulantes (pancitopenia). El hiperesplenismo se atribuye a un aumento en la velocidad de destrucción de los eritrocitos, leucocitos y plaquetas debido al incremento del tiempo de tránsito a través del hígado hiperplásico.

El bazo se observa duro y con un peso de hasta 1 000 g (el normal es de menos de 180 g). Al corte se observa un color rojo profundo uniforme y ausencia de pulpa blanca. Los sinusoides están dilatados y revestidos por endotelio hiperplásico y macrófagos. Las paredes están engrosadas por tejido fibroso. Se observan hemorragias localizadas que causan nódulos fibróticos que contienen hierro, conocidos como **cuerpos de Gamna-Gandy.**

### Ascitis

***La ascitis es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal.*** Con frecuencia se presenta junto con hipertensión portal, y la cantidad de líquido puede ser tan grande (con frecuencia muchos litros) que no solamente distiende el abdomen sino que incluso interfiere con la respiración. El inicio de la ascitis en la cirrosis se relaciona con un mal pronóstico.

**FISIOPATOLOGÍA:** la disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo y de la presión arterial media conduce a una respuesta homeostática predecible. Al principio de la hipertensión portal, hay aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, para mantener la presión arterial. Sin embargo, conforme la vasodilatación arterial periférica empeora, la disfunción circulatoria se vuelve más notable: el gasto cardíaco no alcanza a mantener la demanda homeostática y se activan mecanismos vasoactivos endógenos. Con el fin de mantener la presión arterial se observa un aumento en las actividades de los sistemas renina-angiotensina y nervioso simpático. Esto conduce a la retención renal de sodio y agua. La vasodilatación también activa la secreción de hormona antidiurética, lo cual produce mayor retención de agua e hiponatremia por dilución.

El aumento de la presión sinusoidal hepática conlleva un desplazamiento hidrostático de líquido y linfa a partir de los sinusoides hacia el espacio de Disse. Esto se da como resultado de una mayor retención de sodio y agua. Estos líquidos ocupan la cavidad peritoneal y constituyen la ascitis. La disminución de la síntesis de albúmina disminuye la presión oncótica intravascular y facilita el desplazamiento de líquido dentro del espacio peritoneal.

La acumulación de tejido fibroso conduce a un aumento del endotelio sinusoidal impermeable. La menor permeabilidad produce una menor cantidad de proteína y albúmina, que escapan hacia el líquido de ascitis. Esto produce un aumento en la relación en el gradiente de albúmina suero respecto al líquido de ascitis. Un gradiente que excede la relación 1:1 se vincula con la ascitis debido a la hipertensión portal relacionada con cirrosis.

La patogenia de la ascitis se ilustra en la figura 20-19.

### Peritonitis bacteriana espontánea

La **peritonitis bacteriana espontánea** (PBE) es una complicación importante en pacientes con cirrosis y ascitis.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** se considera que la PBE se debe a la translocación de bacterias intestinales hacia la circulación sistémica con infección secundaria del líquido de ascitis. Esto se correlaciona con el hecho de que las bacterias más comunes son organismos gramnegativos que se encuentran en el intestino *(Escherichia coli, Klebsiella);* el *Streptococcus pneumoniae* también es una causa habitual de PBE. Los pacientes con bajos niveles de complemento en el líquido de ascitis, como resultado de la baja concentración de proteínas (<1 g/dl), tienen un riesgo importante de PBE.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 842 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



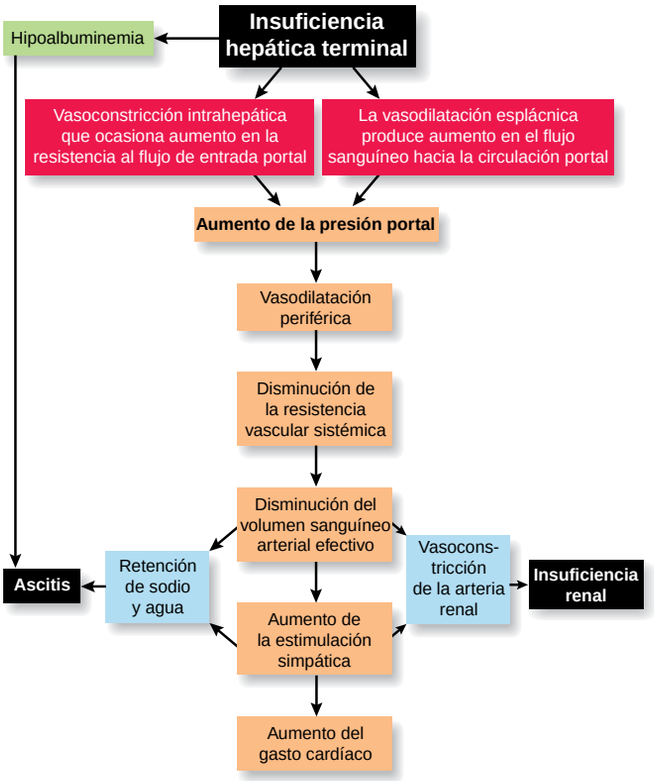



**FIGURA 20-19. Patogenia de la ascitis.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con PBE se caracterizan por presentar ascitis y dolor abdominal, u otros signos de infección tales como fiebre o leucocitosis. Cabe destacar que hasta el 20 % de los pacientes con PBE son asintomáticos. El hallazgo de más de 250 neutrófilos/μl es suficiente para establecer el diagnóstico de PBE. ***Sin un tratamiento apropiado, la mortalidad por PBE supera el 80 %.*** Incluso con un tratamiento adecuado, y cuando la infección aguda se resuelve, un episodio de PBE se relaciona con una mortalidad a 1 año del 70 %. Por lo tanto, la PBE es una indicación para trasplante hepático.

### Síndrome hepatorrenal

***El síndrome hepatorrenal se caracteriza por hipoperfusión renal (es decir, oliguria, hiperazoemia y aumento de la creatinina plasmática).*** El síndrome se suele presentar en pacientes cirróticos y es un indicio de mal pronóstico. Es curioso que los riñones mantengan la capacidad funcional normal. Los riñones de los pacientes que mueren por síndrome hepatorrenal tienen una adecuada función cuando se trasplantan a receptores de insuficiencia renal crónica. Por el contrario, en pacientes con síndrome hepatorrenal, el trasplante hepático puede recuperar la función renal.

**FISIOPATOLOGÍA:** en etapas tempranas de hipertensión portal, la presión de filtración glomerular renal está protegida de la vasodilatación arteriolar sistémica por las prostaglandinas intrarrenales. Con el incremento grave de la vasodilatación arteriolar, estos factores intrarrenales se vuelven ineficaces, de manera que la vasoconstricción arterial renal se intensifica y la perfusión y la filtración glomerular declinan. En algunos casos, esto produce insuficiencia renal evidente desde el punto de vista clínico o síndrome hepatorrenal (SHR). El diagnóstico de SHR también requiere un aumento en la concentración de creatinina en suero mayor de 1,5 mg/dl que no mejore después de suspender los diuréticos y de expandir el volumen.

Hay dos tipos de SHR. El SHR tipo I es de evolución rápida y progresiva. El trasplante hepático es el único tratamiento definitivo para este tipo. El SHR tipo II es de evolución más lenta y por lo general se observa en pacientes con ascitis grave que no responden a los tratamientos convencionales a partir de restricción de sodio y diuréticos. Esta forma de SHR puede ser resuelta mediante expansión del volumen o suspensión de los diuréticos. Sin embargo, el tipo II evoluciona finalmente a SHR tipo I si la hipertensión portal no es resuelta.

### Complicaciones pulmonares de la hipertensión portal

Las complicaciones pulmonares de la hipertensión portal y cirrosis incluyen el **síndrome hepatopulmonar** (SHP), la **hipertensión portopulmonar** y **el hidrotórax hepático.** Directa o indirectamente, estas se deben a alteraciones circulatorias y vasculares por insuficiencia hepática avanzada.

Hasta una tercera parte de los pacientes con cirrosis muestran signos de SHP, causado por las derivaciones en el lecho vascular pulmonar debidos a la hipertensión portal. Estos pacientes presentan dificultad respiratoria progresiva, aunque la radiografía de tórax y la hemodinamia pulmonar suelen ser normales. El tratamiento complementario con oxígeno puede ser útil, pero el trasplante hepático es el único tratamiento efectivo porque revierte el cortocircuito intrapulmonar. El SHP está asociado con una menor supervivencia, en particular si el oxígeno arterial es menor a 50 mm Hg.

La hipertensión portopulmonar se debe a un aumento de la resistencia vascular pulmonar en caso de hipertensión portal. Por lo general, se relaciona con un aumento de la presión arterial pulmonar media a más de 25 mm Hg. Cerca del 2 % de los pacientes con hipertensión portal presentan hipertensión portopulmonar. La fisiopatología de esta enfermedad es especulativa y quizá esté relacionada con características comunes a la hiperdinamia circulatoria típica de la hipertensión portal: estrés por estiramiento de la pared, daño endotelial, vasoconstricción y liberación de factores vasoactivos. Se desarrolla arteriopatía pulmonar proliferativa. La hipertensión portopulmonar progresa inexorablemente y por lo general no es reversible sino mediante trasplante hepático. De hecho, la hipertensión portopulmonar grave es un factor de riesgo de muerte transoperatoria debida a insuficiencia cardíaca aguda y representa una contraindicación para el trasplante hepático.

El hidrotórax hepático indica la presencia de derrame pleural secundario a hipertensión portal. La mayor parte del derrame se produce en el tórax del lado derecho y es resultado del desplazamiento transdiafragmático del líquido proveniente del abdomen. Normalmente, el líquido comparte las características (contenido proteínico) con el líquido de ascitis y, al igual que la ascitis, puede dar lugar a una infección espontánea.

## HEPATITIS VIRALES

***La hepatitis viral es una infección de los hepatocitos que produce necrosis e inflamación del hígado.*** Esta enfermedad ha sido denominada «ictericia epidémica» durante miles de años. En el mundo hay más de 500 millones de personas infectadas por virus hepatótropos y constituyen un riesgo considerable de carcinoma hepatocelular. Muchos virus y otros agentes infecciosos pueden producir hepatitis e ictericia (tabla 20-2), pero en los



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 843 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



**TABLA 20-2**
**AGENTES INFECCIOSOS QUE CAUSAN HEPATITIS**

| | |
|---|---|
| Virus de la hepatitis A (VHA) | Virus del herpes simple |
| Virus de la hepatitis B (VHB) | Citomegalovirus |
| Virus de la hepatitis C (VHC) | Enterovirus y otros VHA |
| Virus de la hepatitis E (VHE) | |
| Virus de la fiebre amarilla | Leptospiras (leptospirosis) |
| Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa) | *Entamoeba histolytica* (hepatitis amebiana) |
| Virus de Lassa, Marburg y Ébola | |

países industrializados más del 95% de los casos de hepatitis viral se debe a los virus de las hepatitis A, B, C, D y E (VHA, VHB, etc.). El virus de la hepatitis G (VHG) es en un 25% homólogo del VHC, pero no produce hepatitis aguda o crónica.

En la siguiente descripción se hace hincapié en la enfermedad conocida comúnmente como **hepatitis viral.** Se refiere al lector al capítulo 9 para conocer otros agentes.

## El virus de la hepatitis A es la causa más habitual de hepatitis aguda

El virus de la hepatitis A (VHA) es un pequeño enterovirus que contiene ARN del grupo del picornavirus (que incluye al virus de la polio) (fig. 20-20). Este virus se replica principalmente en los hepatocitos, aunque también puede infectar otras células epiteliales gastrointestinales. La descendencia del virus infeccioso se establece en la bilis y puede encontrarse en las heces. El VHA no tiene un efecto citopático directo y el daño hepático se atribuye a la reacción inmunitaria a los hepatocitos infectados por los virus.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el único reservorio del VHA es la persona infectada en forma aguda, de manera que la transmisión depende principalmente de la transmisión en serie de persona a persona por vía fecal-oral. Las epidemias de hepatitis A se presentan en situaciones de hacinamiento y poca higiene como la que existe en orfanatos o por la contaminación fecal de agua y alimentos. Los mariscos provenientes de aguas contaminadas concentran el virus y pueden trasmitir la infección si no son adecuadamente cocinados.

En los países industrializados, con baja frecuencia de infección, la mayoría de los casos de hepatitis A se presentan en niños mayores y adultos. Por el contrario, en países subdesarrollados, donde la enfermedad es endémica, la mayor parte de la población se infecta antes de los 10 años.

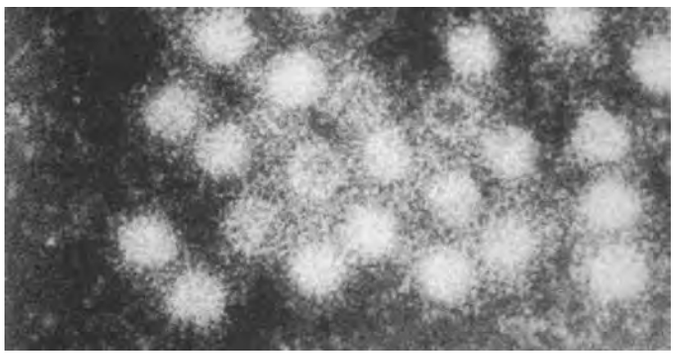


**FIGURA 20-20. Microfotografía electrónica del virus de la hepatitis A (VHA).** Muestra fecal tratada con suero convaleciente que contenía anticuerpos anti-VHA.

En EE.UU., cerca del 10% de la población menor de 20 años presenta pruebas serológicas de infección previa por VHA. Esta observación indica que ***la mayoría de las infecciones por VHA son anictéricas.*** La hepatitis A es habitual en guarderías, viajes internacionales y hombres que tienen sexo con otros hombres. Sin embargo, no hay una fuente identificada en cerca de la mitad de los casos. La vacunación contra la hepatitis A confiere protección a largo plazo contra la enfermedad. Los programas de vacunación universal han disminuido de manera significativa los casos de infección aguda por hepatitis A en EE.UU.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** después de un período de incubación de 3-6 semanas (media de alrededor de 4 semanas), el paciente infectado por VHA desarrolla síntomas inespecíficos entre los que se encuentran fiebre, malestar general y anorexia. De manera concomitante, el daño hepático se muestra mediante el aumento de las aminotransferasas en suero (fig. 20-21). Conforme las aminotransferasas comienzan a disminuir, por lo general entre los 5 y los 10 días, empieza a aparecer ictericia. Esta persiste durante una media de 10 días pero puede durar más de 1 mes. Las concentraciones de aminotransferasa suelen volver a la normalidad al tiempo que la ictericia desaparece. ***La hepatitis A nunca se vuelve crónica. No hay estado de portador y la infección confiere inmunidad de por vida.*** Rara vez produce hepatitis fulminante y prácticamente todos los pacientes se recuperan sin complicaciones.

El VHA es detectable en el hígado alrededor de 2 semanas después de la infección, alcanzando su máximo en otras 2 semanas para desaparecer poco después (fig. 20-21). La diseminación fecal del VHA sigue a su aparición en el hígado tras alrededor de 1 semana y dura apenas un período muy breve. El período de epidemia es también corto y se produce al inicio de la enfermedad.

La IgM anti-VHA es la primera respuesta inmunitaria detectable y aparece en sangre durante la enfermedad aguda. La con-

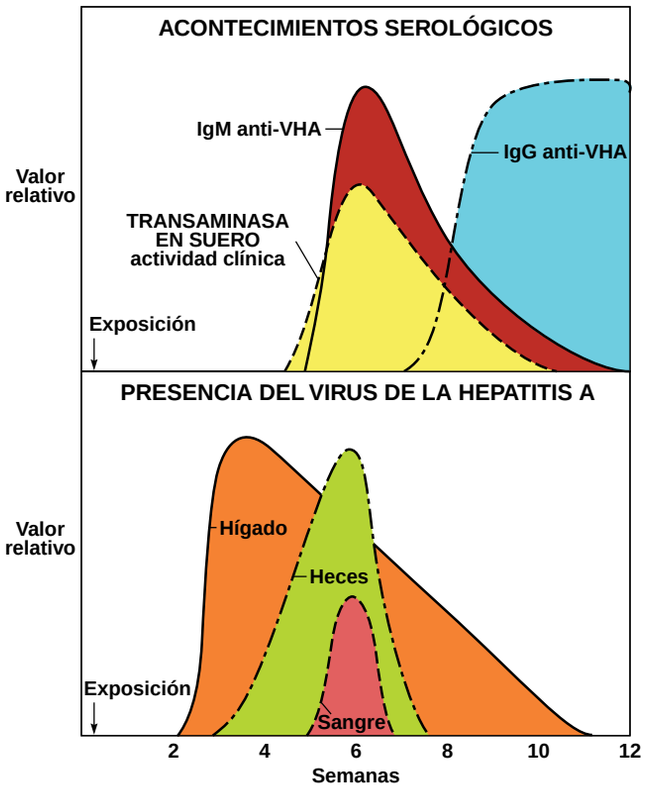



**FIGURA 20-21. Acontecimientos serológicos típicos relacionados con la infección por el virus de la hepatitis A (VHA).**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 844 11/10/16 14:33

booksmedicos.org

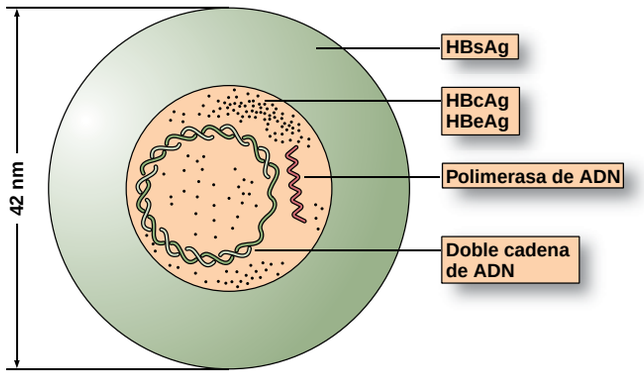


centración de anticuerpos comienza a disminuir al cabo de pocas semanas y por lo general desaparece a los 3 o 5 meses. La IgG anti-VHA aparece conforme los pacientes se recuperan y persiste durante toda la vida. El hallazgo de anticuerpos IgM anti-VHA en el suero de un paciente con hepatitis aguda confirma que la causa es el VHA.

## El virus de la hepatitis B es la principal causa de hepatopatía aguda y crónica

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el virus de la hepatitis B (VHB) es un virus hepatótropo de ADN que fue el primero en ser incluido en el grupo de los llamados **hepadnavirus.** El genoma de los hepadnavirus se encuentra entre los más pequeños de todos los virus conocidos. El genoma del VHB consiste en ADN de cadena doble de predominio circular que contiene todo el genoma y una tira complementaria corta que varía del 50-85 % de la longitud de la cadena de mayor longitud (fig. 20-22). La partícula viral es una esfera de 42 nm *(partícula de Dane)* que contiene ADN viral. El genoma del VHB contiene cuatro genes:

- **Gen central *(C):*** el núcleo del virus contiene el **antígeno central (HBcAg)** y el **antígeno e (HBeAg),** ambos productos del gen *C*. El gen *C* incluye dos ventanas de lectura abiertas consecutivas, las regiones prenuclear y nuclear. La transcripción de la ventana nuclear sola depende del HBcAg, en tanto que el HBeAg se deriva de la proteólisis del producto traducido por todo el gen *C*.
- **Gen de superficie:** la capa externa del VHB contiene el **antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).** El HBsAg es sintetizado por los hepatocitos infectados independientemente del núcleo viral, y es secretado en gran cantidad hacia el torrente sanguíneo. Este material es observable mediante microscopía electrónica de suero centrifugado como dos partículas distintas (fig. 20-22), una corresponde a esferas de 22 nm y otra a estructuras tubulares de 22 nm de diámetro y de 40-400 nm de longitud. Estas partículas son inmunógenas pero no infecciosas.
- **Gen polimerasa:** el gen *P* codifica para la polimerasa del ADN viral.
- **Gen *X*:** la pequeña proteína X activa la transcripción viral y quizá juegue un papel en la patogenia del carcinoma hepatocelular asociado a infección por VHB crónica.



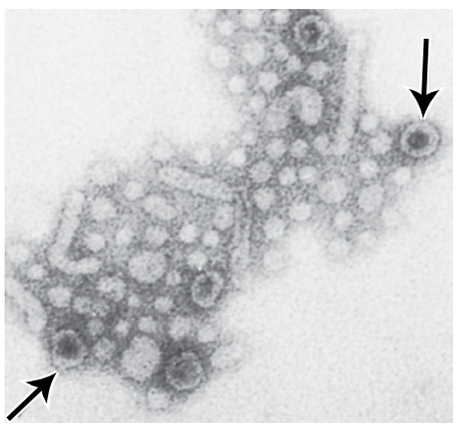




**FIGURA 20-22. Virus de la hepatitis B (VHB). A.** Representación esquemática del virus de la hepatitis B (VHB) y de las partículas en suero relacionadas con la infección con VHB (los antígenos [Ag] para la hepatitis B están señalados por las letras: c, núcleo, e y s, superficie.) **B.** Microfotografía electrónica de las partículas de suero centrifugado en caso de hepatitis. Son evidentes las partículas en forma de bastón y esféricas que contienen HBsAg. El virión completo, compuesto por el núcleo viral y la cobertura, está representado por las partículas de Dane *(flechas).*

El ciclo de replicación del VHB comienza con la unión a los hepatocitos del huésped, seguido de la entrada del virus, la pérdida de la capa que lo recubre y la entrada al núcleo. Dentro del núcleo del hepatocito, el genoma viral se convierte en ADN circular cerrado covalente (ADNccc), que sirve como una plantilla para la transcripción del ARN mensajero viral (ARNm). La presencia persistente de ADNccc al parecer inhibe la eliminación del VHB del huésped, aun con la administración de medicamentos antivirales potentes.

Hay seis serotipos distintos (de la A a la F) de VHB. Las mutaciones son comunes, tanto en la infección nativa como bajo la influencia de los fármacos. ***El mutante prenuclear de VHB es resultado de que el virus no expresa HBeAg, y su función no está clara.*** El tratamiento antiviral selecciona mutaciones de VHB a velocidades cercanas al 50 % después de años de tratamiento. La aparición de nuevos análogos de los nucleósidos y nucleótidos se relaciona con una menor tasa de mutación VHB.

**EPIDEMIOLOGÍA:** se calcula que hay más de 350 millones de portadores crónicos de VHB en el mundo, lo que constituye un enorme reservorio de la infección (fig. 20-23). Dependiendo de la incidencia de la infección primaria por VHB, la tasa de portadores de infección crónica varía desde el 0,3 % (en EE.UU. y Europa Occidental) hasta el 20 % (en el Sureste asiático, el África subsahariana, Oceanía y regiones del Pacífico y el Amazonas). En regiones endémicas, la alta tasa de portadores se mantiene por transmisión vertical del virus de la madre al neonato.

En EE.UU., entre 500 000 y 1,5 millones de individuos se consideran crónicamente infectados como portadores de VHB, y aparecen entre 200 000 y 300 000 nuevos casos diagnosticados por año. La disponibilidad de una vacuna protectora ha disminuido la incidencia del VHB en EE.UU. de 10,7/100 000 en 1983 a 1,6/100 000 en 2006. Sólo una cuarta parte de los nuevos casos presentan ictericia. La hepatitis B fulminante causa de 250 a 300 muertes al año en EE.UU. En un momento dado, los portadores crónicos de VHB eran fuentes habituales de hepatitis posterior a transfusión, pero los estudios de rutina para antígenos de hepatitis B han eliminado este riesgo.

La incidencia de la infección crónica por VHB es inversamente proporcional a la edad de adquisición del virus. En países con alta frecuencia endémica, la mayor tasa de cronicidad es resultado de una transmisión vertical y del uso de inyecciones sin la adecuada higiene. En regiones con menor frecuencia endémica como EE.UU., la transmisión del VHB es con mayor frecuencia horizontal. Aunque no más del 10 % de los adultos infectados por VHB se vuelven portadores, la hepatitis neonatal B puede llevar a infección persistente en la mayoría de los



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 845 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



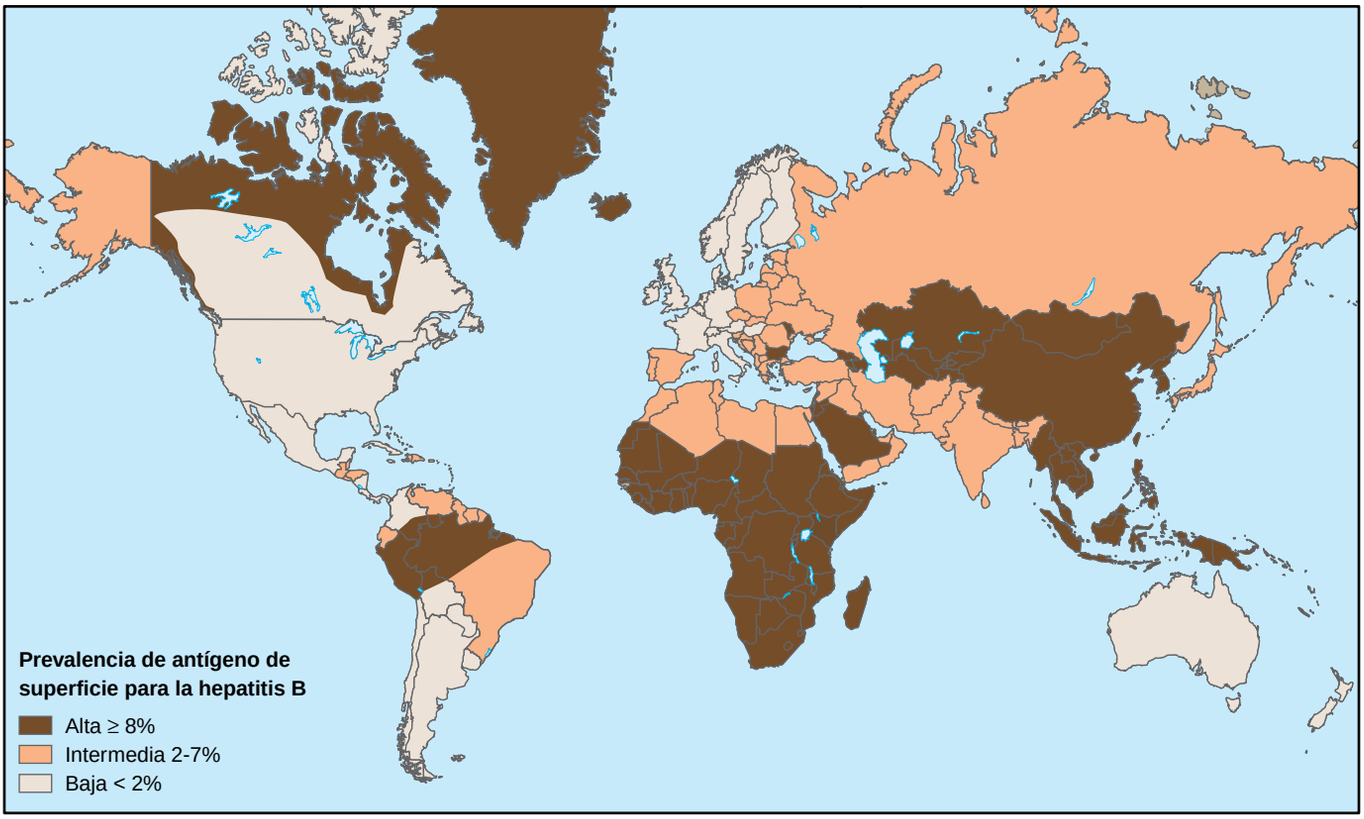



**FIGURA 20-23. Prevalencia por regiones de la infección por hepatitis B.**

casos. Los hombres se vuelven portadores con mayor frecuencia que las mujeres. En EE.UU., los portadores crónicos de VHB son más frecuentes entre hombres homosexuales y consumidores de drogas intravenosas.

Los seres humanos son el único reservorio de importancia para el VHB. A diferencia de la hepatitis A, el VHB no se transmite por vía fecal-oral, y no contamina los alimentos ni el agua. ***Aunque el HBsAg se encuentra en la mayor parte de las secreciones, el virus infeccioso sólo se ha constatado en la sangre, la saliva y el semen.*** En la actualidad la mayoría de los casos de transmisión de la hepatitis B se deben a contacto sexual. Esta forma de transmisión por contacto quizá involucre la transferencia directa del virus a través de pequeñas heridas de la piel o de las mucosas. A este respecto, cabe señalar que el contacto sexual anal es una fuente importante de transmisión.

***Las vacunas sintéticas contra la hepatitis B, compuestas por HBsAg recombinante o sus epítopos inmunógenos, son altamente efectivas y confieren inmunidad de por vida.*** En algunas regiones donde la hepatitis B es endémica, la vacunación ha logrado disminuir significativamente la prevalencia de la enfermedad. En la actualidad la vacuna se administra de forma rutinaria en EE.UU. La vacunación de los niños es habitual en la mayoría de los países (en la actualidad se practica en 177 de 193 países miembros de la ONU).

**FISIOPATOLOGÍA:** el VHB no es citopático de forma directa, como se puede concluir del hecho de que los portadores crónicos asintomáticos mantienen una gran carga viral en el hígado durante años sin pruebas funcionales o bioquímicas de daño a los hepatocitos. Los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ tienen como blanco múltiples epítopos de VHB que causan la mayor parte de la destrucción de los hepatocitos y las manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática. En esta localización, son reconocidos por los linfocitos T $CD8^+$, los cuales de hecho destruyen los hepatocitos infectados.

La infecciosidad de la sangre de los pacientes con hepatitis B crónica tiende a disminuir conforme aumenta la duración de la enfermedad. Esto se debe en gran parte a la disminución de la replicación episómica (extracromosómica) de los viriones infecciosos. El genoma viral intacto no se integra en el ADN del huésped, pero los fragmentos genómicos son integrados de manera progresiva, después de lo cual producen varios antígenos virales, lo que contribuye a su persistencia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** hay tres patrones de evolución clínica bien identificados en relación con la infección por VHB (fig. 20-24):

- Hepatitis aguda.
- Hepatitis fulminante.
- Hepatitis crónica.

***HEPATITIS B AGUDA:*** la mayoría de los pacientes adultos, presentan hepatitis aguda autolimitada similar a la producida por el VHA que por lo general se recupera por completo y confiere inmunidad de por vida. Los síntomas de la hepatitis B son en la mayoría de los casos similares a los de la hepatitis A, aunque la hepatitis B aguda tiende a ser un poco más grave y el período de incubación es considerablemente más largo. Característicamente, los síntomas aparecen de 2-3 meses después de la exposición, pero el período de incubación puede variar desde 6 semanas hasta 6 meses. Al igual que en

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 846 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



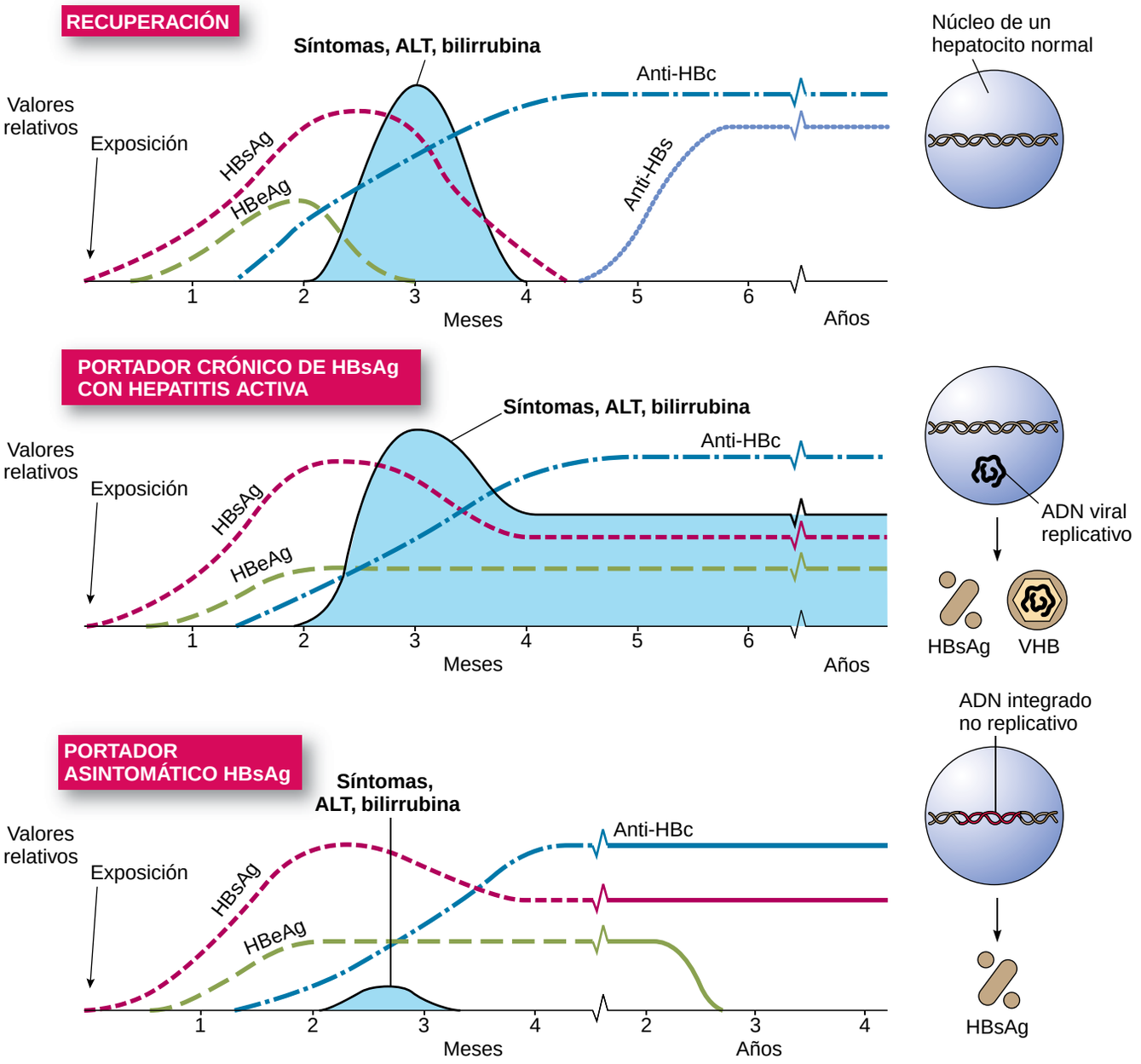



**FIGURA 20-24. Acontecimientos serológicos característicos de las tres formas de evolución de la hepatitis B. Arriba.** En la mayoría de los casos, la aparición del anticuerpo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg; anti-HBs) es la confirmación de la completa recuperación. El ADN viral desaparece del núcleo de los hepatocitos. **En medio.** En cerca del 10 % de los casos de hepatitis B, la presencia de antígenos HBs se mantiene durante un período de hasta 6 meses debido a la ausencia de HBs. Los pacientes en los que la replicación viral se mantiene activa, evidenciada por la presencia de concentraciones constantemente elevadas de HBeAg en sangre, desarrollan hepatitis aguda. En estos casos el genoma viral persiste en el núcleo, pero no se integra al ADN del huésped. **Abajo.** Los pacientes en los que la replicación viral activa es concluida o atenuada, lo cual se refleja en la desaparición del HBeAg de la sangre, se vuelven portadores asintomáticos. En estos individuos, los fragmentos del virus de la hepatitis B (VHB) se integran en el ADN del huésped, pero el ADN episomal está ausente.

la hepatitis A, muchos casos, incluyendo prácticamente todos los casos de infección en lactantes y niños de mayor edad, son anictéricos y por lo tanto sin pruebas clínicas de su existencia.

El **HBsAg** es el primer marcador que aparece en el suero de pacientes con hepatitis B aguda. Se detecta de 1 semana a 2 meses después de la exposición (fig. 20-24) y desaparece de la sangre durante la fase de convalecencia en los pacientes que se recuperan con rapidez. Al mismo tiempo, o poco después, de la desaparición del HBsAg, aparece el anticuerpo en suero HBsAg (anti-HBs), cuya aparición confirma la completa recuperación y cuya presencia confiere inmunidad de por vida.

El **HBcAg** (antígeno del núcleo) no circula en el suero de las personas con hepatitis B aguda, pero el anticuerpo contra HBcAg (anti-HBc) aparece poco después del HBsAg. Los anticuerpos contra HBcAg no eliminan el virus ni protegen contra la reinfección, aunque constituyen un marcador de infección previa de VHB.

El **HBeAg,** el segundo antígeno circulante que aparece en la hepatitis B, se observa antes del inicio de las manifestaciones clínicas y después de la aparición del HBsAg. Por lo general desaparece al cabo de 2 semanas, en tanto que el HBsAg está todavía presente. La presencia de HBeAg en el suero se relaciona con un período de intensa replicación viral y, por lo tanto, de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 847 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



máxima capacidad de infecciosidad por el paciente. El anti-HBe aparece poco después de la desaparición del antígeno y es detectable durante hasta 2 años o más después de que se ha resuelto la hepatitis. Un grupo reducido de pacientes con seroconversión al anticuerpo anti-HBe y presencia en suero de HBeAg tienen replicación persistente del VHB. En estos casos, los virus VHB son competentes para la replicación pero no producen HBeAg por mutaciones en el genoma del VHB.

***HEPATITIS B FULMINANTE:*** con mayor frecuencia que con la hepatitis A aun así rara vez, la hepatitis B aguda puede dar lugar a una enfermedad fulminante, con necrosis masiva de hepatocitos, insuficiencia hepática y elevada mortalidad. Los análogos de los nucleósidos y nucleótidos mejoran la evolución de los pacientes con hepatitis B fulminante en comparación con lo que sucedía anteriormente. Los individuos con hepatitis B aguda fulminante pueden descompensarse con rapidez y llegar a la muerte a causa principalmente de un edema cerebral, una insuficiencia cardiopulmonar o sepsis. El trasplante hepático, cuando está disponible, ofrece excelentes resultados para la supervivencia de los pacientes.

***HEPATITIS B CRÓNICA: la hepatitis crónica es seguida de necrosis e inflamación del hígado durante más de 6 meses.*** Los individuos con infección crónica por VHB tienen mayor riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Los hombres tienen asimismo mayor riesgo que las mujeres. Otros factores de riesgo incluyen tener más de 40 años de edad, concentraciones elevadas de viremia por VHB y ciertos determinantes, tales como los genotipos C y F o mutaciones promotoras prenucleares.

**FISIOPATOLOGÍA:** las tres fases de la infección crónica por VHB más aceptadas son: *1)* fase de tolerancia inmunitaria; *2)* fase inmunitaria activa, y *3)* fase inactiva. Hay una cuarta fase de recuperación que no es universalmente aceptada. Las personas con infección crónica por VHB evolucionan con frecuencia temporalmente hacia las tres fases pero pueden regresar del mismo modo hacia alguna de ellas.

1. **Fase de tolerancia inmunitaria:** los pacientes en la fase de tolerancia inmunitaria a VHB son positivos para HBeAg, con muy altas concentraciones de ADN del VHB (>20 000 UI/ml) y poca inflamación hepatocelular o necrosis, lo cual se confirma por la concentración normal de aminotransferasas en suero. Esta fase puede persistir durante décadas y se observa por lo general en aquellas personas con infección por VHB adquirida verticalmente. Dado que el VHB se integra en el ADN del hepatocito, incluso los pacientes en la fase de tolerancia inmunitaria tienen mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.
2. **Fase inmunitaria activa:** esta fase se caracteriza por viremia de VHB y necrosis de células hepáticas (es decir, se acompaña de un aumento de aminotransferasas en suero). Se observan cambios inflamatorios en los espacios portales y necrosis de hepatocitos. Los pacientes infectados con HBe detectables tienden a presentar mayores niveles de viremia que los que no tienen HBe o tienen anti-HBe. En esta fase tienden a desarrollarse daño hepático, cirrosis y carcinoma hepatocelular. En esta fase suele iniciarse el tratamiento antiviral.
3. **Fase inactiva:** en esta fase inactiva de infección crónica por VHB, hay anti-HBe en sangre pero no HBeAg, las aminotransferasas en suero son normales y el ADN del VHB en la circulación (<2 000 UI/ml) es bajo. Este grupo son «portadores sanos», y tienen muy bajo riesgo de evolución a cirrosis o carcinoma hepatocelular. Sin embargo, puede regresar a la fase inmunitaria activa, por lo que es necesario el seguimiento a largo plazo.

En algunos portadores crónicos de VHB, hay complejos circulantes de HBsAg-anti-HBs en sangre. Aunque estos pacientes producen anticuerpos, no son capaces de eliminar el virus de la circulación. Estos complejos inmunitarios pueden producir diferentes expresiones **extrahepáticas,** incluyendo síndrome de enfermedad del suero (fiebre, eritema, urticaria, artritis aguda), panarteritis, glomerulonefritis y crioglobulinemia. De hecho, entre un tercio y la mitad de los pacientes con panarteritis nodosa son portadores de VHB. Como se explica con detalle en el apartado sobre carcinoma hepatocelular, la hepatitis B crónica se relaciona con un riesgo significativo de cáncer hepático. ***En las figuras 20-24 y 20-25 se describen las posibles formas de evolución de la infección por VHB.***

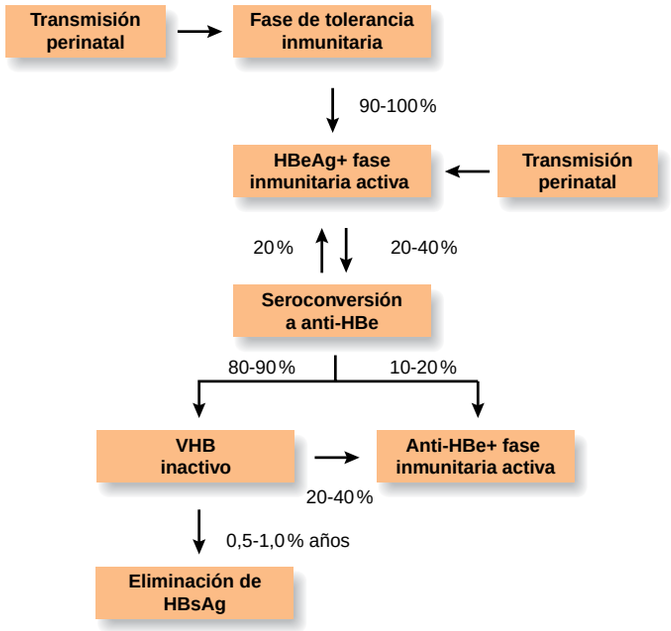



**FIGURA 20-25. Posibles formas de evolución de la infección con el virus de la hepatitis B (VHB).**

## El virus de la hepatitis D es un virus de ARN defectuoso

El ensamblaje del virus de la hepatitis D (VHD) en el hígado requiere de la presencia del HBsAg. Por lo tanto, la infección por VHD está restringida a las personas que también están infectadas por el VHB. Los dos tipos de infección pueden presentarse simultáneamente (coinfección) o bien la infección por VHD aparece después de la infección por VHB (sobreinfección). El VHD y el HBsAg se eliminan conjuntamente y la evolución clínica es en general similar a la de la hepatitis B aguda común. Sin embargo, en algunos pacientes, la coinfección con el VHD conduce a hepatitis grave, fulminante y en ocasiones mortal, en especial en consumidores de drogas intravenosas. ***La sobreinfección en un portador de VHB con VHD típica aumenta la gravedad de la hepatitis crónica existente.*** De hecho, del 70-80% de los portadores de HBsAg sobreinfectados con VHD desarrollan hepatitis crónica. Dado que el descubrimiento del VHD tuvo lugar en Turín, Italia, en 1979, la identificación de la historia natural ha llevado a una disminución significativa de la transmisión del VHD. El virus sigue siendo un problema clínico especialmente en los países en desarrollo en los que el VHB es endémico.

## El virus de la hepatitis C es una causa habitual de hepatitis crónica y cirrosis

El virus de la hepatitis C (VHC) es un flavivirus con envoltura. Se trata de un virus cuyo genoma es una sola tira de ARN de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 848 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



alrededor de 9600 pares de bases que codifica un solo ARNm. Este ARNm es traducido a la poliproteína de cerca de 3000 aminoácidos, que es dividida en tres proteínas estructurales (una central y dos proteínas de envoltura) y seis proteínas no estructurales. Las regiones cortas no traducidas en el extremo del genoma son necesarias para la replicación.

El virus es genéticamente inestable, lo cual produce múltiples genotipos y subtipos. Se han identificado seis genotipos diferentes pero relacionados de VHC. Los tipos 1, 2 y 3 son los más comunes (presentes en alrededor del 75% de los casos de EE.UU. y Europa Occidental). Los genotipos 2 y 3 responden mejor al tratamiento antiviral que el tipo 1. En un solo paciente pueden aparecer muchas cepas mutadas de VHC, lo que quizás se deba a varias características de la infección, incluyendo *1)* la incapacidad de los anticuerpos anti-VHC de tipo IgG para eliminar la infección; *2)* la persistencia y recidivas de la infección en la fase crónica de la hepatitis, y *3)* la falta de avances en el desarrollo de una vacuna.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la prevalencia del VHC es variable, con apenas un 1% en Canadá y Escandinavia y un 1,8 % en EE.UU., pero llegando a alcanzar el 22% en Egipto. Se calcula que cerca de 170 millones de personas (prevalencia total del 3%) están infectadas en todo el mundo. El VHC constituye la mayor parte de todos los pacientes que están en lista de espera para trasplante hepático.

La infección por VHC se transmite por contacto con sangre infectada a través de la exposición percutánea directa repetida o a una cantidad significativa de sangre, en especial por transfusión a partir de donantes infectados, consumo de drogas intravenosas o mala profilaxis en el uso de inyecciones. Otras formas menos eficientes de transmisión son las que tienen lugar por la exposición percutánea de cantidades pequeñas de sangre (lesiones por picadura de aguja) o a través de las mucosas en las transmisiones vertical y sexual. El uso de drogas intravenosas, las conductas sexuales de alto riesgo (en especial en hombres homosexuales) y el alcoholismo colocan al individuo en una situación vulnerable a la infección por VHC. El análisis sistemático de la sangre para transfusión mediante la detección de anticuerpos anti-VHC ha eliminado esta modalidad como fuente de infección por VHC. La transmisión vertical, de una madre infectada a su hijo recién nacido, es rara (del 2,7-8,4%) pero de cuatro a cinco veces más común en mujeres con infección simultánea con el VIH. Una minoría de casos se presentan en ausencia de factores de riesgo conocidos. La incidencia de casos nuevos de infección aguda por VHC en EE.UU. ha disminuido de 230000 casos anuales en los años 80 a 16000 en la actualidad, una disminución del 93%. Gran parte de este descenso refleja con toda probabilidad la disminución del consumo de drogas ilícitas inyectables. La mortalidad por hepatitis C está aumentando, puesto que las personas infectadas hace mucho tiempo están envejeciendo. Esta población envejecida será probablemente cada vez más susceptible a cirrosis descompensada y CHC en los próximos 20 años.

**FISIOPATOLOGÍA:** el VHC no tiene efecto citopático directo, y muchos portadores crónicos de VHC no presentan pruebas de daño a los hepatocitos. A pesar de la respuesta inmunitaria humoral y celular activa contra todas las proteínas virales, la mayoría de los pacientes muestran viremia persistente. ***El daño a los hepatocitos se atribuye a una respuesta citotóxica de linfocitos T contra los hepatocitos infectados por el virus***. La persistencia del VHC no se comprende bien. El gran número de mutaciones del genoma del virus (v. anteriormente) y defectos específicos en la inmunidad celular del VHC contribuyen probablemente a ello.

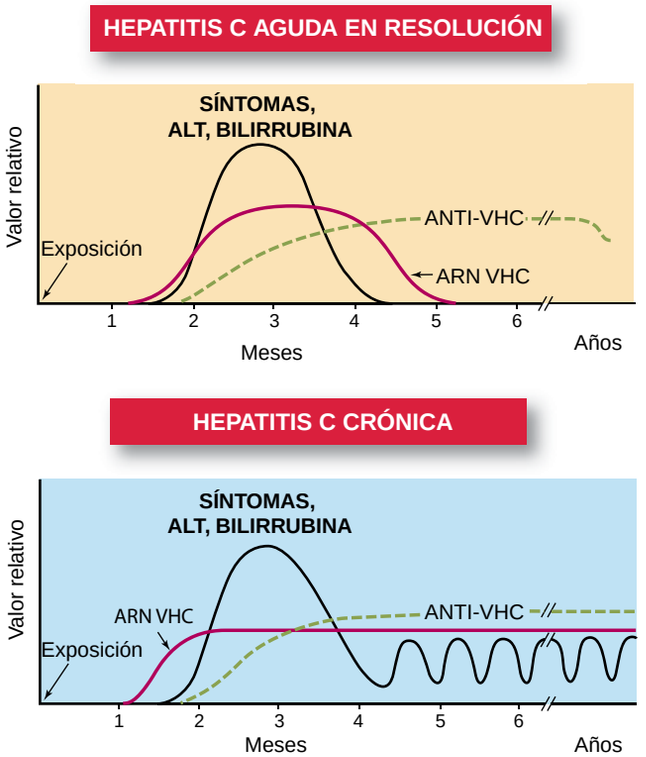



**FIGURA 20-26. Evolución clínica de la hepatitis C (VHC).** Los acontecimientos serológicos característicos se producen en dos modalidades. *Arriba.* Alrededor del 20% de los pacientes con hepatitis C aguda tienen una infección autolimitada que se resuelve en pocos meses. Los anti-VHC aparecen al final del episodio clínico y persisten. *Abajo.* El resto de los pacientes con hepatitis C desarrollan la enfermedad crónica, con exacerbaciones y remisiones de los síntomas clínicos. La aparición de anti-VHC no afecta a la evolución clínica. La hepatitis crónica con frecuencia evoluciona a cirrosis. ALT, alanina aminotransferasa.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el período de incubación de la hepatitis C es similar al de la hepatitis B y las aminotransferasas en suero (fig. 20-26) por lo general aumentan entre 4-12 semanas después de la exposición (rango de 2 a 26 semanas). El ARN de VHC puede ser detectado en el suero mediante reacción en cadena con polimerasa (PCR) después de 1-3 semanas de la infección. Los anticuerpos anti-VHC aparecen por lo general de 7 a 8 semanas después de la infección por VHC y persisten durante la fase crónica de la infección. La hepatitis C aguda es sorprendentemente leve o asintomática y en la gran mayoría de los individuos infectados sólo del 10-20% desarrollan ictericia. Alrededor del 20% de estos casos eliminan el virus espontáneamente. La persistencia de la viremia es poco frecuente en los pacientes que presentan ictericia y mayor en aquellos que adquieren el virus como resultado del consumo de drogas intravenosas. La hepatitis fulminante, si es que llega a producirse, es rara.

***Las consecuencias más importantes de la infección con el VHC se relacionan con la enfermedad crónica.*** A pesar de la recuperación por completo de la enfermedad hepática aguda en términos clínicos y bioquímicos, un 85% de los pacientes desarrollan la enfermedad crónica (fig. 20-27). La cirrosis se presenta en el 15-20% de los pacientes con infección crónica por VHC después de 10-30 años. El riesgo de cirrosis es mayor en los hombres, en ancianos, en alcohólicos y en aquellos que también están infectados por el VIH o el VHB. Incluso en ausencia de aumento de aminotransferasas o factores de riesgo significativos para el avance de la enfermedad, los pacientes pueden presentar una importante fibrosis e incluso cirrosis. La biopsia



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 849 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



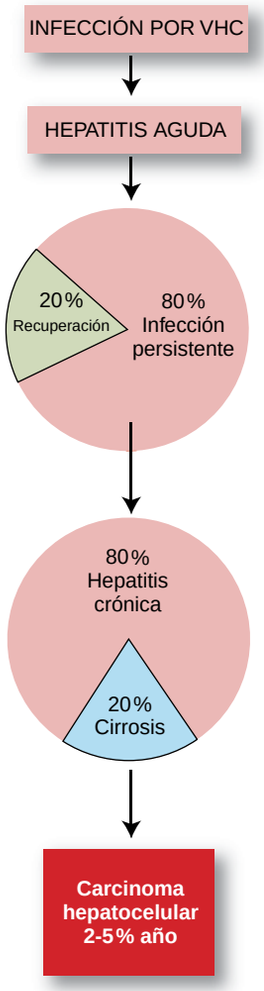



**FIGURA 20-27. Posibles formas de evolución de la infección con el virus de la hepatitis C (VHC).**

de hígado sigue siendo una técnica importante para calcular el riesgo de progresión clínica.

En la mayor parte de los casos, la hepatitis crónica es leve durante al menos 10 años y en muchos individuos durante 20 años o más. de manera destacada, cerca del 20% de los casos con hepatitis C crónica pueden desarrollar cirrosis. ***En pacientes con cirrosis claramente establecida, hasta el 5% desarrollan un carcinoma hepatocelular primario por año***.

La enfermedad hepática en pacientes con infección crónica por VHC tiende a presentar un cuadro más grave cuando se acompaña de hepatitis B, hepatopatía alcohólica, hemocromatosis o deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina. Alrededor del 25% de los casos con hepatopatía alcohólica avanzada poseen anticuerpos anti-VHC aunque la tasa varía en diferentes regiones. La relación no está explicada y es posible que el VHC sea el responsable de una parte de los casos que antes eran clasificados como cirrosis alcohólicas.

Las **manifestaciones extrahepáticas** de la hepatitis C son bien reconocidas. Hay una estrecha relación con la crioglobulinemia mixta (v. cap. 20), una vasculitis sistémica ocasionada por el depósito de complejos inmunitarios circulantes en los capilares. Los órganos que pueden estar afectados por la crioglobulinemia incluyen la piel (vasculitis leucocitoclásica), las glándulas salivales (síndrome seco), el sistema nervioso (mononeuritis múltiple) y el riñón (glomerulonefritis membranoproliferativa). Los linfomas no Hodgkin de linfocitos B son más frecuentes en pacientes con hepatitis C crónica.

**TABLA 20-3**
**COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMAS COMUNES DE HEPATITIS VIRAL**

| | Hepatitis A | Hepatitis B | Hepatitis C |
|---|---|---|---|
| Genoma | ARN | ADN | ARN |
| Período de incubación | 3-6 semanas | 6 semanas-6 meses | 7-8 semanas |
| Transmisión | Oral | Parenteral | Parenteral |
| Sangre | No | Sí | Sí |
| Heces | Sí | No | No |
| Vertical | No | Sí | 5% |
| Fulminante | Muy rara vez | Sí | Rara vez necrosis hepática |
| Hepatitis crónica | No | 10% | 80% |
| Estado de portador | No | Sí | Sí |
| Cáncer hepático | No | Sí | Sí |

Debido a que es por lo general asintomática, la hepatitis C aguda frecuentemente no recibe atención médica. Los pacientes tratados por VHC agudo tienen una tasa de éxito mayor que en los casos crónicos. La hepatitis C crónica se trata por lo general con una combinación de interferón α inyectado y ribavirina oral. Mediante el uso de este esquema, del 40-50% de los pacientes con el genotipo 1 y del 75-80% de los casos con los genotipos 2 o 3 logran eliminar de forma sostenida la viremia por VHC. Los nuevos tratamientos que incluyen a los inhibidores de la proteasa y la polimerasa son mucho más prometedores para el control efectivo del VHC. Una respuesta virológica sostenida (es decir, ARN del VHC indetectable) está asociada con una disminución notable en el riesgo de CHC.

***En la tabla 20-3 se comparan las principales características de las formas más habituales de hepatitis viral.***

## El virus de la hepatitis E es la principal causa de hepatitis epidémica en países pobres

La hepatitis E es una variante autolimitada, aguda y acompañada de ictericia similar a la hepatitis A. El virus de la hepatitis E (VHE) es un virus entérico de ARN de la familia de los Hepeviridae, del cual se conocen cuatro genotipos. El VHE está presente en más de la mitad de los casos de hepatitis viral aguda en personas jóvenes o adultos en regiones pobres de todo el mundo. Se han comunicado grandes brotes en la India, Nepal, Myanmar, Paquistán, la ex Unión soviética, África y México. La mayoría de estas epidemias han aparecido después de períodos de lluvias intensas en regiones con drenaje inadecuado. La infección por VHE puede transmitirse por diferentes vías. A través del agua, por zoonosis (en especial por consumo de carne infectada de animales salvajes como jabalís, cerdos o venados, cruda o mal cocida) y por transmisión parenteral o vertical. El VHE se asemeja al virus porcino, lo que indica que este último puede ser un reservorio de la infección.

El período medio de incubación para VHE es de 35 a 40 días. Son frecuentes la ictericia, la hepatomegalia, la fiebre y las artralgias y por lo general se resuelve al cabo de 6 semanas. La mortalidad varía del 1-12%. Al igual que en la hepatitis A, las manifestaciones clínicas de hepatitis E son mucho más comunes en los adultos que en los niños, lo que indica que la infección tardía es por lo general subclínica. La enfermedad es especial-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 850 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



mente peligrosa en embarazadas, en las que se ha comunicado una mortalidad que alcanza del 20-40%. No se han identificado casos de infección crónica o de estado de portador en pacientes inmunocompetentes, pero la hepatitis crónica se ha observado en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Se está desarrollando una vacuna eficaz contra la infección por VHE y se está probando en Nepal, pero aún no ha sido autorizada para su uso en EE.UU.

### Otras hepatitis virales humanas continúan siendo una suposición

El virus de la hepatitis F fue un virus que hipotéticamente fue vinculado con la hepatitis, pero los trabajos científicos en la década de 1990 nunca fueron corroborados. Por consiguiente, fue olvidado como causa de hepatitis viral.

El virus de hepatitis G (VHG), actualmente mejor conocido como virus GB (VGB-C), es un flavovirus linfotrófico descubierto en 1995 en relación con la infección por VHC. Por si misma, la infección por VGB no causa ninguna enfermedad conocida; sin embargo, varios estudios encontraron una asociación entre la infección persistente por VGB-C y una mejoría en la supervivencia de los pacientes VIH positivos. La infección por VGB-C puede alterar la función de los linfocitos T regulando la liberación de quimiocinas y citosinas, y reduciendo la activación, proliferación y apoptosis de los linfocitos T.

## PATOLOGÍA DE LAS HEPATITIS VIRALES

### Todas las formas de hepatitis aguda tienen características histopatológicas similares

**PATOLOGÍA:** la característica fundamental de la hepatitis viral aguda es la muerte de hepatocitos (fig. 20-28). Dentro del lóbulo hepático, se observan zonas de necrosis de células únicas o pequeños cúmulos de hepatocitos. Pueden observarse algunas células hepáticas apoptóticas como cuerpos pequeños, con eosinofilia intensa (**cuerpos de Councilman o acidófilos**) y en algunas ocasiones núcleos picnóticos (células apoptóticas). Aunque los cuerpos acidófilos son característicos de la hepatitis viral, también se observan en muchas otras enfermedades hepáticas. En la hepatitis viral aguda, muchas células hepáticas muestran diversos grados de edema hidrópico y diferencias en tamaño, forma y características de tinción. De manera concomitante, también se ven células hepáticas en regeneración que muestran grandes núcleos y abundante citoplasma basófilo. Las placas resultantes de células hepáticas irregulares adoptan un patrón descrito como **desorganización lobulillar.**

Las células mononucleares, en su mayoría linfocitos, infiltran los lóbulos difusamente, rodeando los hepatocitos necróticos individuales, y se acumulan en regiones de necrosis localizada. Los macrófagos pueden ser muy evidentes y los eosinófilos y los leucocitos polimorfonucleares no son raros. Es un rasgo característico que los linfocitos infiltren el espacio situado entre la pared de la vena central y las placas de hepatocitos, lo que proporciona un aspecto conocido como **flebitis central.** Con frecuencia se observa inflamación y proliferación de las células endoteliales de la vena central **(endoflebitis).** Las células de Kupffer se encuentran aumentadas de tamaño, se proyectan hacia la luz del sinusoide y contienen pigmento de lipofuscina y restos celulares fagocitados. Es frecuente la colestasis y cuando es grave se denomina **hepatitis colestásica.** En estos casos, muchos hepatocitos se encuentran distribuidos alrededor de la luz, proporcionando al conjunto un aspecto acinoso o glandular. La luz de estos ácinos puede contener grandes tapones de bilis.

Las células inflamatorias mononucleares se acumulan dentro de los espacios portales. Las células linfoideas dentro de los espacios portales pueden formar folículos, en especial con la hepatitis C. La placa limitante de hepatocitos alrededor de los espacios portales se mantiene por lo general intacta. Los cambios histopatológicos desaparecen gradualmente durante la recuperación y la arquitectura hepática normal se recupera por completo.

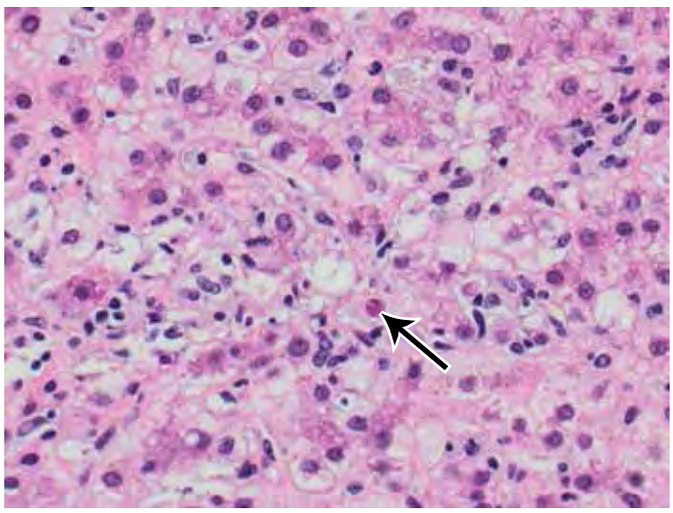


**FIGURA 20-28. Hepatitis viral aguda.** Desarreglo en las placas de células hepáticas, hepatocitos edematosos (en forma de balón) e infiltrado de linfocitos y células inflamatorias mononucleares. Los hepatocitos necróticos restantes se encuentran ocupando los sinusoides, donde aparecen como cuerpos acidófilos *(flechas).*

### La necrosis hepática confluente afecta a todas las regiones del lobulillo

**La necrosis hepática confluente** alude a una forma particularmente grave de hepatitis viral aguda que se caracteriza por la muerte de numerosos hepatocitos en una distribución geográfica, y en casos extremos, por la muerte de prácticamente todas las células del hígado **(necrosis hepática masiva).** La causa viral más habitual es la hepatitis B aguda; rara vez la necrosis hepática confluente es resultado de la infección por otros virus hepatótropos. Cabe destacar que las lesiones no se limitan a la hepatitis viral porque también pueden ser encontradas después de la exposición a diversos agentes hepatotóxicos y en la

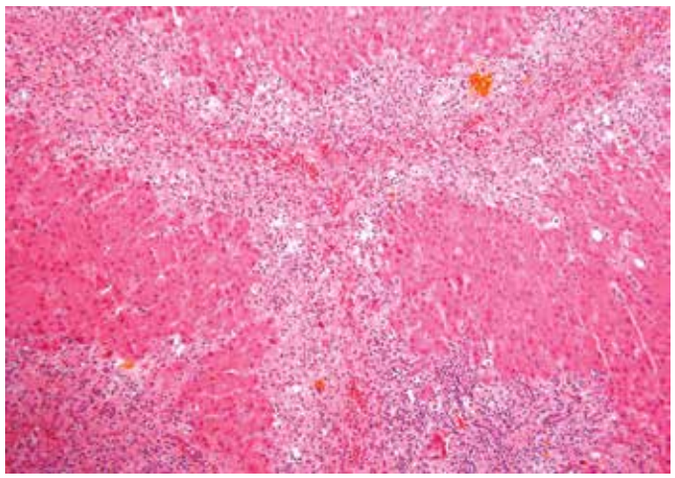


**FIGURA 20-29. Necrosis hepática confluente.** Zonas hemorrágicas de puentes de necrosis adyacentes a las venas centrales y espacios portales (necrosis en puentes).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 851 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



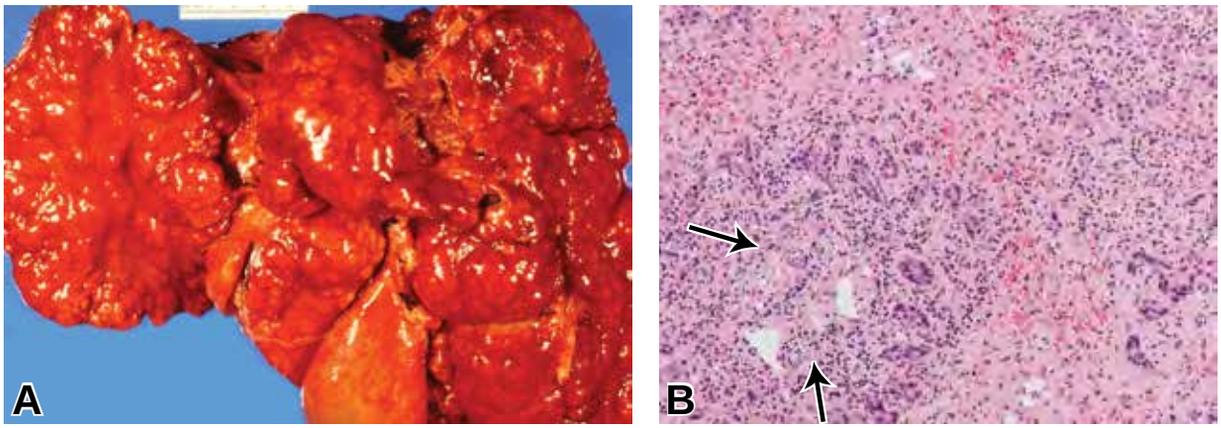



**FIGURA 20-30. Necrosis hepática masiva. A.** El hígado tiene una consistencia suave y un tamaño reducido además de un aspecto moteado, amarillento en la superficie («atrofia aguda amarilla»). **B.** Microfotografía en la que se observa ausencia total de hepatocitos. La estructura reticular del lobulillo está rota. Los espacios portales *(flechas)* están expandidos y contienen reacción ductular.

hepatitis autoinmunitaria (v. a continuación). A diferencia de las formas comunes de hepatitis viral aguda, en las que la necrosis de células hepáticas se presenta aleatoriamente y en parches, en la necrosis hepática confluente se ven afectadas característicamente todas las lesiones del lobulillo. Las lesiones por necrosis hepática confluente, en orden de gravedad creciente, son la necrosis en puentes, la necrosis submasiva y la necrosis masiva.

***NECROSIS EN PUENTES:*** como la forma más leve dentro del espectro de las lesiones que constituyen la necrosis hepática confluente se encuentran las bandas de necrosis (necrosis en puentes) que aparecen entre los espacios portales, entre las venas centrales adyacentes y entre los espacios portales y las venas centrales (fig. 20-29). La necrosis de hepatocitos de las placas adyacentes da como resultado la insuficiencia del estroma de colágeno para formar bandas de tejido conjuntivo, la cual se observa mejor con tinción de reticulina. Cuando estas bandas rodean una zona de hepatocitos viables, aparece un patrón nodular, similar al observado en la cirrosis.

***NECROSIS HEPÁTICA SUBMASIVA:*** esta forma de hepatitis aguda constituye una forma más grave de daño por necrosis de todos los lóbulos o de grupos de lobulillos adyacentes. Desde el punto de vista clínico, estos pacientes presentan hepatitis grave, que puede evolucionar con rapidez a insuficiencia hepática, en cuyo caso la enfermedad es clasificada desde el punto de vista clínico como **hepatitis fulminante.**

***NECROSIS HEPÁTICA MASIVA (ATROFIA AGUDA AMARILLA):*** la necrosis hepática masiva, la variante más peligrosa de la hepatitis viral aguda, es por fortuna rara. Es una forma de hepatitis fulminante que casi siempre lleva a la muerte. Desde el punto de vista macroscópico, el hígado se observa reducido a un tamaño de 500 g (una tercera parte de su peso normal). La cápsula se aprecia arrugada y el parénquima tiene aspecto moteado, con manchas rojas y es de consistencia suave y flácida. Prácticamente todos los hepatocitos se encuentran necróticos (fig. 20-30) y los lobulillos hepáticos están representados sólo por una trama de colágeno, que en muchas regiones ha sido afectada. Los macrófagos, eritrocitos y restos necróticos ocupan los sinusoides. Por razones desconocidas, la necrosis masiva no desencadena una respuesta inflamatoria intensa ni en el parénquima ni en los espacios portales. El trasplante hepático es la piedra angular del tratamiento.

## La hepatitis crónica puede ser una complicación de las hepatitis B y C, así como de diversas enfermedades metabólicas e inmunitarias

El espectro morfológico de la hepatitis crónica varía desde un estadio leve, inflamación portal con pocas o ninguna prueba de necrosis de hepatocitos (fig. 20-31), hasta inflamación generalizada, con necrosis y fibrosis que con frecuencia desembocan en cirrosis (fig. 20-32).

***LESIONES DEL ESPACIO PORTAL:*** en la hepatitis crónica los espacios portales tienen un grado variable de infiltración por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (figs. 20-31 y 20-32). Estos espacios portales expandidos presentan con frecuencia proliferación de leve a intensa de conductillos biliares, los cuales son una respuesta inespecífica ante el daño hepático crónico. En caso de hepatitis C crónica, aparecen grupos de conglomerados linfoides o folículos con centro reactivo.

***NECROSIS FRAGMENTARIA:*** este término indica la destrucción inflamatoria localizada de las placas limitantes de los hepatocitos. El infiltrado inflamatorio crónico periportal produce un borde irregular entre los espacios portales y el parénquima lobulillar (fig. 20-32 A).

***LESIONES INTRALOBULILLARES:*** la necrosis localizada y la inflamación dentro del parénquima son características de la hepatitis crónica. Es frecuente la presencia de cuerpos acidófilos dispersos y células de Kupffer aumentadas de tamaño dentro de los sinusoides (fig. 20-28). En la hepatitis crónica B, los hepatocitos pueden presentar citoplasma granular abundante con HBsAg (**hepatocitos** en **vidrio esmerilado**) (fig. 20-33).

***FIBROSIS PERIPORTAL:*** pérdida progresiva de los hepatocitos periportales por necrosis fragmentaria que produce un

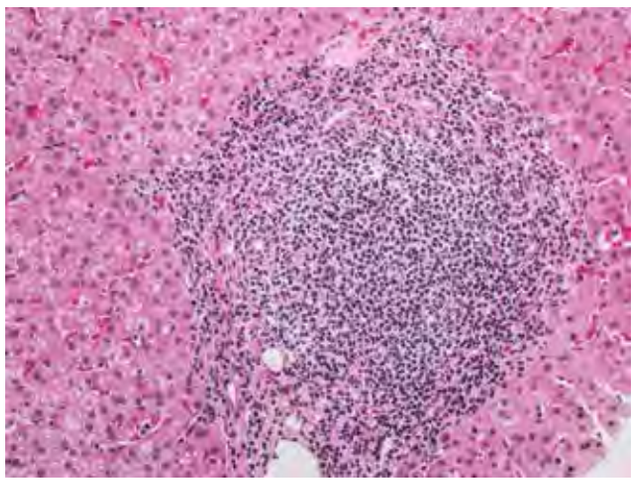


**FIGURA 20-31. Hepatitis crónica leve.** Espacio portal infiltrado por células inflamatorias mononucleares. El parénquima lobulillar está intacto. Cambios esteatósicos zonales o periportales acompañan a menudo a la hepatitis C.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 852 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



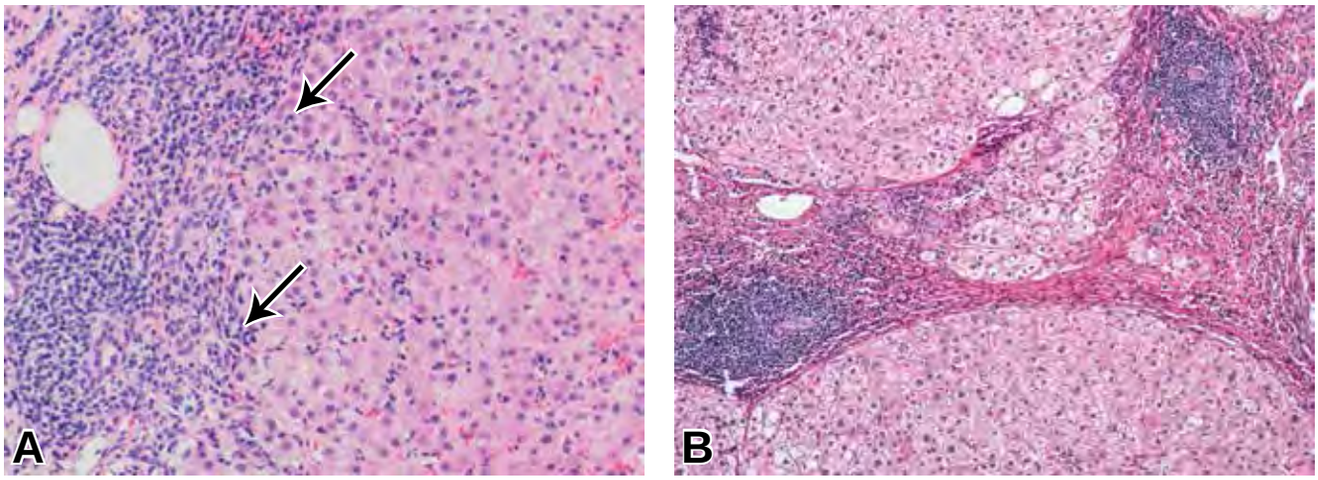



**FIGURA 20-32. Hepatitis crónica grave. A.** Microfotografía en la que se observa infiltrado inflamatorio mononuclear en un espacio portal dilatado *(izquierda)*. La inflamación afecta a la placa limitante y a grupos que rodean a los hepatocitos en el borde del espacio portal *(flechas)*. **B. Hepatitis crónica con cirrosis.** Microfotografía de una biopsia hepática de un paciente con hepatitis C crónica de larga evolución en la que se observa fibrosis en puentes y transformación nodular.

depósito de colágeno, que da a los espacios portales un aspecto en forma de estrella. Con el tiempo, se presenta una fibrosis en la que establece un puente entre los espacios portales adyacentes o dentro del lobulillo mismo hacia la vena central, lo cual produce finalmente cirrosis (fig. 20-32 B).

## HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

***La hepatitis autoinmunitaria es una forma grave de hepatitis crónica de causa desconocida que se relaciona con autoanticuerpos en la circulación y elevada concentración de inmunoglobulinas en suero.*** El trastorno puede aparecer a cualquier edad; el 70% de los casos se da en mujeres. En EE.UU., la hepatitis autoinmunitaria se manifiesta hasta en 200 000 personas y constituye el 6% de todas las indicaciones de trasplante de hígado.

**FISIOPATOLOGÍA:** se han identificado dos tipos de hepatitis autoinmunitaria:

- La hepatitis autoinmunitaria **tipo I** es la forma más habitual (el 80% de los casos) y se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso. Cerca del 70% de los casos se presentan en mujeres jóvenes menores de 40 años de edad, de entre las cuales un tercio presentan otras enfermedades autoinmunitarias, incluyendo tiroiditis, artritis reumatoide y colitis ulcerativa. Cabe destacar que una cuarta parte de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria tipo I presentan cirrosis, lo que indica que la enfermedad ha tenido por lo general una etapa asintomática prolongada. Se han identificado múltiples anticuerpos contra enzimas citosólicas, pero el receptor de asialoglucoproteína de la membrana de los hepatocitos es el blanco más probable de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. La susceptibilidad a la hepatitis autoinmunitaria tipo I se ubica principalmente dentro del gen *HLA-DRB1*. Una pequeña parte de los pacientes presentan un «síndrome de superposición» mal caracterizado que consiste en una mezcla de rasgos clínicos e histológicos de hepatitis autoinmunitaria y cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.
- La hepatitis autoinmunitaria **tipo II** se presenta principalmente en niños de 2 a 14 años de edad y se caracteriza por

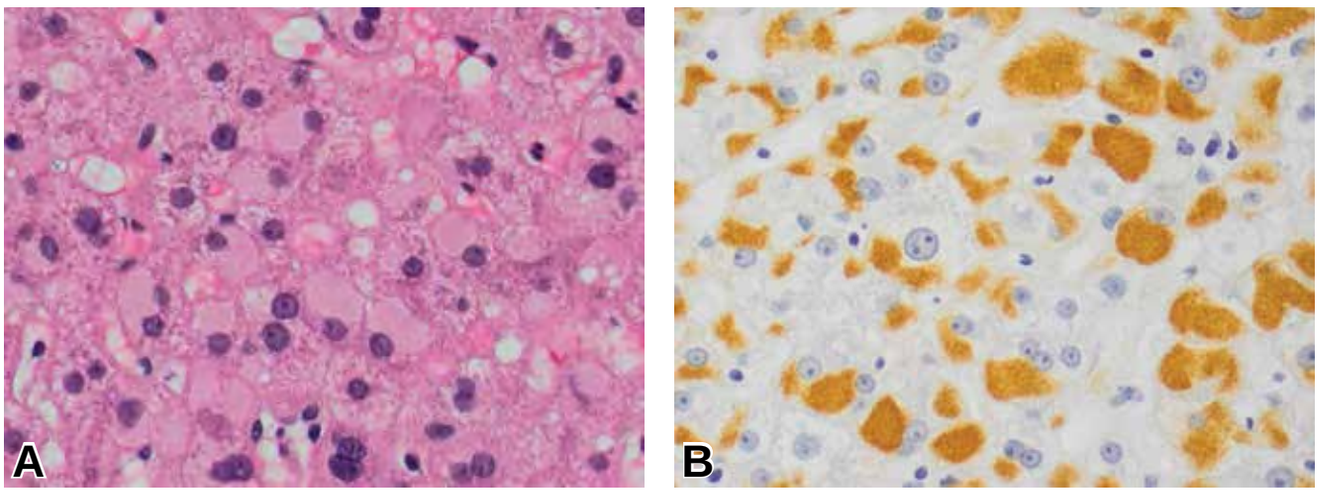



**FIGURA 20-33. Hepatocitos en «vidrio esmerilado». A.** Microfotografía del hígado de un paciente con hepatitis B crónica en la que se observan hepatocitos dispersos *(flechas)* con abundante citoplasma granular que contiene antígenos de superficie contra hepatitis B (HBsAg). **B.** La misma muestra teñida para identificar HBsAg mediante la técnica de inmunoperoxidasa. Es evidente la presencia de abundante HBsAg citoplasmático de color café.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 853 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



la presencia de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (anti-LKM). Sin embargo, el blanco de los autoantígenos es la enzima metabolizadora de fármacos tipo P450 (CYP 2D6). Los pacientes presentan con frecuencia otras enfermedades autoinmunitarias (p. ej., diabetes tipo I y tiroiditis). Los determinantes genéticos del tipo II no se han definido.

**PATOLOGÍA:** la hepatitis autoinmunitaria se asemeja esencialmente al aspecto histológico de la hepatitis aguda y crónica viral, aunque la inflamación lobulillar y la necrosis tienden a ser más acentuadas. Una característica diagnóstica importante es la presencia de abundante infiltrado inflamatorio rico en células plasmáticas. En casos agudos graves puede observarse necrosis hepática confluente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hepatitis autoinmunitaria puede surgir de manera insidiosa, con fatiga y dolor leve en el cuadrante superior derecho. A menudo, hay antecedentes personales o familiares de autoinmunidad. Con el tiempo, los niveles de aminotransferasas se elevan de forma considerable y pueden superar las 1000 UI/ml. Es característica una hiperglobulinemia pronunciada. En casos graves, puede haber ictericia, alteración en la función de síntesis del hígado e incluso insuficiencia hepática. En algunas ocasiones puede presentarse una variante fulminante. Si el síndrome no recibe tratamiento, la hepatitis autoinmunitaria con frecuencia evoluciona a cirrosis.

La hepatitis autoinmunitaria suele responder al tratamiento con corticoesteroides, en especial cuando se combina con medicamentos inmunodepresores, por lo general azatioprina. El trasplante hepático es una opción en los pacientes en los que la enfermedad evoluciona a cirrosis terminal. La enfermedad recidiva hasta en el 20% de los casos después de trasplante hepático.

## HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

Los efectos dañinos del consumo excesivo de alcohol (etanol, alcohol etílico) han sido identificados desde los primeros días de la historia. Ya el profeta Isaías advertía, «¡Ay de aquellos valientes que se atreven a tomar vino!». El etanol ahora es visto como una hepatotoxina que actúa tanto de forma directa como indirecta.

**EPIDEMIOLOGÍA:** ***la cirrosis es más prevalente en los países con mayor consumo per cápita de alcohol,*** con independencia de la bebida de elección (p. ej., vino en Francia, cerveza en Australia, destilados en Escandinavia). Aunque sólo una minoría de los alcohólicos crónicos desarrollan cirrosis, la relación dosis-respuesta entre la dosis consumida de alcohol durante la vida (duración de la exposición y consumo diario de alcohol) y la aparición de cirrosis está bien establecida.

Alrededor del 10% de los hombres y el 5% de las mujeres en EE.UU. consume alcohol en exceso. En otros países, esta cantidad es considerablemente mayor. ***Cerca del 15% de los alcohólicos desarrollan cirrosis, y muchos de estos pacientes mueren por insuficiencia hepática o por complicaciones extrahepáticas de la cirrosis.*** De hecho, en muchas zonas urbanas de EE.UU. con alta prevalencia de alcoholismo, la cirrosis hepática es la tercera o cuarta causa de muerte en hombres menores de 45 años de edad.

La cantidad de alcohol necesaria para producir daño hepático crónico depende del volumen corporal, la edad, el género y el origen étnico, pero el rango más bajo parece ser de alrededor de 20 g/día (unos 60 ml de un whisky de 43 °C [86 proof], dos vasos de vino o dos botellas de cerveza de 350 ml/día) para mujeres y 40 g/día en hombres. En general, más de 10 años de consumo de alcohol con esta concentración es suficiente para producir cirrosis, aunque algunos pocos pacientes cirróticos refieren períodos más cortos de consumo intensivo de alcohol.

Las mujeres tienen predisposición a los efectos dañinos del alcohol. Las razones de la mayor sensibilidad en las mujeres se desconocen pero quizá tienen relación con la diferente velocidad de metabolización del etanol en relación con los hombres y con un índice de masa corporal inferior.

La epidemiología de la hepatopatía alcohólica se ha complicado en fecha reciente por el descubrimiento de su asociación con los virus hepatótropos. La prevalencia de marcadores de VHB en suero es de dos a cuatro veces mayor en los alcohólicos que en la población de control. La prevalencia de anticuerpos del VHC es de hasta el 10% entre los alcohólicos y es considerablemente mayor entre los alcohólicos con hepatopatía crónica. Como se ha señalado anteriormente, los pacientes que consumen alcohol y padecen hepatitis C tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad hepática que sus contrapartes no infectadas con hepatitis C.

### El etanol se metaboliza principalmente por el hígado

El etanol es absorbido con rapidez en el estómago y se distribuye a todo el compartimento hídrico del cuerpo. Entre el 5-10% se excreta sin cambios, principalmente por la orina y el aire espirado. El resto, casi el 90% de lo que se ha consumido, es metabolizado por el hígado a acetaldehído y acetato, principalmente por acción de la enzima citoplasmática **alcohol deshidrogenasa (ADH).** El **sistema de oxidación del etanol en los microsomas,** presente en el retículo endoplasmático liso, que es una oxidasa de función mixta, supone una vía metabólica menor para el alcohol. A diferencia de la mayoría de los medicamentos, la eliminación del alcohol del cuerpo tiene un patrón lineal, es decir, una cantidad fija es metabolizada por unidad de tiempo. En términos generales, para un individuo medio del sexo masculino, se eliminan de 7-10 g de alcohol por hora. Sin embargo, conforme la vía de metabolismo microsómico del etanol alcanza la sobrerregulación en alcohólicos crónicos, estos individuos metabolizan el etanol con mayor rapidez, siempre y cuando no tengan insuficiencia hepática activa.

### El consumo de alcohol ocasiona un espectro de enfermedades hepáticas

La hepatopatía alcohólica se manifiesta con tres patrones morfológicos y clínicos: **esteatosis hepática, hepatitis alcohólica aguda** y **cirrosis.** Aunque estas lesiones por lo general se presentan secuencialmente, pueden coexistir en cualquier combinación, y en la actualidad se las considera entidades independientes.

#### Esteatosis hepática

**PATOGENIA MOLECULAR:** prácticamente todos los alcohólicos crónicos, independientemente de su hábito de consumo de alcohol, acumulan grasa en los hepatocitos **(esteatosis).** La patogenia del hígado graso no es del todo conocida; se supone que contribuyen en diferente grado diversos mecanismos dependiendo de la cantidad de alcohol ingerido, la cantidad de grasas en la dieta, las reservas corporales de grasas, el estado hormonal y otras variables. ***De cualquier manera, la acumulación de grasa depende con toda claridad de la ingesta de alcohol, ya que desaparece por completo y rápidamente al suspender el consumo de alcohol.***

La grasa de la dieta, en forma de quilomicrones y ácidos grasos libres, es transportada al hígado, donde es absorbida por los hepatocitos. Los triglicéridos son entonces hidrolizados hacia ácidos grasos libres. Estos, de hecho, favorecen la β-oxidación en las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 854 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



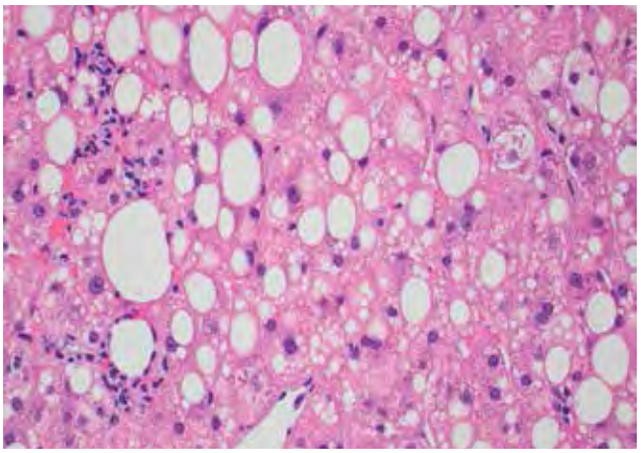


**FIGURA 20-34. Hígado graso alcohólico.** Microfotografía en la que se observa el citoplasma de casi todos los hepatocitos distendido por la presencia de grasa que desplaza el núcleo hacia la periferia.

mitocondrias o se convierten en triglicéridos en el retículo endoplasmático. Los triglicéridos recién sintetizados son secretados como lipoproteínas o son conservados para su almacenamiento.

La mayoría de la grasa depositada en el hígado después del consumo crónico de alcohol se deriva de la dieta. El etanol aumenta la lipólisis y por lo tanto la liberación de los ácidos grasos libres hacia el hígado. Dentro de los hepatocitos, el etanol *1)* aumenta la síntesis de ácidos grasos; *2)* disminuye la oxidación mitocondrial de ácidos grasos; *3)* aumenta la producción de triglicéridos, y *4)* impide la liberación de lipoproteínas. En conjunto, estos efectos metabólicos favorecen la presencia de un hígado graso.

**PATOLOGÍA:** en el caso de un consumo elevado de alcohol, el hígado adquiere un color amarillento y aumenta de volumen, en algunas ocasiones de forma masiva, hasta tres veces su peso normal. El aumento en el peso no es reflejo de la acumulación de grasa solamente ya que también hay aumento de proteínas y agua. En el análisis microscópico, la magnitud de la acumulación de grasa visible varía desde diminutas gotas dispersas en el citoplasma de unos cuantos hepatocitos hasta la presencia de células con el citoplasma distendido por la confluencia de gotas de grasa (fig. 20-34). En este último caso, los hepatocitos son difíciles de identificar y adquieren el aspecto de adipocitos con su citoplasma ocupado por un área de color más claro y su núcleo aplanado y desplazado hacia la periferia de la célula.

El aspecto ultraestructural de los hepatocitos en el hígado graso a causa del alcohol es reflejo de la citotoxicidad del etanol más que un efecto de la grasa en sí mismo. Las mitocondrias están aumentadas de tamaño y en ocasiones adquieren formas bizarras y alcanzan un gran volumen. El retículo endoplasmático liso es hiperplásico y se asemeja al producido por otros inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos microsómicos (v. cap. 1).

La ingestión crónica de etanol provoca a alteraciones funcionales hepáticas pronunciadas. Las mitocondrias hepáticas muestran disminución en la velocidad de oxidación de sustratos (p. ej., de ácidos grasos) e imposibilidad de formación de adenosina trifosfato (ATP). La hiperplasia del retículo endoplasmático liso se acompaña de aumento de la actividad del sistema de oxidasas mixtas dependientes del citocromo P450. No solamente se induce el sistema microsómico de oxidación del etanol sino el metabolismo de diversas sustancias. ***El aumento de la función microsómica también incrementa el metabolismo de toxinas hepáticas, con lo cual exagera el daño que estas sustancias pueden producir como es el caso del paracetamol, en cuyo caso, los productos metabólicos del fármaco son los más tóxicos.*** En contraste con el consumo crónico de alcohol, que favorece la función microsómica, la presencia de etanol después de la ingestión aguda de alcohol inhibe las oxidasas de función mixta y disminuye agudamente la velocidad de eliminación de sustancias del organismo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con esteatosis hepática no complicada tienen de manera sorprendente escasos síntomas de hepatopatía. A pesar de los importantes cambios morfológicos en el hígado, el hígado graso por alcohol es completamente reversible y no conlleva por sí mismo el riesgo de otras enfermedades más graves. El mejor tratamiento para la esteatosis hepática por alcohol es la abstinencia. El hígado graso es característico del alcoholismo pero no se restringe a él. También existe el hígado graso no alcohólico (v. a continuación), debido a hepatitis C, después de la administración de ciertos medicamentos y en muchas otras enfermedades.

### Hepatitis alcohólica

La hepatitis alcohólica se caracteriza por. *1)* necrosis de hepatocitos, sobre todo de la zona central; *2)* inclusiones citoplasmáticas hialinas dentro de los hepatocitos (cuerpos de Mallory); *3)* un infiltrado inflamatorio de neutrófilos en los lobulillos, y *4)* fibrosis perivenular (fig. 20-35). **La patogenia de la hepatitis alcohólica es desconocida.** Los alcohólicos pueden tener hígado graso leve durante muchos años y, sin que haya ningún cambio en los hábitos de consumo de alcohol, se desarrolla súbitamente hepatitis alcohólica aguda. Puede tener larga duración, y la hepatitis alcohólica subclínica puede anteceder a la aparición de manifestaciones clínicas de hepatitis propiamente dicha. De cualquier manera, el inicio por lo general súbito de la hepatitis alcohólica indica que podría estar involucrado algún cofactor ambiental o fisiológico, aunque ninguno ha sido identificado hasta el momento.

**PATOLOGÍA:** de manera característica, la arquitectura hepática está intacta. Los hepatocitos muestran edema hidrópico variable, lo cual les da un aspecto heterogéneo. Pueden observarse hepatocitos necróticos aislados o cúmulos que tienen el núcleo picnótico y cariorrexis. Algunos hepatocitos dispersos contienen **cuerpos de Mallory (alcohólico hialino)** (fig. 20-35). Estas inclusiones citoplasmáticas son más comunes en los hepatocitos con daño evidente e inflamados y se presentan como espículas irregulares de material eosinófilo o como masas eosinófilas sólidas, por lo general de distribución perinuclear. Son conglomerados de filamentos intermedios (citoqueratina) (fig. 20-35 C). Los hepatocitos dilatados con daño, particularmente aquéllos con cuerpos de Mallory, están rodeados por neutrófilos y presentan un infiltrado inflamatorio intralobulillar más difuso. Los cuerpos de Mallory son característicos de la enfermedad hepática alcohólica, pero no son específicos, puesto que también pueden estar presentes en la esteatohepatitis no alcohólica, síndromes de colestasis crónica, EW y CHC. Hay presencia de colestasis leve a grave en hasta una tercera parte de los casos. La hepatitis alcohólica suele superponerse a la esteatosis hepática previa aunque la acumulación de grasa predisponga o contribuya a la aparición de hepatitis alcohólica.

El **depósito de colágeno** está siempre presente en la hepatitis alcohólica, en especial alrededor de las venas centrales (vénulas hepáticas terminales). La exposición crónica al alcohol activa a las células estrelladas en el hígado que depositan colágeno intrasinusoidal. En casos graves, los sinusoides perivenulares y venulares están obstruidos y rodeados por tejido fibroso denso que ocasiona la llamada esclerosis hialina central (figs. 20-35 y 20-36), que con frecuencia se relaciona con hipertensión portal no cirrótica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 855 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



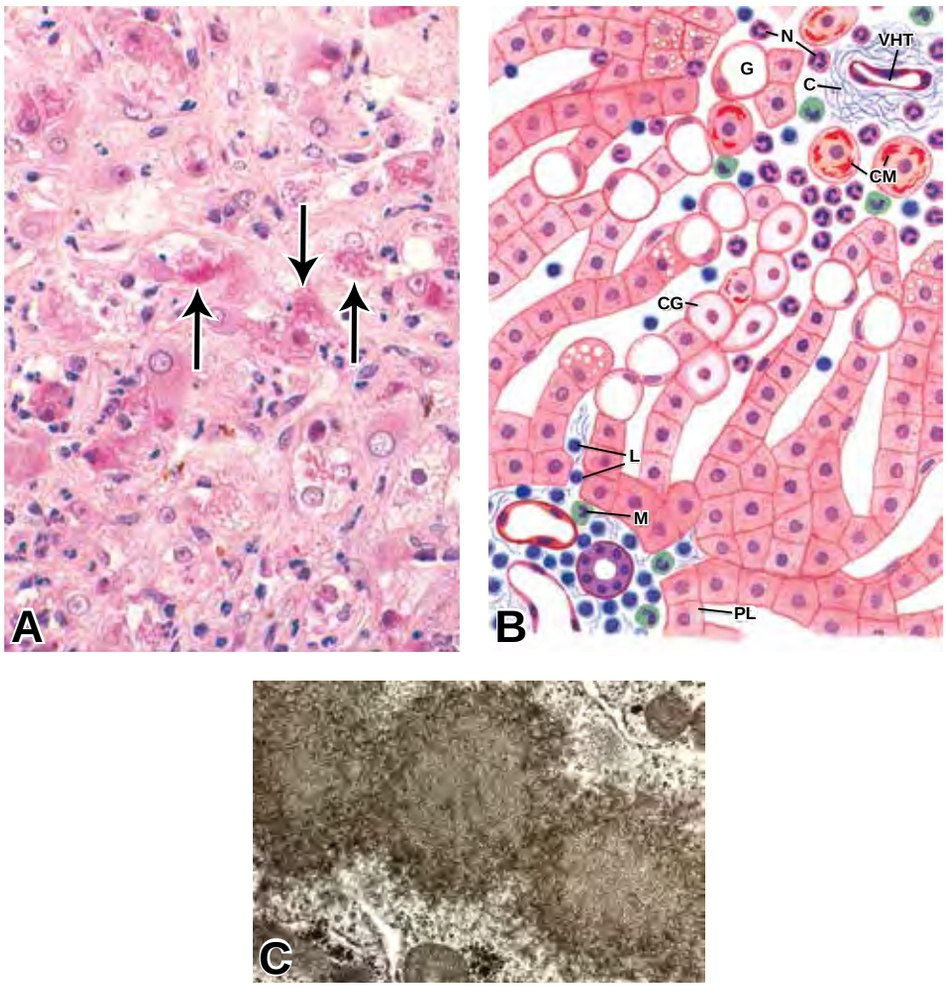



**FIGURA 20-35. Hepatitis alcohólica. A.** Microfotografía en la que se observan necrosis y degeneración de hepatocitos, cuerpos de Mallory (inclusiones eosinófilas) en el citoplasma de los hepatocitos dañados *(flechas)* e infiltración por neutrófilos. **B. Representación esquemática de las principales características patológicas de la hepatitis alcohólica.** Predominan las lesiones centrolobulillares e incluyen necrosis y pérdida de hepatocitos, células en forma de globo (CG) y cuerpos de Mallory (CM) en el citoplasma de los hepatocitos dañados. El infiltrado inflamatorio está constituido principalmente por neutrófilos (N), aunque pueden estar presentes algunos linfocitos (L) y macrófagos (M). La vena central, o la vénula hepática terminal (VHT), se encuentra rodeada de tejido conjuntivo (C) (esclerosis central; fig. 14-36). Los hepatocitos repletos de grasa (G) son evidentes en el lobulillo. El espacio portal muestra inflamación crónica moderada y la placa limitante (PL) presenta rotura local. **C. Ultraestructura de los cuerpos de Mallory-Denk.** En el citoplasma de los hepatocitos se observan haces densos de filamentos de citoqueratina.

Los espacios portales en la hepatitis alcohólica son altamente variables. Algunos son prácticamente normales, en tanto que otros se encuentran aumentados de tamaño y contienen infiltrado mononuclear y proliferación de conductillos biliares. Los espacios portales deformados muestran con frecuencia brotes de tejido fibroso dentro de los lobulillos.

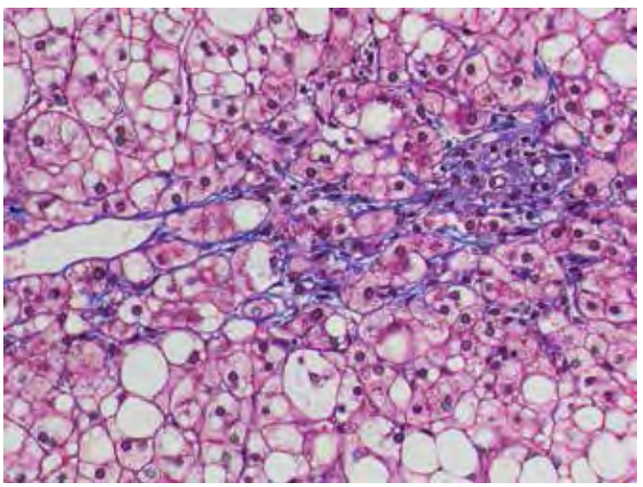


**FIGURA 20-36. Fibrosis pericelular en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).** El hígado de un paciente con EHNA con tinción tricrómica muestra fibrosis pericelular alrededor de la vénula central *(azul).* Observe la grasa macrovesicular. Esta lesión imita a la observada en la enfermedad hepática alcohólica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con hepatitis alcohólica presentan malestar general y anorexia, fiebre, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho e ictericia. Es habitual la leucocitosis. Hay un aumento moderado en la concentración de aminotransferasas en suero, en particular AST, pero no en el grado observado en la hepatitis viral. En concordancia, la AST por lo general se mantiene por debajo de 400; la relación AST:ALT es por lo general 2:1. Es habitual el aumento en la fosfatasa alcalina en suero. En casos graves, hay alargamiento del tiempo de protrombina, lo cual se relaciona con un mal pronóstico.

El pronóstico en los pacientes con hepatitis alcohólica es reflejo de la gravedad del daño a los hepatocitos. En algunos pacientes, la enfermedad evoluciona con rapidez hacia una insuficiencia hepática y la muerte. La mortalidad en la etapa aguda de la hepatitis alcohólica es de alrededor del 10%. La mayor parte de los que dejan de consumir alcohol después de recuperarse de hepatitis alcohólica aguda se mantienen asintomáticos. Sin embargo, hasta el 70% de aquellos que continúan bebiendo desarrollan finalmente cirrosis.

No hay un tratamiento específico para la hepatitis alcohólica aguda. A menudo se administran corticoesteroides siempre y cuando no haya infección o insuficiencia renal, ya que se han relacionado con una mejoría en la tasa de mortalidad a corto plazo. El tratamiento nutricional puede mejorar la evolución de los pacientes.

### Cirrosis alcohólica

En cerca del 15% de los alcohólicos se presenta necrosis hepatocelular, fibrosis y regeneración que lleva a la formación

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 856 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



de tabiques fibrosos que rodean a los nódulos hepatocelulares (fig. 20-13). Las otras lesiones por hepatopatía alcohólica (hígado graso, hepatitis alcohólica persistente) se observan con frecuencia conjuntamente con cirrosis, y algunos consideran que la evolución a la cirrosis alcohólica requiere al menos de una hepatitis alcohólica subclínica. Se ha propuesto que la activación de las células estrelladas hepáticas como productoras de colágeno intrasinusoidal puede contribuir a la patogenia de la cirrosis. El pronóstico en caso de cirrosis alcohólica establecida es considerablemente mejor en aquellos que dejan de consumir alcohol. Independientemente de ello, muchos pacientes evolucionan a enfermedad hepática terminal y la hepatopatía alcohólica es una indicación habitual para el trasplante hepático.

## ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

***La esteatosis hepática no alcohólica se denomina así por su estrecha similitud con la hepatopatía alcohólica. Es parte del espectro del daño hepático que comienza con esteatosis simple, con o sin hepatitis asociada (esteatohepatitis no alcohólica) y que evoluciona a fibrosis en puentes y cirrosis.*** Los factores de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica incluyen obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia (v. cap. 22). Cerca de la mitad de los pacientes con obesidad grave y diabetes presentan esteatohepatitis no alcohólica y hasta en una quinta parte de esta población se desarrolla cirrosis.

Las características histológicas de la esteatosis hepática no alcohólica se superponen a las de la hepatopatía alcohólica e incluyen esteatosis, inflamación portal y lobulillar, necrosis hepáticas, cuerpos de Mallory y fibrosis. Igual que en la enfermedad hepática por alcoholismo, la fibrosis centrolobulillar es habitual (fig. 20-36). Con la aparición de cirrosis, la esteatosis a menudo desaparece. ***Por tanto, la esteatosis hepática no alcohólica quizás sea la causa de muchos casos de la llamada cirrosis criptógena.***

**FISIOPATOLOGÍA:** la patogenia de la esteatosis hepática no alcohólica y de la esteatohepatitis no alcohólica puede superponerse a la hepatitis alcohólica. La resistencia a la insulina suele relacionarse con aumento de la oxidación mitocondrial hepática de ácidos grasos libres, aumento del estrés oxidativo y peroxidación lipídica y al parecer es uno de los principales factores de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. La evolución a cirrosis en el hígado alcohólico es por lo general lenta y muchos pacientes permanecen asintomáticos, presentando sólo un aumento moderado en las enzimas hepáticas en suero.

La esteatosis hepática no alcohólica se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico, que consiste en obesidad abdominal, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión (v. cap. 13). La disminución del peso, incluyendo cirugía bariátrica, tiende a mejorar la esteatosis hepática no alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica, pero aún no se cuenta con un tratamiento definitivo.

## CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica progresiva crónica de origen inmunitario caracterizada por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos **(colangitis destructiva no supurativa).** La pérdida de los conductos biliares conduce a incapacidad para la secreción de bilis, colestasis y daño hepático. La CBP se presenta principalmente en mujeres adultas (predominio en mujeres respecto a hombres de 10:1). El término *cirrosis* en este contexto puede resultar en algunas ocasiones confuso: la cirrosis es en la actualidad una complicación tardía de la enfermedad.

La CBP constituye hasta el 2% de todas las muertes por cirrosis. Los casos son esporádicos, aunque hay agrupación familiar de la enfermedad en algunos. La prevalencia en familias de pacientes con CBP es considerablemente mayor que en la población general, lo cual indica una predisposición hereditaria.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la CBP se relaciona con diversas alteraciones inmunitarias y por lo tanto se considera una enfermedad autoinmunitaria. La mayoría de los pacientes (85%) tienen al menos una enfermedad inmunitaria (tiroiditis crónica, la artritis reumatoide, la esclerodermia, el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico), y casi la mitad (40%) tienen dos o más de estas enfermedades.

La familia *DRB1*008* de los genes que codifican para el complejo principal de histocompatibilidad se relaciona con CBP, en tanto que la enfermedad es menos habitual en personas portadoras de las familias *DRB1*11* y *DRB1*13*. Se han detectado polimorfismos de genes claves para la regulación inmunitaria, como aquellos que codifican para el factor de necrosis tumoral y el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos en pacientes con diversas enfermedades autoinmunitarias, incluyendo la CBP. La mayor frecuencia de monosomía del cromosoma X podría explicar el importante predominio en mujeres del CBP.

**FISIOPATOLOGÍA:** tanto la inmunidad humoral como la celular parecen estar alteradas. La concentración de inmunoglobulinas en suero está aumentada, en especial la IgM. ***Aproximadamente el 95% de los pacientes presentan anticuerpos antimitocondriales circulantes, un signo comúnmente utilizado para el diagnóstico de CBP.*** Los autoanticuerpos se fijan a los epítopos relacionados con el complejo de piruvato deshidrogenasa mitocondrial. A pesar de su especificidad, los anticuerpos antimitocondriales no afectan a la función mitocondrial y al parecer no tienen ningún papel en la patogenia o la evolución de la enfermedad. Otros autoanticuerpos circulantes son los antinucleares, antitiroideos, antiplaquetarios, contra el receptor de acetilcolina y antirribonucleoproteínas. El sistema de complemento está activado de forma crónica.

Las células que rodean e infiltran las áreas de lesión de los conductos biliares son predominantemente linfocitos inhibidores/citotóxicos ($CD8^+$), lo cual indica que podrían estar involucrados en la destrucción del epitelio de los conductos.

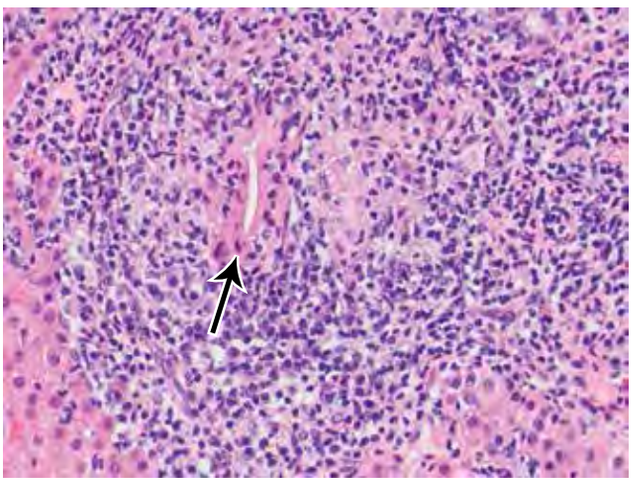


**FIGURA 20-37. Lesión ductal florida en la cirrosis biliar primaria (CBP), etapa I.** Conducto portal expandido por un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos. La lesión ductal florida representa un conducto biliar dañado *(flecha)* por la inflamación.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 857 11/10/16 14:33

booksmedicos.org

**PATOLOGÍA:** las etapas patológicas de la CBP incluyen lesiones ductales, cicatrices y cirrosis.

- ***ETAPA 1: LESIÓN DUCTAL FLORIDA O ETAPA PORTAL:*** la CBP temprana se caracteriza por una lesión única, y **colangitis crónica destructiva** que afecta a los conductos biliares intrahepáticos de tamaño menor y medio. La lesión en los conductos es segmentaria y por lo tanto, parece ser focal en los cortes histológicos. Los linfocitos, las células plasmáticas y los macrófagos rodean los conductos, dañando la membrana basal (fig. 20-37). El epitelio de los conductos biliares es irregular e hiperplásico, con estratificación y crecimiento interno de las células epiteliales. Los granulomas epitelioides con frecuencia ocurren en los espacios portales y pueden incidir en los conductos biliares.
- ***ETAPA 2: ETAPA PERIPORTAL:*** los conductos biliares tienen un número menor y la proliferación ductal es evidente en las áreas periportales. La inflamación es menor que en la etapa 1.
- ***ETAPA 3: ETAPA DEL TABIQUE:*** como resultado de la inflamación destructiva en las etapas 1 y 2 de la CBP, los conductos biliares más pequeños desaparecen casi del todo. Las lesiones cicatriciales en los conductos biliares de tamaño intermedio son comunes. Las paredes de colágeno se extienden hacia los espacios portales dentro del parénquima lobulillar y comienzan a rodear algunos lóbulos.
- ***ETAPA 4: CIRROSIS:*** la etapa final de la CBP es la cirrosis, caracterizada por un color verde oscuro de tipo biliar en el hígado que muestra un aspecto nodular fino, con puentes de tabiques fibrosos que unen los espacios portales. La fibrosis confiere un aspecto de rompecabezas a los nódulos cirróticos. Los conductos biliares de pequeño tamaño son escasos y los de tamaño mediano mucho menos. Hay poca inflamación dentro del tabique fibroso o de los nódulos parenquimatosos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***el 90-95% de los pacientes con CBP son mujeres, por lo general de 30 a 65 años de edad.*** Los síntomas iniciales más comunes son fatiga y prurito, pero muchos pacientes no tienen síntoma alguno en la primera etapa de la CBP. Algunos continúan asintomáticos y al parecer tienen un excelente pronóstico; otros desarrollan finalmente cirrosis avanzada con todas sus complicaciones. El diagnóstico de CBP se confirma cuando un paciente cumple con dos o tres de los criterios aceptados internacionalmente: *1)* concentración de anticuerpos antimitocondriales mayor o igual a 1:40; *2)* pruebas bioquímicas de colestasis, como el aumento de la fosfatasa alcalina en suero al menos durante 6 meses, y *3)* patrón histopatológico característico en el hígado. El diagnóstico poco frecuente de la denominada CBP negativa para anticuerpos antimitocondriales se basa en las características histopatológicas y las manifestaciones clínicas (criterios 2 y 3).

De manera característica, en la CBP la fosfatasa alcalina en suero se encuentra aumentada pero la bilirrubina es normal o está sólo ligeramente aumentada. Los pacientes pueden presentar prurito intenso. Conforme la enfermedad avanza, la bilirrubina en suero aumenta progresivamente en la mayoría de los casos. La AST y la ALT en suero presentan un aumento moderado. La concentración de colesterol en suero aumenta de manera importante y hay presencia de una lipoproteína anormal (lipoproteína X) en muchas formas de colestasis crónica. Los macrófagos repletos de colesterol se acumulan en los tejidos subcutáneos, donde forman lesiones localizadas denominadas **xantomas.** La interrupción de la excreción de bilis dentro del intestino con frecuencia produce **esteatorrea** grave, debido a malabsorción de grasas. Como resultado de la malabsorción asociada de vitamina D y calcio, se pueden presentar como complicaciones importantes de CBP: **osteomalacia** y **osteoporosis.** Alrededor de una tercera parte de los pacientes presentan cálculos biliares. Los sujetos que desarrollan cirrosis pueden morir por insuficiencia hepática o complicaciones de la hipertensión portal.

La CBP se trata con ácido ursodesoxicólico. Esta sustancia aumenta la supervivencia libre de trasplante y produce la remisión bioquímica en cerca del 40% de los pacientes. La CBP suele evolucionar lentamente y puede durar hasta 20 y 30 años. El trasplante de hígado es muy efectivo en la CBP en etapa terminal.

## COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática colestásica de causa desconocida en la que la inflamación y la fibrosis estrechan y en algunos casos obstruyen los conductos biliares intra y extrahepáticos. Hasta el 70% de los pacientes son hombres con una edad media de 40 años y una prevalencia de 14 casos por cada 100 000 habitantes. La obstrucción biliar progresiva se caracteriza por producir ictericia obstructiva persistente y en algunos casos cirrosis biliar secundaria.

**FISIOPATOLOGÍA:** ***la causa de la CEP es desconocida, pero dos terceras partes de los pacientes presentan también colitis ulcerativa.*** Pocos casos han sido descritos en pacientes con enfermedad de Crohn en el colon. También hay informes de su asociación con fibrosis retroperitoneal, linfoma y la variante fibrosante de tiroidi-

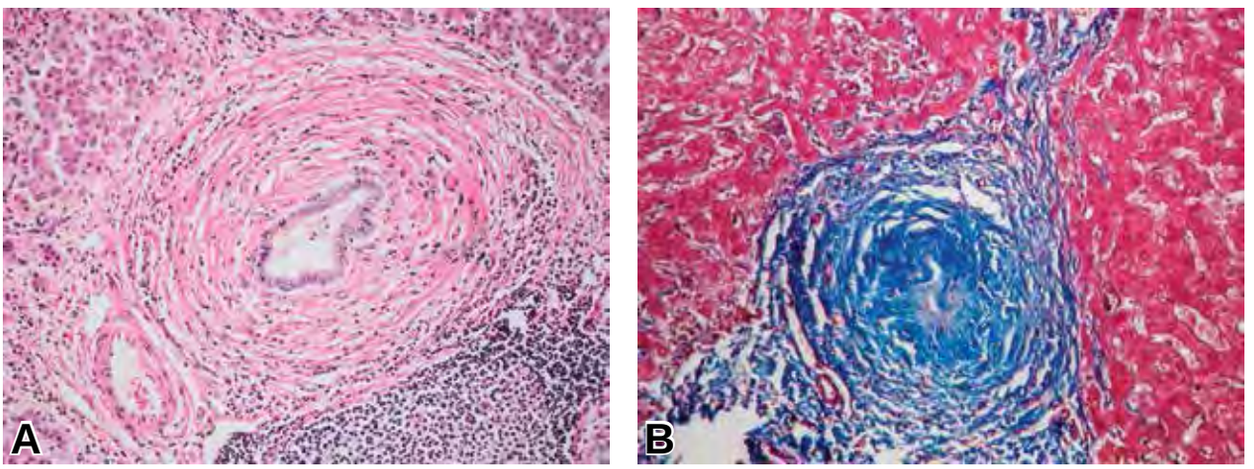



**FIGURA 20-38. Colangitis esclerosante primaria (CEP). A.** Espacio portal inflamado con un conducto biliar dilatado y fibrosis periconductal en «piel de cebolla». **B.** Cicatriz del conducto biliar que representa un conducto biliar destruido en la CEP (tinte tricrómico).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 858 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



tis crónica (estruma de Riedel). En una cuarta parte de los casos no hay ninguna otra enfermedad asociada. Una de las posibles fuentes de antígenos para la CEP es el aumento de la permeabilidad colónica a las bacterias relacionadas con la colitis ulcerativa, pero esta hipótesis aún no ha sido demostrada.

Hay factores genéticos e inmunitarios que quizá contribuyan a la patogenia de la CEP. La enfermedad se puede presentar en el ámbito familiar y se relaciona con ciertos haplotipos HLA, incluyendo el HLA B8. Es habitual la hipergammaglobulinemia, así como los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (perinucleares o P-ANCA), los complejos inmunitarios circulantes y la activación de la vía clásica del complemento. Los espacios portales muestran aumento en el número de linfocitos T.

**PATOLOGÍA:** la histopatología de la CEP hepática puede dividirse en cuatro etapas:

- ***ETAPA 1: ETAPA PORTAL:*** en un principio hay inflamación periductal y fibrosis «concéntrica en piel de cebolla» de los espacios portales (fig. 20-38 A).
- ***ETAPA 2: ETAPA PERIPORTAL:*** muchos conductos biliares se obstruyen (fig. 20-38 B) y aparecen paredes fibrosas que se extienden dentro del parénquima.
- ***ETAPA 3: ETAPA DEL TABIQUE:*** fibrosis en puente.
- ***ETAPA 4: CIRROSIS:*** puede desarrollarse cirrosis biliar secundaria (fig. 20-38 B).

Pueden observarse cambios inflamatorios y fibróticos similares en los grandes conductos biliares tanto intra como extrahepáticos, en cuyo caso puede haber obstrucción. Debido a que la enfermedad tiende a ser segmentaria, en la radiografía de contraste se aprecia un aspecto característico del árbol biliar intrahepático en cuentas. El mismo proceso inflamatorio afecta a la pared de la vesícula biliar. Algunos pacientes con características clínicas típicas de CEP tienen conductos biliares de aspecto normal en la colangiografía, en cuyo caso se denomina *CEP de pequeños conductos*.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la supervivencia media en pacientes asintomáticos con CEP es de 8 a 9 años. Los pacientes asintomáticos tienen un mejor pronóstico. El cuadro clínico de la CEP varía desde el hallazgo de una elevación asintomática de enzimas hepáticas relacionadas con colestasis hasta síntomas de obstrucción biliar y pruebas de enfermedad hepática terminal. La infección puede culminar en la formación de un absceso. ***Hasta en un 20% de los casos de CEP se desarrolla colangiocarcinoma.*** El trasplante hepático es curativo, pero la recidiva de la CEP no es rara.

## SÍNDROMES POR SOBRECARGA DE HIERRO

Hay diferentes enfermedades caracterizadas por acumulación excesiva de hierro en el cuerpo (siderosis). Los síndromes por sobrecarga de hierro se dividen en dos tipos principales de acuerdo a su causa. La **hemocromatosis hereditaria** (HH) está causada por una alteración genética habitual en el control de la absorción intestinal de hierro. La **sobrecarga secundaria de hierro** complica ciertas enfermedades sanguíneas. Implica sobrecarga parenteral de hierro, en la que el elemento se obtiene por múltiples transfusiones sanguíneas o la administración parenteral de hierro aisladamente, o está causada por un consumo exagerado de hierro a través de la dieta. La sobrecarga secundaria de hierro rara vez causa enfermedad hepática.

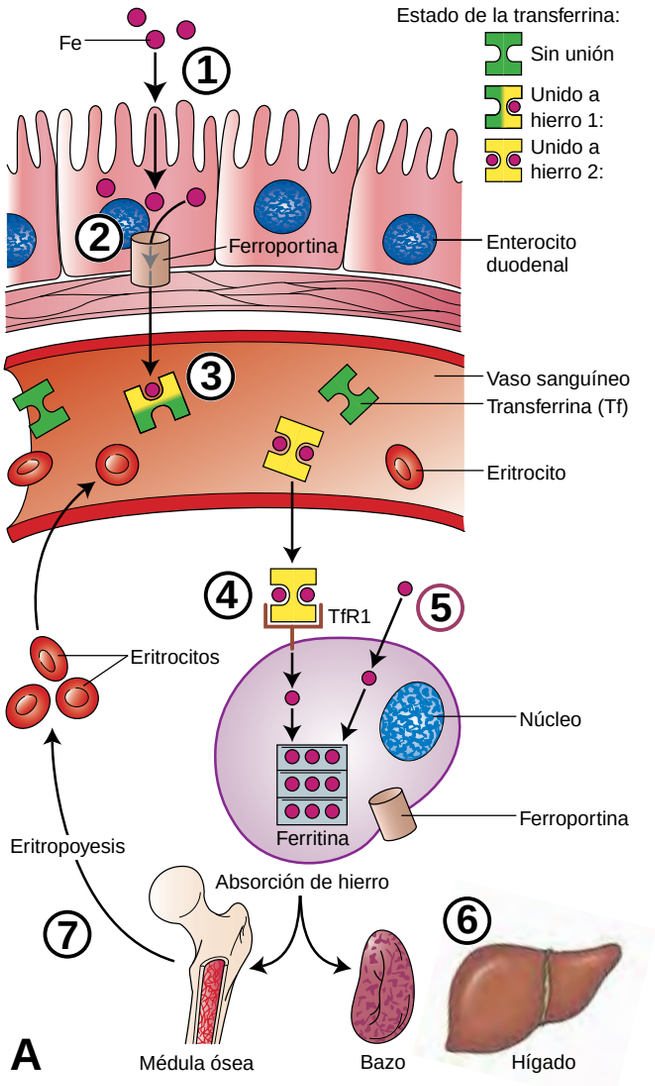



**FIGURA 20-39. Metabolismo normal del hierro y papel de la hepcidina en su regulación. A.** Absorción y uso del hierro. 1. El hierro entra a los enterocitos duodenales. Estas células tienen un transportador específico que regula la entrada de hierro. 2. El hierro atraviesa los enterocitos en su paso a la circulación. Una vez en el citoplasma del enterocito, el hierro es exportado por un conducto específico, la ferroportina, que regula la exportación de hierro en los enterocitos y otras células. 3. Después de haber atravesado los enterocitos, el $Fe^{3+}$ se une a transferrina (Tf), el medio principal por el cual circula el hierro. (Un poco de hierro libre, es decir, el hierro no unido a Tf, circula en circunstancias normales). 4. El Tf es reconocido por el receptor (TfR1) en las células que participan en la absorción de hierro. Se almacena unido a la ferritina. 5. Una pequeña cantidad de hierro entra en las células como hierro libre, no unido a Tf. También se almacena en forma de ferritina. 6. Los suministros excesivos de hierro son almacenados en los macrófagos y los hepatocitos. 7. Las células de la médula ósea incorporan el hierro en la hemoglobina para usarlo en los eritrocitos. *(Continúa.)*

### Las reservas corporales de hierro están estrechamente reguladas

Es fundamental entender el metabolismo de hierro para reconocer las enfermedades con sobrecarga de hierro, como HH. Su contenido total normal en el organismo es de 3-4 g. La mayoría de este (cerca de 2,5 g) se une a la hemoglobina. El hierro suele entrar en el organismo al ser absorbido por la mucosa duodenal. No hay ningún mecanismo para excretarlo; los hombres



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 859 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



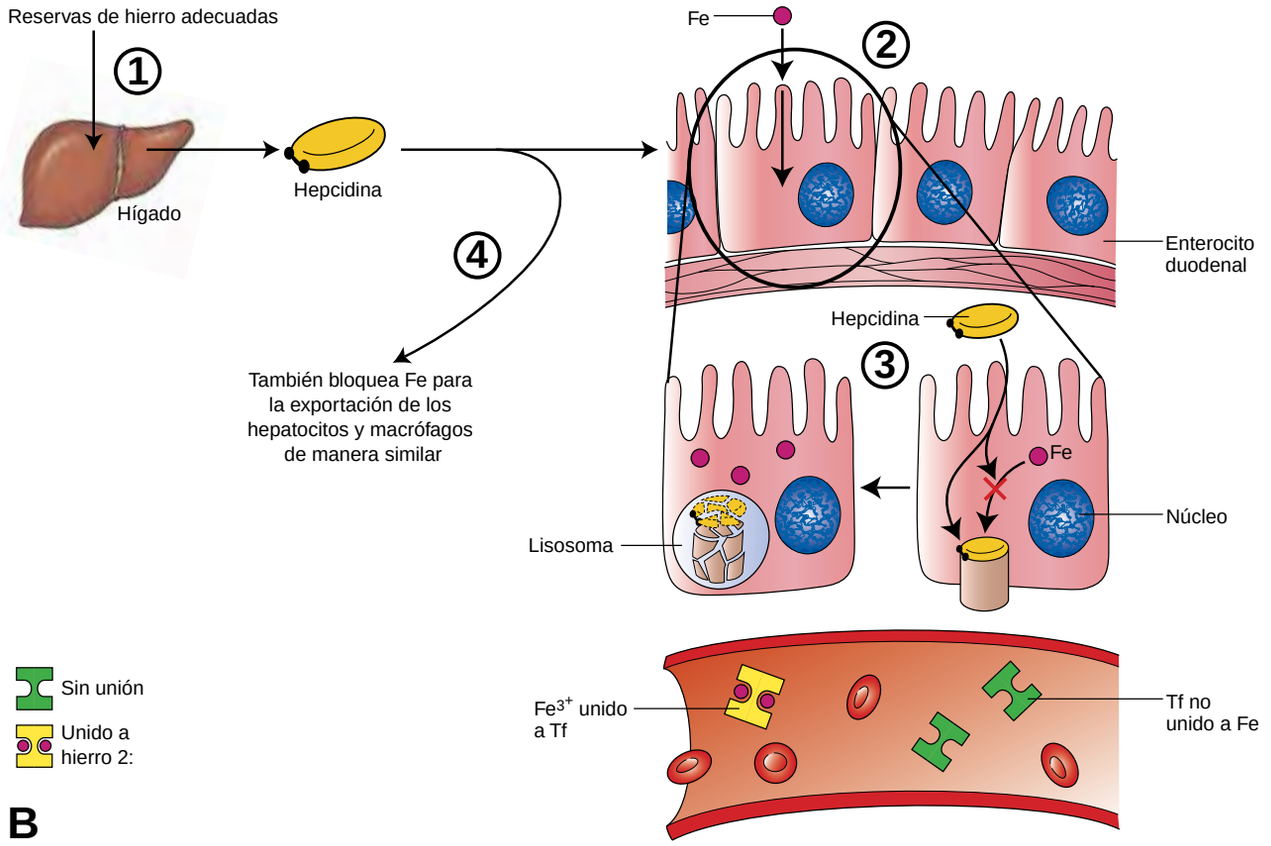



**FIGURA 20-39.** *(Cont.)* **B.** Regulación de la absorción de hierro por la hepcidina. 1. La hepcidina es producida por los hepatocitos y se exporta en la circulación. 2. El duodeno, el principal puerto de entrada de hierro en el organismo, es un sitio clave donde actúa la hepcidina. 3. Si la hepcidina está presente, se une con la ferroportina. Esto tiene dos consecuencias. Primero, el hierro no tiene acceso a la ferroportina y, por lo tanto, no puede ser exportado. En segundo lugar, la unión a la hepcidina hace que el complejo hepcidina-ferroportina sea internalizado y degradado. 4. Aquí se ilustra la secuencia para los enterocitos pero se aplica de forma comparable a otras células que almacenan y exportan hierro, como los macrófagos y los hepatocitos.

y las mujeres postmenopáusicas eliminan de 1-2 mg diarios en las células descamadas. Por lo tanto, para mantener el hierro corporal dentro de los límites aceptables, se requiere un control estricto de la absorción intestinal de hierro (fig. 20-39).

Varias proteínas importantes controlan este proceso:

- **Hepcidina:** este péptido de 25 aminoácidos es fabricado y exportado por el hígado y es fundamental para regular el hierro. La hepcidina bloquea el transporte de hierro de los enterocitos a la sangre e inhibe su secreción a partir de las reservas de los hepatocitos y los macrófagos. Esto lo hace al unirse al canal principal de exportación de hierro en estas células, la **ferroportina,** además de promover su degradación.

  Por lo tanto, los niveles de hepcidina son importantes para controlar la homeostasis del hierro. La síntesis de hepcidina se estimula cuando las reservas del hierro corporal son suficientes y tiene una regulación negativa cuando el cuerpo necesita más hierro. La regulación positiva de la hepcidina requiere varias proteínas importantes. Este grupo de proteínas (receptor 2 de transferrina [TfR2], hemojuvelina y HFE) son necesarias para estimular la producción de hepcidina. Curiosamente, también es un reactivo de fase agua y es regulada positivamente por la citocina proinflamatoria, la IL-6 (v. más adelante). Otros factores, como las proteínas óseas morfogenéticas, aumentan los niveles de hepcidina en formas que aún no se comprenden bien. Además, como la hepcidina es un péptido pequeño, atraviesa los glomérulos. Se degrada en los túbulos proximales. En consecuencia, en la insuficiencia renal, la eliminación de hepcidina no es eficiente y sus niveles generalmente están elevados.
- **Ferroportina:** esta proteína es el canal de hierro obligado en las células. Las células (principalmente los enterocitos, hepatocitos y macrófagos) necesitan exportar o transportar hierro a través de la célula. La hepcidina inhibe la producción de ferroportina desplazando el hierro de esta, lo que después hace que el complejo hepcidina-ferroportina sea incorporado y degradado.
- **Transferrina (Tf):** existe más de una forma de esta molécula. Sin embargo, la forma principal de la molécula Tf es el principal transportador de hierro en la sangre. Una molécula Tf se une a dos iones de $Fe^{3+}$. La Tf también regula la captación de hierro por las células a través de su receptor principal (TfR1). El hierro plasmático normal es de 80-100 mg/dl, y Tf normalmente tiene una saturación del 33%. Normalmente también circula una pequeña cantidad de hierro libre, es decir, no unido a Tf. En los momentos donde hay grandes cantidades de hierro, el hierro libre puede ser la forma predominante de hierro en la sangre.
- **Ferritina:** esta proteína multimérica es responsable de almacenar hierro dentro de las células y está presente en todos los tipos celulares. Se une a la forma férrica del hierro ($Fe^{3+}$) para formar un complejo llamado **hemosiderina**, y de este modo impide que el hierro almacenado genere especies de radicales libres mediante la reacción de Fenton (v. cap. 1). Cada complejo de ferritina (tamaño molecular de 450 kDa) puede almacenar hasta 4500 iones de $Fe^{3+}$. Los niveles séricos de ferritina generalmente reflejan el estado de las reservas corporales de hierro: la ferritina sérica baja generalmente refleja una deficiencia de hierro. Los niveles elevados de ferritina se presentan cuando el organismo tiene grandes cantidades

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 860 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



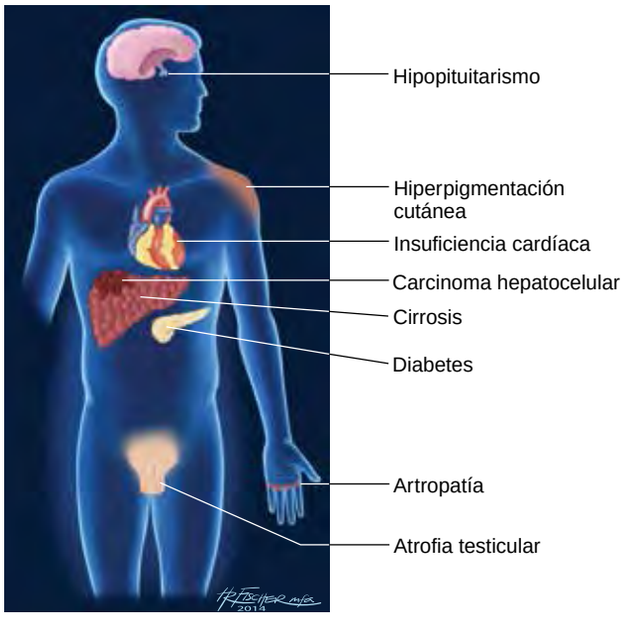



**FIGURA 20-40. Complicaciones de la hemocromatosis.**

de hierro almacenado o durante las reacciones inflamatorias agudas.

### Entrada de hierro a las células

Bajo circunstancias normales, el principal portal para la entrada de hierro en los enterocitos es un canal de membrana celular conocido como transportador metal divalente 1 (DMT-1). Otras células generalmente admiten el hierro a través de una vía diferente mediada por receptor: el hierro unido a Tf es reconocido por TfR1 y es incorporado. El hierro libre (no unido a Tf) entra a la célula por un mecanismo diferente, por mecanismos poco conocidos. En esta vía, mediante la cual entra el hierro libre a las células, permite la acumulación intracelular de hierro cuando los mecanismos reguladores no funcionan (v. más adelante). En general, el hierro es almacenado en los macrófagos y los hepatocitos unidos a la **ferritina.**

## La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad sistémica causada por la absorción excesiva de hierro

La acumulación tóxica de hierro en la HH es dañina para las células parenquimatosas, en particular, las del hígado, el corazón y el páncreas. Pueden acumularse más de 20-40 g de hierro, sólo dentro de los compartimentos de almacenamiento del organismo. ***Las características clínicas de la HH avanzada son la cirrosis, la diabetes, la pigmentación dérmica y la insuficiencia cardiaca*** (fig. 20-40). La HH es el trastorno metabólico hereditario más habitual en personas de raza blanca. Se manifiesta con mayor frecuencia en pacientes de 40 a 60 años de edad. Los hombres son afectados 10 veces más que las mujeres, probablemente porque las mujeres pierden hierro durante la menstruación. Sin embargo, las mujeres postmenopáusicas también pueden desarrollar HH. Ya que la absorción diaria máxima de hierro es de aproximadamente 4 mg, la hemocromatosis se desarrolla durante años.

### Metabolismo de hierro en la hemocromatosis hereditaria

**PATOGENIA MOLECULAR:** existen muchas formas diferentes de HH. En la mayoría hay una mutación en el gen *HFE* en el brazo corto del cromosoma 6. Las mutaciones en otros genes que controlan el metabolismo de hierro rara vez causan sobrecarga de hierro y síndromes parecidos a la hemocromatosis. Cuando una mutación particular (C282Y) se presenta en ambos alelos del gen *HFE*, esta es responsable de la HH en el 90% de los pacientes. Una mutación menos común en *HFE* es la H63D. Entre los europeos, el 10% son heterocigotos para C282Y, y 1 de cada 200 a 400 es homocigoto. Curiosamente, algunos homocigotos no desarrollan HH o sobrecarga de hierro, y solo se presenta 1 caso de cada 400 de hemocromatosis clínicamente aparente en la población general. Las formas más raras de hemocromatosis son causadas por mutaciones en otros genes que controlan la expresión de hepcidina, como el TfR2 y la hemojuvelina. Rara vez, el propio gen de hepcidina *(HAMP)* tiene una mutación.

**FISIOPATOLOGÍA:** en el centro de la HH se encuentra la hepcidina. Las mutaciones que disminuyen la producción de hepcidina pueden imitar una situación en la que hay insuficiencia de hierro. Por lo tanto, aumenta la absorción de hierro en los enterocitos (fig. 20-41). Además, aumenta el transporte de hierro a través de los enterocitos y la exportación de hierro de los macrófagos y los hepatocitos hacia la circulación, debido a que la hepcidina no está presente para regular negativamente el exportador de ferroportina. En consecuencia, el exportador actúa sin control.

La combinación de una mayor absorción de hierro intestinal y el aumento de la exportación de los sitios de almacenamiento sobrepasa el sistema Tf, causando niveles demasiado elevados de hierro libre circulante. Se produce la afluencia masiva de hierro en muchas células. En los hepatocitos, este flujo de hierro libre excede incluso la exportación acelerada de hierro (v. anteriormente) que ocurre por la ausencia de la inhibición de ferroportina mediada por hepcidina. Es así que los hepatocitos acumulan hierro.

Como se mencionó en el capítulo 1, el hierro es un factor importante en el daño celular mediado por las especies reactivas de oxígeno (ROS). El exceso de hierro celular probablemente hace que los pacientes con HH sean susceptibles a la lesión oxidativa. Los niveles séricos de hierro en los pacientes con HH exceden el doble de lo normal, con una saturación del 100% de Tf. La ferritina sérica, paralela a la cantidad de hierro almacenado, aumenta en gran medida. Las causas de sobrecarga de hierro se enumeran en la tabla 20-4.

**TABLA 20-4**
**CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO**

| |
|---|
| **Aumento en la absorción de hierro** |
| Hemocromatosis hereditaria |
| Asociada a *HFE:* homocigotos para C282Y y H63D así como heterocigotos para C282/H63D |
| Hemocromatosis asociada con mutaciones en el receptor 2 de transferrina (TfR2) y la ferroportina |
| Hemocromatosis juvenil: mutaciones en la hemojuvelina y la hepcidina |
| Hepatopatía crónica (p. ej., hepatopatía alcohólica) |
| Anemias por sobrecarga de hierro |
| Porfiria cutánea tardía |
| Exceso de hierro en la dieta; exceso de hierro medicinal |
| **Sobrecarga parenteral de hierro** |
| Múltiples transfusiones sanguíneas |
| Hierro medicinal inyectable |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 861 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



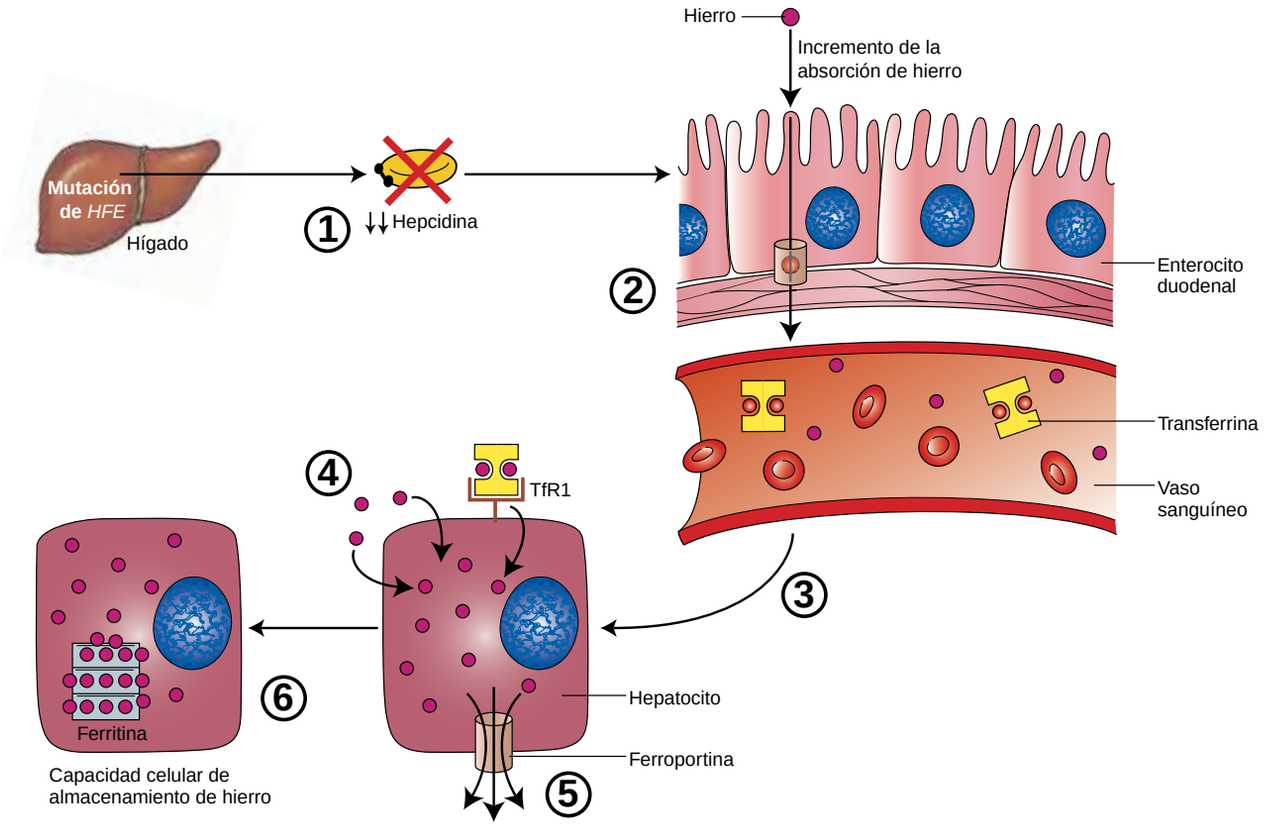



**FIGURA 20-41. Destino del hierro en ausencia de la hepcidina en la hemocromatosis hereditaria (HH).** 1. El defecto genético en la HH disminuye la producción hepática de hepcidina. 2. En consecuencia, cuando el hierro en la luz duodenal entra en los enterocitos, la exportación mediada por la ferroportina no está regulada de forma adecuada. La situación se asemeja a la que ocurre en la deficiencia de hierro (cuando la producción de hepcidina se suprime debido a la necesidad de aumentar la absorción de hierro), a pesar de que existe abundante hierro. El exceso de hierro se absorbe y es transportado a través de los enterocitos hacia la sangre. 3. Normalmente, el hierro es transportado a la sangre unido a Tf, y el 33 % del Tf suele encontrarse saturado con hierro. En la HH, no sólo se encuentra saturada la capacidad de transporte de hierro de Tf (100 %), sino que el hierro libre (es decir, no unido a Tf) también es abundante en la sangre. 4. El hierro entra a los hepatocitos en forma de hierro unido a Tf o como hierro libre. El hierro unido a Tf ingresa a través de la vía TfR1. El hierro libre ingresa por una vía diferente que no se comprende del todo. 5. La exportación de hierro por la ferroportina es muy activa debido a la falta de inhibición de la hepcidina. 6. Sin embargo, probablemente a causa de la entrada excesiva de hierro libre en los hepatocitos, el almacenamiento y la capacidad de exportación de hierro son superados. Por lo tanto, el exceso de hierro se acumula.

**PATOLOGÍA:** en la HH se acumula gran cantidad de hierro en las células parenquimatosas de diferentes órganos y tejidos.

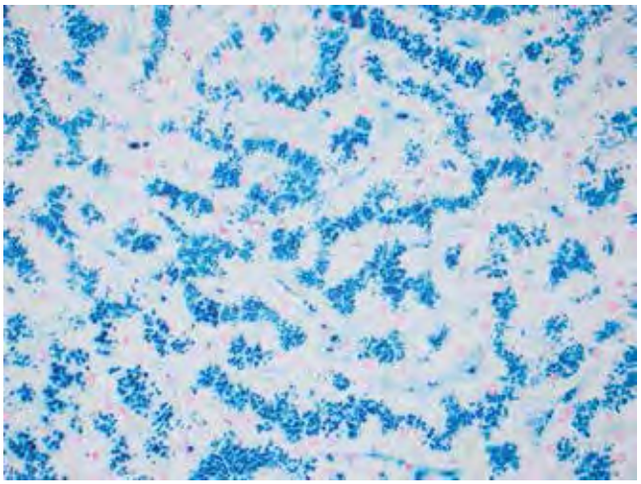


**FIGURA 20-42. Hemocromatosis.** La tinción del hierro de Perl muestra hierro excesivo (azul) en los hepatocitos a lo largo de los canalículos biliares.

***HÍGADO:*** en la HH el hígado está siempre afectado y posee más de 0,5 g de hierro por cada 100 g de peso húmedo en etapas tardías. El órgano está aumentado de tamaño y es de color café rojizo, con cirrosis micronodular. Los hepatocitos y el epitelio de los conductos biliares se encuentran ocupados por gránulos de hierro (fig. 20-42). El exceso de hierro en las células se almacena principalmente en lisosomas como hierro en forma férrica. En una etapa tardía de la enfermedad, los depósitos de hierro son notables en las células de Kupffer, como resultado de la fagocitosis de hepatocitos necróticos. Dentro de la pared fibrosa, el hierro es prominente en los conductillos biliares proliferados y macrófagos. En algunas ocasiones, como sucede con otras formas de cirrosis micronodular, puede aparecer cirrosis macronodular.

***PIEL:*** la piel de los pacientes con HH está pigmentada de forma característica, pero los depósitos de hierro de la piel sólo están presentes en la mitad de los pacientes. En la mayoría se presenta aumento de melanina en los melanocitos basales.

***PÁNCREAS:*** la diabetes es una complicación común de la HH y es resultado del depósito de hierro en el páncreas. El órgano tiene un color semejante al óxido y se aprecia fibrótico. Las células exocrinas y endocrinas contienen hierro en exceso y hay pérdida tanto de células acinosas como de islotes de Langerhans. La combinación de pigmentación cutánea e intolerancia a la glucosa en pacientes con HH se denomina **diabetes bronceada.**

***CORAZÓN:*** la insuficiencia cardíaca congestiva es una causa común de muerte en pacientes con HH. Las fibras del miocardio

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 862 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



contienen pigmento férrico, que en ocasiones es más abundante en los ventrículos que en las aurículas. Son frecuentes la necrosis de miocitos cardíacos y la fibrosis intersticial que la acompaña.

***SISTEMA ENDOCRINO:*** numerosas glándulas endocrinas están afectadas en la HH, incluyendo la hipofisaria, la suprarrenal, la tiroides y la paratiroides. Sin embargo, el tejido dañado no es una característica habitual en estos órganos, excepto por la hipófisis, en la cual impide la liberación de gonadotropina. Como resultado, en una cuarta parte de los pacientes del sexo masculino se presenta atrofia testicular, aun sin depósito de hierro en estos órganos. La alteración del eje hipófiso-gonadal se caracteriza por pérdida de la libido, amenorrea en mujeres, impotencia y disminución del vello corporal en los hombres.

***ARTICULACIONES:*** cerca de la mitad de los pacientes con HH presentan artropatía, más grave en los dedos y en las manos. La artritis por HH afecta a las grandes articulaciones, como la rodilla, hasta el punto de que puede resultar incapacitante.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la HH por lo general produce síntomas en la edad madura. La enfermedad hepática generalmente es de evolución lenta y prolongada, pero sin tratamiento; una cuarta parte de los pacientes pueden llegar a morir por coma hepático o hemorragia gastrointestinal. La cirrosis en el CHC puede ocasionar carcinoma hepatocelular y en estos casos la probabilidad acumulada a 10 años de presentar cáncer hepático alcanza el 30%.

El tratamiento de la HH consiste en eliminar el hierro del organismo, lo cual se hace de manera más efectiva mediante múltiples flebotomías. La realización de flebotomías semanales durante 2 o 3 años permite eliminar de 20-40 g de hierro, después de lo cual las flebotomías se deben realizar cada 2 o 3 meses para mantener el equilibrio en el hierro. El efecto beneficioso de las flebotomías de repetición es muy notable. En los pacientes homocigotos sin cirrosis o diabetes, la eliminación de hierro permite aumentar la expectativa de vida hasta equipararla con la población general. Sin tratamiento, la supervivencia a 10 años con HH es del 6%.

### La sobrecarga secundaria de hierro se presenta en personas sin mutaciones para hemocromatosis hereditaria

**FISIOPATOLOGÍA:** dentro de ciertos límites, la cantidad de hierro absorbido está en función de la cantidad ingerida. Por ejemplo, es poco probable eldesarrollo de hemocromatosis en personas con una dieta baja en hierro. Muchos pacientes con sobrecarga de hierro secundaria (hasta el 40%) tienen antecedentes de abuso prolongado en el consumo de alcohol; se considera que el alcohol favorece tanto la acumulación de hierro como el daño que la acompaña.

La acumulación de hierro en personas de raza negra en el África subsahariana es llamada comúnmente «siderosis bantú» y es un ejemplo de sobrecarga de hierro secundaria. Esto se produce debido a que la población consume grandes cantidades de bebidas alcohólicas ricas en hierro. Conforme estas bebidas «caseras» (bajas en alcohol, ricas en hierro) han sido reemplazadas por destilados más comunes en países occidentales (alta concentración de alcohol, bajo contenido de hierro), la siderosis se ha vuelvo menos frecuente en tanto que la cirrosis alcohólica ha aumentado.

***La sobrecarga masiva de hierro se presenta en pacientes con ciertas anemias hemolíticas, tales como la anemia de células falciformes, la talasemia mayor y otras anemias en las que hay fallo en la eritropoyesis.*** El exceso de hierro puede ser debido a la dieta del paciente o a transfusiones sanguíneas. El aumento en la absorción de hierro se presenta a pesar de la saturación de la transferrina. Las múltiples transfusiones son por sí mismas insuficientes en general para producir sobrecarga de hierro secundaria, incluso en pacientes con anemia hipoplásica a los que se les ha transfundido en múltiples ocasiones (250 mg de hierro/500 ml por unidad de sangre). En estos pacientes, el hierro está concentrado principalmente en los fagocitos mononucleares y la cirrosis es rara.

**PATOLOGÍA:** la siderosis por transfusión y otros tipos se caracterizan por el depósito de hierro en las células de Kupffer, que puede extenderse hacia los hepatocitos. La cirrosis asociada a la sobrecarga secundaria de hierro se caracteriza por diferentes grados de acumulación de hierro, pero el depósito hepático es por lo general menor que en la HH y suele estar limitado a la periferia de los nódulos.

### Un pie de página sobre el metabolismo de hierro regulado por la hepcidina

El carácter central de la hepcidina en el metabolismo de hierro puede tener consecuencias mucho mayores a los trastornos hereditarios de almacenamiento del hierro. Como se mencionó anteriormente, en la insuficiencia renal, la incapacidad de los riñones para eliminar la hepcidina puede causar su acumulación.

La producción excesiva de hepcidina, como la estimulada por IL-6 en el contexto de infección crónica e inflamación y en algunas neoplasias, puede provocar niveles excesivamente elevados de hepcidina.

En este contexto, las concentraciones elevadas de hepcidina pueden restringir gravemente la función de ferroportina. Esto puede alterar la absorción en el intestino y causar la retención excesiva de hierro en las reservas por la liberación inadecuada de los macrófagos y los hepatocitos. Si la hepcidina continúa elevada durante un período de tiempo prolongado, puede presentarse la deficiencia de anemia. Por lo tanto, la anemia que se presenta en algunas enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, o en algunos tumores como ciertos linfomas, puede estar asociada con anemia y niveles elevados de hepcidina circulante. Aunque estas anemias muestran niveles bajos de hierro sérico, no son susceptibles al tratamiento con hierro dietético, pues los niveles elevados de hepcidina impiden la absorción entérica de hierro.

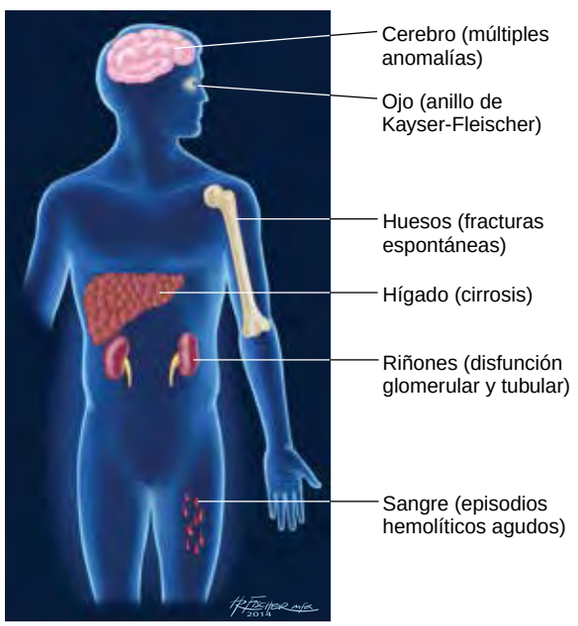



**FIGURA 20-43. Enfermedad de Wilson.** Órganos principalmente afectados en la enfermedad de Wilson.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 863 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



## TRASTORNOS HEREDITARIOS RELACIONADOS CON CIRROSIS

### La enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) es una enfermedad rara del metabolismo del cobre

***La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo en el que hay un exceso de cobre que se deposita en el hígado y cerebro*** (fig. 20-43). Una de cada 150-180 personas es portadora y las manifestaciones clínicas se presentan en 1 de cada 30 000 niños.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el cobre ingerido en la dieta por lo general excede los requerimientos del organismo, de manera que los excedentes son excretados por el hígado a través de la bilis. Además de en la secreción biliar, el cobre se encuentra unido en condiciones normales a la ceruloplasmina de los hepatocitos y el complejo es secretado hacia la sangre. El gen para la enfermedad de Wilson, denominado *ATP7B* y situado en el cromosoma 13, codifica para un canal catiónico transmembrana dependiente de ATP que transporta el cobre hacia el interior de los hepatocitos antes de ser excretado. ***Las mutaciones ATP7B impiden el transporte de cobre y tanto la excreción biliar como la incorporación hacia la ceruloplasmina son deficientes.*** Se conocen cerca de 200 mutaciones diferentes en el gen de la enfermedad de Wilson. En poblaciones europeas y norteamericanas, una sola mutación, H1069Q, está involucrada en el 70% de los casos de enfermedad de Wilson, pero esta mutación es rara en la India y otras zonas de Asia. La mayoría de los pacientes son heterocigotos y poseen dos alelos mutantes diferentes.

En la enfermedad de Wilson la concentración de ceruloplasmina en suero es muy baja, pero esta deficiencia se considera debida a una sobrecarga de cobre en el hígado. El exceso de cobre causa la muerte de los hepatocitos, lo cual origina que el oligoelemento sea liberado hacia el torrente sanguíneo para depositarse posteriormente en los tejidos extrahepáticos. El papel central del hígado como origen de la enfermedad de Wilson queda corroborado por la curación que se consigue con el trasplante hepático.

No se sabe por qué el exceso de cobre daña a las células. El cobre puede reemplazar al hierro en la reacción de Fenton, por la cual el peróxido de hidrógeno se convierte en radical hidroxilo (v. cap. 1).

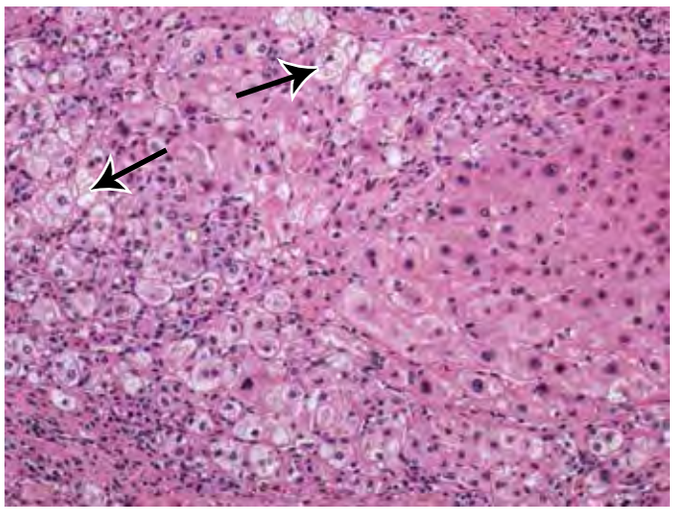


**FIGURA 20-44. Enfermedad de Wilson.** Corte de hígado que presenta cirrosis. Se observa daño grave de los hepatocitos con cambios hidrópicos *(flechas).*

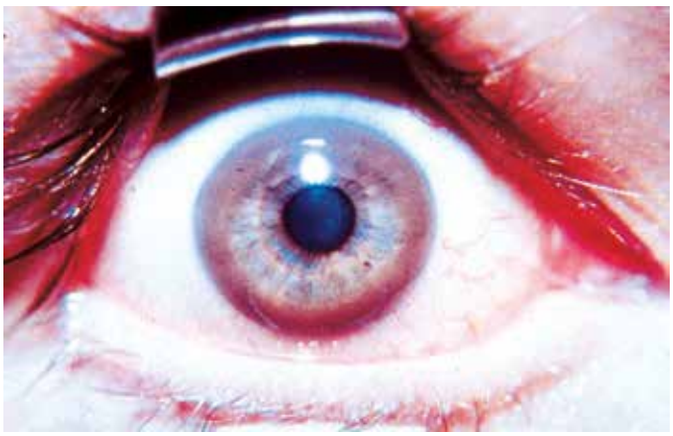


**FIGURA 20-45. Anillo de Kayser-Fleischer.** El depósito de cobre en la membrana de Descemet produce un anillo de color pardo alrededor del iris, que obstruye la visión a través del mismo.

**PATOLOGÍA:** ***en la enfermedad de Wilson, el hígado evoluciona de una hepatitis leve a una crónica grave. La cirrosis puede desarrollarse rápidamente aún en la niñez*** (fig. 20-44). Pueden observarse características de daño grave a los hepatocitos (p. ej., cambios hidrópicos graves). Los hepatocitos periportales con frecuencia contienen cuerpos de Mallory y es frecuente la colestasis. En un principio, la cirrosis es micronodular, pero con el tiempo, se torna macronodular. La concentración de cobre, medido en tejido hepático sin fijar de pacientes con enfermedad de Wilson, es superior a 250 µg por gramo de peso seco.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** cerca de la mitad de los pacientes con enfermedad de Wilson presentan algunos síntomas en la adolescencia. El resto presentan la enfermedad hasta el inicio de la edad adulta, pero puede aparecer incluso en una etapa más tardía. Los síntomas iniciales son resultado del daño hepático crónico presente en alrededor de la mitad de los casos; una tercera parte presentan en un principio síntomas neurológicos; en una décima parte se observan manifestaciones psiquiátricas.

***HÍGADO:*** los síntomas relacionados con daño hepático son inespecíficos en un principio y evolucionan hacia insuficiencia hepática crónica indistinguible de otras formas de hepatitis crónica. En algunos casos, la hepatitis crónica y la cirrosis pueden producir ictericia, hipertensión portal e insuficiencia hepática. La enfermedad de Wilson puede producir en casos raros insuficiencia hepática aguda. A diferencia de la hemocromatosis, no se observa aumento en el riesgo de cáncer hepático.

***CEREBRO:*** las manifestaciones neurológicas comienzan con incoordinación leve y temblor. En pacientes sin tratamiento, pueden aparecer disartria y disfagia, y posteriormente, distonía incapacitante y espasticidad.

***OJO:*** las manifestaciones oftalmológicas acompañan invariablemente a las de tipo neurológico. Los **anillos de Kayser-Fleischer** son zonas de color café-dorado bilaterales en la córnea, que rodean la periferia del iris y oscurecen su patrón muscular (fig. 20-45). Son resultado del depósito de cobre en la membrana de Descemet. En algunos pacientes, los anillos de Kayser-Fleischer están acompañados por «cataratas en girasol», que son discos de color verde secundarios a depósitos de cobre en la cápsula anterior del cristalino.

***HUESOS:*** las lesiones esqueléticas son frecuentes e incluyen osteomalacia, osteoporosis, fracturas espontáneas y diversas artropatías.

***RIÑONES:*** en la enfermedad de Wilson son habituales la disfunción glomerular y tubular renales que se manifiestan con

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 864 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



proteinuria, disminución de la filtración glomerular, aminoaciduria y fosfaturia; estas anormalidades se deben al depósito de cobre en los túbulos renales.

***SANGRE:*** en un 15% de los pacientes con enfermedad de Wilson se presentan episodios transitorios de hemólisis aguda, quizás debida a liberación súbita de cobre libre por el hígado.

El tratamiento de la enfermedad de Wilson no sólo previene la acumulación de cobre en los tejidos sino que también extrae el oligoelemento de los lugares en los que se ha depositado. La trientina y la D-penicilamina, agentes quelantes de cobre, aumentan la excreción de cobre a través de la orina. Tanto los síntomas del SNC como los de insuficiencia hepática desaparecen con frecuencia con el tratamiento. En pacientes que aún no presentan síntomas, el tratamiento de mantenimiento con zinc es útil porque impide la absorción intestinal de cobre. El trasplante hepático es curativo en la enfermedad de Wilson.

### La fibrosis quística puede causar obstrucción biliar

El gen mutado del regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR; v. cap. 6) se expresa en las células epiteliales biliares y produce obstrucción biliar por la acumulación de tapones de moco espeso en el árbol biliar intrahepático. Esto puede hacerse evidente en las primeras semanas de vida. La lesión hepática más común en la fibrosis quística es la cirrosis biliar localizada o difusa. Algunos lactantes mueren por insuficiencia hepática. En pacientes que sobreviven hasta la adolescencia, el daño hepático produce manifestaciones clínicas en alrededor del 15% de los casos. La cirrosis biliar secundaria se presenta en el 10% de los pacientes que sobreviven más allá de los 25 años de edad. La enfermedad hepática constituye el 2,5% de las muertes por fibrosis quística, lo que la hace la causa más común de muerte por causas distintas a las pulmonares debidas a esta enfermedad. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico mejora las pruebas de funcionamiento hepático y sus características histológicas, pero no la supervivencia.

### La deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina produce cirrosis

La deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina ($\alpha_1$-AT) es una enfermedad autosómica recesiva que fue descrita en un principio como causa de enfisema (v. cap. 12). Posteriormente, se comunicaron casos de insuficiencia hepática sin daño pulmonar, lo que permitió que se identificara la existencia de la enfermedad en ambos órganos. Es la causa genética más común de insuficiencia hepática y la enfermedad genética más frecuente tratada con trasplante hepático. Aunque la deficiencia de $\alpha_1$-AT se presenta en 1 de cada 2000 nacidos vivos, sólo del 10-15% de los que la presentan desarrollan insuficiencia hepática.

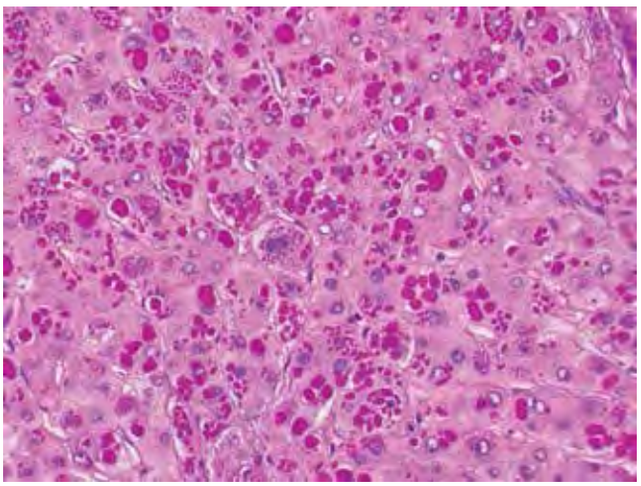


**FIGURA 20-46. Deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina.** Microfotografía de un corte de hígado cirrótico teñido con ácido peryódico de Schiff (PAS) con digestión con diastasa para eliminar el glucógeno en la que se observan numerosos glóbulos citoplasmáticos dentro de los hepatocitos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la $\alpha_1$-AT es una proteasa de serina inhibidora (serpina) producida principalmente por el hígado que desactiva la elastasa de los neutrófilos. Tanto la variedad pulmonar como la hepática son resultado de una anomalía en la secreción de una variante mutada por el hígado. El locus del gen $\alpha_1$-AT se denomina *Pi*; se conocen más de 75 isoformas. El PiZ es la mutación más común de la proteína $\alpha_1$-AT, en la que hay sustitución de lisina por glutamato en la posición 342 (el 95% de todos los casos). La proteína mutada es conservada dentro de la luz del retículo endoplasmático, donde se pliega anormalmente y forma un agregado proteínico insoluble que produce daño celular.

**PATOLOGÍA:** los hepatocitos de los pacientes con deficiencia de $\alpha_1$-AT contienen gotas citoplasmáticas eosinófilas positivas para la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) (fig. 20-46), los cuales, en la microscopía electrónica muestran la presencia de material amorfo dentro de cisternas de retículo endoplasmático dilatadas. Con frecuencia la enfermedad se presenta con hepatitis crónica, la cual evoluciona finalmente a cirrosis.

La deficiencia de $\alpha_1$-AT es causa de hepatitis en el neonato (v. a continuación). En estos niños se desarrolla cirrosis micronodular a la edad de 2 o 3 años, que evoluciona hacia la variedad macronodular.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad hepática en la deficiencia de $\alpha_1$-AT es muy variable. Varía desde una hepatitis neonatal mortal de evolución rápida hasta la ausencia de cualquier manifestación de disfunción hepática. ***Entre los neonatos con genotipo ZZ (esto es, aquellos que son susceptibles a desarrollar manifestaciones clínicas), el 10% desarrollan ictericia colestásica neonatal (hiperbilirrubinemia conjugada).*** La deficiencia de $\alpha_1$-AT constituye hasta el 30% de los casos de hiperbilirrubinemia conjuntada neonatal. La mayoría de los neonatos se recuperan a los 6 meses, pero del 10-20% desarrollan daño hepático permanente. Los niños con cirrosis mueren por lo general antes de la edad de 10 años por insuficiencia hepática u otras complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, el trasplante hepático permite la curación.

Algunos pacientes son asintomáticos hasta la edad adulta temprana, momento en el cual presentan síntomas de cirrosis como primera manifestación. ***La cirrosis secundaria a deficiencia de $\alpha_1$-AT se complica por una elevada incidencia de carcinoma hepatocelular.***

### Las enfermedades congénitas del metabolismo de los carbohidratos afectan al hígado

#### Enfermedades por depósito de glucógeno

El fundamento bioquímico de las enfermedades por depósito de glucógeno se menciona en el capítulo 6. ***Sólo la glucogenosis tipo IV (deficiencia de enzima desramificante, enfermedad de Andersen) suele tener como complicación cirrosis.*** En la glucogenosis tipo III puede presentarse cirrosis de evolución lenta (deficiencia de enzima desramificante de glucógeno, enfermedad de Cori) pero no es inevitable. La glucogenosis tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, enfermedad de Von Gierke) se relaciona con una importante hepatomegalia en tanto que la tipo II (deficiencia de ácido glucosidasa, enfermedad de Pompe) se caracteriza por hepatomegalia leve. Ni la tipo I ni la tipo II presentan como complicación cirrosis.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 865 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



***GLUCOGENOSIS TIPO I:*** los hepatocitos se ven distendidos por contener gran cantidad de glucógeno, el cual se puede identificar por su color pálido en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina y por el rojo con la tinción de PAS. La acumulación de grasa varía desde leve hasta grave, pero por lo general la fibrosis está ausente. Con frecuencia se desarrollan adenomas hepáticos en los adolescentes aunque desaparecen con tratamiento dietético.

***GLUCOGENOSIS TIPO II:*** los niños con enfermedad de Pompe suelen presentar debilidad muscular (miopatía), mal tono muscular (hipotonía), hepatomegalia y cardiomegalia. La apariencia del hepatocito con abundante glucógeno es similar a la glucogenosis tipo I.

***GLUCOGENOSIS TIPO III:*** los neonatos con enfermedad de Cori presentan una hepatomegalia importante y el hígado tiene un aspecto morfológico semejante al presente en la tipo I. La grasa es menos abundante, pero hay presencia de fibrosis y puede evolucionar a cirrosis.

***GLUCOGENOSIS TIPO IV:*** los niños presentan hepatomegalia importante y por lo general mueren de cirrosis a la edad de 4 años. Se observan inclusiones muy bien delimitadas positivas para PAS dentro de los hepatocitos ensanchados. Mediante microscopía electrónica, se aprecia que estas inclusiones están formadas por material fibrilar que representa glucógeno anormal. Los depósitos de glucógeno mutado también se encuentran en corazón, el músculo esquelético y el cerebro. El trasplante hepático permite curar la glucogenosis tipo IV.

### Galactosemia

La galactosemia es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva en la que hay ausencia de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa. Esta enzima cataliza el segundo paso en la transformación de galactosa a glucosa. Como resultado, la galactosa y sus metabolitos se acumulan en el hígado y otros órganos. Los neonatos con esta enfermedad que son alimentados con leche desarrollan con rapidez hepatoesplenomegalia, ictericia e hipoglucemia. Son habituales la presencia de cataratas y retraso mental.

En las 2 semanas desde el nacimiento, el hígado muestra una importante y uniforme acumulación de grasa y proliferación de conductillos biliares dentro y alrededor de los espacios portales. Es frecuente la presencia de colestasis en los conductillos biliares. Muchos de estos seudoácinos se encuentran obstruidos por tapones de bilis. Alrededor de las 6 semanas de edad aparece fibrosis que se extiende desde los espacios portales hacia los lóbulos y evoluciona posteriormente a cirrosis alrededor de los 6 meses de edad. El inicio de una dieta libre de galactosa mejora la enfermedad y puede revertir muchas de las alteraciones morfológicas.

### Intolerancia hereditaria a la fructosa

La intolerancia hereditaria a la fructosa es una enfermedad autosómica recesiva originada por deficiencia de fructosa 1-fosfato aldolasa. La administración de fructosa en la dieta en la niñez temprana produce hepatomegalia, ictericia y ascitis. Sin embargo, si la exposición inicial a fructosa tiene lugar después de los 6 meses, la enfermedad suele ser mucho menos grave, y una de sus únicas manifestaciones puede ser la presencia de hipoglucemia espontánea. Los lactantes con daño hepático presentan muchos cambios de hepatitis neonatal. La acumulación de grasa puede ser notable, en cuyo caso el aspecto se asemeja al de la galactosemia. La fibrosis progresiva evoluciona a cirrosis.

### Tirosinemia

La tirosinemia es una enfermedad autosómica recesiva en la que el catabolismo de la tirosina hacia fumarato y acetoacetato está interrumpido. La enzima ausente es la fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), de la cual se han identificado hasta 30 mutaciones diferentes en el gen de la *FAH*. La acumulación de succinil acetona y succinil acetoacetato, ambos potentes electrófilos que pueden reaccionar con los grupos sulfhidrilo del glutatión y las proteínas, daña el hígado y los riñones.

La **tirosinemia aguda** comienza pocas semanas o meses después del nacimiento y se caracteriza por hepatoesplenomegalia con insuficiencia hepática y muerte, por lo general antes del año de edad. El aspecto del hígado es muy semejante al de la galactosemia, incluyendo la presencia de cirrosis.

La **tirosinemia crónica** comienza en el primer año de vida, con retraso del crecimiento e insuficiencia renal y hepática. La muerte suele presentarse antes de los 10 años de edad. La tirosinemia se trata mediante trasplante hepático. ***La incidencia de carcinoma hepatocelular en la tirosinemia crónica es extraordinariamente elevada.***

### Diversas causas hereditarias de cirrosis

Existen varias enfermedades congénitas del metabolismo que se relacionan con cirrosis entre las cuales se encuentran enfermedades por depósito tales como la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, mucopolisacaridosis, adrenoleucodistrofia neonatal, enfermedad de Wolman y síndrome de Zellweger.

## CIRROSIS INFANTIL INDIA

La cirrosis infantil india es una enfermedad mortal que se presenta principalmente en preescolares en la India. Se han descrito casos similares en otras regiones. La cirrosis infantil india afecta principalmente a niños de 1 a 4 años de edad. El hígado presenta cirrosis micronodular y abundantes cuerpos de Mallory, similar a la hepatopatía alcohólica.

La etiología y patogenia de la cirrosis infantil india no se conoce del todo. Se han comunicado casos familiares, pero no se ha podido establecer un patrón hereditario. Es interesante señalar que los niños con esta enfermedad presentan un notable aumento de la concentración de cobre y proteína fijadora de cobre en el hígado, pero el significado de este signo es desconocido.

## DAÑO HEPÁTICO POR MEDICAMENTOS

El daño hepático inducido por medicamentos puede asemejarse a prácticamente cualquier tipo de enfermedad del hígado y su gravedad varía desde una elevación asintomática de transaminasas hasta una insuficiencia hepática aguda. ***De hecho, los medicamentos son la principal causa de insuficiencia hepática aguda en EE.UU.*** En el capítulo 1 se incluye una descripción de los posibles mecanismos por los cuales las toxinas pueden ocasionar necrosis hepática. Véase el capítulo 4 para una revisión sobre los mecanismos de daño de tipo inmunitario.

Por lo general, los medicamentos producen un daño que puede ser **predecible** o **no predecible.** El primer caso se incluye en los medicamentos que ocasionan daño hepático siguiendo un patrón dependiente de la dosis (p. ej., tetracloruro de carbono, la toxina de los hongos faloidina, el analgésico paracetamol), mientras que entre los segundos se puede mencionar el daño que se presenta con mayor frecuencia, independientemente de la dosis y sin ningún factor predisponente previo **(reacción idiosincrásica).**

Las características del daño hepático por medicamentos predecible son las siguientes:

- El medicamento, en dosis suficientemente altas, produce siempre daño a las células hepáticas.
- La magnitud del daño al hígado es dependiente de la dosis.
- Las mismas lesiones se presentan en diferentes especies animales.
- La necrosis del hígado se distribuye por lo general, pero no exclusivamente, con un patrón zonal centrolobulillar.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 866 11/10/16 14:33

booksmedicos.org



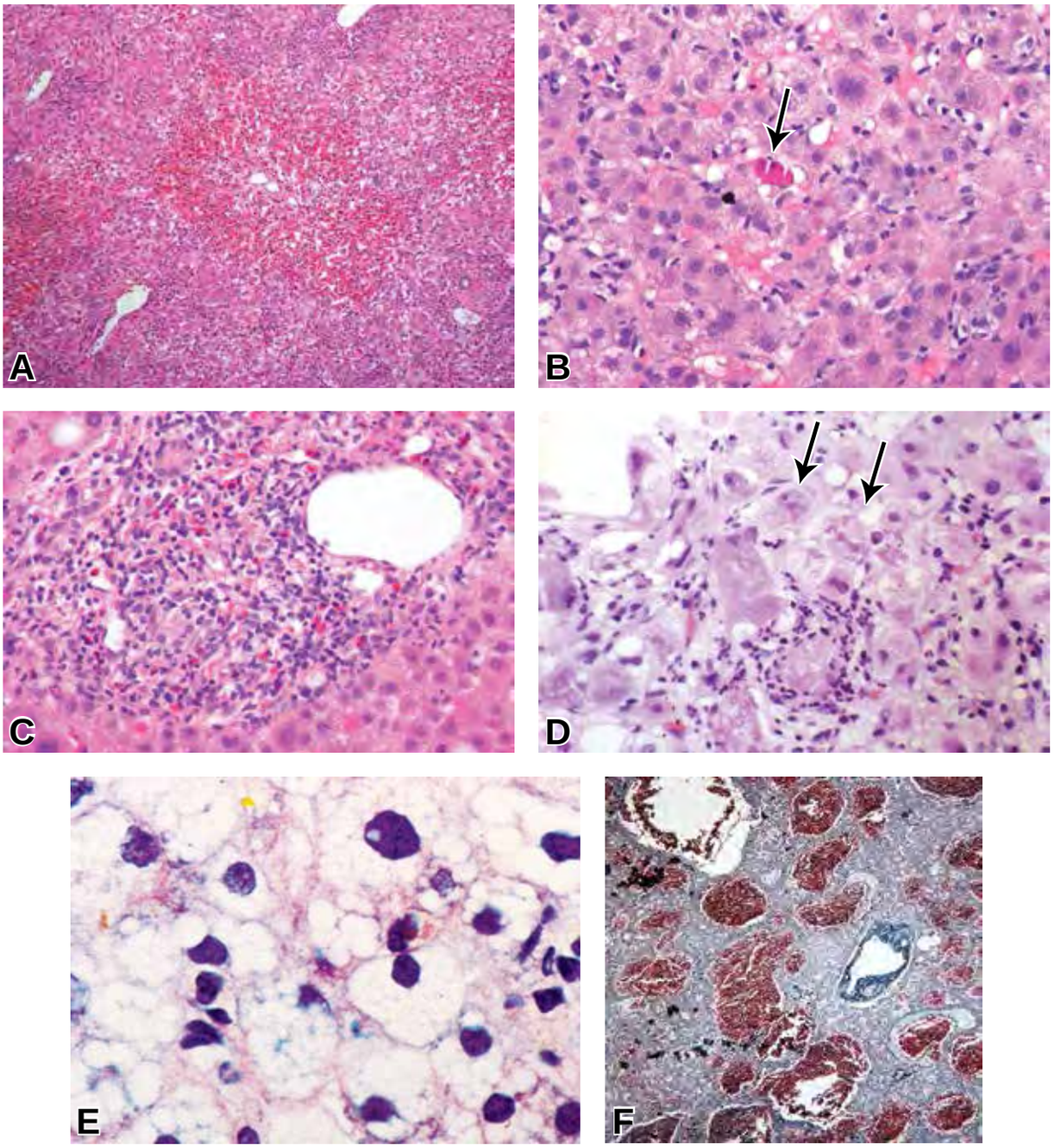



**FIGURA 20-47. Hepatotoxicidad inducida por medicamentos. A. Necrosis tóxica centrolobulillar.** Muestra de biopsia hepática obtenida de un paciente de 20 años de edad que presentó intento de suicido por sobredosis de paracetamol. Se aprecia necrosis hemorrágica centrolobulillar; obsérvese que los hepatocitos supervivientes están notoriamente edematosos. **B. Hepatitis aguda.** El paciente inició tratamiento con isoniazida por tuberculosis. Después de 3 semanas, se observó elevación de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). En la biopsia hepática se observan las características de hepatitis aguda incluyendo desarreglo lobulillar, inflamación, cuerpos acidófilos *(flecha)* y necrosis localizada. **C. infiltrado inflamatorio eosinófilo portal.** Mujer de 33 años de edad que presentaba fatiga 2 semanas después de iniciar el tratamiento con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. La AST era de 250 U/l. Los espacios portales muestran expansión por inflamación aguda y crónica con eosinófilos. **D. Fosfolipidosis.** Biopsia hepática de un paciente tratado con amiodarona. Los hepatocitos se encuentran edematosos y presentan gran cantidad de cuerpos de Mallory *(flechas).* **E. Síndrome de Reye.** Biopsia de hígado en la que se observan pequeñas gotas de grasa en los hepatocitos y núcleos de localización central. **F. Peliosis hepática.** Paciente de 44 años de edad que realizaba levantamiento de pesas y utilizaba esteroides anabolizantes. El hígado contiene numerosos espacios de gran tamaño, irregulares, ocupados por restos hemáticos.

- El tiempo transcurrido entre la exposición y la aparición de la necrosis hepática es breve.

***Casi todas las reacciones medicamentosas son impredecibles y se deben en su mayor parte a una reacción idiosincrásica.*** Este tipo de hepatotoxicidad se presenta en personas con predisposición metabólica o genética y el daño por lo general se debe a una sensibilidad exagerada a un efecto adverso relacionado con la dosis. Es decir, los individuos pueden tener una predisposición a la reacción idiosincrásica debido a que las vías metabólicas difieren de las presentes en la población general *(idiosincrasia metabólica)* o porque poseen variantes genéticas en el sistema de biotransformación o desintoxicación de los metabolitos reactivos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 867 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



Aún más, algunos medicamentos pueden desencadenar una reacción inmunitaria en el hígado (hepatitis autoinmunitaria).

***No hay una prueba diagnóstica específica para predecir o diagnosticar hepatotoxicidad secundaria a medicamentos.*** De esta manera, debe obtenerse una detallada información sobre antecedentes de ingesta de medicamentos, drogas y suplementos dietéticos que puedan haber ocasionado aumento de las enzimas hepáticas o ictericia. Se deben descartar otras enfermedades hepáticas (p. ej., hepatitis viral, enfermedades genéticas, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis alcohólica). La biopsia de hígado con frecuencia tiene poco valor para el diagnóstico de daño por medicamento, ya que el patrón histológico de la enfermedad hepática inducida por medicamentos, tanto en forma aguda como crónica se superpone a enfermedades que no tienen relación con los fármacos.

## Los patrones histológicos de la hepatopatía inducida por medicamentos son extraordinariamente diversos

***Los medicamentos pueden ocasionar un amplio rango de patrones histopatológicos presentes en enfermedades hepáticas distintas a las ocasionadas por medicamentos. Sin embargo, algunos medicamentos pueden dar lugar a patrones característicos de hepatotoxicidad.***

### Necrosis zonal hepatocelular

La dosis tóxica de paracetamol puede causar necrosis centrolobulillar *predecible* (fig. 20-47 A), pero a muy altas dosis puede ocasionar necrosis panlobulillar (v. cap. 1). La naturaleza zonal de este tipo de lesión quizás se debe a la mayor actividad de las enzimas que metabolizan el medicamento en la zona central. Los medicamentos que producen este tipo de lesión de forma característica son el tetracloruro de carbono y la toxina del hongo *Amanita phalloides.* En las zonas dañadas, los hepatocitos presentan necrosis coagulativa, inflamación edematosa y cantidades variables de grasas. La inflamación tiende a estar dispersa. Los pacientes pueden morir por insuficiencia hepática aguda o recuperarse sin complicaciones. ***La hepatotoxicidad inducida por paracetamol es la causa más común de insuficiencia hepática en EE.UU. y se utiliza con frecuencia con fines suicidas. Los pacientes suelen solicitar atención inmediatamente después de la ingestión.***

La exposición crónica a algunas sustancias hepatotóxicas que causan necrosis zonal (p. ej., tetracloruro de carbono) produce cirrosis experimental. Sin embargo, este no suele ser un problema habitual en los seres humanos; una vez que se identifica el daño tóxico agudo, la nueva exposición al agente desencadenante es rara.

### Colestasis

El daño a los conductos biliares intra e interlobulillares se debe con frecuencia a una reacción medicamentosa impredecible. Cuando esto se produce, la bilis se acumula en los hepatocitos y conductillos. Cuando no hay inflamación lobulillar, esto se denomina «colestasis pura» (fig. 20-8). Los medicamentos que causan colestasis pura incluyen los estrógenos y diferentes antibióticos (p. ej., sulfametoxazol). Si la colestasis se acompaña de inflamación, se denomina entonces **hepatitis colestásica.**

### Hepatitis aguda y crónica

Las reacciones inflamatorias son comunes en muchos tipos de hepatotoxicidad medicamentosa impredecible. Todas las características de la hepatitis viral aguda pueden presentarse después de la exposición a una amplia variedad de medicamentos (p. ej., isoniazida, antibióticos). Las causas de la inflamación son diversas, y por lo general hay una respuesta caracterizada por daño celular y necrosis, similar a la que se produce con otras etiologías (p. ej., hepatitis viral y hepatitis autoinmunitaria) (fig. 20-47 B). ***Puede encontrarse todo el rango de lesiones por daño hepático agudo desde la hepatitis anictérica hasta la necrosis hepática masiva que conduce con rapidez a la muerte.*** Es característico que la hepatitis inducida por medicamentos y el aumento en las enzimas hepáticas asociado a ella desaparezcan cuando la administración del medicamento desencadenante se suspende. Si la exposición al mismo continúa, puede desarrollarse hepatitis crónica e incluso cirrosis. Algunas veces, la inflamación puede ser resultado de una **hepatitis autoinmunitaria por medicamentos** (p. ej., nitrofurantoína) así como una respuesta inmunitaria al medicamento o un mecanismo de hepatitis autoinmunitaria clásica. La presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio indica la posibilidad de reacción farmacológica (fig. 20-47 C). ***La presencia de un infiltrado inflamatorio, sin importar su composición, no es un signo específico de hepatotoxicidad por medicamentos.*** La hepatitis granulomatosa es otra reacción rara que tiene lugar con algunos medicamentos.

### Esteatosis hepática o hígado graso

La acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos (es decir, la esteatosis hepática o hígado graso) se produce por lo general de una manera predecible. Aunque hay una importante superposición, los dos patrones morfológicos son identificables (es decir, esteatosis macrovesicular y microvesicular).

#### Esteatosis macrovesicular

Además de su asociación con la ingesta crónica de etanol, la esteatosis macrovesicular es secundaria a la administración experimental, o accidental, de hepatotoxinas directas como el tetracloruro de carbono. Los corticoesteroides y algunos antimetabolitos, tales como el metotrexato, también pueden causar esteatosis macrovesicular. La presencia de grasa por sí misma no daña los hepatocitos (v. ateriormente). Una variante de esteatosis tóxica macrovesicular, de difícil diagnóstico similar a la hepatitis alcohólica (**esteatohepatitis**) se presenta después de la administración de ciertos medicamentos (p. ej., el medicamento antiarrítmico amiodarona). Tanto los hepatocitos como las células de Kupffer se encuentran aumentados de tamaño y con citoplasma espumoso secundario a la acumulación de **fosfolípidos.** Presentan abundantes cuerpos de Mallory (fig. 20-47 D). La esteatosis macrovesicular por sí misma no tiene consecuencias clínicas.

#### Esteatosis microvesicular

A diferencia de la esteatosis macrovesicular, que por sí misma no tiene consecuencias clínicas, la esteatosis hepática microvesicular se relaciona generalmente con hepatopatía grave y en ocasiones mortal. Se observan pequeñas vacuolas de grasa dispersas en el citoplasma de los hepatocitos y el núcleo mantiene su posición central (fig. 20-47 E). La grasa microvesicular es importante no por sí misma, sino como manifestación de daño metabólico de las estructuras subcelulares, en especial las mitocondrias.

***SÍNDROME DE REYE:*** esta enfermedad aguda rara de los niños se caracteriza por esteatosis microvesicular, insuficiencia hepática y encefalopatía. En el cerebro se pueden identificar edema y acumulación de lípidos. Los síntomas por lo general comienzan después de un episodio de fiebre, por lo general secundario a gripe o varicela y relacionado con la administración de ácido acetilsalicílico. Sin embargo, la dosis de ácido acetilsalicílico es muy baja para explicar el daño hepático y el síndrome de Reye es más complejo que la simple toxicidad por el medicamento. En cualquier caso, el uso de ácido acetilsalicílico y la incidencia de gripe han disminuido en la niñez, por lo que el síndrome de Reye afortunadamente es en la actualidad raro.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 868 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



### Lesiones vasculares

La obstrucción de las venas hepáticas (**síndrome de Budd-Chiari;** fig. 20-18) puede aparecer después del uso de anticonceptivos orales, quizás como resultado de hipercoagulabilidad asociada con el uso de estos esteroides.

La **peliosis hepática** es una lesión hepática peculiar, caracterizada por cavidades quísticas ocupadas por sangre que no están recubiertas por células endoteliales (fig. 20-47 F). En algunas ocasiones este tipo de lesión es producida por esteroides anabolizantes, anticonceptivos esteroideos y el antiestrógeno tamoxifeno.

### Masas y alteraciones de la morfología hepática

Los **adenomas hepáticos,** inducidos por esteroides exógenos (estrógenos y esteroides anabolizantes), y el **angiosarcoma hepático,** causado por la administración intravenosa de dióxido de torio (v. cap. 8), se encuentran en los pocos ejemplos de masa ocasionada por medicamentos. La exposición crónica al arsénico inorgánico, por lo general en insecticidas, y la inhalación ocupacional de cloruro de vinilo también se han relacionado con angiosarcomas hepáticos.

La **hiperplasia nodular regenerativa** se presenta después de la administración de antimetabolitos (p. ej., 6-tioguanina), utilizada anteriormente como tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, así como la azatioprina. El hígado presenta aspecto nodular en el análisis macroscópico y nodularidad al microscopio. No hay fibrosis. Los pacientes presentan hipertensión portal secundaria a modificación de la arquitectura que impide el flujo de la sangre portal hacia el hígado.

## PORFIRIAS

Las porfirias pueden ser adquiridas o hereditarias. Pueden estar causadas por deficiencias en la biosíntesis del hemo y se caracterizan por acumulación de intermediarios de la porfiria (v. cap. 20). Las porfirias se dividen en dos tipos: porfirias hepáticas y eritropoyéticas, con base en el lugar donde se localiza la anomalía en el metabolismo del hemo y la acumulación de porfirinas y sus precursores. Las porfirias genéticas son heterogéneas debidas por lo general a mutaciones únicas en familias específicas.

Las porfirias hepáticas se heredan en forma autosómica dominante y por lo general son desencadenadas por la administración de medicamentos, hormonas sexuales, por el ayuno, hepatitis C, infección por VIH y consumo de alcohol. El hígado en las porfirias hepáticas presenta diversos grados de esteatosis, hemosiderosis, fibrosis y cirrosis. Pueden estar presentes inclusiones citoplasmáticas en forma de aguja.

***PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE:*** es la porfiria genética más común y es resultado de una deficiencia de porfobilinógeno desaminasa en el hígado. Sólo el 10 % de los portadores del gen presentan síntomas, que afectan por lo general a adultos jóvenes. Predominan el dolor abdominal de tipo cólico y síntomas neuropsiquiátricos.

***PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA:*** esta porfiria hepática crónica es la más frecuente y puede ser adquirida o hereditaria como un rasgo autosómico dominante. Hay deficiencia de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado. Los pacientes suelen ser adultos de mediana edad o ancianos, y presentan fotosensibilidad cutánea y hepatopatía con sobrecarga de hierro hepático.

Otras porfirias hereditarias, denominadas **porfirias eritropoyéticas** y **porfirias eritropoyéticas congénitas,** son causadas por deficiencias enzimáticas en las células de origen eritrocítica. Se caracterizan por fotosensibilidad cutánea y en ocasiones insuficiencia hepática.

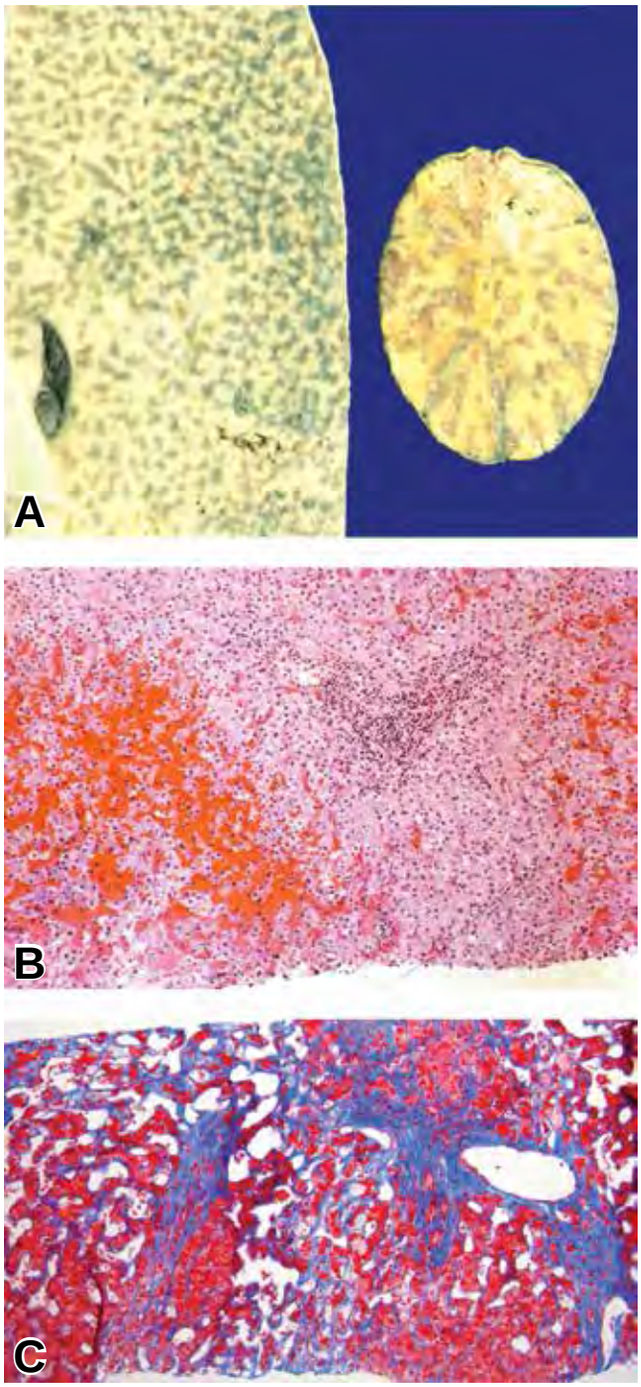



**FIGURA 20-48. Congestión pasiva crónica del hígado. A.** La superficie de este corte hepático fijado muestra un importante patrón lobular, con un aspecto semejante a la nuez moscada *(derecha).* **B.** Se observa congestión y ensanchamiento de los sinusoides centrales. **C.** Con la tinción tricrómica de Masson se observa fibrosis *(azul)* originadas en las venas centrales.

## ENFERMEDADES VASCULARES

### La insuficiencia cardíaca congestiva es la principal causa de congestión hepática

#### Congestión pasiva aguda

En la autopsia, el hígado se observa con frecuencia congestionado en forma aguda, debido en parte a una insuficiencia



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 869 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



cardíaca terminal (v. cap. 7). Al corte, el hígado muestra presencia difusa de espículas con pequeños focos de color rojo, los cuales representan zonas centrolobulillares con dilatación y sinusoides congestionados y vénulas terminales. Esos cambios no tienen importancia clínica.

### Congestión pasiva crónica

En la insuficiencia cardíaca congestiva persistente, la presión en la circulación venosa periférica aumenta, por lo cual hay obstrucción del flujo venoso de salida del hígado y se produce congestión hepática pasiva crónica. El hígado con congestión crónica tiene con frecuencia menor tamaño y muestra un patrón lobulillar acentuado, en el que se alternan zonas de color claro y oscuro (fig. 20-48 A), denominado **hígado en nuez moscada.** En casos graves, las vénulas terminales centrolobulillares y los sinusoides adyacentes se encuentran notablemente dilatados y ocupados con eritrocitos (fig. 20-48 B), y las placas de células hepáticas en esta zona se encuentran adelgazadas a causa de la atrofia por presión.

Si la **insuficiencia cardíaca derecha** es grave y de larga evolución (p. ej., valvulopatía tricuspídea o pericarditis constrictiva), la congestión pasiva crónica puede evolucionar a fibrosis hepática (fig. 20-48 C). Varias tiras fibrosas delicadas envuelven las vénulas terminales y los tabiques se irradian a partir de las zonas centrolobulillares. Las paredes fibrosas pueden unirse a las venas centrales adyacentes, produciendo «lobulación inversa». La atrofia por presión de los hepatocitos centrolobulillares es prominente. No es «cirrosis cardíaca», ya que los tabiques completos y los nódulos regenerativos, presentes en la cirrosis verdadera, rara vez aparecen aquí.

La congestión pasiva crónica del hígado tiene por lo general poco efecto en el funcionamiento hepático. Rara vez se desarrollan alteraciones presentes en la hipertensión portal tales como la esplenomegalia y la ascitis.

### El shock produce una disminución de la perfusión del hígado

El shock de cualquier causa puede ocasionar necrosis isquémica de hepatocitos centrolobulillares. La región centrolobulillar, zona 3 de acuerdo al concepto funcional de ácinos hepáticos (fig. 20-2), es la más alejada de la circulación sanguínea que se origina en los espacios portales, por lo que es la más vulnerable al daño isquémico.

**FIGURA 20-49. Absceso pileflebítico del hígado.** Corte del hígado en el que se observan grandes cavidades confluentes e irregulares por abscesos.

### El infarto hepático es raro debido a su doble aporte sanguíneo

La obstrucción aguda de la arteria hepática o sus ramas puede producirse, rara vez, como resultado de tromboembolia, panarteritis nodosa o ligadura accidental durante un procedimiento quirúrgico. En estas circunstancias, aparecen zonas pálidas irregulares, con frecuencia rodeadas por zonas hiperémicas, resultado de la necrosis isquémica subyacente.

La obstrucción aguda de las venas intrahepáticas de la vena porta, por lo general en caso de aumento de la presión venosa hepática, produce de manera característica el **infarto de Zahn**, caracterizado por una zona de color rojo oscuro, de forma triangular con su base en la superficie del hígado. Al microscopio sólo se observa dilatación y congestión sinusoidal. Por eso, el término *infarto* es considerado en la actualidad equivocado.

## INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas son causas poco comunes de daño hepático en los países industrializados y son con mayor frecuencia complicaciones de infección en otros lugares. Las principales reacciones en el hígado son granulomas, abscesos e inflamación difusa. Las infecciones asociadas con inflamación granulomatosa en otros lugares (p. ej., tuberculosis, tularemia, brucelosis) también pueden causar hepatitis granulomatosa.

El **absceso hepático piógeno** es producido por estafilococos, estreptococos y enterobacterias gramnegativas. Los anaerobios intestinales, en especial las especies de *Bacteroides* y los estreptococos microaerófilos, provocan con frecuencia abscesos hepáticos. Estos se asemejan a los abscesos de otras zonas y los microorganismos llegan al hígado a través de la circulación arterial o portal o a través de las vías biliares. En casos de

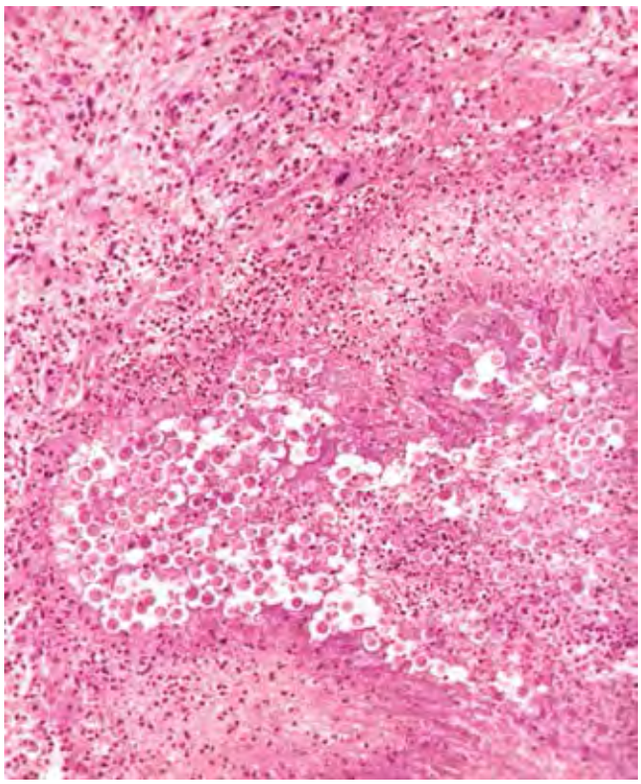


**FIGURA 20-50. Absceso amebiano del hígado.** Microfotografía del borde de un absceso amebiano en el que se observa proliferación de fibroblastos alrededor de la cavidad y trofozoítos amebianos dentro de la luz.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 870 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



septicemia, el hígado es ocupado por microorganismos provenientes de lugares distantes a través de la circulación arterial.

Los **abscesos pileflebíticos** (fig. 20-49) son resultado de su curación intraabdominal, como en la peritonitis o diverticulitis, con microorganismos que son transmitidos hacia el hígado a través de la circulación portal. La pileflebitis fue en el pasado una de las causas más comunes de absceso hepático, pero con el advenimiento del control con antibióticos de la sepsis abdominal se ha vuelto una fuente poco frecuente de infección.

En la actualidad, los **abscesos colangíticos** son el tipo más común de abscesos hepáticos en los países occidentales. La obstrucción biliar por cualquier causa se complica con frecuencia con una infección bacteriana del árbol biliar, denominada **colangitis ascendente.** La diseminación retrógrada biliar de microorganismos (por lo general *E. coli*) conduce a abscesos colangíticos.

Los abscesos hepáticos se presentan con mayor frecuencia en el lóbulo derecho del hígado. La inflamación difusa del hígado por infección bacteriana es rara en la actualidad pero puede estar presente en caso de septicemia, en especial en pacientes inmunodeprimidos. La fuente de infección es desconocida en cerca de la mitad de los casos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con absceso hepático presentan como rasgos característicos fiebre elevada, pérdida rápida de peso, dolor en el cuadrante abdominal superior derecho y hepatomegalia. La ictericia aparece en una cuarta parte de los casos; la fosfatasa alcalina en suero está casi siempre elevada. Los abscesos solitarios se tratan con drenaje percutáneo o quirúrgico y antibióticos, pero si son múltiples, el tratamiento es más complejo. Las principales complicaciones de los abscesos hepáticos son la rotura y la diseminación directa de la infección. Pueden producirse fístulas pleuropulmonares por rotura de un absceso a través del diafragma, y peritonitis, por fuga hacia la cavidad abdominal. La diseminación de microorganismos al torrente sanguíneo puede dar lugar a septicemia y abscesos metastásicos en otras regiones del organismo. La mortalidad por abscesos hepáticos, aun con tratamiento, es elevada, pues oscila entre el 40-80%.

## INFESTACIONES PARASITARIAS

Las infestaciones parasitarias del hígado son un grave problema de salud pública en el mundo pero son raras en los países industrializados. Estas enfermedades se han descrito en el capítulo 9. A continuación se analizan las principales enfermedades parasitarias que involucran al hígado.

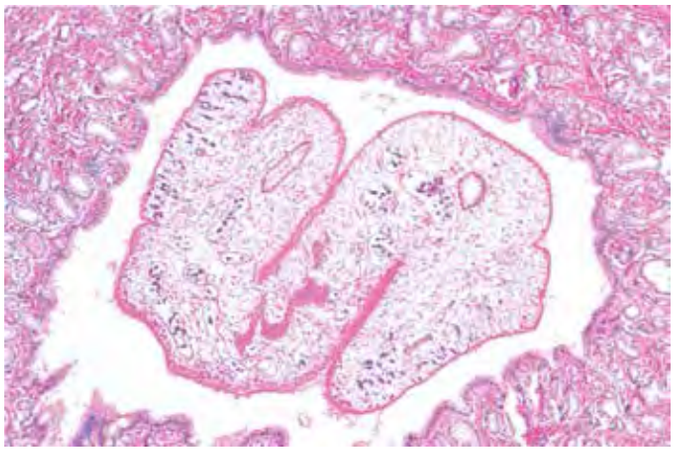


**FIGURA 20-51. Infección hepática por *Clonorchis sinensis.*** La luz del conducto biliar contiene un parásito hepático adulto y la mucosa se aprecia hiperplásica.

### Las parasitosis por protozoos con frecuencia involucran al hígado

***AMEBIASIS:*** en EE.UU., el estado de portador para *Entamoeba histolytica* es quizás menor del 5%, pero la prevalencia es de hasta el 35% en hombres homosexuales. La amebiasis del hígado, la complicación extraintestinal más común, puede originar abscesos amebianos, que en cerca de la mitad de los casos son múltiples (fig. 20-50). El absceso amebiano mide un diámetro de 8-12 cm, está bien circunscrito y ocupado por material espeso, de color oscuro y consistencia pastosa. Los trofozoítos pueden verse habitualmente en el borde de los restos necróticos.

Los síntomas que acompañan al absceso amebiano son similares a los abscesos piógenos. Con un tratamiento adecuado (amebicidas hísticos), los abscesos pueden curarse dejando tan sólo una cicatriz residual. Es importante en abscesos de gran tamaño el drenaje percutáneo o quirúrgico. Si el absceso amebiano continúa creciendo, puede romperse dentro del peritoneo y ocasionar peritonitis, lo que implica una mortalidad elevada, de hasta el 40%. Las amebas también pueden invadir el torrente sanguíneo y causar abscesos cerebrales y pulmonares.

***PALUDISMO:*** la presencia de paludismo en el hígado es una causa frecuente de hepatomegalia en zonas endémicas (v. cap. 9). Es resultado de la hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupffer secundaria a la fagocitosis de restos por la rotura de eritrocitos parasitados. No afecta al funcionamiento hepático.

***LEISHMANIOSIS VISCERAL (KALA-AZAR):*** como el paludismo, la leishmaniosis visceral crónica causa hiperplasia de fagocitos mononucleares en el hígado. A diferencia del paludismo, las células de Kupffer ingieren los microorganismos parasitarios completos, lo cual da lugar a los **cuerpos de Donovan.** Desde el punto de vista clínico, hay pocas pruebas de disfunción hepática.

### Las enfermedades por helmintos son más comunes en países subdesarrollados

Las enfermedades causadas por helmintos se han descrito en el capítulo 9 y la **esquistosomiasis hepática** se ha descrito anteriormente en el contexto de la hipertensión portal.

***ASCARIASIS:*** a partir del duodeno, las lombrices de *Ascaris lumbricoides* entran en el árbol biliar, donde pueden provocar un cólico biliar agudo. Los helmintos residen en los trayectos biliares intrahepáticos, donde su desintegración libera innumerables huevos, que ocasionan colangitis supurativa grave. El absceso colangítico resultante puede romperse dentro de la cavidad peritoneal o el espacio pleural. La diseminación de la infección dentro del hígado o las venas portales causa pileflebitis, una complicación muy peligrosa. El hígado aumenta de tamaño y presenta numerosas cavidades irregulares que contienen un material fétido en el que se localizan los restos de los parásitos en fase degenerativa.

***TREMATODOS HEPÁTICOS:*** los principales trematodos parasitarios del hígado en el ser humano son *Clonorchis sinensis* y *Fasciola hepatica.* Los seres humanos son el huésped definitivo para *C. sinesis,* pero las ovejas y el ganado vacuno lo son para *F. hepatica.* Ambos parásitos habitan el árbol biliar intrahepático, donde ocasionan hiperplasia del epitelio biliar, que es especialmente grave en la clonorquiosis (fig. 20-51). En caso de infestación muy intensa con *C. sinensis,* la acumulación del material derivado de los parásitos en fase degenerativa, de sus huevos y de un moco muy viscoso (secretado por las células caliciformes metaplásicas en el epitelio biliar) obstruye el flujo biliar intrahepático y produce cálculos intrahepáticos de pigmento. La infección secundaria de la bilis con *E. coli* causa colangitis y abscesos colangíticos, los cuales son causa común de urgencia quirúrgica en algunos países asiáticos. ***La infestación biliar por C. sinensis se relaciona con la aparición de colangiocarcinoma.***



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 871 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



**TABLA 20-5**
**CAUSAS DE HEPATITIS NEONATAL**

| |
|---|
| **Idiopática** |
| Hepatitis neonatal idiopática |
| Colestasis intrahepática prolongada |
| Displasia arteriohepática (síndrome de Alagille) |
| Disminución de conductos biliares intrahepáticos sin relación con síndromes específicos |
| Síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal) |
| Enfermedad de Byler |
| **Obstrucción mecánica de conductos biliares intrahepáticos** |
| Fibrosis hepática congénita |
| Enfermedad de Caroli (dilatación quística de conductos intrahepáticos) |
| **Enfermedades metabólicas** |
| Anomalías en el metabolismo de los carbohidratos |
| Galactosemia |
| Intolerancia hereditaria a la fructosa |
| Glucogenosis tipo IV |
| Anomalías en el metabolismo de los lípidos |
| Enfermedad de Gaucher |
| Enfermedad de Niemann-Pick |
| Enfermedad de Wolman |
| Tirosinemia (anomalía en el metabolismo de los aminoácidos) |
| Deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina |
| Fibrosis quística |
| Nutrición parenteral |
| **Hepatitis** |
| Hepatitis B |
| Componentes del TORCH (toxoplasmosis, «otras», rubéola, citomegalovirus y herpes simple) |
| Varicela |
| Sífilis |
| Virus ECHO (virus huérfano citopático entérico) |
| Sepsis neonatal |
| **Alteraciones cromosómicas** |
| Síndrome de Down |
| Trisomía 18 |
| **Obstrucción biliar extrahepática** |

***EQUINOCOCOSIS (QUISTE HIDATÍDICO):*** la infección con tenias del género *Echinococcus*, en especial *Echinococcus granulosus*, es una importante zoonosis del hígado en humanos. Los quistes equinocócicos se expanden lentamente y producen síntomas sólo después de muchos años. Dentro del hígado, los quistes se comportan como masas que ocupan todo el espacio. Las manifestaciones sistémicas se deben a la reacción tóxica o alérgica después de la absorción de los componentes de los organismos.

### La leptospirosis es una infección accidental que tiene lugar en diversas zoonosis

Las espiroquetas de *Leptospira* producen infección en muchas especies animales. A pesar de que el reservorio de la leptospira son los animales, menos de una quinta parte de los pacientes que contraen la infección tienen el antecedente de contacto directo con los mismos. El **síndrome de Weil** indica la presencia de leptospirosis complicada con fiebre prolongada e ictericia y en casos graves por insuficiencia renal, hemorragias y alteración de la conciencia. El síndrome de Weil se presenta en sólo el 1-6% de todos los casos de leptospirosis. Los signos patológicos en el hígado de casos de muerte son inespecíficos: necrosis localizada, aumento de volumen de células de Kupffer y colestasis centrolobulillar. Los microorganismos por lo general no pueden ser identificados en el hígado.

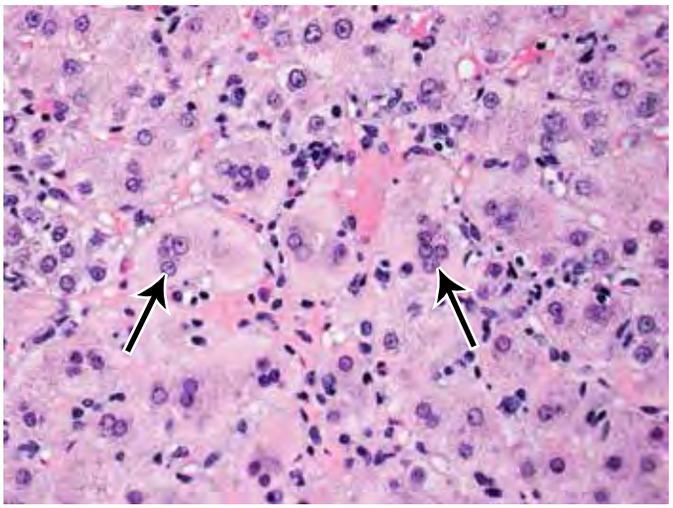


**FIGURA 20-52. Hepatitis neonatal.** Microfotografía en la que se observa un importante edema de los hepatocitos (cambio hidrópico), hepatocitos gigantes multinucleados *(flechas)*, infiltrado inflamatorio crónico leve y fibrosis.

### Las lesiones hepáticas pueden ser una complicación de sífilis congénita o sífilis terciaria

La **sífilis congénita** causa hepatitis neonatal, con fibrosis difusa en los espacios portales y alrededor de células hepáticas individuales o grupos de hepatocitos. La **sífilis terciaria** se caracteriza por las llamadas gomas hepáticas (es decir, lesiones localizadas que semejan granulomas), los cuales al curarse dejan cicatrices densas. La retracción de las mismas produce hendiduras profundas y la seudoablación del hígado, conocida como ***hepar lobatum,*** una situación que no debe ser confundida con cirrosis.

## SÍNDROMES COLESTÁSICOS DE LA INFANCIA

La colestasis prolongada con ictericia en niños pequeños puede deberse tanto a enfermedades primarias que afectan a los hepatocitos como a obstrucción biliar.

### La hepatitis neonatal se caracteriza por colestasis prolongada, inflamación y daño hepático celular

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** en cerca de la mitad de los casos de hepatitis neonatal, la causa es conocida (tabla 20-5). Cerca del 30% se deben a deficiencia de $\alpha_1$-antitripsina. Casi todos los demás casos de causa conocida se deben a infecciones congénitas, entre las que destacan la hepatitis B, la toxoplasmosis, la rubéola, el citomegalovirus, el virus del herpes simple y otros agentes. El daño hepático causado por anomalías metabólicas (p. ej., galactosemia o intolerancia a la fructosa) explica algunos casos y algunos más se deben a síndrome de Down y otras alteraciones cromosómicas. El resto de los casos de hepatitis neonatal no suele tener una causa identificada.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 872 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



**PATOLOGÍA:** la lesión característica de la hepatitis neonatal es la transformación a células gigantes de los hepatocitos, de ahí la expresión utilizada anteriormente: **hepatitis de células gigantes** (fig. 20-52). Estas células gigantes contienen alrededor de 40 núcleos y pueden aparecer desprendidas unas de otras en la placa hepática. Son pálidas, con citoplasma distendido que contiene gran cantidad de glucógeno y hierro. Numerosas células mueren con el tiempo y son raras en los niños mayores de 1 año de edad. Es frecuente que el pigmento biliar sea muy evidente dentro de los conductillos y hepatocitos. Los hepatocitos globosos, la transformación acinosa de los hepatocitos y los cuerpos acidófilos son también típicos de la hepatitis neonatal. La hematopoyesis extramedular es con frecuencia importante. Los infiltrados inflamatorios crónicos se encuentran en los espacios portales así como en el parénquima lobulillar. La fibrosis pericelular alrededor de los hepatocitos degenerativos, aislada o en grupos, es habitual, y la pared de tejido fibroso se extiende hasta los espacios portales.

## En la atresia biliar, parte del árbol biliar no tiene luz

Las atresias biliares tanto extrahepáticas como intrahepáticas se relacionan con frecuencia con cambios morfológicos de hepatitis neonatal.

### Atresia biliar extrahepática

***La atresia biliar extrahepática es una enfermedad colestásica con obstrucción inflamatoria de la luz de la totalidad o una parte del árbol biliar fuera del hígado que no se debe a cálculos, tumores o rotura.*** La atresia biliar extrahepática es rara, con una incidencia calculada de 1 por cada 5000-19 000 nacidos vivos, cuya mayor frecuencia se observa en el Este de Asia. La atresia biliar es la indicación más común de trasplante hepático en niños. Se considera que la atresia biliar extrahepática representa la fase final de situaciones heterogéneas durante el desarrollo gestacional y perinatal. Otros órganos, incluyendo el corazón, el intestino y el bazo presentan anomalías en el 20 % de los casos. Otras asociaciones incluyen causas conocidas de hepatitis neonatal tales como alteraciones cromosómicas (en particular trisomías 18 y 21) y diversas infecciones virales. Los colangiogramas en la atresia biliar extrahepática muestran ausencia de flujo de bilis en el duodeno o el hígado, dependiendo de la localización del segmento involucrado de los conductos biliares.

**PATOLOGÍA:** la atresia biliar extrahepática puede afectar a todos los conductos biliares extrahepáticos o estar limitada a porciones del árbol biliar proximal o distal. Es frecuente que la vesícula biliar se encuentre atrésica. En un extremo, la inflamación aguda y crónica periluminal es notoria, con necrosis epitelial y restos celulares dentro de la luz obstruida o estenosada. En el otro extremo, la luz original es reemplazada por completo por tejido conjuntivo maduro y no se observa tejido inflamatorio o este es mínimo. Desde el punto de vista histológico, la colestasis y la proliferación de los conductillos biliares periportales en el hígado es evidente. Algunos casos presentan hepatocitos gigantes multinucleados, similares a los que se observan en la hepatitis neonatal. Aunque los conductos biliares intrahepáticos pueden tener al principio un aspecto normal, gradualmente se obstruyen al persistir la colestasis. En algunos casos, puede parecer cirrosis biliar secundaria.

### Atresia biliar intrahepática

***En la atresia biliar intrahepática hay escasez de conductos biliares en el hígado.*** Esto sucede por tres circunstancias diferentes:

- Debido a causas conocidas de hepatitis neonatal (p. ej., deficiencia de $\alpha_1$-AT y enfermedades metabólicas).
- El **síndrome de Alagille** (síndrome de hipoplasia de conductos biliares) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por malformaciones congénitas del corazón, ojos, huesos, riñones y sistema nervioso central que se origina por diversas mutaciones en la vía de señalización del receptor Notch. Los pacientes afectados muestran cinco características principales: colestasis crónica, estenosis periférica de la arteria pulmonar, arco vertebral en forma de mariposa, facies hipertélica y anomalías oculares conocidas como embriotoxon posterior. La patología hepática se caracteriza por la ausencia de conductos biliares en los tractos portales.
- Sin asociación con otras enfermedades (idiopáticas).

***Muchas observaciones sustentan el concepto de que la hepatitis neonatal, la atresia biliar intrahepática, la atresia biliar extrahepática y tal vez el quiste del colédoco son todos resultado de un proceso inflamatorio común.***

**PATOLOGÍA:** en la atresia biliar intrahepática hay escasos conductos biliares en el hígado. Es común la transformación de células gigantes, la colestasis y la proliferación de conductillos biliares; la cirrosis es rara.

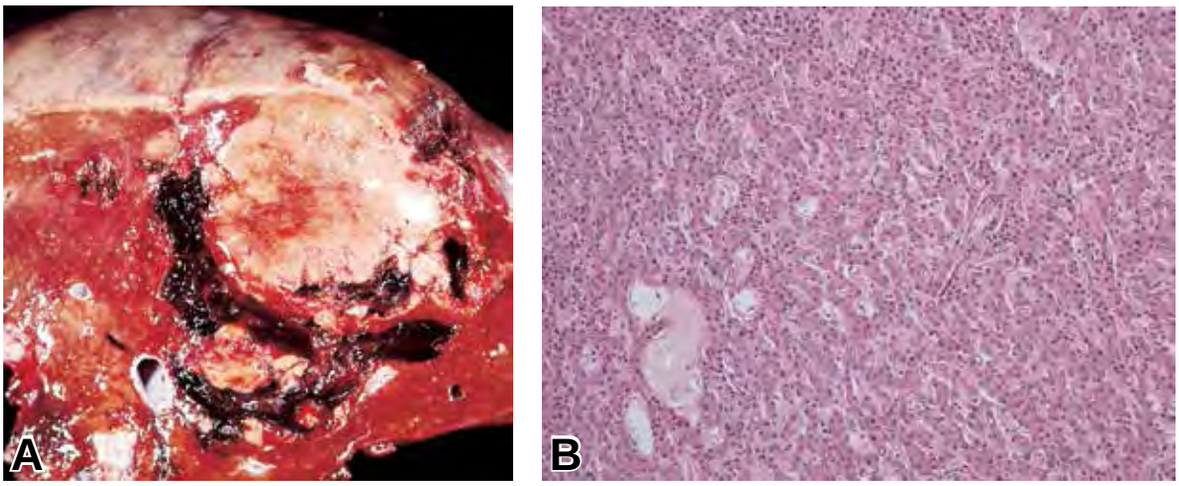



**FIGURA 20-53. Adenoma hepático. A.** Fragmento de hígado extirpado quirúrgicamente en el que se observa una masa lobulillada de color café oscuro debajo de la cápsula del hígado. El tumor está roto, lo cual da como resultado hemorragia intraparenquimatosa e intraperitoneal. La paciente era una mujer que había tomado píldoras anticonceptivas durante varios años y presentó hemorragia intraperitoneal súbita. **B.** Al microscopio, los hepatocitos adenomatosos no difieren de los hepatocitos normales y se encuentran distribuidos sin una estructura lobulillar identificable. Obsérvese la ausencia de espacios portales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 873 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



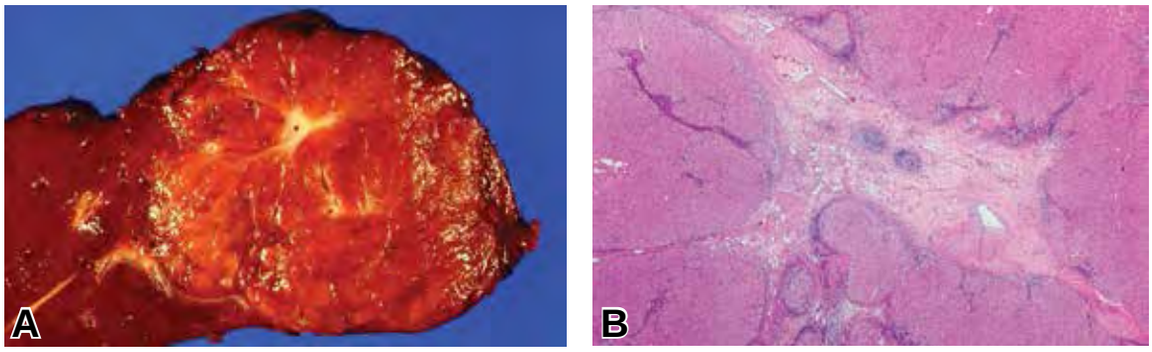



**FIGURA 20-54. Hiperplasia nodular localizada. A.** Masa extirpada en la que se observan nódulos con cicatrización central. **B.** Microfotografía de una masa hepática extirpada quirúrgicamente en la que se observa una cicatriz central vascularizada y una pared fibrosa irregular que diseca el parénquima hepático, lo que le da un aspecto similar a la cirrosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con hepatitis neonatal no complicada se recuperan sin secuelas. La atresia biliar intrahepática se relaciona con la hepatitis neonatal por tener mal pronóstico y muchos de estos niños evolucionan a cirrosis biliar. Por el contrario, el pronóstico general del síndrome de Alagille es bueno. Sin corrección, la atresia biliar extrahepática evoluciona en todos los casos a cirrosis biliar secundaria y es incompatible con la vida. La corrección quirúrgica puede curarla en algunos casos anatómicamente favorables, pero el trasplante es el mejor tratamiento para la atresia biliar tanto extra como intrahepática.

## TUMORES BENIGNOS Y LESIONES CON ASPECTO DE TUMOR

### Los adenomas hepatocelulares son tumores benignos que se presentan sobre todo en las mujeres

Aunque raros, estos tumores se han vuelto más comunes con el advenimiento de los anticonceptivos orales. El uso de nuevas combinaciones de estrógenos y progesterona han disminuido la incidencia de adenomas hepáticos.

**PATOLOGÍA:** los adenomas hepatocelulares suelen ser solitarios, bien delimitados, con aspecto de masa de hasta 40 cm de diámetro y 3 kg de peso (fig. 20-53 A). En una cuarta parte de los casos, pueden haber múltiples adenomas de menor tamaño. Si un hígado tiene más de 10 adenomas, se diagnostica como adenomatosis hepatocelular. Estos tumores están encapsulados y se aprecian de color más pálido que el parénquima hepático circundante. ***Los hepatocitos neoplásicos se asemejan a sus contrapartes normales, excepto porque no siguen la distribución normal de los lobulillos***. Los espacios portales y las venas centrales están ausentes (fig. 20-53 B). Las células del adenoma pueden ser de gran tamaño, ser eosinófilas o estar repletas de glucógeno, lo cual hace que el citoplasma sea pálido o vacuolado. La presencia de arteriolas dentro del parénquima puede ser una clave para diferenciar el adenoma del hígado normal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en cerca de una tercera parte de los pacientes con adenomas hepáticos (en particular mujeres embarazadas que han utilizado anticonceptivos orales), los tumores sangran en la cavidad peritoneal y requieren tratamiento quirúrgico inmediato. Incluso adenomas de gran tamaño pueden desaparecer al suspender la administración de anticonceptivos orales. Se han comunicado algunos, aunque pocos, casos de adenomas en hombres que utilizaban esteroides anabolizantes.

### La hiperplasia nodular localizada es un tipo de lesión nodular que se asemeja a la cirrosis

La hiperplasia nodular localizada se caracteriza por múltiples tabiques fibrosos y nódulos regenerativos (fig. 20-54 A). Mide hasta 15 cm de diámetro y pesa hasta 700 g. En ocasiones, la hiperplasia nodular localizada sobresale de la superficie del hígado, e incluso este puede estar pediculado. Al corte, la superficie presenta una cicatriz central desde la cual se irradian múltiples paredes fibrosas. Los nódulos hepáticos están delimitados por el tabique fibroso (fig. 20-54 B), con múltiples conductillos biliares tortuosos y células inflamatorias mononucleares. Dentro de los módulos la arquitectura lobulillar está ausente. En los tabiques se observan arterias y venas pero escasa hemorragia. Estos vasos anormales sugieren que las formas de hiperplasia nodular localizada son resultado de la malformación vascular localizada.

La hiperplasia nodular localizada se presenta en ambos sexos y en todas las edades pero es más frecuente en mujeres jóvenes. No se trata de una neoplasia ni se relaciona con el uso de anticonceptivos orales.

### La hiperplasia nodular regenerativa causa hipertensión portal

La hiperplasia nodular regenerativa también se conoce como *transformación nodular del hígado o transformación nodular parcial*. No es neoplásica ni preneoplásica y se caracteriza por nódulos hiperplásicos pequeños sin fibrosis en un hígado por lo demás normal. La lesión puede ser parcial y localizada principalmente

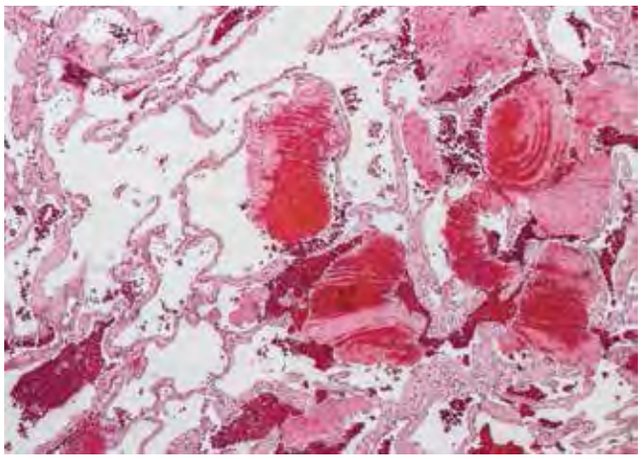


**FIGURA 20-55. Hemangioma cavernoso.** Tumor benigno vascular compuesto de espacios cavernosos llenos de líquido.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 874 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



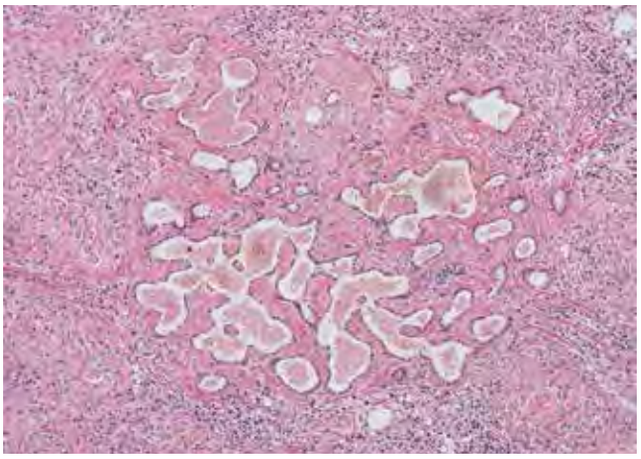


**FIGURA 20-56. Microhamartoma del conducto biliar (complejo de von Meyenburg).** Microfotografía de un microhamartoma del conducto biliar compuesto de espacios con dilatación quística revestidos por una capa única de epitelio ductal y contienen bilis espesa.

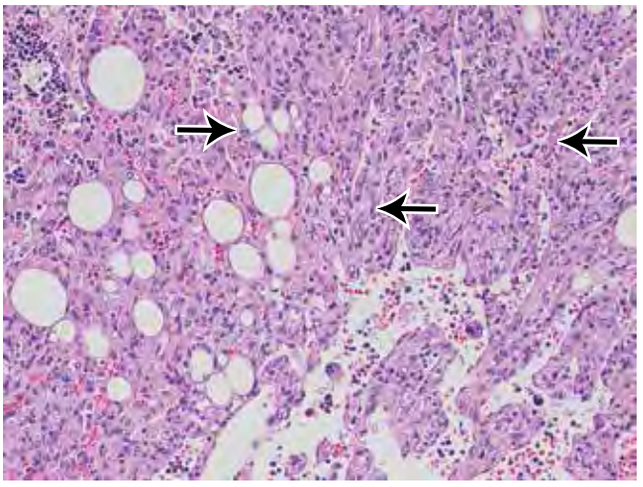


**FIGURA 20-58. Angiomiolipoma.** Angiomiolipoma compuesto por una mezcla de músculo liso epitelioide y en forma de huso *(flechas)*, espacios vasculares y células grasas redondas.

en la periferia o ser difusa y estar distribuida en todo el hígado. Los nódulos están compuestos por hepatocitos en placas de dos y tres células de grosor, que comprimen el parénquima circundante.

La hiperplasia degenerativa nodular se relaciona con hipertensión portal, por lo que solía denominarse **hipertensión portal no cirrótica.** Se desconoce su etiología, pero se relaciona con el uso de anticonceptivos orales o esteroides anabolizantes, infecciones extrahepáticas, neoplasias y enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas.

## Los hemangiomas son los tumores más comunes en hígado

Los hemangiomas benignos del hígado se presentan en todas las edades y ambos sexos y en hasta el 7% de muestras de autopsias (fig. 20-55). Por lo general, son pequeños y asintomáticos, aunque los tumores de mayor tamaño pueden ocasionar síntomas abdominales e incluso hemorragia dentro de la cavidad peritoneal. En el análisis macroscópico, el tumor es por lo general solitario y menor de 5 cm de diámetro, pero se han constatado hemangiomas múltiples y formas gigantes. Al microscopio, el tumor es similar a los hemangiomas cavernosos que se localizan en otros sitios (v. cap. 10).

## La enfermedad quística del hígado es parte de un espectro de lesiones

***MICROHAMARTOMAS DE CONDUCTOS BILIARES:*** estas lesiones sin manifestaciones clínicas (también denominadas *complejos de Von Meyenburg*) están constituidas por conductos biliares quísticos de pequeño calibre dentro de un estroma fibroso. Generalmente, son múltiples y varían desde focos de color blanco grisáceo muy visibles hasta nódulos de 1 cm de diámetro. Los quistes se encuentran recubiertos por epitelio de los conductos biliares y en ocasiones por bilis de consistencia espesa (fig. 20-56).

***QUISTES SIMPLES, SOLITARIOS Y MÚLTIPLES:*** los quistes hepáticos simples se encuentran recubiertos por epitelio cuboidal y columnar y pueden estar relacionados con poliquistosis renal del adulto (v. cap. 16). Es frecuente identificarlos en hígados que contienen complejos de Von Meyenburg.

***FIBROSIS HEPÁTICA CONGÉNITA:*** esta enfermedad de herencia recesiva se caracteriza por dilatación de los espacios portales con extensa fibrosis y numerosos conductillos biliares (fig. 20-57). Se observa principalmente en niños y adolescentes. Los conductillos biliares también pueden estar dilatados y simular microquistes, pero aun en estos casos mantienen la comunicación con el resto del sistema biliar. Los nódulos regenerativos

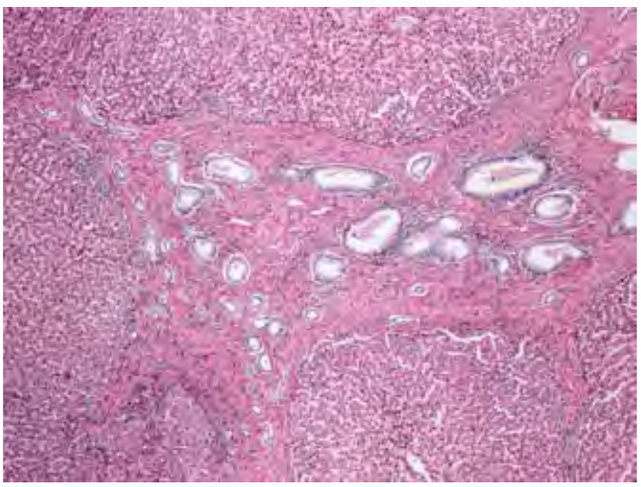


**FIGURA 20-57. Fibrosis hepática congénita.** Conducto portal agrandado y fibrótico que contiene microquistes remanentes de la placa ductal.

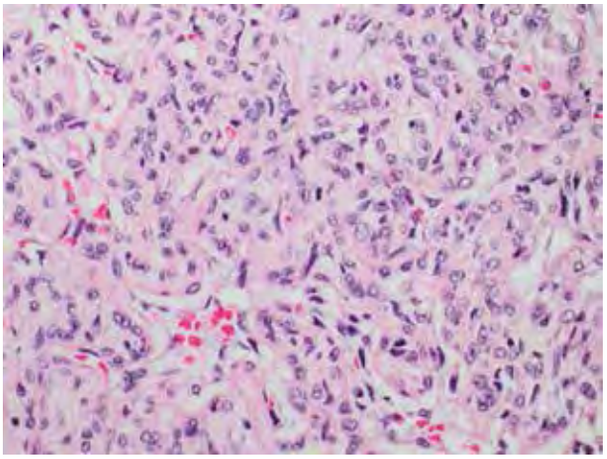


**FIGURA 20-59. Hemangioendotelioma infantil.** Las células endoteliales corpulentas revisten los espacios vasculares anastomóticos en forma de hendiduras.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 875 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



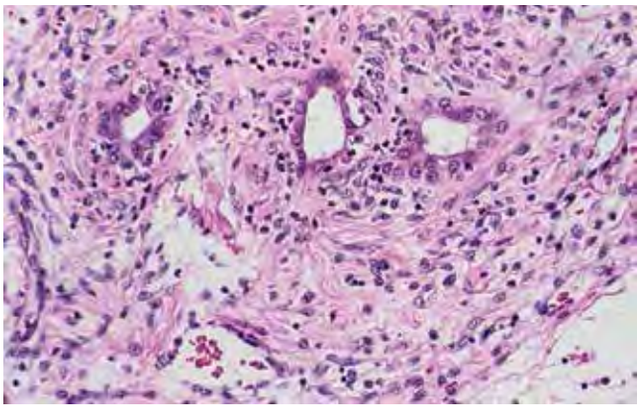


**FIGURA 20-60. Hamartoma mesenquimatoso.** Conductos biliares en un tejido estromal mesenquimatoso laxo.

están ausentes, lo que permite distinguirla de la cirrosis. El origen de esta lesión es desconocido. La principal complicación de la fibrosis hepática congénita es la hipertensión portal grave con sangrado recurrente de varices esofágicas. La **enfermedad poliquística infantil** del hígado se asemeja a la fibrosis hepática congénita y también se hereda como una enfermedad autosómica recesiva.

### El angiomiolipoma es un tumor benigno con elementos estromales

El angiomiolipoma es un tumor raro compuesto de distintas proporciones de vasos sanguíneos, músculo liso y tejido graso maduro (fig. 20-58), derivado de las células epiteliales perivasculares (PEC). En consecuencia, pertenece a un grupo de tumores habitualmente asociados con la esclerosis tuberosa, conocidos como PEC-omas. Los angiomiolipomas hepáticos se parecen al angiomiolipoma renal, que es más común (v. cap. 16).

### El hemangioendotelioma infantil es un tipo de hemangioma que se presenta en lactantes

El hemangioendotelioma infantil es un tumor vascular benigno de canales vasculares intercomunicantes revestidos por una sola capa de células endoteliales corpulentas en un estroma fibroso (fig. 20-59). Se halla con mayor frecuencia en los lactantes, generalmente en las mujeres. La involución espontánea es común. Un gran tumor puede causar insuficiencia cardíaca o hepática de alto gasto.

### El hamartoma mesenquimatoso es una malformación del desarrollo

El hamartoma mesenquimatoso es un tumor hepático benigno formado como una malformación del desarrollo del mesénquima hepático. Posee quistes grandes llenos de líquido seroso rodeados por un mesénquima laxo que contiene una mezcla de conductos biliares, cordones de hepatocitos y acúmulos de vasos (fig. 20-60). El tejido mesenquimatoso consiste en células dispersas en forma de estrella en una matriz laxa. La extirpación quirúrgica completa es curativa.

## TUMORES MALIGNOS DEL HÍGADO

### El carcinoma hepatocelular es un tumor maligno de los hepatocitos

**EPIDEMIOLOGÍA:** el carcinoma hepatocelular (CHC) es quizás el cáncer humano más común. Se presenta en todas las regiones del mundo pero tiene una importante variabilidad geográfica. En los países industrializados occidentales el CHC es raro, pero su incidencia se ha duplicado en los últimos 20 años. En el África subsahariana, el Sureste asiático y Japón, la incidencia de CHC es hasta 50 veces mayor. Por ejemplo, en Mozambique, parece tener la incidencia más alta de todo el planeta, de manera que dos terceras partes de todos los cánceres en hombres y una tercera parte en mujeres corresponden al CHC.

#### FISIOPATOLOLOGÍA

***HEPATITIS B:*** más del 85% de los casos de CHC se presentan en países con una alta prevalencia de infección crónica con VHB. La mayoría de los pacientes presentan hepatitis B crónica durante años y la enfermedad es con frecuencia transmitida de la madre que presenta la infección al neonato. La infección persistente por VHB es por lo tanto peligrosa y conlleva un riesgo hasta 200 veces mayor de desarrollar CHC. Una cuarta parte de los casos de hepatitis B crónica adquirida o transmitida en el momento del nacimiento desarrollan CHC. El riesgo de CHC en hombres con HBsAg y HBeAg es de alrededor de cuatro veces el valor de los que sólo tienen HBsAg. La mayoría de los casos (>80%) de CHC asociado a infección por VHB se presentan en pacientes con cirrosis, aunque en numerosas ocasiones se presentan en hepatitis B crónica no cirrótica.

Aunque la cirrosis se ha relacionado con la emergencia del CHC en hígados infectados por VHB, el hecho es que muchos casos de CHC asociados a VHB se presentan en pacientes sin cirrosis. Es más probable que la integración del genoma del VHB en el ADN celular y la expresión de los genes de VHB sean los factores claves. Así, el gen X codifica para una proteína viral (HBxAg) que inactiva las proteínas antitumorales y transactiva ciertos oncogenes.

***HEPATITIS C:*** el VHC es menos frecuente que el VHB en el mundo, pero la mayoría de los casos de CHC en Europa y Norteamérica se relacionan con hepatitis C. En EE.UU., la infección por VHC está presente en alrededor del 50% de los casos de CHC. Como sucede en el CHC relacionado con hepatitis B, la mayoría de los pacientes con VHC que desarrollan CHC presentan cirrosis, y la frecuencia acumulada de CHC en cirrosis inducida por VHC alcanza el 70% después de 15 años.

La infección simultánea con VHB y VHC aumenta el riesgo de cáncer hepático tres veces más que la infección con cualquiera de los virus aisladamente. Se sabe poco acerca de la carcinogenia por el VHC, pero la interacción de la proteína central del VHC con una variedad de proteínas celulares es considerada crucial por algunos expertos.

***OTRAS CAUSAS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR:*** la cirrosis alcohólica predispone al CHC, pero el riesgo no es muy elevado y el mecanismo se desconoce. Debido a que muchos alcohólicos están infectados con VHB y VHC, el papel individual del alcohol en el CHC es difícil de precisar. Los alcohólicos con hepatitis C crónica tienen el doble de riesgo para CHC en comparación con los que presentan sólo infección por VHC.

La **hemocromatosis** y la **deficiencia de $\alpha_1$-AT** tienen un riesgo importante de CHC: alrededor del 10% de los pacientes con hemocromatosis desarrollan el tumor. Por otro lado, el CHC no es más frecuente en pacientes con hepatitis crónica «autoinmunitaria», cirrosis, enfermedad de Wilson y CBP. ***Como la CHC en pacientes con hepatitis B crónica sin presencia de cirrosis, esto indica que la cirrosis por sí misma no produce cáncer de hígado pero puede magnificar el riesgo de CHC debido a otras etiologías.***

La **aflatoxina $B_1$** es un hongo contaminante de muchos alimentos, sobre todo en países subdesarrollados, que causa CHC en diversas especies de mamíferos. La incidencia de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 876 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



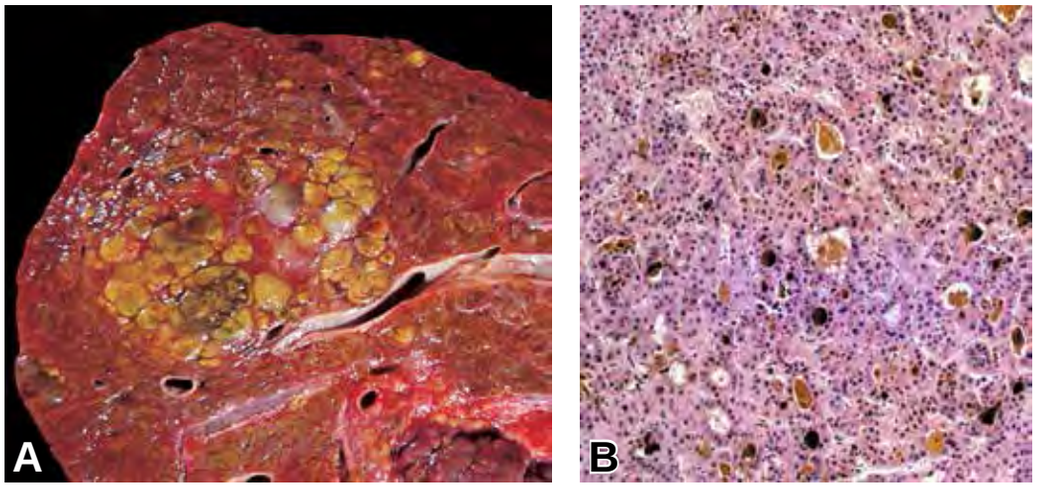



**FIGURA 20-61. Carcinoma hepatocelular (CHC). A.** Corte de un hígado cirrótico en el que se observan lesiones nodulares mal delimitadas de color amarillento y carcinoma hepatocelular parcialmente hemorrágico. **B.** En este tumor moderadamente diferenciado, las células del carcinoma hepatocelular están distribuidas siguiendo un patrón acinoso y están rodeadas de cúmulos de bilis espesa.

cáncer de hígado en seres humanos se ha relacionado con la cantidad de aflatoxina en la dieta. La presencia de metabolitos urinarios de aflatoxina $B_1$ se ha vinculado a un aumento de hasta tres veces en el riesgo de CHC. La aflatoxina y la infección por el VHB son sinérgicas: la exposición combinada aumenta el riesgo de CHC hasta en 60 veces.

La mitad de las muestras de ADN de CHC que se obtienen en zonas endémicas por aflatoxina presentan mutaciones en el gen *p53*. Casi todas estas mutaciones consisten en sustituciones de G a T en un codón particular (249), un cambio que se sabe es producido experimentalmente por la aflatoxina $B_1$.

**PATOLOGÍA:** el CHC puede presentarse como una masa de color café, aspecto hemorrágico, solitaria o múltiple de consistencia suave (fig. 20-61 A). En ocasiones, la presencia de un color verde indica la existencia de bilis. El CHC tiende a crecer en las venas portal y hepática. Los tumores pueden extenderse desde esta última hasta la vena cava e incluso hasta la aurícula derecha. El tumor puede diseminarse con amplitud, pero las metástasis se dan principalmente en los pulmones y los nódulos linfáticos portales.

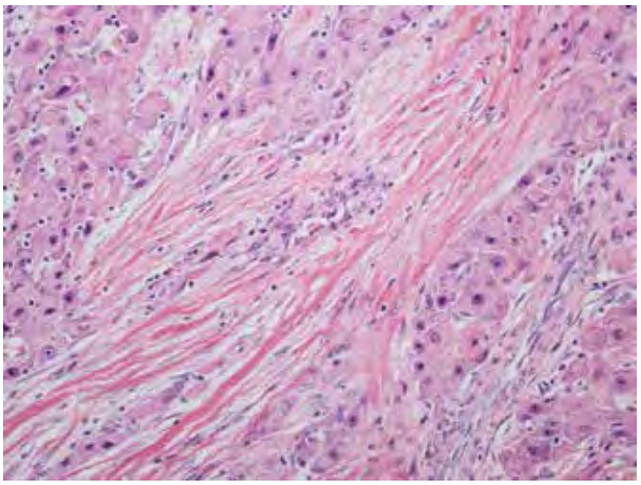


**FIGURA 20-62. Carcinoma hepatocelular fibrolamelar.** Los acúmulos de células tumorales eosinófilas con abundante citoplasma están separados por una banda fibrosa lamelada.

El CHC varía desde tumores bien diferenciados, difíciles de distinguir del hígado normal, hasta variedades anaplásicas o no diferenciadas. En la mayoría de los CHC las células tumorales se encuentran distribuidas en trabéculas o placas similares al hígado normal («patrón trabecular»). Las placas están separadas por sinusoides recubiertos de endotelio. En el patrón «seudoglandular (adenoide, acinoso)», los hepatocitos malignos se encuentran distribuidos alrededor de la luz, que puede contener bilis (fig. 20-61 B). A pesar de su parecido a las glándulas, en realidad no lo son y la lesión no debe ser confundida con un adenocarcinoma. Ningún patrón histológico implica un riesgo particular de importancia para el pronóstico.

El **CHC fibrolaminar** es una variante rara, con características histológicas particulares. Se origina en el hígado de apariencia normal, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes. El tumor está constituido por hepatocitos neoplásicos de gran tamaño, eosinófilos, distribuidos en grupos y rodeados por fibras delgadas de colágeno (fig. 20-62). El pronóstico del CHC fibrolamelar es similar al de otros tipos de CHC.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el CHC se caracteriza por la presencia de una masa dolorosa y de tamaño creciente. Si se identifica en una etapa avanzada, el pronóstico es malo y los pacientes mueren por caquexia, rotura del tumor por hemorragia masiva en la cavidad peritoneal o complicaciones de cirrosis.

El CHC puede causar diferentes manifestaciones paraneoplásicas (p. ej., policitemia, hipoglucemia, hipercalciemia) debido a la producción de hormonas por el tumor. La concentración de α-fetoproteína (AFP) está con frecuencia elevada (al igual que en otros tumores malignos y benignos y algunas enfermedades extrahepáticas).

Si un tumor pequeño se encuentra en un lóbulo hepático, la extirpación del segmento permite lograr una adecuada supervivencia libre de tumor. Los tratamientos ablativos (p. ej., inyección de alcohol absoluto, ablación por radiofrecuencia, crioterapia y embolización transarterial) pueden retrasar la evolución del tumor. En pacientes con cirrosis y escasa carga tumoral, el trasplante hepático es el que da la mejor tasa de supervivencia libre de tumor.

## El colangiocarcinoma se origina en el epitelio biliar

***El colangiocarcinoma se origina en cualquier parte del árbol biliar, desde los grandes conductos biliares intrahepáticos den-***



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 877 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



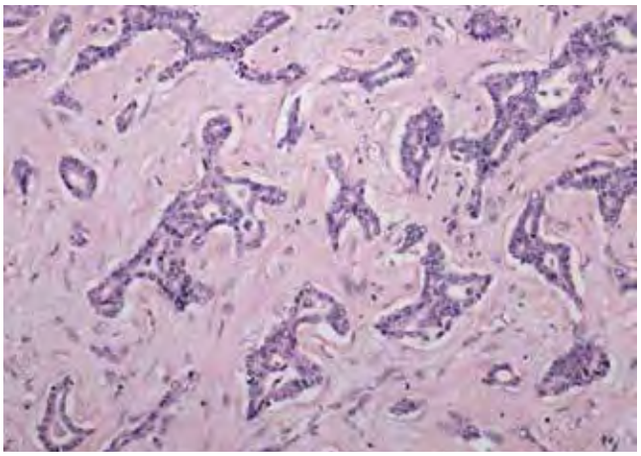


**FIGURA 20-63. Colangiocarcinoma.** Glándulas neoplásicas bien diferenciadas rodeadas de estroma fibroso denso.

***tro de la portal hepática hasta los conductillos biliares más pequeños en la periferia de los lóbulos hepáticos.*** Se presenta principalmente en personas mayores de ambos sexos, con una edad media de 60 años. Este cáncer es particularmente común en ciertas partes de Asia en donde la fasciolosis hepática *(C. sinensis)* es endémica, pero el tumor se puede presentar en cualquier lugar del mundo. La colangitis esclerosante primaria es un factor muy importante para el colangiocarcinoma. Una cuarta parte de los hígados con CEP extirpados para trasplante presentan colangiocarcinoma. Otros factores de riesgo son los quistes del colédoco y la enfermedad de Caroli (v. a continuación).

**PATOLOGÍA:** los tumores periféricos contienen células cuboides pequeñas que siguen un patrón en conductos o glandular (fig. 20-63). Con frecuencia presentan una importante fibrosis y pueden ser confundidas con metástasis de carcinomas de mama o páncreas en la biopsia hepática. La combinación de CHC y colangiocarcinoma periférico se conoce como **carcinoma colangiohepatocelular**.

Los **colangiocarcinomas hiliares** son tumores extrahepáticos que se originan en la convergencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Se presentan como: *1)* pequeños tumores esclerosantes que obstruyen el conducto; *2)* tumores que se extienden dentro de la pared del conducto, y *3)* una variante intraductal papilar rara. Pueden crecer hasta ser tumores «formadores de masa». Todos producen síntomas de obstrucción biliar extrahepática.

Los colangiocarcinomas invaden las venas portal y hepática con menor frecuencia que el CHC. Producen metástasis en todo el cuerpo, en especial en nódulos linfáticos portales. El trasplante hepático rara vez da resultado para erradicar el tumor.

### El hepatoblastoma es un tumor raro de los niños

El hepatoblastoma suele ser descubierto al nacimiento o antes de cumplir los 3 años de edad.

**PATOLOGÍA:** los hepatoblastomas son masas bien delimitadas de hasta 25 cm que se presentan parcialmente necróticas y hemorrágicas, con células de aspecto epitelial y mesenquimatoso. En ocasiones, estas últimas no se pueden identificar. Las primeras se asemejan a células embrionarias y fetales. Las células «embrionarias» son pequeñas y fusiformes y se encuentran distribuidas en listones o en roseta. Las células «fetales» se parecen a los hepatocitos, contienen glucógeno y grasa y se encuentran distribuidas en trabéculas que penetran en los sinusoides. En algunas ocasiones se observan focos de epitelio escamoso. Los componentes mesenquimatosos contienen tejido conjuntivo y osteoide. Ocasionalmente se encuentran focos de epitelio escamoso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el crecimiento abdominal, vómito y detención del crecimiento son síntomas comunes. La α-fetoproteína en suero está casi siempre elevada y en ocasiones la secreción gonadotropina ectópica produce desarrollo sexual precoz. Puede haber malformaciones congénitas incluyendo de tipo cardiaco y renal, hemihipertrofia y macroglosia. Sin tratamiento, estos tumores llevan a la muerte, pero el trasplante hepático o la hepatectomía parcial con frecuencia son curativos.

### El hemangioendotelioma epitelioide es una neoplasia de bajo grado

Este tipo de tumor vascular aparece con mayor frecuencia en mujeres de mediana edad.

**PATOLOGÍA:** el hemangioendotelioma epitelioide habitualmente puede ser un tumor único o tratarse de múltiples tumores firmes grisáceos. Tienen un patrón de zonas de celularidad con un área central hipocelular y una periferia hipercelular, esta última corresponde a su área de avance. A menudo, la zona central es esclerótica o calcificada. Las células tumorales, que son de origen endotelial, tienen forma fusiforme con patrón dendrítico o epitelioide (fig. 20-64). Estas últimas habitualmente forman lúmenes que pueden contener eritrocitos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes refieren dolor abdominal, una masa creciente, pérdida de peso o malestar. Los estudios de imagen muestran tumores únicos o múltiples, avasculares o calcificados. El tratamiento es la resección quirúrgica para los tumores localizados o el trasplante hepático para los pacientes con múltiples tumores.

### El hemangiosarcoma puede ser resultado de la exposición a sustancias químicas

El hemangiosarcoma es el único sarcoma de importancia en el hígado. Con frecuencia es resultado de la exposición de dióxido de torio, cloruro de vinilo o arsénico inorgánico. En la actualidad es particularmente raro.

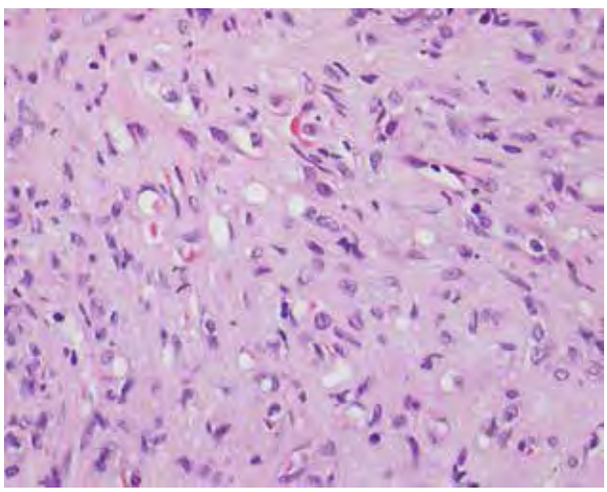


**FIGURA 20-64. Hemangioendotelioma epitelioide.** Las células tumorales están dispersas en el estroma fibroso. Algunas se parecen a un anillo de sello con un lumen intracelular que contiene eritrocitos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 878 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



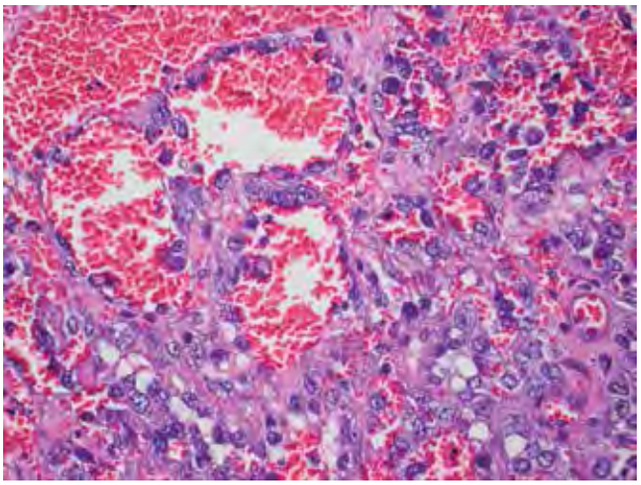


**FIGURA 20-65. Hemangiosarcoma.** Las células tumorales con núcleos extraños revisten los espacios vasculares.

**PATOLOGÍA:** es un tumor que se caracteriza por ser multicéntrico, originado a partir de múltiples nódulos hemorrágicos que pueden confluir. Los sinusoides se encuentran recubiertos por células endoteliales en forma de huso, y carácter neoplásico y que comprimen a las placas de células hepáticas (fig. 20-65). Los espacios sanguíneos cavernosos y masas sólidas de células neoplásicas son comunes. Es habitual la presencia de metástasis diseminadas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** estos pacientes presentan hepatomegalia, ictericia y ascitis. Pueden presentarse alteraciones hematológicas incluyendo pancitopenia y anemia hemolítica, que en ocasiones son notorias y en muchos casos es reflejo de esplenomegalia por hipertensión portal no cirrótica. Es común la rotura del tumor con importante hemorragia intraabdominal. El pronóstico es malo.

### El cáncer metastásico es el tumor maligno más habitual del hígado

Una tercera parte de todos los cánceres metastásicos afectan al hígado, incluyendo la mitad de los cánceres del aparato digestivo, mama y pulmón. El carcinoma pancreático, el melanoma maligno y los tumores sanguíneos con frecuencia involucran al hígado, pero podría ser cualquier otro tipo de tumor.

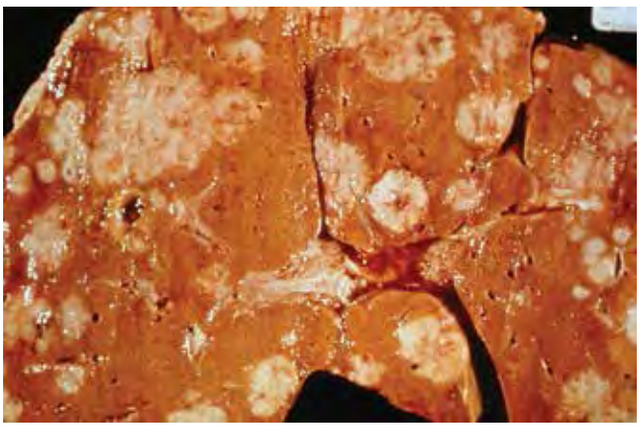


**FIGURA 20-66. Carcinoma metastásico del hígado.** Superficie de corte del hígado en la que se muestran masas firmes de color pálido que corresponden a cáncer metastásico de colon.

**PATOLOGÍA:** el hígado puede presentar un sólo nódulo metastásico o estar prácticamente sustituido por metástasis (fig. 20-66) y pesar 5 kg o más. ***Las metástasis hepáticas son la causa más común de hepatomegalia masiva.*** Los carcinomas metastásicos pueden presentarse en la superficie del hígado como masas umbilicadas. Las metástasis hepáticas tienden a tener la misma histología que el tumor primario, pero pueden estar poco diferenciadas en comparación con este, de manera que no puede ser identificado con facilidad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** es frecuente la pérdida de peso en caso de metástasis al hígado. Pueden observarse otras manifestaciones clínicas tales como hipertensión portal con esplenomegalia, ascitis y hemorragia gastrointestinal. La obstrucción de los conductos biliares principales o el reemplazo de casi todo el parénquima del hígado conduce a la aparición de ictericia. Si el paciente vive lo suficiente, puede desarrollar insuficiencia hepática. Por lo general, la primera indicación de un tumor metastásico es un aumento sin explicación en la fosfatasa alcalina en suero. La mayoría de los pacientes mueren 1 año después del diagnóstico, pero la extirpación quirúrgica de una metástasis solitaria es suficiente para la curación.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

El uso creciente del trasplante hepático y el diagnóstico y tratamiento del rechazo al aloinjerto requiere criterios patológicos útiles mediante los cuales puede evaluarse el resultado y recomendar un tratamiento.

**PATOLOGÍA:** en el rechazo agudo, los conductos biliares se encuentran distorsionados por la inflamación portal, que puede involucrar al epitelio del conducto en sí mismo. Se pueden observar cambios atípicos en el epitelio (fig. 20-67). Los linfocitos con frecuencia se adhieren al endotelio de las vénulas terminales y pequeñas ramas de la vena porta con o sin inflamación endotelial (endotelitis).

En el rechazo a aloinjerto que dura más de 2 meses hay daño de los conductos biliares interlobulillares. Los conductos biliares pequeños son destruidos progresivamente, lo que produce

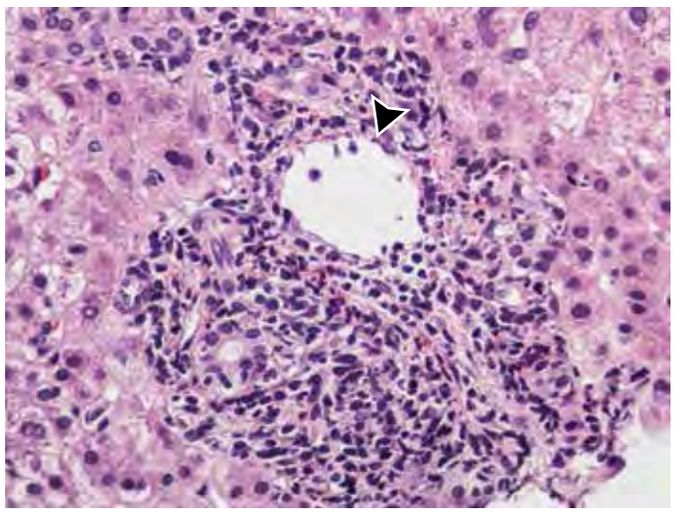


**FIGURA 20-67. Rechazo agudo de trasplante hepático.** Un espacio portal dilatado con infiltrado inflamatorio polimórfico constituido por linfocitos grandes y pequeños, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos. Los conductos biliares *(flechas)* se encuentran dañados. Se observa una vena *(flecha curva)* inflamada (endoflebitis).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 879 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



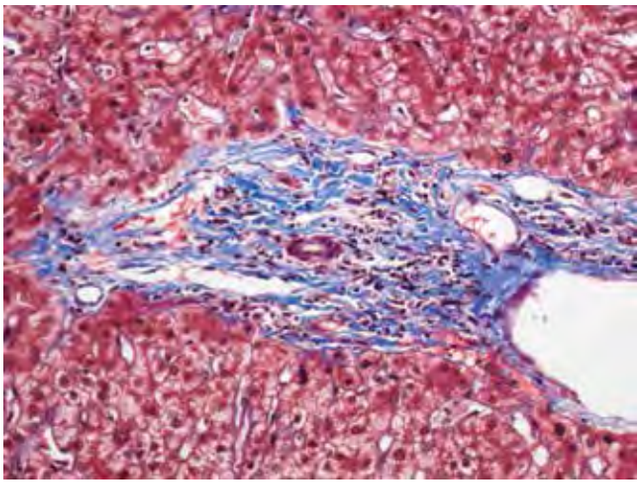


**FIGURA 20-68. Rechazo ductopénico crónico (síndrome de desaparición de conductos biliares).** Espacio portal en el que se observa inflamación crónica leve y ausencia de conductos biliares.

colestasis persistente, que en la etapa terminal se denomina **rechazo ductopénico crónico** o **síndrome de desaparición de conductos biliares** (fig. 20-68). Las células espumosas debajo de la íntima, la esclerosis de la íntima y la hiperplasia de la capa muscular de la íntima pueden ocasionar estrechamiento u obstrucción arterial (fig. 20-69).

# La vesícula y los conductos biliares extrahepáticos

## ANATOMÍA

La vesícula biliar se origina a partir del mismo divertículo del intestino anterior embrionario que da lugar al hígado. Es un delgado saco alargado de aproximadamente 8 cm de longitud y un volumen de 50 ml que ocupa la fosa de la cara inferior del hígado entre los lóbulos derecho y cuadrado. Su principal función es el almacenamiento, concentración y liberación de la bilis. El conducto quístico es de alrededor de 3 cm de longitud y drena la vesícula dentro del conducto hepático. Transporta la bilis diluida desde el conducto hepático hacia la vesícula biliar, donde se concentra y posteriormente es liberada hacia el conducto biliar común.

La pared de la vesícula biliar está formada por una membrana mucosa, una muscular y la adventicia. Está cubierta por una capa de peritoneo visceral. La mucosa se encuentra plegada y está constituida por epitelio columnar y lámina propia de tejido conjuntivo laxo. Los **senos de Rokitansky-Aschoff** son divertículos mucosos dentro de la pared de la vesícula biliar.

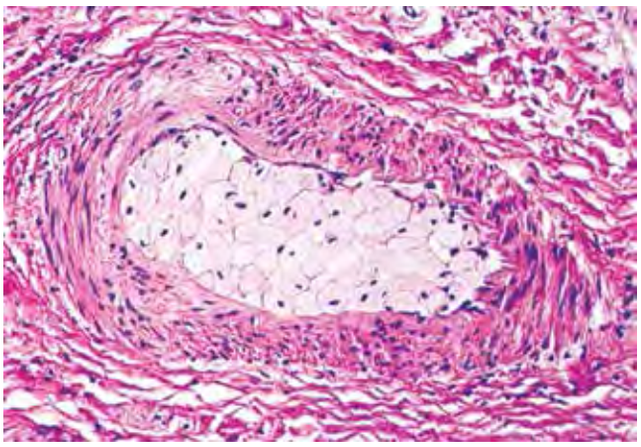


**FIGURA 20-69. Lesiones arteriales en el rechazo crónico de trasplante hepático.** Células espumosas debajo de la capa íntima, esclerosis de la íntima e hiperplasia de la capa muscular de la íntima que prácticamente obstruyen la luz de la arteria hepática.

## ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las alteraciones del desarrollo de la vesícula biliar son raras y de poca importancia clínica excepto para los cirujanos. Las malformaciones del conducto biliar incluyen **duplicación y conductos biliares accesorios.** La dilatación congénita del conducto biliar se denomina **quistes del colédoco** (el 85% de todos los casos), **divertículos del colédoco** o **coledococeles** (fig. 20-70). Pueden presentarse múltiples quistes como dilataciones segmentarias en cualquier parte del árbol biliar extrahepático. Estas mismas dilataciones múltiples en la porción intrahepática del árbol biliar, denominadas **enfermedad de Caroli**, predisponen a la presencia de colangitis bacteriana.

## COLELITIASIS

En la colelitiasis hay cálculos dentro de la luz de la vesícula biliar o en los conductos biliares extrahepáticos. Tres cuartas partes

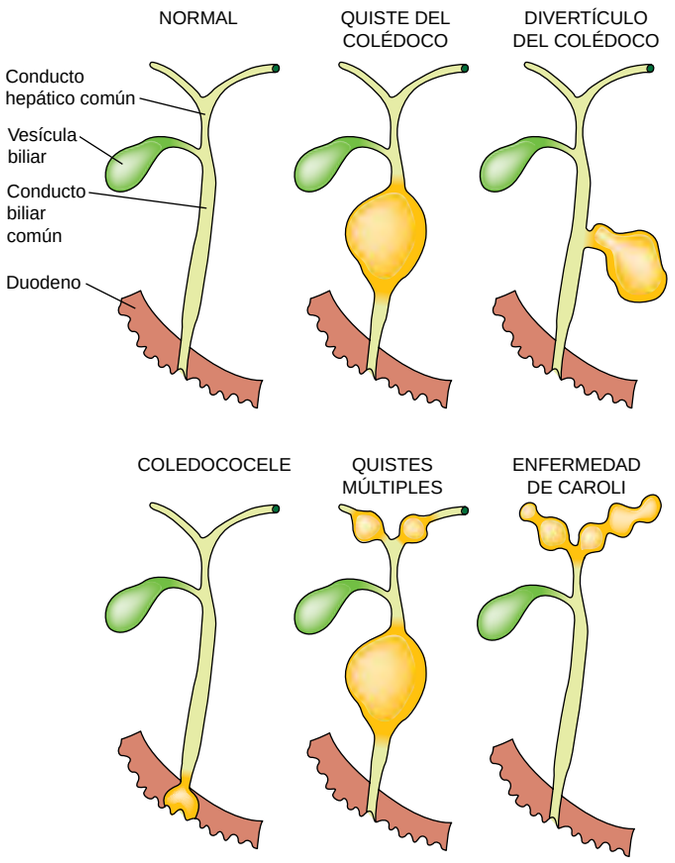



**FIGURA 20-70. Dilataciones congénitas de los conductos biliares.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 880 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



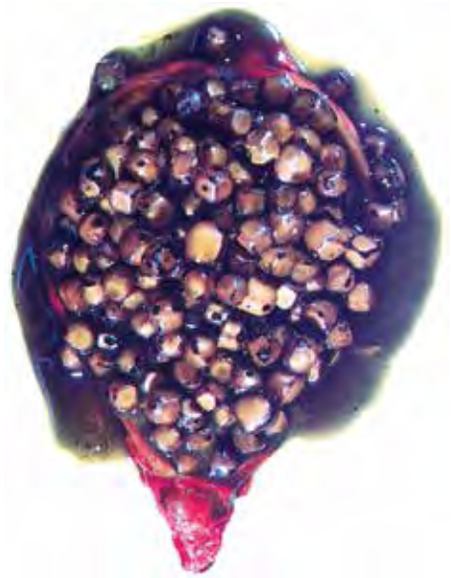


**FIGURA 20-71. Cálculos biliares de colesterol.** La vesícula biliar se encuentra abierta para mostrar numerosos cálculos de colesterol de color amarillento.

de los cálculos biliares en países industrializados están constituidos por **colesterol;** el resto están formados por **bilirrubinato de calcio y otras sales de calcio (cálculos de pigmento biliar).** Sin embargo, los cálculos de pigmento biliar predominan en las regiones tropicales y Asia. La mayoría de los cálculos biliares no son radioopacos pero pueden ser fácilmente detectados por ecografía. Los cálculos biliares con frecuencia son asintomáticos, pero pueden causar dolor de leve a intenso (**cólico biliar**) cuando se forman dentro del conducto quístico o biliar.

## Los cálculos de colesterol son los más comunes en la vesícula biliar

Los cálculos de colesterol miden hasta 4 cm y pueden tener una forma redondeada o facetada, de color amarillento a café oscuro y ser únicas o múltiples (fig. 20-71). Están constituidos en su mayoría por colesterol y el resto por sales de calcio y mucina.

**EPIDEMIOLOGÍA:** en estudios en autopsia en EE.UU., alrededor del 20% de los hombres y el 35% de las mujeres mayores de 75 años presentan cálculos biliares. ***Sin embargo, las mujeres en edad productiva desarrollan cálculos de colesterol con tres veces más frecuencia que los hombres, una incidencia que es mayor en usuarias de anticonceptivos orales y en multíparas.*** Los cálculos de colesterol son muy comunes en mujeres indígenas pima, en el suroeste de EE.UU.; el 75% a los 25 años y el 90% a los 60 años de edad.

**FISIOPATOLOGÍA:** la formación de cálculos de colesterol es resultado de las características fisicoquímicas de la bilis y factores locales en la vesícula biliar misma (fig. 20-72):

- **Formación de bilis en el hígado:** el colesterol no es hidrosoluble. Después de ser secretado por los hepatocitos hacia la bilis, se mantiene en solución mediante la acción combinada de los ácidos biliares y la lecitina y es transportada en forma de micelas mezcladas con lípidos. Si la bilis contiene mucho colesterol o es deficiente en ácidos biliares, se sobresatura de colesterol. El colesterol sobresaturado se precipita en forma de cristales sólidos que forman los cálculos **(bilis litógena).** La bilis de personas con cálculos biliares de colesterol contiene más colesterol y menos sales biliares conforme deja el hígado en comparación con la bilis de los individuos sanos. La obesidad aumenta la secreción de colesterol por el hígado, lo que en la práctica aumenta la sobresaturación de la bilis con colesterol.
- **Factores locales para la formación de cálculos biliares:** la bilis en la vesícula biliar de los pacientes con cálculos biliares se cristaliza con más facilidad de lo normal. Las proteínas biliares pronucleantes y la hipersecreción de moco por la vesícula biliar aceleran la precipitación del colesterol a partir de la bilis.
- **Motilidad de la vesícula biliar:** las alteraciones en la función de motilidad de la vesícula biliar conducen a estasis biliar y permiten el espesamiento biliar que da lugar al llamado lodo biliar. Este lodo evoluciona hasta cálculos macroscópicos.

Los estrógenos aumentan la secreción hepática de colesterol y disminuyen la de los ácidos biliares, lo que quizá explica la mayor susceptibilidad de las mujeres a la formación de cálculos biliares de colesterol. El embarazo amplifica estos efectos. La progesterona, la principal hormona presente en el embarazo, inhibe la liberación de bilis por la vesícula biliar. De esta manera, la vesícula biliar se vacía más lentamente, lo cual ocasiona estancamiento y aumento del riesgo de precipitación de cristales de colesterol. Este mecanismo también puede explicar el aumento de los cálculos biliares secundarios a anticonceptivos orales.

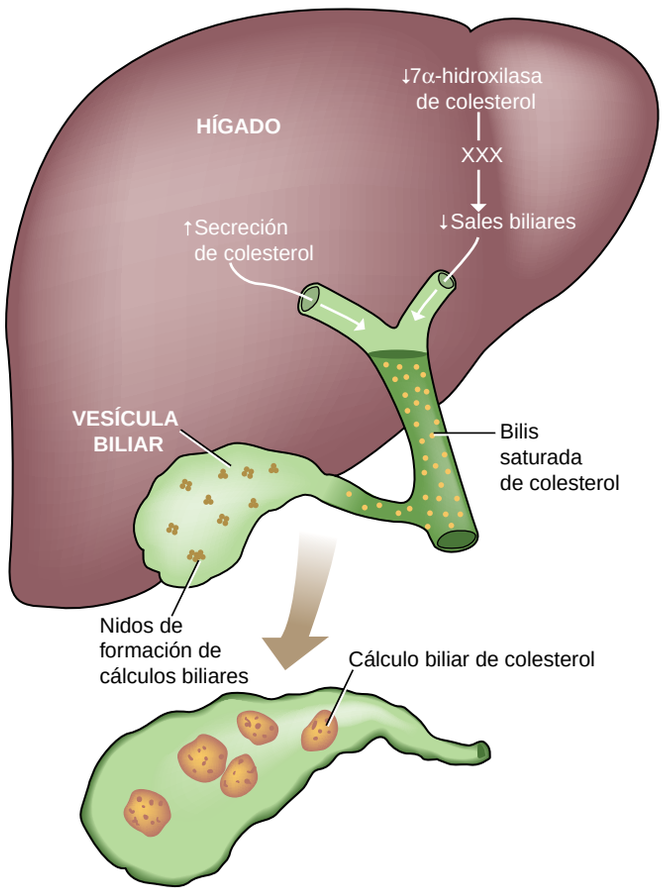



**FIGURA 20-72. Patogenia de los cálculos biliares de colesterol.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 881 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



Otros factores de riesgo importantes para cálculos biliares de colesterol son el aumento en la secreción de colesterol biliar, la disminución en la secreción de sales biliares y lecitina o una combinación de esto.

Los factores relacionados con el **aumento en la secreción biliar** de colesterol incluyen:

- Aumento de la edad.
- Obesidad.
- Origen étnico (p. ej., nativos americanos, mujeres chilenas, algunos grupos del norte de Europa).
- Predisposición familiar.
- Dieta alta en calorías y colesterol.
- Ciertas enfermedades metabólicas asociadas con alta concentración de colesterol en sangre (p. ej., diabetes, algunas hiperlipoproteinemias genéticas y CBP).

El riesgo de cálculos biliares sintomáticos está en relación directa con el peso corporal. En individuos obesos, el riesgo relativo de cálculos biliares es hasta cinco veces mayor que en los no obesos. La síntesis de colesterol por el hígado es estimulada por la insulina y el hiperinsulinismo que acompaña al aumento de grasa en la sangre puede explicar el incremento en la excreción biliar de colesterol que acompaña a la obesidad.

***La disminución de la secreción de sales biliares y lecitina se presenta en personas de raza caucásica sin obesidad que desarrollan cálculos biliares.*** Las enfermedades que interfieren con la circulación enterohepática de ácidos biliares (p. ej., insuficiencia pancreática en la fibrosis quística o enfermedad de Crohn) también disminuyen la secreción de ácidos biliares y favorecen la formación de cálculos biliares.

La síntesis de colesterol se encuentra por encima de lo normal, en tanto que las sales biliares y la lecitina están disminuidos en los indígenas americanos pima y en individuos que toman ciertos medicamentos (p. ej., clofibrato). El consumo moderado de alcohol disminuye el riesgo de cálculos biliares quizás porque reduce la concentración biliar de colesterol.

## Los cálculos de pigmento biliar se clasifican en negros o de color café

### Cálculos negros de pigmento biliares

Los cálculos negros de pigmento biliares miden menos de 1 cm, son irregulares y de aspecto vidrioso (fig. 20-73). Contienen bilirrubinato de calcio, polímeros de bilirrubina, sales de calcio y mucina.

**PATOGENIA:** los cálculos negros se presentan con mayor frecuencia en ancianos o individuos desnutridos de ambos sexos y de todas las razas. La hemólisis crónica, como en la anemia de células falciformes o la talasemia, predispone al desarrollo de cálculos pigmentarios de color negro. La cirrosis, tanto la debida al aumento de hemólisis como la debida a disminución de los hepatocitos se relaciona con una alta incidencia de cálculos de color negro. Sin embargo, por lo general no hay una causa evidente para la formación de cálculos de este tipo.

La bilirrubina no es soluble en la bilis y por lo general está presente en cantidades mínimas. Cuando aumenta la cantidad secretada por los hepatocitos, la bilirrubina no conjugada se precipita en forma de bilirrubinato de calcio, probablemente alrededor de nidos de glucoproteínas mucinosas. Por razones desconocidas, los pacientes sin factores predisponentes conocidos que desarrollan cálculos negros tienen mayor concentración de bilirrubina no conjugada en la bilis.

**FIGURA 20-73. Cálculos de pigmento biliar.** Vesícula biliar abierta para mostrar numerosos cálculos pequeños de color oscuro compuestos por bilirrubinato cálcico.

### Cálculos de pigmento café

Los cálculos de pigmento café son esponjosos, laminados y contienen principalmente bilirrubinato de calcio mezclado con colesterol y derivados jabonosos de calcio con ácidos grasos. A diferencia de otros tipos de cálculos biliares, estos son más comunes en los conductos tanto intra como extrahepáticos que en la vesícula biliar.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** ***los cálculos biliares de color café están casi siempre relacionados con colangitis bacteriana, de entre las que destaca*** **E. coli** ***como principal causa***. Son raros en países occidentales pero habituales en Asia, donde casi toda la población se encuentra infestada con *A. lumbricoides* o *C. sinensis,* helmintos que invaden los conductos biliares. Los casos más raros en países occidentales se presentan en pacientes con obstrucción mecánica crónica del flujo biliar, como sucede en la colangitis esclerosante o por la presencia de un catéter en el conducto biliar común después de cirugía del mismo. La β-glucuronidasa bacteriana u otras enzimas hidrolíticas desdoblan la bilirrubina conjugada hacia la forma no conjugada. El aumento de la bilirrubina no conjugada propicia la formación de cálculos de pigmento café.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los cálculos de la vesícula biliar pueden mantenerse «silenciosos» durante varios años y pocos pacientes mueren exclusivamente por colelitiasis. La probabilidad acumulada a 15 años de que los cálculos asintomáticos den lugar a dolor u otras complicaciones es menor del 20%. La colecistectomía colestásica es el tratamiento de elección.

***La mayoría de las complicaciones de la colelitiasis se relacionan con obstrucción de los conductos biliares cístico o común por los cálculos.*** El paso de un cálculo dentro del conducto cístico ocasiona con frecuencia, aunque no siempre, un intenso cólico biliar y puede provocar colecistitis aguda. Los episodios repetidos de colecistitis aguda dan lugar a colecistitis crónica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 882 11/10/16 14:34

booksmedicos.org

**FIGURA 20-74. Hidropesía de la vesícula biliar.** La luz de la vesícula biliar dilatada se encuentra ocupada por moco de color transparente y cálculos de colesterol. Obsérvese el cálculo *(flecha)* obstruyendo el conducto cístico.

Esta última situación también puede ser resultado de la presencia de un solo cálculo. Los cálculos pueden entrar en el conducto biliar común **(coledocolitiasis)** y ocasionar ictericia obstructiva, colangitis y pancreatitis. Los cálculos biliares son la causa más común de pancreatitis aguda en individuos que no ingieren alcohol. El paso de cálculos biliares de gran tamaño hacia el intestino delgado puede ocasionar obstrucción intestinal, una situación conocida como íleo por cálculos biliares o **íleo biliar.** En la obstrucción del conducto cístico, con o sin colecistitis aguda, la bilis de la vesícula biliar es reabsorbida y reemplazada por un líquido mucinoso de color claro secretado por el epitelio de la vesícula. La **hidropesía de la vesícula biliar (mucocele)** (fig. 20-74) consiste en una distensión de la vesícula biliar palpable, que se infecta de forma secundaria.

## COLECISTITIS AGUDA

La colecistitis aguda es una inflamación difusa de la vesícula biliar, por lo general secundaria a obstrucción del flujo de salida de la vesícula biliar.

**FISIOPATOLOGÍA:** ***casi el 90% de los casos de colecistitis aguda se presentan en personas con cálculos biliares.*** El resto de los casos **(colecistitis acalculosa)** se relacionan con sepsis, traumatismo grave, infección de la vesícula biliar con *Salmonella typhosa* y panarteritis nodosa. La infección bacteriana es por lo general secundaria a obstrucción biliar, más que un episodio primario.

La obstrucción del conducto quístico por los cálculos biliares puede ocasionar liberación de fosfolipasa por el epitelio vesicular. Esta enzima puede hidrolizar la lecitina para liberar lisolecitina, una toxina que actúa sobre las membranas. La capa mucosa del epitelio es dañada, exponiendo a las células mucosas a la acción detergente de las sales biliares concentradas. La sobresaturación de la bilis con colesterol puede ser tóxica para el epitelio.

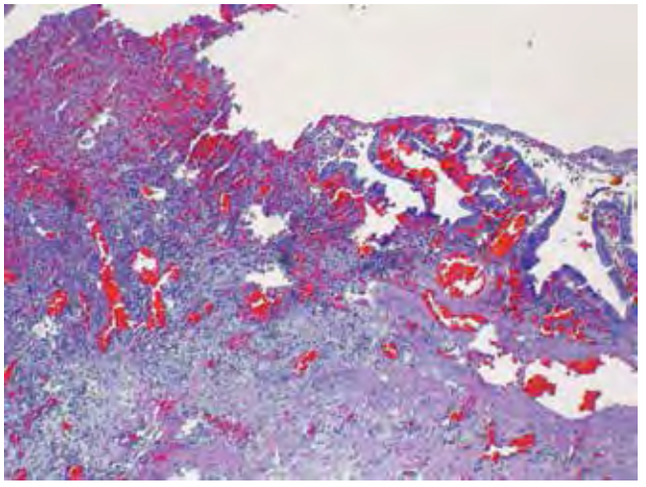


**FIGURA 20-75. Colecistitis aguda.** Vesícula biliar extirpada a un paciente con colecistitis aguda en el que se observa úlcera de la mucosa *(izquierda)* e inflamación aguda y crónica.

**PATOLOGÍA:** en la colecistitis aguda, la cara externa de la vesícula biliar está congestionada y cubierta por un exudado fibrinoso. La pared está engrosada con la presencia de edema y la mucosa adquiere un color rojo brillante o púrpura. Los cálculos biliares suelen encontrarse en la luz, y al menos uno con frecuencia se observa obstruyendo el conducto cístico. En el **empiema de la vesícula** biliar rara vez el conducto cístico se encuentra completamente obstruido, lo que permite a las bacterias invadir la vesícula biliar y la cavidad distendida por la presencia de un líquido purulento espumoso.

En la pared de la vesícula biliar, el edema y la hemorragia son muy evidentes y acompañan a la inflamación aguda y crónica (fig. 20-75). La pared de la vesícula biliar puede supurar después de la invasión por bacterias. La mucosa muestra úlceras localizadas o, en casos graves, necrosis diseminada, en cuyo caso se denomina **colecistitis gangrenosa.**

La perforación de la vesícula biliar es una complicación grave que se presenta después de infección bacteriana secundaria, con mayor frecuencia del fondo. La bilis liberada en la cavidad abdominal produce **peritonitis biliar.** Las adherencias inflamatorias forman **absceso pericolecístico** y limitan la diseminación del contenido de la vesícula biliar después de la perforación. La ulceración de la vesícula biliar liberando su contenido sobre las vísceras puede ocasionar, por ejemplo, **fístula colecistoentérica.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el síntoma inicial más común es dolor abdominal en el cuadrante superior derecho. Casi todos los pacientes refieren episodios de cólico biliar. En el 20% de los casos se presenta ictericia leve, ocasionada por los cálculos o por edema del conducto biliar común. El cuadro agudo suele presentarse al cabo de 1 semana, pero la presencia de dolor persistente, fiebre, leucocitosis y escalofríos puede acompañar la evolución de la colecistitis aguda y anticipar la necesidad de colecistectomía. Conforme la inflamación desaparece, la pared de la vesícula biliar se torna fibrótica y hay reparación de la mucosa. Sin embargo, la función de la vesícula biliar suele permanecer ausente.

## COLECISTISIS CRÓNICA

La colecistitis crónica (es decir, inflamación crónica persistente) es la enfermedad más común de la vesícula biliar. Casi siempre



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 883 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



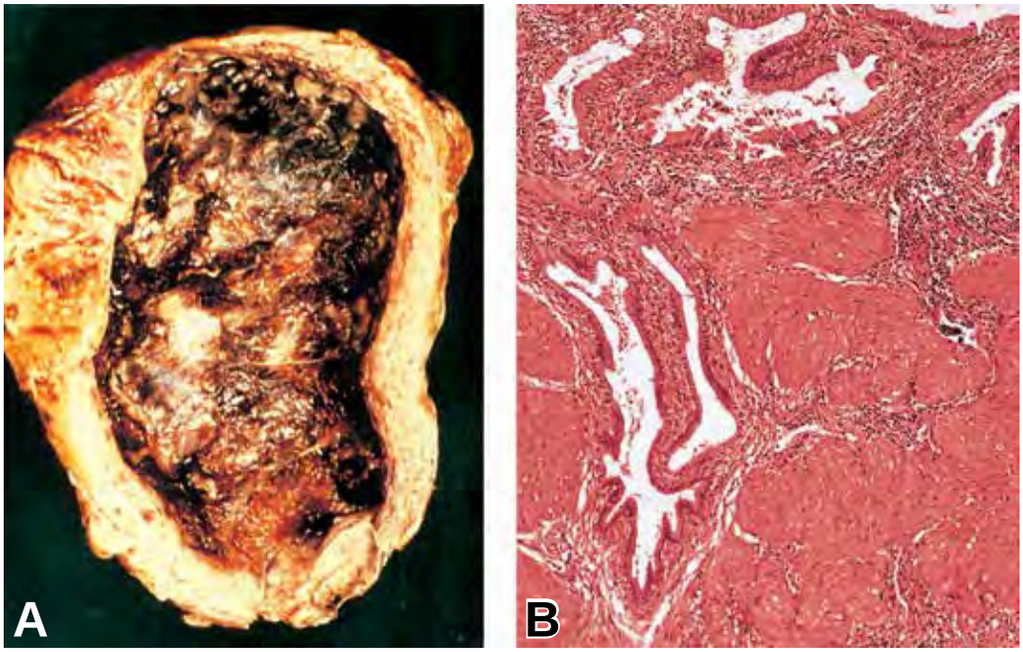



**FIGURA 20-76. Colecistitis crónica. A.** La vesícula biliar se encuentra engrosada y fibrótica. La luz contiene varios cálculos biliares. **B.** Microfotografía de A en la que se observa inflamación crónica de la vesícula biliar y un seno de Rokitansky-Aschoff dentro de la capa muscular.

se relaciona con cálculos biliares, pero también puede ser resultado de episodios repetidos de colecistitis aguda. En este último caso, la patogenia probablemente se relaciona con irritación crónica y daño químico del epitelio de la vesícula biliar.

**PATOLOGÍA:** en la observación, la pared vesicular con inflamación crónica se aprecia engrosada y dura (fig. 20-76 A) y la cara serosa puede presentar adherencias fibrosas que rodean las estructuras como resultado de episodios previos de colecistitis aguda. Los cálculos biliares suelen encontrarse dentro de la luz. Con frecuencia la bilis contiene piedrecillas o lodo (es decir, un precipitado fino de material calculoso) y presencia de microorganismos coliformes en cerca de la mitad de los casos. La mucosa puede presentar úlceras localizadas y atrofia o estar intacta. La pared fibrótica está inflamada de forma crónica y con frecuencia presenta senos de Rokitansky-Aschoff (fig. 20-76 B). La inflamación prolongada puede ocasionar calcificación **(vesícula biliar de porcelana).**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchos pacientes con colecistitis crónica refieren síntomas abdominales inespecíficos, aunque se desconoce si estos están necesariamente relacionados con enfermedad de la vesícula biliar. Por otro lado, en el hipocondrio derecho el dolor es característico y con frecuencia episódico. El diagnóstico se hace mediante ecografía, en la cual se observan cálculos biliares en una vesícula biliar engrosada y contraída. La colecistectomía es el tratamiento definitivo.

## COLESTEROLOSIS

***La colesterolosis de la vesícula biliar es la acumulación de macrófagos que contienen colesterol dentro de la submucosa.*** Es resultado de la sobresaturación de bilis y colesterol y por lo general no produce síntomas. La mucosa presenta múltiples manchas de color amarillento y pliegues mucosos inflamados con presencia de macrófagos espumosos de mayor tamaño cuyo pequeño núcleo se encuentra desplazado hacia la periferia.

## TUMORES

### Los tumores benignos de la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos son raros

Los **papilomas** son los tumores benignos más comunes de la vesícula biliar y pueden ser aislados o múltiples. Se acompañan con cálculos biliares en el 75% de los casos. El adenomioma está formado por una proliferación combinada de músculo liso y senos de Rokitansky-Aschoff. **Cuando causa una afección difusa en la vesícula biliar se denomina hiperplasia adenomiomatosa.** También se han identificado casos de fibromiomas, lipomas, leiomiomas y mixomas. Pueden presentarse tumores benignos similares en los conductos biliares, que obstruyen el paso de bilis ocasionando ictericia, que es la primera evidencia clínica.

### El adenocarcinoma es el tumor más común de la vesícula biliar

El adenocarcinoma de la vesícula biliar no es raro. Se encuentra accidentalmente en el 2% de los pacientes sometidos a cirugía vesicular. Debido a que este cáncer suele estar relacionado con colelitiasis y colecistitis crónica, es mucho más común en mujeres y en poblaciones con elevada incidencia de colelitiasis, tales como los indígenas norteamericanos. La calcificación de la vesícula biliar (porcelana) (v. anteriormente) tiene tendencia a desarrollar cáncer vesicular.

**PATOLOGÍA:** el carcinoma de la vesícula biliar puede presentarse en cualquier parte del órgano pero al parecer es más frecuente en el fondo. El tumor se caracteriza por ser un adenocarcinoma infiltrante, bien diferenciado. Por lo general es desmoplásico, y de esta manera la pared de la vesícula biliar se engrosa y aumenta su dureza (fig. 20-77). Se han documentado células anaplásicas gigantes y células fusiformes, así como carcinoma adenoescamoso de la vesícula biliar. Las metástasis se presentan tanto por diseminación linfática como por extensión directa hacia el hígado, las estructuras contiguas y el peritoneo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 884 11/10/16 14:34

booksmedicos.org



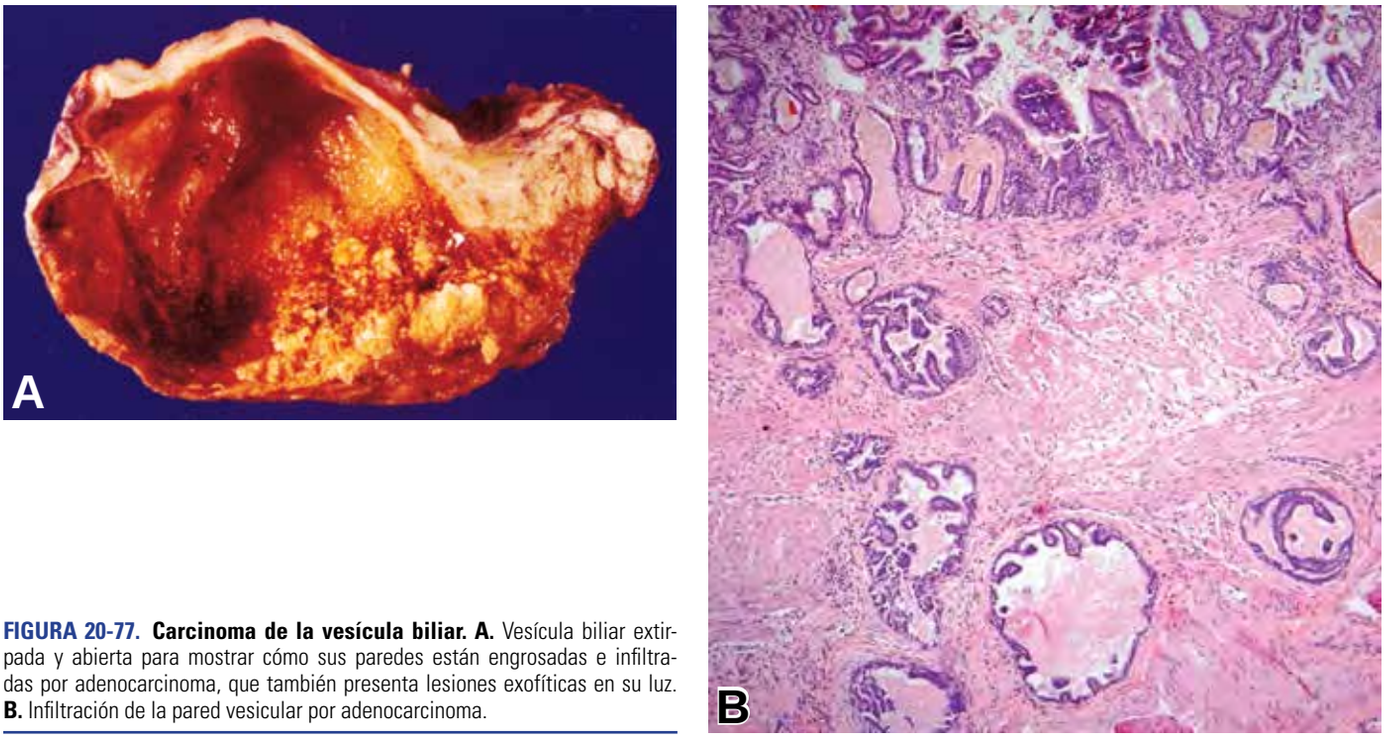



**FIGURA 20-77. Carcinoma de la vesícula biliar. A.** Vesícula biliar extirpada y abierta para mostrar cómo sus paredes están engrosadas e infiltradas por adenocarcinoma, que también presenta lesiones exofíticas en su luz. **B.** Infiltración de la pared vesicular por adenocarcinoma.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas del carcinoma de vesícula biliar son similares a los de los cálculos. Sin embargo, en el momento en que estos tumores producen síntomas, casi siempre son incurables: la supervivencia a 5 años es menor del 3%. A efectos prácticos, sólo aquellos pacientes en los que el tumor es descubierto de manera incidental durante una colecistectomía tienen la posibilidad de curación.

### Los carcinomas del conducto biliar y la ampolla de Vater producen ictericia obstructiva

El cáncer de los conductos biliares extrahepático (colangiocarcinoma extrahepático; v. anteriormente) es casi siempre el adenocarcinoma. Puede presentarse en cualquier parte del conducto biliar, incluyendo la localización donde los conductos hepáticos derecho e izquierdo se unen para formar el conducto hepático común (colangiocarcinoma hiliar).

Estos tumores son menos habituales que el cáncer de vesícula biliar y afectan a ambos sexos con una frecuencia similar. Los cálculos biliares suelen encontrarse en los pacientes y hay una asociación con la enfermedad inflamatoria del colon. El tumor puede presentarse en los quistes del colédoco y la enfermedad de Caroli. En países asiáticos, el carcinoma de conductos biliares se relaciona con la infestación biliar por el trematodo *C. sinensis*. Como en el carcinoma de vesícula biliar, suele crecer con un patrón endofítico (hacia la luz) o infiltrativo difuso. El pronóstico es malo, pero dado que los síntomas aparecen en una etapa temprana de la enfermedad el pronóstico es un poco mejor que el del carcinoma de vesícula biliar.

El **adenocarcinoma de la ampolla de Vater** también puede obstruir el flujo biliar. Por lo general produce ictericia obstructiva, pero en ocasiones provoca pancreatitis. El tratamiento quirúrgico del cáncer de la ampolla de Vater tiene una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 35%.



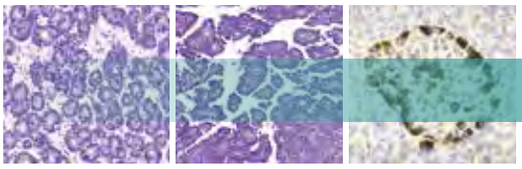
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH020.indd 885 11/10/16 14:34

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org



21

# El páncreas

David S. Klimstra ■ Edward B. Stelow

**Anatomía y fisiología**

**Malformaciones congénitas**

**Pancreatitis aguda**
Liberación aberrante de enzimas pancreáticas

**Pancreatitis crónica**
Destrucción progresiva del parénquima pancreático

**Neoplasias pancreáticas exocrinas**
Adenocarcinoma ductal infiltrante
Carcinoma de células acinosas
Pancreatoblastoma
Neoplasia quística serosa
Neoplasia papilar intraductal mucinosa
Neoplasia quística mucinosa
Neoplasia seudopapilar sólida

**El páncreas endocrino**
Islotes de Langerhans
Tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado
Síndromes paraneoplásicos

## ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

El desarrollo pancreático comienza a las 4 semanas de gestación, como dos brotes endodérmicos en las porciones dorsal y ventral del conducto duodenal embrionario. La porción ventral del páncreas y el conducto biliar común se desplazan en dirección posterior alrededor del duodeno. El sistema de conductos de las dos estructuras pancreáticas surge a las 7 semanas, dando lugar al conducto pancreático principal **(conducto de Wirsung)** formado por el conducto pancreático ventral que se extiende hasta la ampolla de Vater en el duodeno dentro de la porción distal del conducto pancreático dorsal. El remanente proximal del conducto dorsal se convierte en el **conducto de Santorini,** el cual continúa permeable hasta la papila menor en el duodeno, aunque esta conexión suele obstruirse con el desarrollo posterior. El conducto se ramifica progresivamente en porciones de menor calibre que se extienden por todos los lobulillos pancreáticos. Las células acinosas se originan en estos pequeños conductos y adquieren los gránulos característicos de cimógenos. Las secreciones enzimáticas producidas por las células acinosas drenan a los conductos más pequeños entre las células centroacinosas, que establecen un puente entre la luz acinosa y el sistema de conductos. Las células de los islotes también derivan de los conductos y contienen diferentes gránulos secretores pequeños, densos y de diversos tamaños que corresponden a los diferentes péptidos que producen.

El páncreas es una glándula mixta exocrina/endocrina, de 10-15 cm de longitud y peso de 60-150 g, que se localiza transversalmente en el abdomen superior, situado entre el asa del duodeno y el íleo esplénico. Es una estructura retroperitoneal situada por detrás del saco epiploico menor y el estómago, aunque la cara anterior está cubierta por el peritoneo. Por lo tanto, no es accesible a la exploración física. Se divide en tres regiones anatómicas: *1)* la **cabeza** es la concavidad del duodeno y se extiende hacia los vasos mesentéricos superiores, pasando a través de la cavidad inmediatamente por debajo del órgano; *2)* el **cuello,** que conecta la cabeza con la porción distal de la glándula, y *3)* la **cola,** que constituye los dos tercios distales del páncreas y se extiende hasta el íleo esplénico.

Las secreciones exocrinas del páncreas drenan en los conductos principales de Wirsung y Santorini, los cuales se unen en el conducto biliar común y drenan dentro del duodeno a través de la ampolla de Vater. Estos conductos pancreáticos y biliares se unen a una distancia variable (1-5 mm) por debajo de la mucosa duodenal en un conducto común que es la prototípica ampolla de Vater. En una minoría importante de individuos, estos conductos se mantienen separados por un tabique y entran en el duodeno de manera independiente. La ampolla está rodeada por un complejo circular de fibras de músculo liso, el **esfínter de Oddi,** que controla el paso del jugo pancreático y la bilis hacia el duodeno.

El tejido exocrino constituye del 80-85 % del páncreas y consiste en ácinos con una sola capa de células piramidales, cuyo citoplasma basal es basófilo debido a la presencia de abundante retículo endoplasmático rugoso. El citoplasma apical contiene gránulos de cimógeno eosinófilo. Las células acinosas sintetizan más de 20 enzimas digestivas diferentes, la mayoría de las cuales se encuentran en forma de proenzimas inactivas. Tras la estimulación neural y hormonal, estas enzimas, incluyendo la tripsina, quimotripsina, amilasa, lipasa y elastasa, son secretadas y posteriormente activadas en el duodeno. La amilasa y la lipasa se secretan en su forma activa. La secreción diaria de 1,5-3 l de jugo pancreático es una muestra de la gran capacidad de síntesis y secreción del páncreas exocrino.

El páncreas endocrino se encuentra organizado en los **islotes de Langerhans.** Estos se encuentran presentes en todo el órgano, pero constituyen solamente del 1-2 % del total de la masa pancreática. La mayoría de los islotes están formados por lobulillos bien delimitados de células derivadas de la porción dorsal del páncreas embrionario. Estos *islotes compactos* contienen diferentes tipos celulares, sobre todo células α y β que producen glucagón e insulina, respectivamente; las células δ productoras de somatostatina y las células productoras de polipéptido pancreático se encuentran en menor número. Los islotes derivados de la región ventral del páncreas embrionario contienen principalmente células secretoras de polipéptido pancreático y de tipo β. Estos *islotes difusos* se encuentran distribuidos en cordones interpuestos entre las células acinosas. Cada célula de los



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 887 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



islotes produce sólo un tipo de hormona peptídica, la cual es secretada directamente al torrente sanguíneo (v. más adelante). La principal enfermedad endocrina del páncreas, la diabetes mellitus, se describe en el capítulo 22.

## MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Hay muchas variaciones anatómicas en la configuración de los conductos pancreáticos principales y su relación con el conducto biliar común. Muchas de estas variantes son consideradas normales y rara vez tienen importancia clínica. Otras variantes tienen consecuencias clínicas y son consideradas defectos del desarrollo.

***PÁNCREAS DIVIDIDO:*** el páncreas dividido, la malformación congénita más habitual, es resultado de la incapacidad de los dos conductos pancreáticos embrionarios para fusionarse, lo que produce la retención de dos sistemas de conductos separados, cada uno drenando hacia el duodeno a través de las ampollas mayor y menor, respectivamente. Así la porción mayor del páncreas drena por el conducto de Santorini a través de la ampolla menor. En general, los dos lóbulos del órgano se fusionan, por lo que la anomalía no es evidente a menos que la dirección de los conductos pancreáticos esté especialmente definida; algunas veces los lóbulos ventral y dorsal no se fusionan totalmente. Hasta el 25% de las personas con páncreas dividido desarrollan pancreatitis crónica.

***PÁNCREAS HETEROTÓPICO:*** el coristoma (tejido heterotópico) que se desarrolla fuera de su localización normal, principalmente en las paredes del duodeno, estómago y yeyuno es un signo incidental en el 2-15% de las autopsias. Este tejido heterotópico puede contener todos los componentes del páncreas normal, pero en algunos casos contiene solamente los conductos, mientras que los ácinos e islotes que coexisten en una situación normal no están presentes. En la heterotopia pancreática el músculo liso es por lo general abundante e involucra el aparato gastrointestinal tubular. Pueden surgir tumores pancreáticos en el tejido heterotópico, de los cuales el más frecuente es el adenocarcinoma ductal infiltrante.

***PÁNCREAS ANULAR:*** en esta frecuente enfermedad, la cabeza del páncreas se encuentra rodeada parcial o totalmente por la segunda porción del duodeno. Los lactantes con páncreas anular presentan habitualmente otras malformaciones congénitas incluyendo trisomía 21 (síndrome de Down). Algunos pacientes afectados presentan también atresia duodenal, la cual requiere tratamiento quirúrgico inmediatamente después del nacimiento. Alrededor de la mitad de los pacientes con páncreas anular no presentan síntomas hasta los 60 o 70 años de edad.

***QUISTES:*** los quistes verdaderos no neoplásicos del páncreas se originan por la falta de desarrollo de los conductos pancreáticos. Se relacionan con otras malformaciones anatómicas como displasia tubular renal, malformaciones anorrectales, polidactilia y distrofia torácica.

***AGENESIA PARCIAL O TOTAL DEL PÁNCREAS:*** en casos muy raros se ha comunicado la presencia de mutaciones homocigóticas para el factor de transcripción del homeodominio IPF1 (PDX1).

## PANCREATITIS AGUDA

### La pancreatitis aguda está causada por la respuesta anómala a las enzimas pancreáticas

No es propiamente una enfermedad inflamatoria, aunque se caracteriza por producir manifestaciones tanto regionales como sistémicas a consecuencia de la liberación de estas enzimas. La devastación que produce la pancreatitis aguda fue descrita con precisión por lord Moynihan en 1925 como «una de las más terribles calamidades que pueden tener lugar en las vísceras abdominales. El inicio súbito, la agonía inevitable que le acompaña y la mortalidad asociada la hacen una enfermedad fuera de lo común». Por razones desconocidas, la incidencia de pancreatitis aguda se ha multiplicado por 10 en las últimas décadas.

La gravedad de la pancreatitis aguda varía mucho de un caso a otro. En un extremo del espectro se presenta como un cuadro leve y autolimitado con inflamación aguda y edema del estroma y con ausencia o presencia de mínima necrosis de células acinosas. Por lo general, no está relacionada con manifestaciones sistémicas. En el otro extremo, produce un cuadro grave, en ocasiones mortal, de pancreatitis hemorrágica aguda con necrosis masiva, en el que se presentan manifestaciones sistémicas como shock, dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada en vista de la pérdida enzimática masiva de la glándula, reflejada en los niveles séricos extremadamente elevados de amilasa y lipasa.

Los episodios repetidos de pancreatitis pueden ocasionar pancreatitis crónica, que se caracteriza por ataques recurrentes de dolor abdominal intenso acompañado de fibrosis progresiva y finalmente insuficiencia pancreática. Sin embargo, en la mitad de los casos de pancreatitis crónica no hay episodios de manifestaciones clínicas agudas evidentes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la pancreatitis aguda tiene como su principal causa la **lesión de células acinosas** y la **obstrucción de conductos.** Estos procesos conllevan la liberación extracelular anómala de enzimas digestivas activadas y en consecuencia la autodigestión pancreática de los tejidos circundantes. Puede haber cierta predisposición genética para la aparición de pancreatitis aguda; sin embargo, dado que los mecanismos patogénicos moleculares son los mismos que se relacionan con la pancreatitis crónica, se analizarán en esa sección.

***ENZIMAS PANCREÁTICAS ACTIVADAS:*** la activación anómala de las proenzimas pancreáticas se presenta en todas las formas de pancreatitis. Las células acinosas se encuentran protegidas de la acción destructiva de estas enzimas digestivas (proteasas, nucleasas, amilasa, lipasa y fosfolipasa A) mediante tres mecanismos:

1. Enzimas que están físicamente aisladas del citoplasma mediante un intrincado sistema de trabéculas intracelulares constituido por el retículo endoplasmático, el complejo de Golgi y membranas de los gránulos de cimógeno.
2. Muchas enzimas digestivas son sintetizadas en forma inactiva (p. ej., quimotripsinógeno, proelastasa, profosfolipasa y tripsinógeno).
3. Mediante inhibidores enzimáticos específicos que protegen al páncreas.

Los inhibidores de las enzimas proteolíticas protegen contra la activación inapropiada de las proenzimas pancreáticas y están presentes en muchos líquidos y tejidos corporales. Los inhibidores de la proteasa plasmática son la $\alpha_1$-antitripsina, $\alpha_2$-macroglobulina, el inhibidor de $C_1$ esterasa y el inhibidor de la tripsina secretora pancreática. Diversos inhibidores de la tripsina han sido descritos en diferentes compartimentos del organismo, pero protegen sólo de forma incompleta de la activación de esta enzima. La tripsina no ocasiona necrosis celular. Sin embargo, puede activar otras proenzimas pancreáticas como la profosfolipasa $A_2$ y la proelastasa, y de esta manera resulta central para la patogenia de la pancreatitis aguda.

***SECRECIÓN EN COMPARACIÓN CON OBSTRUCCIÓN E INSUFICIENCIA DE LOS CONDUCTOS:*** casi todas las enzimas secretadas por las células acinosas son liberadas hacia el sistema de conductos y entran en el duodeno. Una pequeña cantidad se difunde de manera retrógrada hacia el líquido extracelular periductal y finalmente hacia el plasma. Cuando el lumen de los conductos pancreáticos se reduce o se impide el libre flujo de salida de la secreción exocrina, aumenta la presión

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 888 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



intraductal y la difusión retrógrada a través de los conductos. Se cree que esto ocasiona la activación inadecuada de las proenzimas digestivas. Una comida abundante favorece la liberación de secretagogos pancreáticos y de esta manera aumenta la producción de enzimas pancreáticas.

Los **cálculos biliares** obstruyen en ocasiones los conductos pancreáticos y el 45% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan también colelitiasis. Por el contrario, el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con cálculos biliares es 25 veces mayor que en la población general, y cerca del 5% de los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis aguda. Además, si los cálculos no son eliminados después de un episodio agudo, la pancreatitis recidiva en la mitad de los casos. La razón por la cual se asocian la pancreatitis y la colelitiasis aún no está bien definida, ya que menos del 5% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan taponamiento por cálculos de la ampollas de Vater. Ni la ligadura del conducto pancreático ni la oclusión por un tumor producen pancreatitis aguda grave en la mayoría de los casos. Es probable que exista un reflujo de contenido biliar o duodenal hacia el conducto pancreático y esto a su vez sea la causa de pancreatitis, pero aún son escasas las pruebas que sustentan dicha teoría.

La **anomalías anatómicas** (p. ej., páncreas dividido) y las **neoplasias** (tumores ampollosos y pancreáticos, incluyendo aquellos localizados dentro del conducto) también pueden ocasionar pancreatitis aguda por insuficiencia u obstrucción del conducto, respectivamente.

***ETANOL: el consumo crónico de alcohol explica hasta una tercera parte de los casos de pancreatitis aguda, aunque sólo del 5-10% de los alcohólicos crónicos desarrollen esta complicación.*** La patogenia de la pancreatitis inducida por alcohol (aguda y crónica) no está del todo explicada (v. más adelante). El etanol no causa daño significativo a las células acinosas o de los conductos.

El consumo de alcohol puede ocasionar un espasmo o edema agudo del esfínter de Oddi, especialmente después de un consumo exagerado de alcohol. También estimula la secreción por el intestino delgado, lo cual desencadena la actividad exocrina del páncreas produciendo jugo pancreático.

***OTRAS CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA:*** otras causas raras de pancreatitis aguda son:

- **Virus,** como el de parotiditis, el de Coxsackie y citomegalovirus. La incidencia de pancreatitis aguda es particularmente alta en pacientes con SIDA, a consecuencia del propio VIH-1 o con mayor frecuencia por infección por citomegalovirus.
- **Medicamentos** que pueden ocasionar pancreatitis aguda. Entre estos se pueden mencionar fármacos inmunodepresores (p. ej., azatioprina), antineoplásicos, estrógenos, sulfonamidas y diuréticos. Se desconocen los mecanismos de lesión pancreática de estos compuestos.
- **Traumatismo cerrado** de la porción superior del abdomen por lesión contusa del páncreas y liberación de enzimas digestivas en el páncreas y los tejidos peripancreáticos. Los pacientes sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, biopsia por aspiración con aguja fina y manipulación quirúrgica desarrollan en ocasiones pancreatitis aguda.
- **Isquemia aguda** secundaria a shock, vasculitis y trombosis.
- **Hiperlipidemia.** La hidrólisis de triglicéridos en el espacio extracelular por liberación anormal de lipasa pancreática también puede ocasionar pancreatitis aguda. Los ácidos grasos liberados son citotóxicos.
- **Hipercalciemia.**
- **Obesidad.** Las personas obesas tienen mayor riesgo de pancreatitis grave. El aumento de la grasa peripancreática puede predisponer a una esteatonecrosis después de la liberación local de lipasa pancreática.
- **Pancreatitis idiopática,** que es la tercera causa más habitual de la enfermedad, y representa en el 10-20% del total de casos.
- **Parasitosis** (p. ej., ascariosis), infecciones bacterianas (p. ej., especies de *Mycoplasma*) y **embarazo.**

Los factores implicados en la pancreatitis hemorrágica aguda se muestran en la figura 21-1.

**PATOLOGÍA:** en la pancreatitis hemorrágica aguda, el páncreas se encuentra inicialmente edematoso e hiperémico. Después de un día, aparece un foco grisáceo pálido que rápidamente se transforma en tejido hemorrágico frágil (fig. 21-2 A). En casos graves, este foco aumenta de tamaño hasta ocupar casi la totalidad del páncreas, de manera que lo convierte en un gran hematoma retroperitoneal, en el que el tejido pancreático es difícilmente reconocible. Pueden aparecer zonas amarillo-blanquecinas de esteatonecrosis alrededor del páncreas, incluyendo el mesenterio adyacente (fig. 21-2 B). Estos nódulos de grasa necrótica tienen una consistencia pastosa que se torna cada vez más dura y con aspecto calcáreo a medida que se producen derivados jabonosos con calcio y magnesio. Este proceso de saponificación refleja la interacción de los cationes con los ácidos grasos libres producidos por la acción de la lipasa activada sobre los triglicéridos de los adipocitos. Como resultado, hay una disminución del calcio en sangre hasta el punto de provocar irritabilidad neuromuscular.

***El signo microscópico más importante de la pancreatitis aguda son la necrosis de células acinosas y la necrosis grasa, con frecuencia asociada con cierto grado de inflamación aguda*** (fig. 21-3). La necrosis tiene por lo general un patrón en parches y rara vez afecta a toda la glándula. Puede haber fibrosis irregular del páncreas y en ocasiones calcificación (es decir, pancreatitis crónica) como resultado de un episodio previo resuelto de pancreatitis aguda.

***SEUDOQUISTE PANCREÁTICO:*** cerca de la mitad de los pacientes que sobreviven a la pancreatitis aguda pueden desarrollar seudoquistes pancreáticos (fig. 21-4). Estos se encuentran delimitados por tejido conjuntivo y contienen sangre degradada, células inflamatorias, restos celulares y líquido rico en enzimas pancreáticas. Los seudoquistes pueden crecer hasta comprimir e incluso obstruir el duodeno u otras estructuras. Pueden infectarse secundariamente y formar abscesos. La rotura es una complicación rara que puede ocasionar peritonitis química, séptica, o ambas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con pancreatitis aguda presentan dolor epigástrico intenso, localizado en la porción superior de la espalda, náusea y vómito. Al cabo de unas horas, se observa insuficiencia vascular periférica catastrófica y finalmente shock. A medida que evoluciona puede presentarse un shock profundo, **síndrome de dificultad respiratoria aguda** e **insuficiencia renal aguda** durante la primera semana. En el inicio de la enfermedad, las enzimas digestivas pancreáticas producidas por las células acinosas dañadas entran en el torrente sanguíneo y en la región retroperitoneal. ***El aumento de la amilasa y lipasa en suero entre las 24-72 h es un criterio diagnóstico de pancreatitis aguda.*** La infección del páncreas por bacterias gramnegativas provenientes del aparato digestivo aumenta considerablemente la mortalidad.

## PANCREATITIS CRÓNICA

### La pancreatitis crónica está causada por la destrucción progresiva del parénquima pancreático y su reemplazo con fibrosis

Desde su primera descripción y posterior asociación con cálculos hace dos siglos, la patogenia, evolución clínica y tratamiento de la pancreatitis crónica continúa siendo un enigma. Entre sus



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 889 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



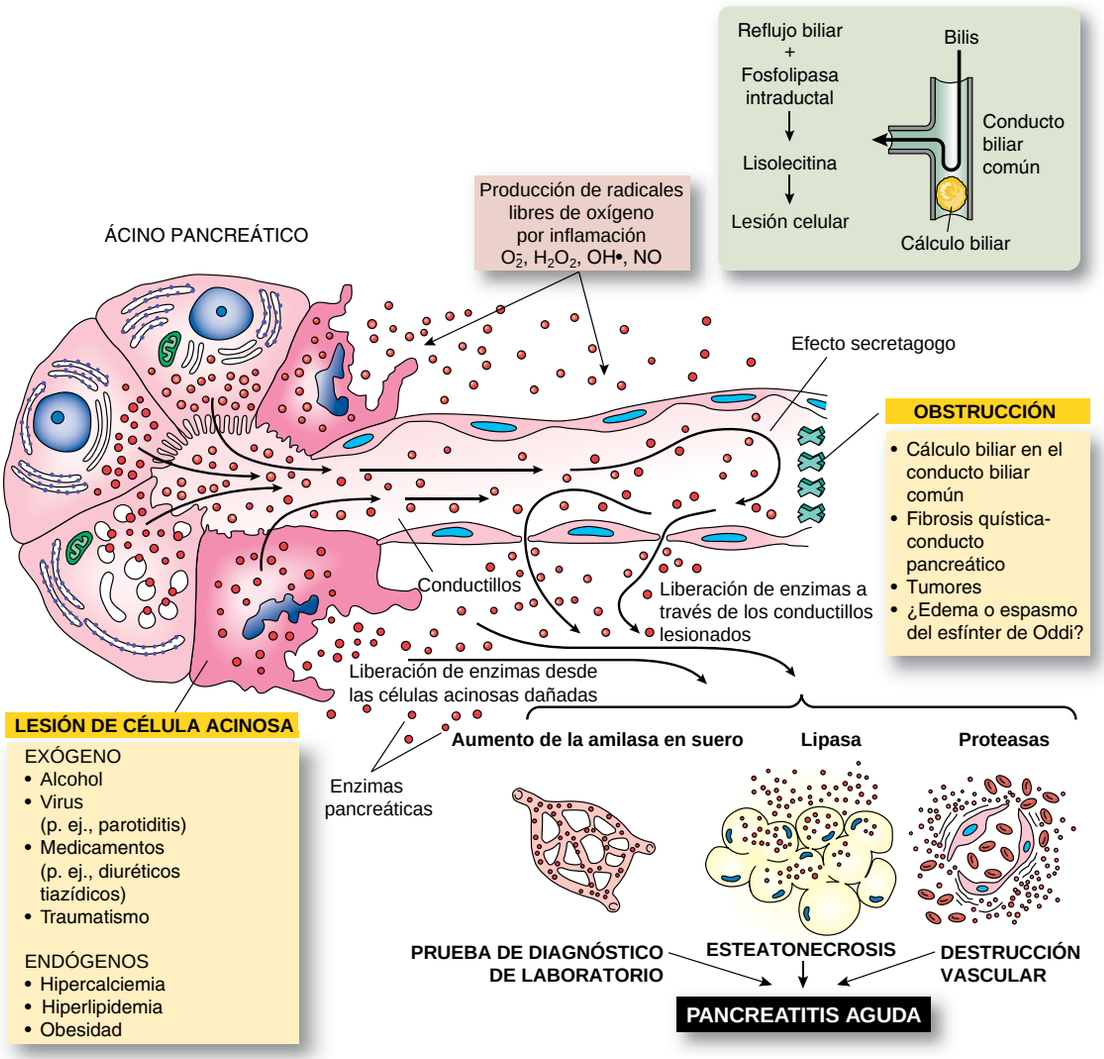



**FIGURA 21-1. Patogenia de la pancreatitis aguda.** La lesión de los conductillos o de las células acinosas favorecen la liberación de enzimas pancreáticas. Las lipasas y proteasas destruyen los tejidos, desencadenando la pancreatitis aguda. La liberación de amilasa es la base para realizar el diagnóstico de laboratorio de pancreatitis aguda. $H_2O_2$ = peróxido de hidrógeno; NO, ácido nítrico; $O_2^-$, ion superóxido; OH•, radical hidroxilo.

síntomas se encuentran el dolor abdominal recurrente o persistente o la simple evidencia de actividad insuficiente del páncreas exocrino o endocrino.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** casi todos los factores que causan pancreatitis aguda también producen la forma crónica. El hecho de que la pancreatitis crónica se caracterice con frecuencia por ataques intermitentes «agudos» con períodos de latencia indica que puede ser ocasionada por episodios repetidos de pancreatitis aguda con procesos de cicatrización. Sin embargo, la mitad de los pacientes no tienen antecedentes de pancreatitis aguda.

- El **alcoholismo crónico** es la principal causa de pancreatitis crónica, pues explica cerca del 80% de los casos en adultos. Aun entre alcohólicos sin síntomas de pancreatitis crónica, en la autopsia se pueden encontrar pruebas de la enfermedad hasta en la mitad de los casos. Una proporción similar de alcohólicos asintomáticos muestran resultados anómalos en las pruebas de funcionamiento pancreático exocrino. La participación del alcohol está fuera de discusión, pero el mecanismo por el cual ocasiona pancreatitis crónica está aún en proceso de debate.

**FISIOPATOLOGÍA:** la relación entre alcohol y pancreatitis se sustenta en el hecho de que el alcohol es un secretagogo pancreático. La hipersecreción de enzimas por las células acinosas sin aumento en la cantidad de líquido conlleva la precipitación de «tapones de proteína» en los pequeños conductos pancreáticos. Dichos depósitos obstruyen los pequeños conductos, propiciando en un principio una pancreatitis aguda leve. La resolución mediante fibrosis facilita el desarrollo de mayores taponamientos (que crecen e implican la formación de cálculos de carbonato de calcio), lo que propicia un círculo vicioso que aumenta el riesgo de desarrollo de cuadros cada vez más intensos y frecuentes de pancreatitis aguda. Debido a que sólo una minoría de alcohólicos graves desarrollan pancreatitis crónica con manifestaciones clínicas, se piensa que hay otros factores involucrados en la enfermedad. Las malformaciones (p. ej., páncreas dividido) o mutaciones (p. ej., fibrosis quística) pueden predisponer algunos alcohólicos al desarrollo de pancreatitis crónica.

- **Obstrucción o insuficiencia del conducto pancreático** que en ocasiones puede llevar a pancreatitis crónica. Sin

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 890 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



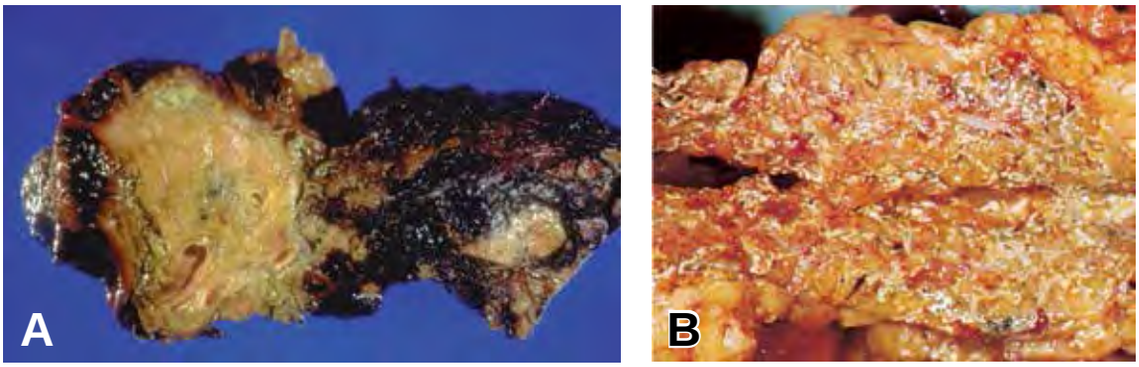



**FIGURA 21-2. Pancreatitis hemorrágica aguda. A.** Se observan zonas extensas del páncreas con hemorragia intensa. **B.** Al corte de la superficie del páncreas se observa un caso con pancreatitis aguda menos grave y en una etapa más tardía respecto a (A), en la que se aprecian numerosos focos amarillo-blanquecinos que corresponden a esteatonecrosis.

embargo, la obstrucción aguda por cálculos biliares puede ocasionar pancreatitis aguda pero no la evolución hacia pancreatitis crónica.

- La **pancreatitis del surco** o **paraduodenal** es una forma particular de pancreatitis crónica que se desarrolla dentro del «surco» entre la cabeza del páncreas, el conducto biliar común y el duodeno. Su etiología no es del todo conocida; sin embargo, la enfermedad suele presentarse en alcohólicos y algunos autores sugieren que hay ciertas variaciones anatómicas en la región de la papila menor que predisponen a estas personas a padecer esta variante de la enfermedad. Dada su localización, los pacientes suelen desarrollar ictericia (secundaria a obstrucción del conducto biliar) u obstrucción duodenal. Son también habituales los cambios quísticos. Así, los pacientes suelen ser candidatos a que se les practique cirugía por la posibilidad de adenocarcinoma u otra neoplasia del conducto pancreático.
- La **lesión crónica de las células acinosas** (p. ej., en la hemocromatosis) se relaciona con fibrosis y atrofia pancreáticas.
- La **insuficiencia renal crónica** aumenta la incidencia de pancreatitis aguda y crónica.
- La **pancreatitis crónica autoinmunitaria (pancreatitis esclerosante linfoplasmacítica, pancreatitis crónica con destrucción del conducto, etc.)** se relaciona con frecuencia con otras enfermedades esclerosantes o autoinmunitarias (p. ej., sialoadenitis esclerosante crónica y fibrosis retroperitoneal). Este trastorno afecta ambos sexos, por lo general, en la edad adulta temprana. Los síntomas varían desde dolor abdominal hasta ictericia sin dolor. En los estudios de imagen puede observarse una imagen que sugiere una lesión similar a una masa (que puede confundirse con carcinoma) o sangrado irregular de los conductos pancreático o biliar.

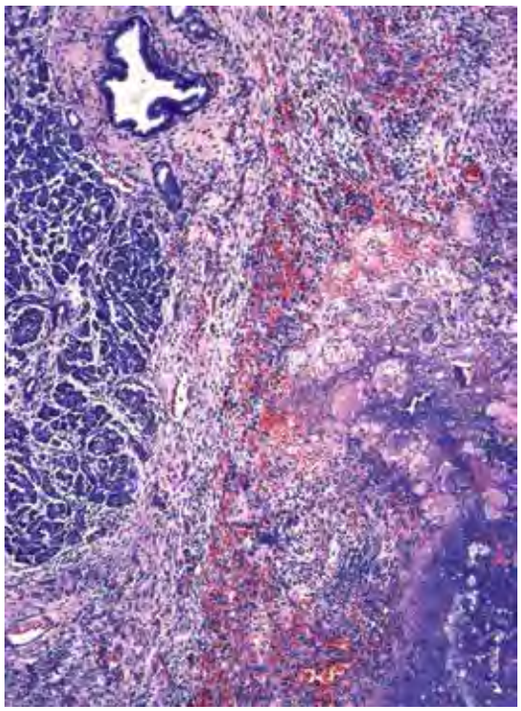


**FIGURA 21-3. Pancreatitis hemorrágica aguda.** Microfotografía del páncreas en la que se observan zonas de necrosis de células acinosas, hemorragia y esteatonecrosis *(abajo, a la derecha).* En la parte izquierda se observa un lobulillo intacto.

**FISIOPATOLOGÍA:** la patogenia de la pancreatitis autoinmunitaria se desconoce y hay dos formas de la enfermedad. En la forma más clásica de pancreatitis autoinmune (tipo I), la inmunoglobulina sérica G4 (IgG4) a menudo está elevada y las células inmunomarcadas para IgG4 son numerosas en el parénquima. También hay descripción de depósitos de inmunoglobulina en la mem-

**FIGURA 21-4. Seudoquiste pancreático.** Presencia de cavidad quística en la cabeza del páncreas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 891 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



brana basal. La presencia de hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos, incluyendo anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, antilactoferrina y anhidrasa anticarbónica, indican una posible etiología autoinmunitaria.

- La **fibrosis quística** (FQ; v. caps. 6 y 22) puede tener por manifestación una pancreatitis crónica. En pacientes con FQ, las secreciones en el interior del conducto tienen una viscosidad anormal, que explica el nombre que tenía con anterioridad este padecimiento, **mucoviscidosis.** Los taponamientos de moco espeso obstruyen los conductos pancreáticos quísticamente distendidos, lo que produce pancreatitis crónica y en algunos casos insuficiencia pancreática exocrina. En etapas avanzadas de la FQ, todo el órgano es reemplazado por tejido adiposo. La malabsorción es habitual en la FQ, que ocasiona presencia de heces abundantes y con grasa (esteatorrea). Sin embargo, la causa más frecuente de muerte en la FQ es por complicaciones pulmonares.
- La **pancreatitis hereditaria** es una enfermedad autosómica dominante rara con una penetrancia del 80%. Se caracteriza por dolor abdominal intenso recurrente que se suele manifestar desde la infancia.

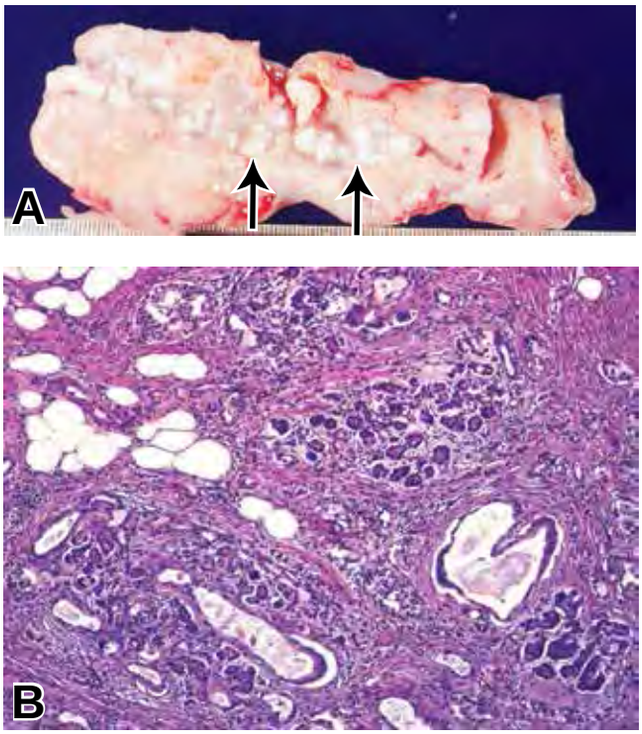



**FIGURA 21-5. Pancreatitis crónica calcificante. A.** El páncreas se encuentra encogido y fibrótico, y el conducto dilatado contiene numerosos cálculos *(flechas).* **B.** Los lobulillos atróficos de las células acinosas están rodeados de tejido fibroso denso infiltrado por linfocitos. Los conductos pancreáticos se encuentran dilatados y contienen material proteínico de consistencia espesa.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la mayor parte de la enfermedad hereditaria se desarrolla por mutaciones puntuales que aumentan la concentración de tripsina en el páncreas, debido principalmente a la autoactivación de tripsinógeno. Las mutaciones puntuales en el **gen catiónico de tripsinógeno** (**proteasa de serina 1,** *PRSS1;* cromosona 7q) y del **gen inhibidor de la proteasa de serina** *(SPINK 1)* están relacionados con la enfermedad y la mayoría de las formas hereditarias de pancreatitis son ocasionadas por una de tres posibles mutaciones puntuales en el **gen de tripsinógeno catiónico.**

La pancreatitis hereditaria se acompaña en ocasiones de aminoaciduria, aunque ambas enfermedades no están necesariamente relacionadas desde el punto de vista etiológico. Algunos pacientes muestran hipercalciemia secundaria a hiperplasia paratiroidea o adenomas. ***Cerca del 40% de los pacientes con pancreatitis hereditaria desarrollan más adelante carcinoma del conducto pancreático.*** Desde el punto de vista clínico y patológico, las características de la pancreatitis hereditaria no se pueden diferenciar de aquéllas de otras formas de pancreatitis crónica, incluyendo los cálculos del conducto y las complicaciones tardías.

- La **pancreatitis crónica idiopática** tiene una distribución bimodal: una forma juvenil presente a una edad media de 25 años y una segunda forma en pacientes de mayor edad con un pico a los 60 años. Las mutaciones en el gen regulador de la conducción transmembrana (CFTR) de la FQ se presentan en el 10-30% de los pacientes con pancreatitis crónica idiopática. Las mutaciones somáticas en el gen del inhibidor de tripsina pancreática secretora (SPINK1) también están asociadas con la enfermedad. Así, muchos casos de pancreatitis crónica idiopática pueden estar relacionados con FQ o pancreatitis hereditaria, pero carecen de otros signos clínicos de las enfermedades.

**PATOLOGÍA:** con el tiempo la pancreatitis crónica se torna evidente desde el punto de vista clínico, por lo general cuando se encuentra ya en una fase avanzada. La patología puede variar en alguna medida de acuerdo con su etiología. La pancreatitis crónica calcificante es el tipo más habitual de la enfermedad y se relaciona con el alcoholismo crónico en más del 90% de los casos. El páncreas puede verse afectado de manera localizada, segmentaria o difusa. El parénquima es firme y la superficie de corte carece del aspecto lobulillar habitual (fig. 21-5 A). El principal conducto pancreático y sus ramas se encuentran por lo general dilatados, debido a la obstrucción por gruesos tapones de material proteínico, cálculos intraductales o estenosis de los mismos. Es habitual la formación de seudoquistes o abscesos.

Al microscopio, grandes regiones de la glándula presentan zonas irregulares de fibrosis con pérdida del parénquima acinoso y en ocasiones del endocrino (fig. 21-5 B). El resto de los islotes pancreáticos se encuentran inmersos en tejido esclerótico y pueden aparentar estar fusionados y dilatados hasta el punto de desaparecer. Algunos casos muestran infiltración importante de tejido adiposo en la glándula, y los islotes restantes pueden quedar suspendidos en la grasa. Las áreas fibróticas muestran miofibroblastos y cantidades variables de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los conductos pancreáticos de todos los tamaños contienen cantidades variables de material proteínico calcificado, un signo más habitualmente asociado con el alcoholismo. El epitelio del conducto puede estar atrofiado o ser hiperplásico y puede presentar metaplasia escamosa.

En la pancreatitis autoinmunitaria puede observarse un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico y fibrosis alrededor del epitelio del conducto (fig. 21-6). La inflamación aguda intraepitelial y la venulitis obliterante pueden también observarse en algunas variantes de la enfermedad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la mitad de los pacientes con pancreatitis crónica se pueden observar episodios de pancreatitis aguda de repetición. En una tercera parte de los casos se observa un inicio gradual o continuo o dolor intermitente sin evidencia de episodios de agudización (fig. 21-7). En algunos casos, la pancreatitis crónica es indolora en un principio, pero se presenta junto con diabetes o malabsorción. Una vez que se observan calcificaciones

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 892 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



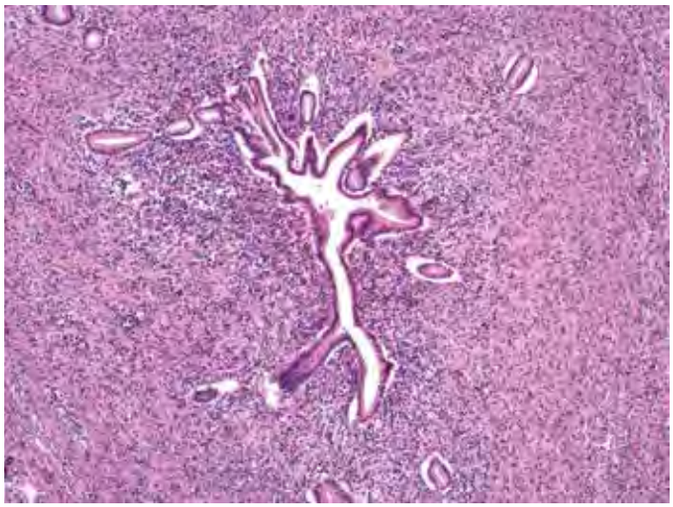


**FIGURA 21-6. Pancreatitis autoinmunitaria.** Se observa pérdida de tejido acinoso y el conducto pancreático está rodeado por un denso infiltrado linfoplasmacítico inflamatorio.

pancreáticas en los estudios radiológicos, la mayoría de los pacientes ya presentan diabetes, malabsorción o ambas. La pérdida de peso sin una causa aparente es habitual, así como el dolor epigástrico, con irradiación hacia la espalda y que causa incapacitación. La mortalidad es del 3-4% por año y se acerca al 50% al cabo de 20-25 años. Una quinta parte de los pacientes mueren por complicaciones relacionas con los episodios de pancreatitis aguda. Las demás muertes se asocian a otras causas, en especial aquéllas relacionadas con el alcohol. La pancreatitis autoinmunitaria a menudo responde favorablemente al tratamiento con esteroides, y la resolución drástica de una lesión tumoral en respuesta a los esteroides puede ser útil para confirmar el diagnóstico en pacientes que no se han sometido a la resección quirúrgica.

## NEOPLASIAS PANCREÁTICAS EXOCRINAS

### Casi todos los tumores (~85%) en los adultos son adenocarcinomas ductales infiltrantes

El adenocarcinoma es la neoplasia pancreática más habitual y a menudo es sinónimo de «cáncer pancreático». En EE.UU. es la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y la quinta en mujeres. El pronóstico es sombrío: la supervivencia a 5 años es menor del 5% e incluso el 20% de los pacientes que pueden ser sometidos a la extirpación quirúrgica rara vez se curan (la supervivencia a 5 años es menor del 20% incluso si los nódulos linfáticos no están afectados). El cáncer pancreático está aumentando su frecuencia en muchos países y prácticamente se ha triplicado en EE.UU. en los últimos 50 años.

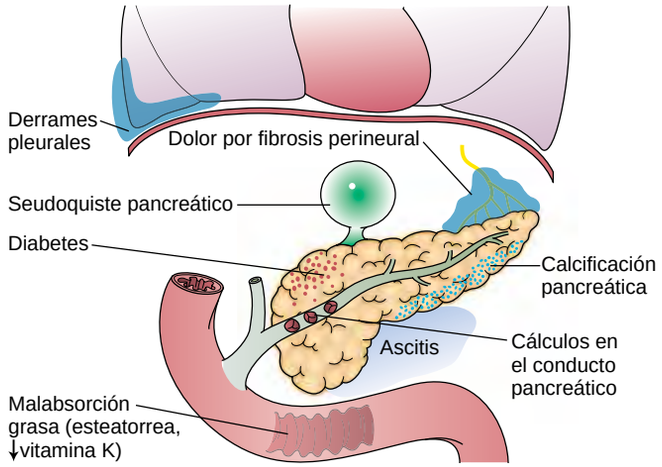



**FIGURA 21-7. Complicaciones de la pancreatitis crónica.**

**EPIDEMIOLOGÍA:** el cáncer pancreático se presenta en todo el mundo. La mayor incidencia (el doble que en EE.UU.) se observa entre los hombres maorís, aborígenes polinesios de Nueva Zelanda y mujeres nativas de Hawái. Alrededor de 45 000 nuevos casos se presentan cada año en EE.UU., y es un 50% más habitual entre los indígenas norteamericanos y afroamericanos que en los caucásicos. El cáncer pancreático es una enfermedad de la etapa tardía de la vida, con una incidencia máxima en personas mayores de 60 años de edad, aunque puede presentarse en edades tan tempranas como la tercera década de la vida. Muestra una clara preponderancia por el sexo masculino (hasta 3:1) en grupos de edad más jóvenes pero tiene prácticamente la misma distribución por sexo en edades más tardías.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la patogenia del cáncer pancreático se desconoce. Los estudios epidemiológicos parecen implicar factores relacionados con el huésped y el medio ambiente.

***TABAQUISMO:*** un 25% de los cánceres pancreáticos se atribuyen al tabaquismo; el consumo de cigarrillos aumenta de dos a tres veces el riesgo de cáncer pancreático, y se establece una correlación con el número de cigarrillos consumidos por día. Los fumadores pueden presentar lesiones proliferativas de los conductos pancreáticos en la autopsia. Sin embargo, sólo una pequeña parte de los fumadores desarrolla cáncer pancreático, por lo que se piensa que hay otros factores genéticos y ambientales que están sin duda relacionados con la enfermedad.

***ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y FACTORES DE LA DIETA:*** las dietas ricas en carnes, grasas y nitratos pueden aumentar el riesgo de cáncer pancreático. Sin embargo, hay factores de confusión como el método de preparación de los alimentos (es decir, si son fritos, al vapor o a la brasa, etc.) que pueden también influir en esta correlación. El aumento en el índice de masa corporal (IMC) incrementa el riesgo de cáncer pancreático. Las dietas ricas en frutas, vegetales, fibra y vitamina C parecen tener un efecto protector contra el cáncer pancreático. No hay una correlación clara con el consumo de café o alcohol.

***DIABETES MELLITUS:*** los diabéticos tienen mayor riesgo de presentar carcinoma del páncreas. Hasta el 80% de los pacientes con cáncer pancreático presentan signos de diabetes mellitus en el momento del diagnóstico del cáncer. En algunos pacientes, la diabetes puede ser ocasionada por el cáncer pancreático, en vez de lo contrario. Sin embargo, los pacientes con diabetes mellitus desde hace cinco o más años tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer pancreático.

***PANCREATITIS CRÓNICA:*** la pancreatitis crónica es un factor de riesgo para el cáncer pancreático aunque los tipos convencionales (tales como pancreatitis alcohólica) se relacionan sólo en muy pocos casos. La pancreatitis hereditaria y la pancreatitis tropical calcificante están relacionadas más claramente con el cáncer. Dado que la pancreatitis crónica puede ser leve y sin manifestaciones clínicas, su papel en el desarrollo del carcinoma pancreático puede estar subestimado. Por otro lado, los cánceres pancreáticos pueden ocasionar pancreatitis crónica obstructiva debido a la invasión de los conductos pancreáticos y de la porción distal de la glándula. Así, la relación entre pancreatitis y cáncer es en ocasiones difícil de establecer.

***OTROS FACTORES:*** hay otros factores ambientales que derivan del mayor riesgo asociado a ciertas ocupaciones espe-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 893 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



**TABLA 21-1**
**SÍNDROMES DE CÁNCER FAMILIAR Y RIESGO RELATIVO DE CÁNCER PANCREÁTICO**

| Síndrome | Cromosoma | Mutación genética | Riesgo relativo de cáncer pancreático |
|---|---|---|---|
| Síndrome de Peutz-Jeghers | 19p13 | *STK11/LKB1* | 132 veces |
| Pancreatitis hereditaria | 7q35 | *PRSS1* | 50 a 80 veces |
| Síndrome mola y melanoma múltiple familiar atípico | 9p21 | *P16 (CDKN2A)* | 9 a 38 veces |
| Síndrome de cáncer mamario-ovárico hereditario | 13q12-13 | *BRCA2* | 3,5 a 10 veces |
| Síndrome de cáncer no polipósico hereditario | 3p21, 2p22 | *hMLH1, hMSH2* | Desconocido |

cíficas. Los trabajadores expuestos al gas o a metales de la industria del lavado en seco y tintorería tienen una mayor incidencia de cáncer pancreático.

***CÁNCER PANCREÁTICO FAMILIAR:*** los factores hereditarios juegan su papel en el mayor riesgo de cáncer pancreático y algunas enfermedades hereditarias (tabla 21-1; v. cap. 5). Sin embargo, los casos debidos a mutaciones conocidas en alguna línea germinal son sólo una pequeña parte de todos los cánceres pancreáticos, y aun en familias con varios miembros afectados por lo general no hay un síndrome hereditario conocido. El aumento en el riesgo puede estar relacionado con los tipos sanguíneos ABO específicos, pero la base genética de los cánceres pancreáticos familiares aún se desconoce.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los adenocarcinomas infiltrantes de los conductos muestran diversas alteraciones genéticas, algunas de las cuales se presentan en la mayoría de los casos y otras son poco frecuentes. La presencia de un modelo de progresión genética tumoral se sustenta en los signos morfológicos de lesiones proliferativas preneoplásicas de los conductos, denominadas **neoplasia pancreática intraepitelial (NPIn)**, que corresponde a la nomenclatura más reciente para displasias de conductos. La NPIn se caracteriza por la presencia de epitelio mucinoso que reemplaza el recubrimiento normal de los conductos. La NPIn se divide en tres grados de acuerdo con el incremento de las anomalías en la arquitectura y la genética celulares. En los episodios más tempranos, la NPIn1, incluye acortamiento del telómero y activación de mutaciones para oncogén *KRAS*, el cual está mutado en hasta el 95% de los adenocarcinomas ductales. En una fase más tardía de la secuencia de evolución neoplásica, hay inactivación mutacional o deleción de los genes inhibidores tumorales, incluyendo *TP53* (50-75%), *p16/CDKN2A* (95%) y *SMAD4/DPC-4* (ausentes en los cánceres pancreáticos, locus 4; 55%). Es interesante que en el 90% de los cánceres pancreáticos haya deleciones en el cromosoma 18. Aunque *SMAD4* se encuentra en el cromosoma 18, sólo la mitad de todos los cánceres pancreáticos muestran pérdida o inactivación de este gen, lo que sugiere que hay otros inhibidores tumorales cercanos que quizás contribuyen al desarrollo tumoral en el restante 40%. Se ha descrito la actividad desmesurada o la expresión inadecuada de diversos factores de crecimiento o sus receptores, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico y su receptor, el factor de crecimiento tumoral β (TGF-β), el factor de crecimiento de fibroblastos y su receptor, así como HER2/neu. El BRCA1 está inactivado en hasta el 7% de los carcinomas pancreáticos, y una proporción similar tienen ausencia de genes reparadores de alteraciones del acoplamiento del ADN. Muchos otros genes involucrados en el adenocarcinoma ductal están siendo identificados, pero la mayoría están involucrados en sólo una pequeña parte de los casos. El momento en que estas anomalías de los genes más frecuentemente involucrados participan en la evolución del NPIn hacia carcinoma invasivo se muestra en la figura 21-8.

**PATOLOGÍA:** el adenocarcinoma ductal puede originarse en cualquier parte del páncreas, pero es más habitual en la cabeza (60-70%), después en el cuerpo (10%) y por último en la cola (10-15%). En algunos casos, el páncreas se encuentra afectado de manera difusa. Los tumores de la cabeza del páncreas pueden causar obstrucción biliar por compresión del conducto biliar común en su porción intrapancreática o de la ampolla de Vater. Normalmente, tanto el conducto biliar como el conducto pancreático se encuentran dilatados («signo del conducto doble»). Los carcinomas de la cabeza tienden a ser de menor tamaño en el momento del diagnóstico que los de otras localizaciones, con menor diseminación a nódulos linfáticos regionales o metástasis a distancia.

El adenocarcinoma ductal se caracteriza por la presencia de una masa mal delimitada, de consistencia dura y color grisáceo (fig. 21-9 A) que puede resultar difícil de distinguir de las regiones circundantes formadas por tejido fibroso secundario a la pancreatitis crónica. Es habitual la invasión del tejido peri-

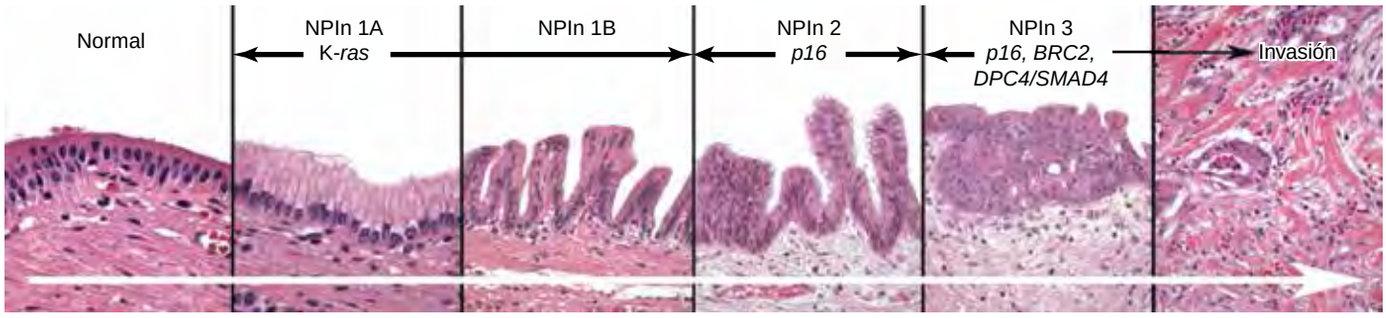



**FIGURA 21-8. Neoplasia pancreática intraepitelial (NPIn).** De izquierda a derecha, presentación histopatológica del epitelio del conducto normal hasta el carcinoma invasivo. Los genes mutados con mayor frecuencia se presentan cuando la mutación está asociada de forma característica al espectro de NPIn.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 894 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



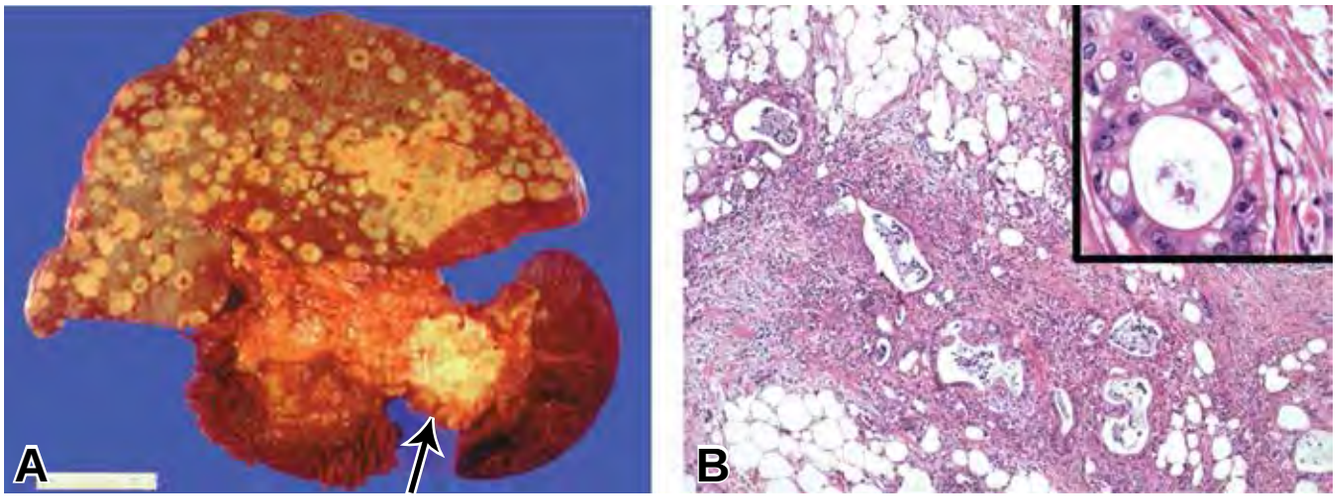



**FIGURA 21-9. Adenocarcinoma infiltrante ductal del páncreas. A.** Muestra de autopsia en la que se observa un tumor de gran tamaño en la cola del páncreas *(flecha)* y metástasis en hígado. **B.** En el corte del tumor se observan glándulas malignas infiltradas dentro del tejido adiposo rodeadas del estroma fibroso. *Recuadro:* imagen de alta resolución de la glándula maligna.

pancreático y otras estructuras locales. Los tumores de la cabeza del páncreas pueden invadir el conducto biliar común y la pared duodenal, y en los casos inoperables a menudo se encuentra el atrapamiento de los vasos mesentéricos superiores. También pueden obstruir el conducto pancreático principal y ocasionar atrofia del cuerpo y la cola del mismo. Los carcinomas de la cola de la glándula pueden extenderse hasta el bazo, el colon transverso o el estómago. Son habituales las metástasis a nódulos linfáticos regionales e hígado. Otros lugares de metástasis frecuentes son el peritoneo, los pulmones, las glándulas suprarrenales y los huesos; la presencia de metástasis a distancia y la diseminación local hace que la mayoría de los casos no sean extirpables.

Más del 75% de los adenocarcinomas ductales infiltrantes son entre bien y moderadamente diferenciados (fig. 21-9 B), y se caracterizan por la presencia de glándulas tubulares individuales adecuadamente formadas que contienen células epiteliales productoras de moco. Puede haber una importante presencia de atipia nuclear, pero las glándulas malignas pueden ser tan blandas que resulte difícil distinguirlas de los conductos no neoplásicos. La presencia de una patente desmoplasia alrededor de las glándulas neoplásicas es la regla general. Los tumores son altamente infiltrantes y están poco circunscritos. La extensión microscópica más allá de los límites del tumor es muy habitual. La invasión perineural es otra característica de estos tumores y explica la presencia temprana y persistente de dolor asociada con ellos. En cerca del 25% de los adenocarcinomas del conducto que están pobremente diferenciados, se observan células en capas o individuales. Otras variantes incluyen el carcinoma coloide, el carcinoma medular, el carcinoma adenoescamoso y diferentes carcinomas no diferenciados, entre ellos el carcinoma no diferenciado con células gigantes semejantes a osteoclastos.

Algunos adenocarcinomas ductales y sus variantes se originan junto con neoplasias preinvasivas como tumores quísticos mucinosos y neoplasias mucinosas papilares intraductales (v. más adelante).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con cáncer de páncreas presentan anorexia, pérdida de peso sin causa evidente y dolor epigástrico intenso que en ocasiones se irradia hacia la espalda. La presencia de ictericia indolora se observa en cerca de la mitad de todos los pacientes con cáncer de la cabeza del páncreas, pero es raro si se trata de tumores del cuerpo o la cola. La depresión también puede ser un síntoma de presentación. Es frecuente el aumento en la concentración del antígeno canceroso 19-9, un antígeno de grupo sanguíneo de Lewis, pero este signo es inespecífico. El diagnóstico temprano del cáncer de páncreas es raro debido a que el tumor no da síntomas sino hasta cuando ya se encuentra en una fase avanzada. La mayoría de los casos tienen metástasis en el momento del diagnóstico y es raro el uso de cirugía curativa. La regla general es el deterioro progresivo con dolor incontrolable, caquexia y muerte. La mitad de los pacientes mueren al año de ser diagnosticado y la supervivencia total a 5 años es inferior al 5%.

El **signo de Courvoisier** consiste en dilatación aguda e indolora de la vesícula biliar acompañada de ictericia, debida a obstrucción del conducto biliar común por el tumor. En cerca de una tercera parte de los pacientes puede ser el primer signo de cáncer pancreático, pero no es útil para identificar los tumores que son tratables.

La **tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau,** trombosis venosa profunda) se desarrolla en el 10% de los casos con cáncer pancreático, especialmente en aquellos tumores que afectan al cuerpo y la cola del páncreas. No es raro que la tromboflebitis migratoria sea la primera evidencia de un tumor pancreático, aunque también se presenta con otros tipos de cáncer. La presencia de tromboflebitis sin una causa evidente en una persona previamente sana hace necesaria una revisión cuidadosa para descartar algún tumor. Aunque no se conocen del todo los mecanismos subyacentes al estado de hipercoagulabilidad que ocasiona la tromboflebitis migratoria, se proponen los siguientes: *1)* puede estar relacionado con una proteasa de serina sintetizada y liberada por las células tumorales malignas que activan directamente el factor X del plasma, y *2)* las células tumorales liberan vesículas de membrana plasmática, factores hísticos y mucinas, que tienen actividad procoagulante.

En la figura 21-10 se mencionan las complicaciones del carcinoma ductal pancreático.

### El carcinoma de células acinosas es un tumor raro propio de ancianos

Los carcinomas de células acinosas son raros (del 1-2% de los carcinomas pancreáticos) y se caracterizan por la presencia de ácinos pancreáticos normales, incluyendo la producción de enzimas exocrinas por las células tumorales. Aunque estos tumores suelen desarrollarse en la sexta década de vida, también pueden presentarse raramente en la infancia. Algunos pacientes muestran un síndrome paraneoplásico característico que in-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 895 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



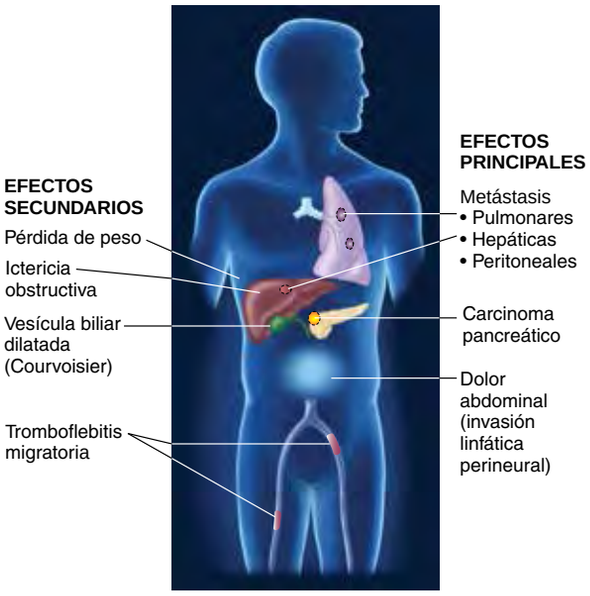



**FIGURA 21-10. Complicaciones del adenocarcinoma ductal pancreático.**

cluye la presencia de necrosis grasa subcutánea, poliartralgia y eosinofilia periférica debida a la hipersecreción de cantidades masivas de lipasa en suero. El pronóstico del carcinoma de células acinosas es malo, pero evoluciona hacia la muerte con menor rapidez que el adenocarcinoma ductal. Los carcinomas de células acinosas suelen ser grandes, bien delimitados y carecen del estroma desmoplásico de los cánceres ductales. En la observación microscópica se aprecia que están compuestos por células uniformes distribuidas en pequeños ácinos y nidos (fig. 21-11). En el estudio inmunohistoquímico se puede comprobar la producción de enzimas exocrinas. La patogenia molecular del carcinoma de células acinosas es muy diferente del adenocarcinoma ductal. Algunos casos presentan anomalías en la vía de la β-catenina/poliposis adenomatosa familiar, pero los genes característicamente anómalos de los adenocarcinomas ductales no están alterados.

## El pancreatoblastoma es un tumor infantil

Estos tumores suelen observarse en la primera década de vida y pueden presentarse como parte del síndrome de Beck-

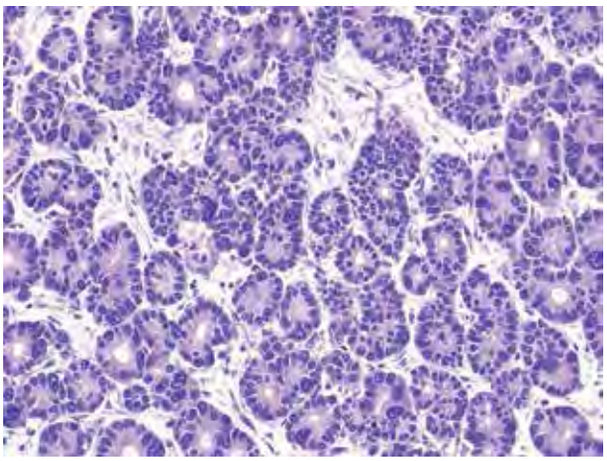


**FIGURA 21-11. Carcinoma de células acinosas.** Este tumor maligno se caracteriza por formaciones acinosas que se asemejan al parénquima pancreático normal.

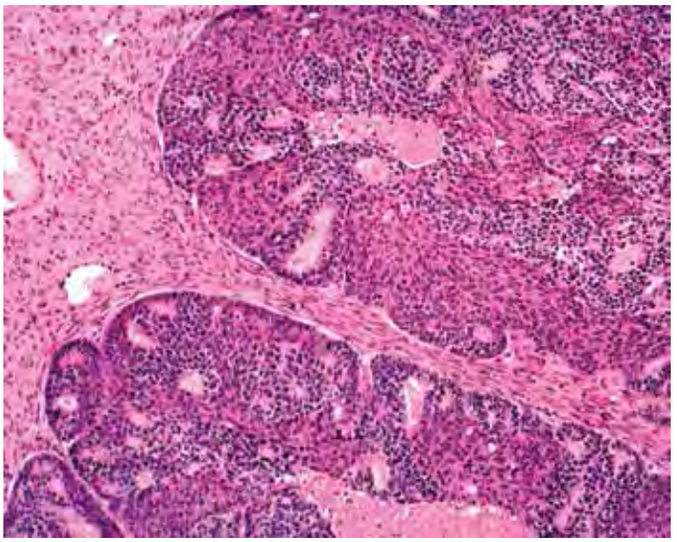


**FIGURA 21-12. Pancreatoblastoma.** Existen áreas con células fusiformes con escasas estructuras acinares.

with-Wiedemann. Cursan con aumento en la concentración de α-fetoproteína en suero. En el análisis histopatológico, los tumores presentan células poligonales en islotes sólidos y estructuras acinosas con nidos epidermoides entre ellos (fig. 21-12). La diferenciación acinosa con producción de enzimas exocrinas es una característica constante y en algunos casos también hay diferenciación ductal o endocrina. En un tercio de los casos hay presencia de metástasis a nódulos linfáticos o hepáticas, lo que suele estar relacionado con un mal pronóstico. La cirugía y la quimioterapia pueden ser curativas en pacientes que no tengan metástasis.

## Las neoplasias quísticas serosas del páncreas son casi siempre benignas

Las neoplasias quísticas serosas están formadas por estructuras quísticas recubiertas de manera uniforme por epitelio cuboideo rico en glucógeno con evidente aclaramiento citoplasmático (fig. 21-13). Suele observarse en adultos, en el cuerpo o la cola

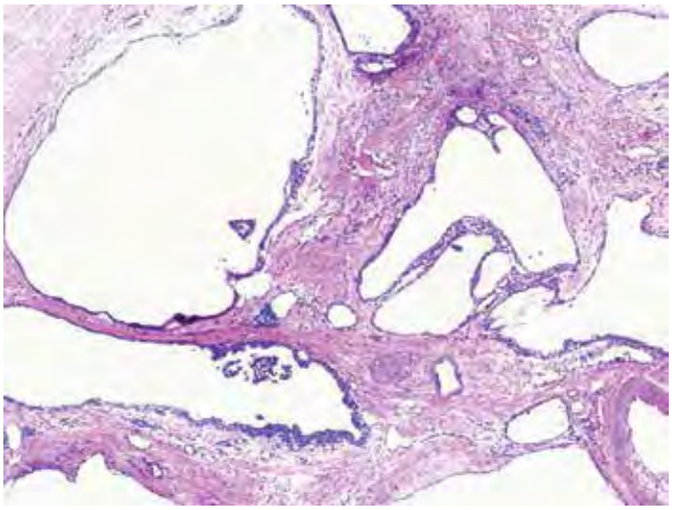


**FIGURA 21-13. Cistoadenoma seroso.** Los quistes se encuentran rodeados de estroma fibroso, denso. La capa epitelial está formada por una sola capa de células claras ricas en glucógeno.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 896 11/10/16 14:36

booksmedicos.org

**FIGURA 21-14. Neoplasia mucinosa papilar intraductal.** Abundante proliferación papilar del epitelio de células altas secretoras de mucina que ocupan los conductos pancreáticos.

del páncreas. Hay una relación predominante 3:1 en mujeres, y los pacientes con síndrome de von Hippel-Lindau (VHL) tienen mayor riesgo de presentarlos. No es sorprendente, así pues, que los tumores estén frecuentemente relacionados con inactivación del gen *VHL*. Los cistoadenomas serosos varían de 1-25 cm. La mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos relacionados con el efecto de masa, pero en muchos casos la enfermedad es asintomática. Con frecuencia hay una lesión central estrellada en ocasiones acompañada de microcalcificaciones que dan un patrón característico en los estudios de imagen conocido como «destello solar». Estos tumores a veces se pueden extirpar debido a la posibilidad de malignización o a consecuencia de los síntomas.

## Los tumores papilares intraductales productores de mucina pueden estar asociados con carcinoma invasivo

Los tumores papilares intraductales productores de mucina (TPIPM) están formados por conductos pancreáticos dilatados (>5 cm) recubiertos por epitelio mucinoso neoplásico y moco en su interior. Numerosas proliferaciones papilares se extienden hacia la luz del conducto (fig. 21-14). Los TPIPM se originan con mayor frecuencia en la cabeza del páncreas y por lo general son diagnosticados en la edad adulta tardía, después de haber sido encontrados de forma incidental o en pacientes con síntomas de pancreatitis crónica. La afectación del conducto puede ser unifocal, multifocal o difusa. Algunos TPIPM afectan a los conductos pancreáticos principales, mientras que otros se encuentran en los conductos periféricos (ramificaciones) e incluso asemejan lesiones quísticas en los estudios de imagen. Los TPIPM muestran diferentes grados de displasia epitelial, similar a los NPIn, y son estatificados de una manera similar. En las TPIPM existen diferentes tipos morfológicos de epitelio, incluyendo el gástrico, intestinal, pancreaticobiliar y oncocítico; cada uno está asociado con diferentes fenotipos inmunohistoquímicos y un espectro de cambios de mutación. Se ha encontrado adenocarcinoma invasivo hasta en un tercio de los casos. Debido a que pueden ser el preámbulo de carcinomas invasivos, los tumores de gran tamaño o aquellos con características radiográficas atípicas suelen ser extirpados. La patogenia molecular de muchos de estos tumores involucra a muchos de los mismos genes que están alterados en el TPIPM y al adenocarcinoma ductal pancreático. Sin embargo, algunos se desarrollan por vías moleculares alternativas que quizás expliquen la diversidad de fenotipos de estos tumores en comparación con los NPIn. Adicionalmente, las mutaciones en *GNAS*, *RNF43* y *APC* se presentan en el 60%, 75% y 25% de los TPIPM, respectivamente; estos genes no están mutados en la mayoría de los adenocarcinomas ductales convencionales.

## Las neoplasias quísticas mucinosas se presentan con mayor frecuencia en la cola del páncreas en mujeres de mediana edad

La neoplasia quística mucinosa es un tipo de tumor quístico unilocular o multilocular recubierto por epitelio secretor de mucina con una capa subyacente de estroma celular (estroma de tipo ovárico) (fig. 21-15). Se presentan casi exclusivamente en mujeres de mediana edad. Los tumores pueden alcanzar los 10 cm y no tienen comunicación con el sistema de conductos pancreáticos. Estas neoplasias tienen predilección por el cuerpo y la cola del páncreas. Al igual que los TPIPM, estos tumores presentan diferentes grados de displasia epitelial y en algunas ocasiones se asocian con carcinomas invasivos. El pronóstico de la neoplasia quística mucinosa (no invasiva) es excelente si es completamente extirpado. Los cambios moleculares en la misma son similares a los del NPIn y el adenocarcinoma ductal pancreático invasivo, como los TPIPM, las neoplasias quísticas mucinosas presentan mutaciones en *RNF43* en la mitad de los casos.

## Las neoplasias seudopapilares sólidas son tumores de muy bajo grado en las mujeres jóvenes

Las neoplasias seudopapilares sólidas son tumores sólidos bien delimitados que con frecuencia presentan zonas degenerativas quísticas de gran tamaño ocupadas con sangre y restos de tejido necrótico. Los tumores están compuestos por células monomórficas que forman una capa sólida pero débil y estructuras seudopapilares (fig. 21-16). Están causados por la degeneración de células distantes de los vasos pequeños y numerosos que atraviesan la neoplasia. El linaje celular de las neoplasias no

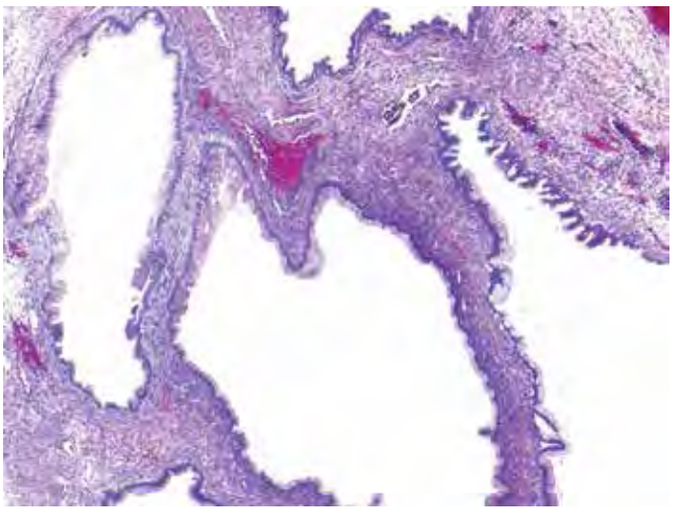


**FIGURA 21-15. Neoplasia mucinosa quística.** El epitelio rico en mucina de esta lesión quística recubre el estroma hipercelular y de tipo ovárico.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 897 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



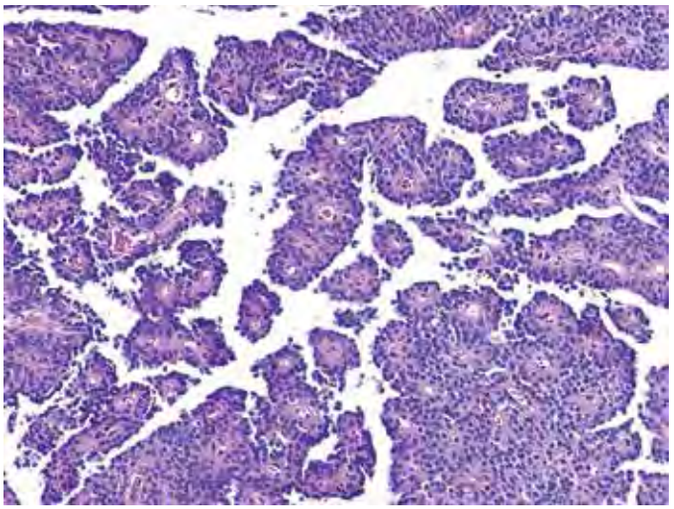


**FIGURA 21-16. Neoplasia seudopapilar sólida.** El tumor está formado por estructuras centrales vasculares seudopapilares.

está claro y la mayoría de los casos no expresan ninguno de los marcadores inmuohistoquímicos de diferenciación ductal, acinar o neuroendocrina. La mayoría de las neoplasias seudopapilares sólidas son de evolución muy lenta y curables mediante resección quirúrgica completa. Las metástasis, generalmente en el hígado, se presentan en cerca del 10% de los casos e incluso pueden permanecer en estos pacientes durante muchos años, destacando la naturaleza del lento crecimiento de esta neoplasia. El tratamiento de estos tumores es mediante extirpación. Desde el punto de vista clínico pueden imitar otros tumores malignos del páncreas. La mayoría de las neoplasias seudopapilares sólidas tienen mutaciones del gen de la β-*catenina*, que causa una localización nuclear anómala de la proteína (una característica útil cuando se detecta mediante inmunohistoquímica).

## EL PÁNCREAS ENDOCRINO

### Los islotes de Langerhans forman el páncreas endocrino

Estos islotes son estructuras irregulares distribuidas en el páncreas que consisten en conjuntos ricamente vascularizados de células endocrinas dispuestas en acúmulos esféricos (islotes compactos) o trabéculas irregulares (islotes difusos). Contienen cuatro tipos principales de células, cada una de las cuales produce sólo una hormona peptídica específica (tabla 21-2).

**TABLA 21-2**
**PRODUCTOS SECRETADOS POR LAS CÉLULAS DE LOS ISLOTES Y SUS EFECTOS FISIOLÓGICOS**

| Célula | Producto secretado | Efectos fisiológicos |
|---|---|---|
| α | Glucagón | Catabólico; estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis, aumento de la glucemia |
| β | Insulina | Anabólico; estimula la glucogénesis, lipogénesis y síntesis de proteínas; disminuye la glucemia |
| δ | Somatostatina | Inhibe la secreción de las células α, β, D1 y acinosas |
| $D_1$ | Polipéptido intestinal vasoactivo (PIV) | Similar al glucagón, también regula el tono y la motilidad del tracto gastrointestinal y activa el 3',5' monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) del epitelio intestinal |
| PP | Polipéptido pancreático humano (PPh) | Estimula la secreción de enzimas gástricas, inhibe la motilidad intestinal y la secreción biliar |

- Las **células** α sintetizan glucagón y se encuentran en la periferia de los lóbulos de los islotes. Constituyen el 15-20% del total de la población celular de los islotes (fig. 21-17 A). El glucagón induce glucogenólisis y gluconeogénesis en el hígado, lo que aumenta la concentración de glucosa en sangre. Esta secreción es estimulada por la hipoglucemia y por la ingestión de una dieta baja en carbohidratos y rica en proteínas. Debido a estos efectos, el glucagón, junto con la insulina, sirven para mantener la homeostasis de la glucosa.
- Las **células** β constituyen del 60-70% de las células de los islotes y producen insulina (fig. 21-17 B). Se encuentran en la porción central de los islotes. A través de microscopía electrónica, se observa que las células β contienen cristales poligonales y romboides característicos dentro de vesículas secretoras. La secreción de insulina se activa cuando la glucosa se une a los receptores de superficie de las células β.
- Las **células** δ secretan somatostatina. Se encuentran en menor número (5-10%) y al igual que las células α, tienden a distribuirse en la periferia de los islotes (fig. 21-17 C). La somatostatina pancreática inhibe la liberación hipofisaria de la hormona del crecimiento, la secreción por parte de las células α, β y acinosas pancreáticas y ciertas células secretoras de hormonas del aparato digestivo. Estas interacciones hor-

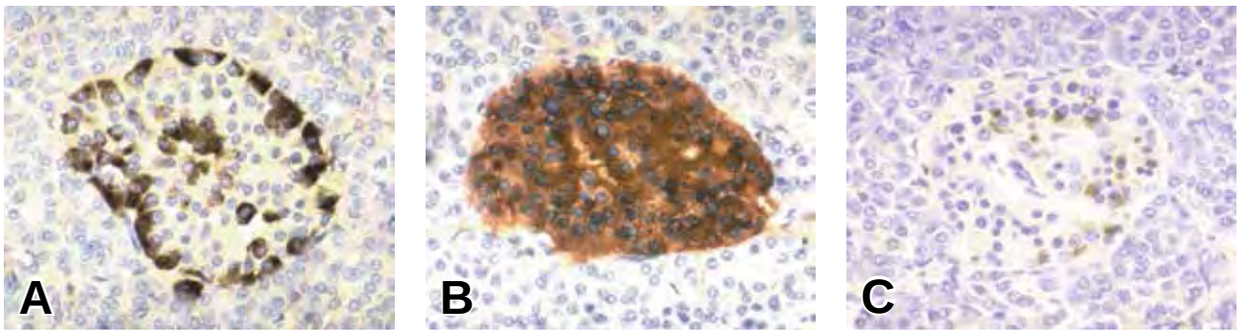



**FIGURA 21-17. Localización de las hormonas de los islotes pancreáticos por anticuerpos específicos.** La técnica de inmunoperoxidasa permite observar **A)** glucagón en las células α de los islotes periféricos; **B)** insulina en las células β distribuidas a través de los islotes, y **C)** somatostatina distribuida de manera dispersa en las células δ.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 898 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



monales sugieren que la somatostatina tiene un papel regulador de la homeostasis de la glucosa.

- Las **células pancreáticas secretoras** de polipéptidos se encuentran principalmente en los islotes de la porción de la cabeza del páncreas y se derivan de la región ventral embrionaria del mismo órgano. Sintetizan un polipéptido que al parecer tiene diferentes funciones, incluyendo la estimulación de la secreción de enzimas por la mucosa gástrica y la inhibición de la contracción del músculo liso en el intestino y la vesícula biliar, la producción de ácido gástrico y la secreción por parte del sistema exocrino pancreático y biliar.

## Los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados representan un 5% de las neoplasias pancreáticas

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEPan) tienen características morfológicas especiales: se asemejan a las células normales de los islotes y otros tumores neuroendocrinos bien diferenciados, como los tumores carcinoides. Antes se conocían como «tumores de células de los islotes» y pueden secretar hormonas que causan síndromes paraneoplásicos muy aparentes o no producir alteraciones funcionales evidentes. Entre los TNEPan funcionales se encuentran el insulinoma, el glucagonoma, el somatostatinoma, el gastrinoma, el tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo, o VIPoma *(vasoactive intestinal polypeptide)*, y otros tumores más raros.

Los TNEPan muestran diferentes grados de malignidad clínica; cuando son pequeños, pueden ser curados con facilidad mediante extirpación quirúrgica, pero tratándose de tumores más grandes pueden desarrollarse metástasis incurables. El pronóstico del comportamiento de estos tumores es difícil aunque algunas características como el gran tamaño, una actividad proliferativa elevada o la invasión extensiva aumentan la posibilidad de recidiva. Aun en presencia de metástasis a distancia, esos tumores suelen crecer con relativa lentitud, por lo que puede haber supervivencia durante años o incluso décadas. Cuando se trata de TNEPan funcionales que no pueden ser extirpados por completo mediante cirugía, los síndromes hormonales que causan pueden ser debilitantes. Es frecuente encontrar de manera incidental pequeños TNEPan (<0,5 cm) que se denominan entonces *microadenomas endocrinos pancreáticos.*

La mayoría de los TNEPan no son funcionales, pero entre los funcionales los más habituales son los insulinomas. Los TNEPan pueden observarse a cualquier edad aunque son más frecuentes en los 40-60 años, afectando en igual proporción a hombres y mujeres. Los síndromes clínicos característicos más habituales de estos tipos de tumores funcionales se mencionan en la figura 21-18 y se discuten más adelante. Los TNEPan no funcionales se detectan accidentalmente mediante estudios de imagen y llaman la atención por los efectos locales o la presencia de metástasis (p. ej., en el hígado).

**PATOGENIA MOLECULAR:** los TNEPan son parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que también incluyen adenomas hipofisarios y paratiroideos y, con menor frecuencia, tumores endocrinos de otros órganos. Los pacientes afectados suelen tener múltiples microadenomas endocrinos pancreáticos y TNEPan, de los cuales al menos uno es funcional. Los pacientes con VHL también suelen desarrollar TNEPan no funcionales que pueden identificarse desde el punto de vista histológico por tener citoplasma claro.

Los genes involucrados en el MEN1 y el VHL (genes *MEN1* y el supresor tumoral *VHL,* respectivamente) muestran una inactivación en ambos alelos en los pacientes con TNEPan hereditario. Los TNEPan también pueden tener mutaciones en el gen *MEN1* en el 45% de los casos. Otros genes involucrados son los miembros de la vía de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) (es decir, *TSC1, PTEN, PIK3CA*) en el 14% y un par de genes involucrados en la preservación de los telómeros, *DAXX (death domain-associated protein)* y *ATRX* (síndrome de retraso mental ligado al X/α-talasemia), que exclusivamente se han perdido mutuamente en el 43% de los casos. Los TNEPan no suelen presentar mutaciones en los genes comúnmente mutados en los adenocarcinomas ductales (v. anteriormente).

## Los TNEPan funcionales producen síndromes paraneoplásicos con manifestaciones importantes

- Los **insulinomas,** los TNEPan funcionales más habituales, secretan suficiente insulina como para producir hipoglucemia. La secreción de insulina por las células tumorales no está regulada por las concentraciones de glucosa en sangre, por lo que estos tumores continúan secretando la hormona. Aunque estos tumores suelen ser pequeños (el 75% son <2 cm), los síntomas pueden ser muy graves e incluir tanto efectos en el sistema nervioso central debido a hipoglucemia, como efectos secundarios resultantes de la respuesta catecolaminérgica. Los pacientes refieren sudación, alteraciones de la vista, confusión, nerviosismo y hambre, que pueden evolucionar hasta confusión, letargo e inclusive crisis convulsivas o coma. La presencia de alteraciones de la conducta puede llevar al diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico. Los insulinomas suelen ser un poco más frecuentes en la cola del páncreas (fig. 21-19). Aunque el 30% de los TNEPan funcionales en pacientes con MEN1 son insulinomas, sólo el 5% de los mismos se origina en el marco de un MEN1. En comparación con otros TNEPan, los insulinomas tienen una evolución clínica benigna debido a que suelen ser muy pequeños cuando son detectados. La extirpación quirúrgica, incluso la enucleación, por lo general, es suficiente para su curación.
- Los **glucagonomas** están asociados con el síndrome de *1)* diabetes leve; *2)* un eritema migratorio necrosante; *3)* anemia; *4)* diarrea, y *5)* trombosis venosa profunda. Puede haber también alteraciones psiquiátricas. Los glucagonomas constituyen del 8-13% de los TNEPan funcionales y se presentan en los 40-70 años de edad, con un ligero predominio en el sexo femenino. En pacientes con tumores de células α, la concentración de glucagón en plasma puede llegar a ser hasta 30 veces superior al valor normal. Al igual que otros TNEPan funcionales (con excepción de los insulinomas) y los TNEPan no funcionales, los glucagonomas muestran una conducta maligna en el 50-70% de los casos.
- Los **somatostatinomas** son raros y producen un síndrome de diabetes leve, cálculos biliares, esteatorrea, hipoclorhidria, anemia y pérdida de peso, debido al efecto inhibitorio de la somatostatina en otras células de los islotes pancreáticos y en las células neuroendocrinas del aparato digestivo. En consecuencia, la concentración de insulina y glucagón en sangre suele ser baja.
- El **gastrinoma pancreático** es un TNEPan funcional formado por las células llamadas G, que producen gastrina, un potente estímulo hormonal para la secreción de ácido gástrico. La localización de este tumor en el páncreas es curiosa, porque las células productoras de gastrina no se encuentran normalmente en los islotes. El gastrinoma pancreático produce síndrome de Zollinger-Ellison, una enfermedad caracterizada por: *1)* hipersecreción gástrica incurable; *2)* úlcera péptica grave de duodeno y yeyuno, y *3)* aumento de la concentración de gastrina en sangre. Entre los TNEPan funcionales, los gastrinomas son los segundos en frecuencia después de los insulinomas y representan el tumor funcional más habitual en los pacientes con MEN1. Sin embargo, el páncreas es una localización menos frecuente de gastrinomas en comparación con el duodeno, sobre todo en pacientes no asociados con MEN1. Los gastrinomas del páncreas suelen



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 899 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



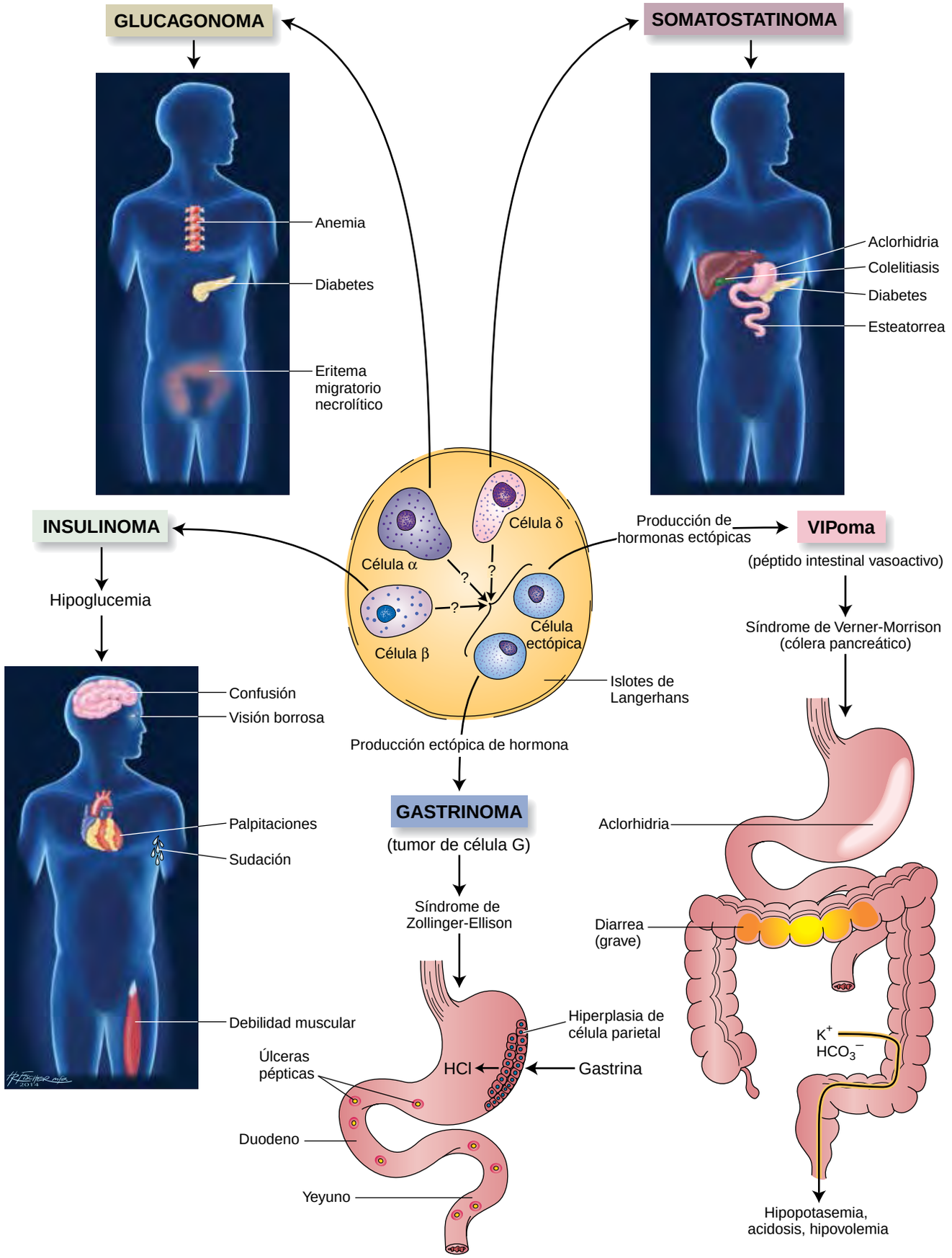



**FIGURA 21-18. Síndromes asociados a los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 900 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



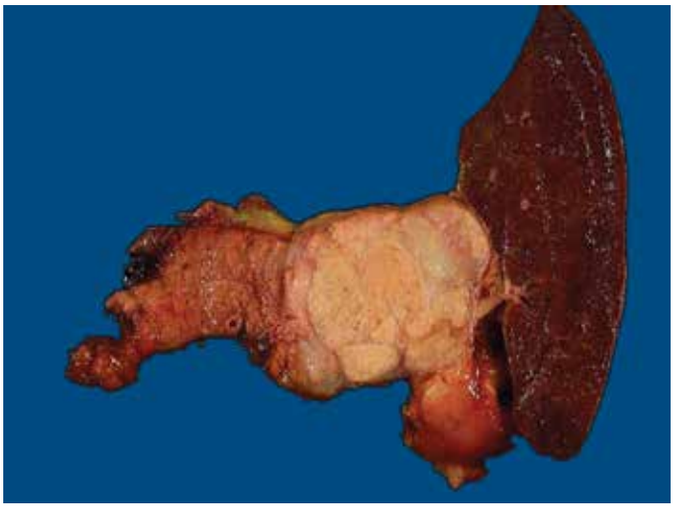


**FIGURA 21-19. Tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado.** Este tumor bien delimitado, con aspecto nodular, se localiza en la cola del páncreas cerca del bazo.

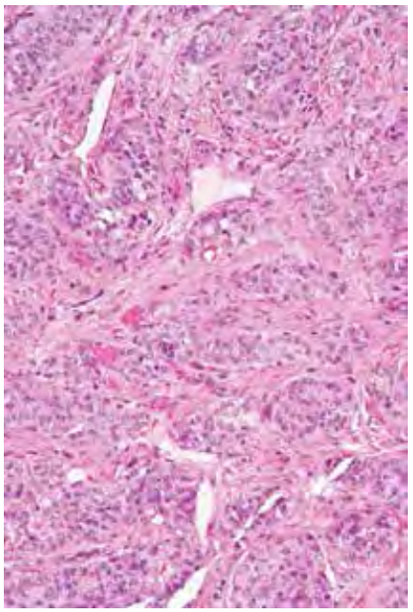


**FIGURA 21-21. Insulinoma.** Nidos de células tumorales rodeados por numerosos vasos capilares.

medir más de 2 cm, mientras que los gastrinomas duodenales miden tan sólo unos milímetros. En ocasiones sólo se identifican metástasis a nódulos linfáticos sin evidencia del gastrinoma primario. Los gastrinomas son más habituales a los 30-50 años de edad, con un ligero predominio en el sexo masculino. Los gastrinomas pancreáticos son agresivos, aunque aquellos que se originan en el duodeno suelen mantenerse localizados, aun cuando hay presencia de metástasis a nódulos linfáticos.

- Los tumores secretores del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*) o **VIPomas** son TNEPan funcionales que producen VIP. Al igual que la gastrina, el VIP no se encuentra en condiciones normales en las células de los islotes no neoplásicos, pero es producido en las células ganglionares y fibras nerviosas del páncreas, el intestino y el cerebro. El VIP induce glucogenólisis e hiperglucemia, además de regular la secreción de iones y agua en el epitelio gastrointestinal. Los VIPomas causan síndrome de Verner-Morrison, caracterizado por diarrea acuosa explosiva y profusa, hipopotasiemia y aclorhidria (también es conocido como síndrome WDHA o cólera pancreático). Los VIPomas son raros (del 3-8% de todos los TNEPan y el 10% de los TNEPan funcionales) y por lo general son grandes y solitarios.
- Los TNEPan rara vez secretan **otras hormonas que no sean normalmente producidas en el páncreas (hormonas ectópicas),** incluyendo la corticotropina (ACTH), la hormona paratiroidea, la calcitonina y la vasopresina. Estas hormonas ectópicas pueden ser producidas tanto aisladamente como en combinación con otras hormonas pancreáticas producidas normalmente en este órgano. El polipéptido pancreático también puede ser secretado por algunos TNEPan denominados «PPomas», pero no hay un síndrome clínico específico atribuible a esta hormona, por lo que técnicamente los PPomas son tumores no funcionales.

**PATOLOGÍA:** más allá del pequeño tamaño de los insulinomas, los TNEPan funcionales y no funcionales son muy similares. Por lo general son lesiones solitarias, circunscritas, de color rosado a cobrizo y formadas por tejido blando (fig. 21-19). Los tumores de mayor tamaño son multinodulares y presentan zonas hemorrágicas. Puede presentarse degeneración quística y en algunos casos son duros y fibróticos. Los TNEPan están formados por células uniformes en un patrón denominado *organoide*, que incluye nidos, listones, glándulas y festones (figs. 21-20 y 21-21). Los núcleos son homogéneos, con un patrón punteado grueso y una tasa de proliferación baja; por definición, debe haber menos de 20 figuras mitóticas en 10 campos microscópicos de alta resolución, y menos del

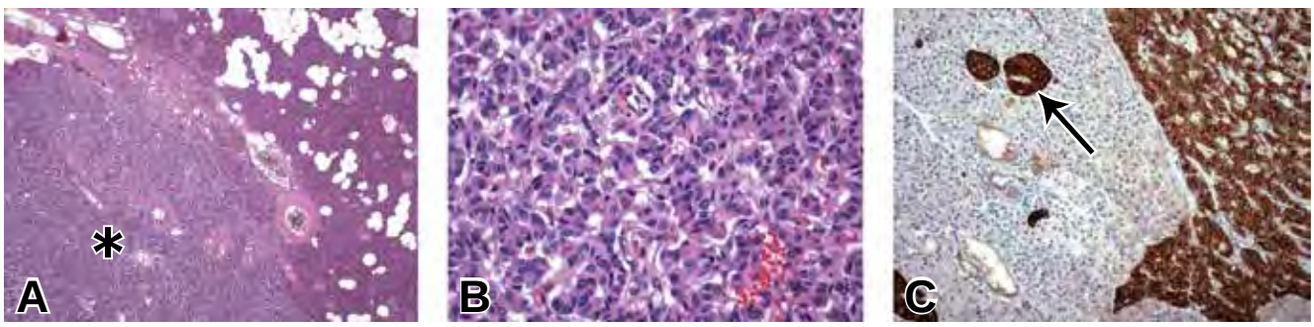



**FIGURA 21-20. Tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado. A.** La delimitación bien definida de este tumor *(asterisco)* se puede ver claramente en la microfotografía de baja resolución. **B.** En una imagen de mayor resolución se observa un patrón de células epitelioides neoplásicas uniforme que puede tener una distribución en cordones. **C.** La tinción inmunohistoquímica con cromogranina permite destacar las zonas del tumor y los islotes *(flecha)* dentro de las zonas adyacentes del páncreas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 901 11/10/16 14:36

booksmedicos.org



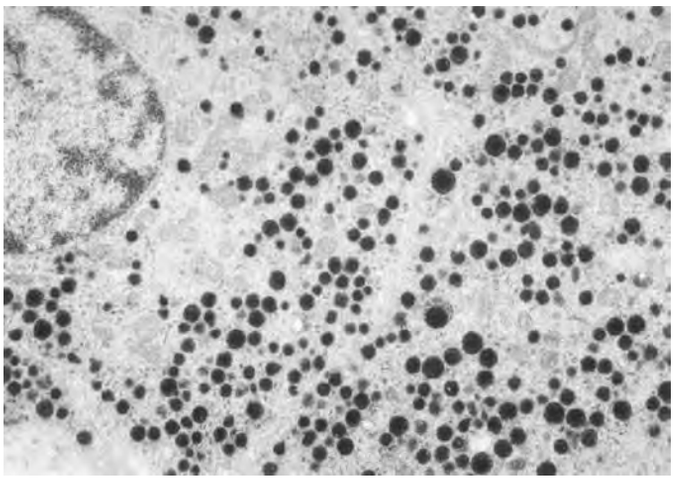


**FIGURA 21-22. Células α en un glucagonoma funcional.** Los gránulos son indistinguibles de los de las células α normales (microfotografía electrónica).

20% de núcleos deben ser positivos al marcador inmunohistoquímico de proliferación Ki-67. Los grupos de grado bajo e intermedio de TNEPan pueden definirse mejor de acuerdo con estas medidas de proliferación y el grado se correlaciona bien con el pronóstico. En algunas ocasiones el estroma contiene amiloide o puede estar esclerótico.

Ciertos patrones histológicos han sido atribuidos a diversos tipos funcionales de TNEPan, pero esta correlación ha caído en desuso, ya que no permite determinar el tipo celular de cada TNEPan. La naturaleza neuroendocrina del tumor se demuestra mediante técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos contra cromogranina A (fig. 21-20) y sinaptofisina. Por lo general, puede demostrarse que los TNEPan funcionales producen la hormona responsable de un síndrome clínico determinado mediante técnicas de inmunohistoquímica, pero no es raro que produzcan varias hormonas diferentes en una población menor de células aun en tumores de este tipo no funcionales. En la microscopía electrónica también es posible identificar los gránulos neurosecretores característicos (fig. 21-22) y en algunos TNEPan funcionales la morfología de los gránulos coincide con la de gránulos específicos de su contraparte de las células en los islotes no neoplásicos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH021.indd 902 11/10/16 14:36

booksmedicos.org

22

# El riñón

J. Charles Jennette

**ANATOMÍA**

**Vasos sanguíneos**
Glomérulos
Túbulos
Aparato yuxtaglomerular
Intersticio

**ENFERMEDADES RENALES CONGÉNITAS Y HEREDITARIAS**

**Anomalías congénitas**
Secuencia de Potter
Agenesia renal
Hipoplasia renal
Riñón ectópico
Riñón en herradura
Displasia renal
Enfermedad renal poliquística autosómica dominante
Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva
Enfermedad glomeruloquística
Nefronoptisis y enfermedad quística medular
Riñón espongiforme medular

**Enfermedad renal quística adquirida**
Quistes renales simples
Enfermedad quística adquirida

**ENFERMEDADES ADQUIRIDAS BENIGNAS DEL RIÑÓN**

**Enfermedades glomerulares**
Síndrome nefrótico
Síndrome nefrítico (glomerulonefritis)
Enfermedad con cambio mínimo
Glomeruloesclerosis segmentaria focal
Nefropatía relacionada con la infección por el VIH-1
Glomerulopatía membranosa
Glomeruloesclerosis diabética
Amiloidosis
Depósito de inmunoglobulinas monoclonales
Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)
Nefropatía de membrana basal glomerular delgada
Glomerulonefritis postinfecciosa aguda
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Enfermedad de depósitos densos
Glomerulonefritis lúpica
Nefropatía por IgA
Glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana basal glomerular
Glomerulonefritis por anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos

**Enfermedades vasculares**
Vasculitis renal
Nefroesclerosis hipertensiva (nefroesclerosis benigna)
Nefropatía hipertensiva maligna
Hipertensión renovascular
Ateroembolia renal
Microangiopatía trombótica
Preeclampsia
Nefropatía drepanocítica
Infartos renales
Necrosis cortical

**Enfermedades de túbulos e intersticio**
Causas de insuficiencia renal aguda
Pielonefritis
Nefropatía por analgésicos
Nefritis tubulointersticial aguda (hipersensibilidad) inducida por fármacos
Nefropatía con cilindros de cadenas ligeras
Nefropatía por uratos
Nefrocalcinosis

**Cálculos renales (nefrolitiasis y urolitiasis)**

**Uropatía obstructiva e hidronefrosis**

**Trasplante renal**

**TUMORES DEL RIÑÓN**

**Tumores benignos del riñón**

**Tumores malignos del riñón**
Tumor de Wilms (nefroblastoma)
Carcinoma de células renales
Carcinoma de células transicionales

## Anatomía

Los riñones son órganos pares con forma de haba localizados a ambos lados de la columna vertebral, en el espacio retroperitoneal. En el adulto pesan de media 150 g y tienen 11 cm de longitud, 6 cm de ancho y 3 cm de grosor. Cada uno consta de corteza externa y médula interna (fig. 22-1). Cuando se diseca un riñón, la médula tiene casi 12 pirámides, con sus bases en la unión corticomedular. Una pirámide medular y su corteza suprayacente constituyen un lóbulo renal. Cada pirámide tiene una zona interna y una externa. La interna, o **papila,** se vacía en una estructura en forma de embudo o cáliz, que conduce la orina al interior de la pelvis renal, la cual se vacía en el uréter.

### VASOS SANGUÍNEOS

El riñón es uno de los órganos más vascularizados del cuerpo y recibe cerca del 20-25 % del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo suele provenir de una sola arteria renal principal, una cuarta parte de estos órganos presenta una o más arterias renales accesorias. Antes de entrar al parénquima renal, la arteria renal se



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 903 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



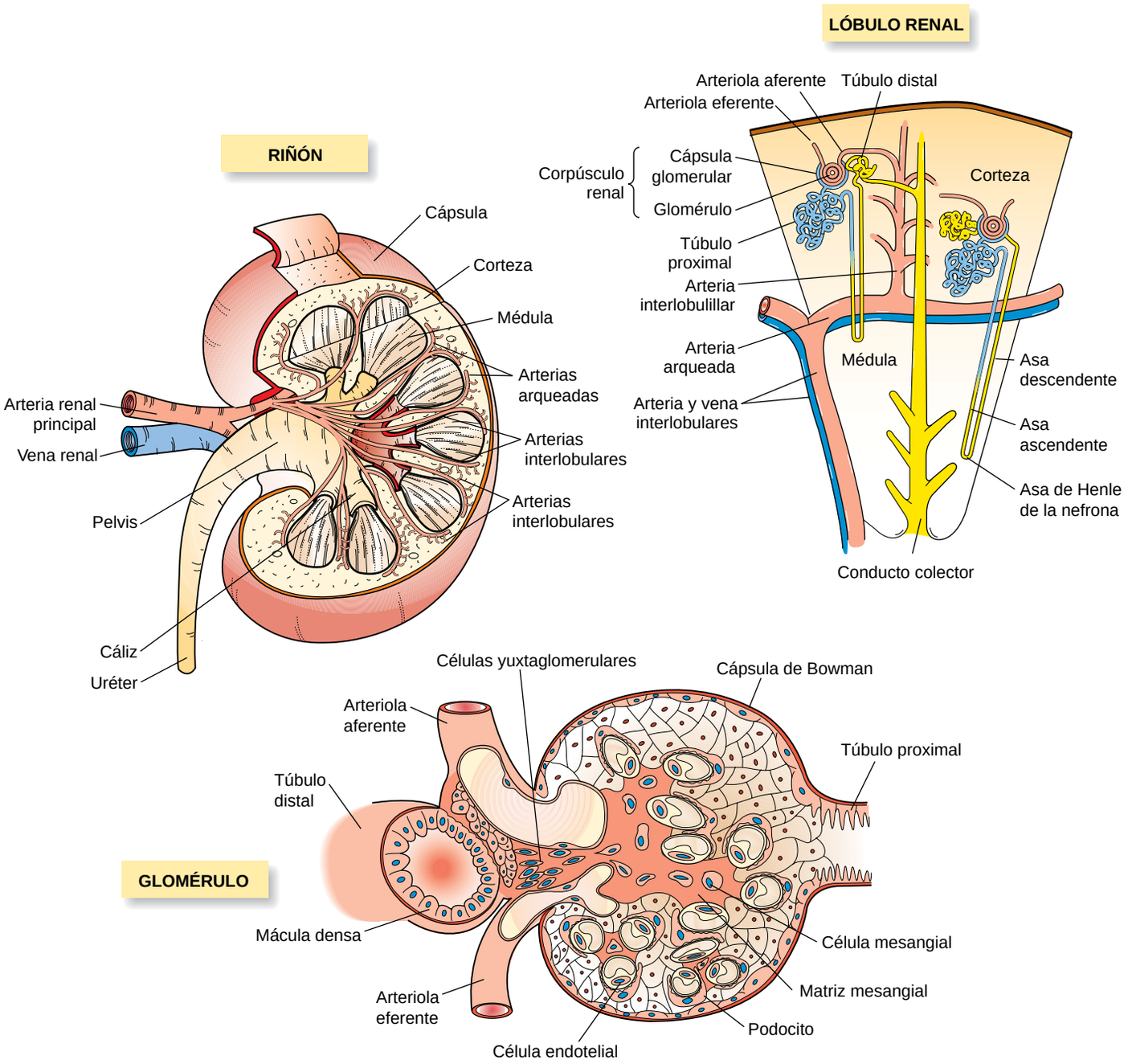



**FIGURA 22-1. Anatomía macroscópica y microscópica del riñón.**

divide en las ramas anterior y posterior, que a su vez originan las arterias interlobulares (fig. 22-1). Estas últimas se ramifican en las arterias arqueadas, que transcurren en forma paralela a la superficie renal, cerca de la unión corticomedular. Las arterias interlobulillares provienen de las arterias arqueadas y se extienden hacia la superficie renal, en cuyo transcurso dan origen a las arteriolas aferentes, cada una de las cuales riega un solo glomérulo. Las arteriolas eferentes drenan los glomérulos y después se ramifican hasta hacerse capilares. Los capilares de la corteza externa dan origen a los que abastecen de sangre al parénquima cortical y los de la corteza profunda, adyacentes a la médula, proveen vasos que se extienden hacia esta y se convierten en los vasos peritubulares medulares, denominados **vasos rectos.**

## El glomérulo es el filtro renal

La **nefrona** es la unidad funcional del riñón e incluye al glomérulo y su túbulo, el cual termina en un sistema colector común (fig. 22-1). El glomérulo es una red de capilares especializados cubierta por células epiteliales llamadas **podocitos** y sostenida por células de músculo liso modificadas que se denominan **células mesangiales** (figs. 22-1, 22-2, 22-3 y 22-4). A su entrada al glomérulo, la arteriola aferente se ramifica en capilares que forman un penacho glomerular circunvalado, cuyas ramas comienzan a coalescer en un determinado punto para originar la arteriola eferente, que abandona el glomérulo. Los capilares glomerulares están revestidos por células endoteliales fenestradas que yacen sobre una membrana basal. La cara externa de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 904 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



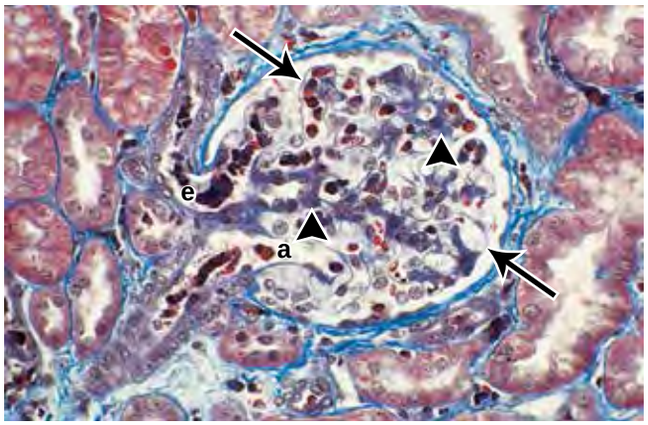



**FIGURA 22-2. Glomérulo normal por microscopía óptica.** La tinción tricrómica de Masson muestra un penacho glomerular con membranas basales delgadas de la pared capilar de color azul *(flechas),* pequeñas cantidades de matriz azul *(puntas de flecha)* que rodean a las células del mesangio, y el hilio a la izquierda. La arteriola aferente (a) entra por abajo y la arteriola eferente (e) desemboca arriba.

esta membrana basal está cubierta por podocitos. El espacio de Bowman yace entre los podocitos y las células epiteliales que revisten la cápsula de Bowman.

## Membrana basal glomerular

La membrana basal glomerular (MBG) (figs. 22-3, 22-4 y 22-5) separa a las células endoteliales de los podocitos en las paredes capilares periféricas y también a los podocitos del mesangio.

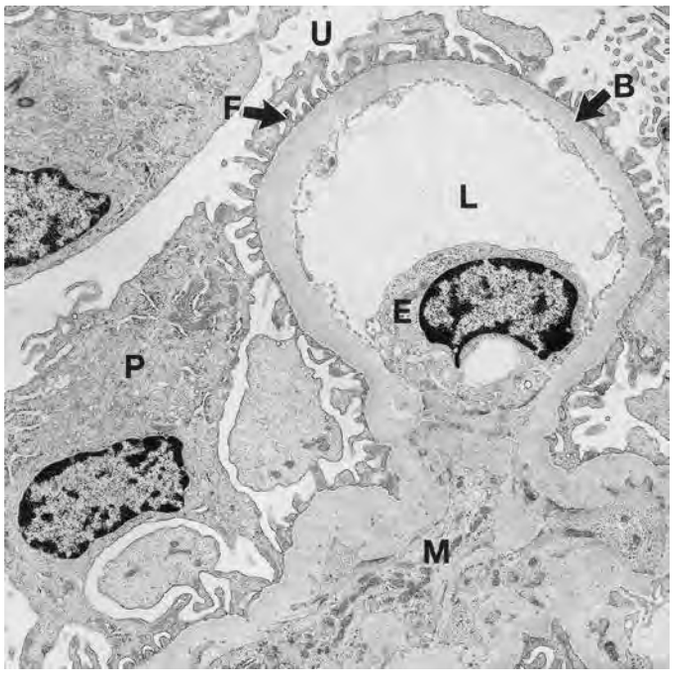



**FIGURA 22-3. Capilar glomerular normal.** En esta micrografía electrónica de un asa capilar aislada y el mesangio adyacente, la cara luminal (L) de la pared capilar está revestida por una capa delgada de citoplasma endotelial fenestrado (se muestra a mayor aumento en la fig. 22-5), que se extiende desde el cuerpo de la célula endotelial (E). El cuerpo de la célula endotelial está en contacto directo con el mesangio, que incluye la célula mesangial (M) y la matriz adyacente. La cara externa de la membrana basal (B) está cubierta por prolongaciones podálicas (F) del podocito (P) que reviste el espacio urinario (U). Compárese esta figura con la 22-4 y 22-5.

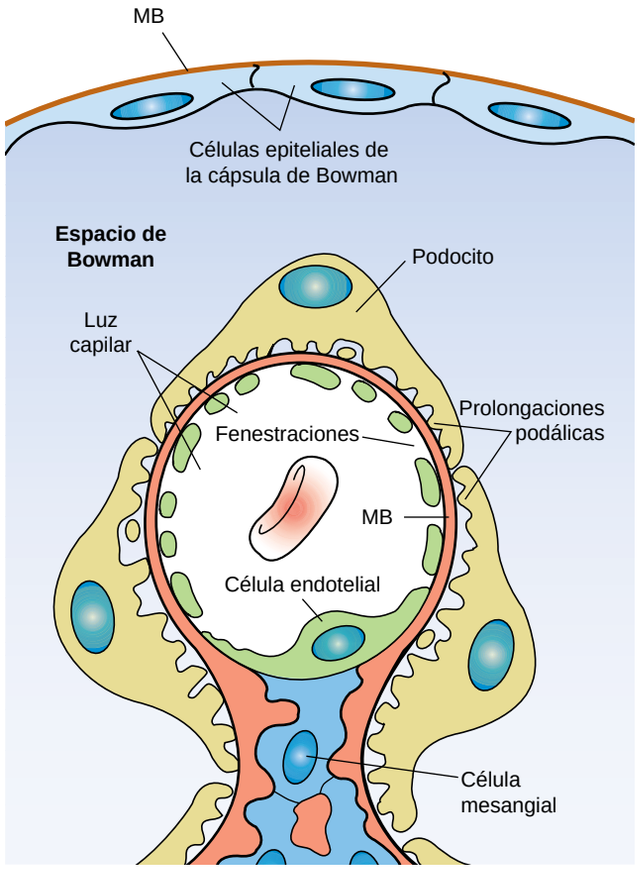



**FIGURA 22-4. Glomérulo normal.** Se ilustra la relación de los diferentes tipos de células glomerulares con la membrana basal y la matriz del mesangio utilizando una sola asa glomerular. La cara externa completa de la membrana basal glomerular (MB) (asa y tallo periféricos) está cubierta por las prolongaciones podálicas de una célula epitelial visceral (podocito). Las porciones externas de la célula endotelial fenestrada están en contacto con la cara interna de la membrana basal, en tanto que la porción central está en contacto con una célula del mesangio y la matriz mesangial adyacente. Compárese esta figura con la 22-3.

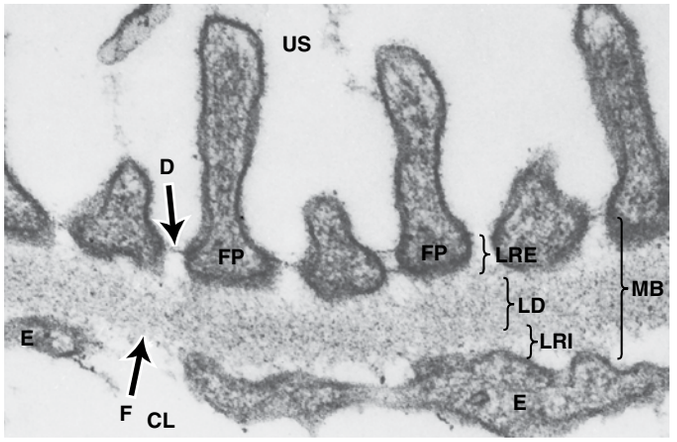



**FIGURA 22-5. El filtro glomerular.** En esta micrografía electrónica se ilustran las estructuras del filtro glomerular. Las moléculas que pasan de la luz capilar (CL) al espacio urinario (US) atraviesan las fenestraciones (F) de la célula endotelial (E), la membrana basal trilaminar (MB), (lámina rara interna [LRI], lámina densa [LD] y lámina rara externa [LRE]), y el diafragma de los poros en hendidura (D) que conecta las prolongaciones podálicas de los podocitos (FP).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 905 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



Puesto que la MBG no rodea por completo cada luz capilar, sino más bien se extiende sobre el mesangio, como MBG paramesangial en potencia, las sustancias que circulan en la sangre pueden entrar al mesangio sin atravesar la MBG.

Aunque desde el punto de vista morfológico es similar a muchas otras membranas basales, la MBG presenta diferencias funcionales y químicas. Desde el punto de vista ultraestructural, tiene casi 350 nm de grosor y tres capas definibles (fig. 22-5):

- **Lámina densa:** una zona central electrodensa.
- **Lámina rara interna:** una zona interna delgada electrotransparente.
- **Lámina rara externa:** una zona externa delgada electrotransparente.

El principal constituyente de la MBG es el colágeno de tipo IV, que le provee su estructura fundamental. Las anomalías genéticas del colágeno tipo IV y los autoanticuerpos dirigidos contra este producen la enfermedad glomerular. Otros constituyentes son glucosaminoglucanos, laminina, entactina y fibronectina. Los glucosaminoglucanos polianiónicos, ricos en sulfato de heparán, transmiten una fuerte carga negativa a la MBG. Esta propiedad de contar con carga eléctrica le permite efectuar una filtración selectiva de moléculas electrónicamente neutras y catiónicas, y la exclusión relativa de las moléculas de carga negativa, como la albúmina. La MBG también discrimina entre las moléculas según su tamaño.

### Células endoteliales glomerulares

La capa de células endoteliales glomerulares tiene 50 nm de grosor y contiene numerosos poros o fenestraciones de 60-100 nm (fig. 22-5), que no son cruzados por los diafragmas. Por ello, permiten el paso de líquido, iones y proteínas (fig. 22-4). Las proteínas superficiales de la membrana endotelial (p. ej., moléculas de adhesión) y sus productos de secreción (p. ej., prostaglandinas y óxido nítrico) tienen una participación importante en la patogenia de las enfermedades glomerulares inflamatorias y trombóticas (figs. 22-4 y 22-5).

### Podocitos

Los podocitos yacen sobre la cara externa de la MBG y envían unas proyecciones citoplasmáticas, las **prolongaciones podálicas,** hacia la lámina rara externa de la MBG (fig. 22-5). Entre las prolongaciones podálicas adyacentes se encuentra una delgada membrana llamada **diafragma de hendidura,** que es una unión adherente modificada. Los podocitos constituyen la principal barrera glomerular contra la pérdida de proteínas en la orina. Las mutaciones de las proteínas de los podocitos y el diafragma de hendidura (p. ej., **nefrina, podocina, actinina α-4 y el canal 6 del receptor transitorio de cationes potenciales [TRCP-6]**) pueden dar como resultado la pérdida anormal de proteínas en la orina (proteinuria).

### Mesangio

El mesangio es una red celular y matricial que sostiene al glomérulo. Las células mesangiales son células de músculo liso modificadas situadas en el centro del penacho glomerular, entre asas de capilares. Son funciones importantes del mesangio:

- El soporte mecánico del glomérulo.
- La endocitosis y el procesamiento de las proteínas plasmáticas, como los complejos inmunitarios.
- El mantenimiento de los elementos de la membrana basal y la matriz celular.
- La regulación de la filtración glomerular por la contractilidad de las células mesangiales.
- La generación de mediadores moleculares (p. ej., prostaglandinas y citocinas).

## Los túbulos constituyen la mayor parte de la nefrona

Los principales segmentos del túbulo que surgen de cada glomérulo son el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo contorneado distal, que se vacía en el túbulo colector. En el origen del túbulo proximal a partir del glomérulo, el epitelio plano de la cápsula de Bowman se transforma de manera abrupta en las células cilíndricas altas del **túbulo proximal,** que tienen numerosas microvellosidades altas que conforman un borde en cepillo. El segmento inicial es muy tortuoso y se denomina **túbulo contorneado proximal.** Conforme desciende al interior de la médula, el túbulo proximal se endereza para formar la **rama gruesa descendente del asa de Henle.** En un sitio más interno de la médula, la rama gruesa descendente se adelgaza hasta convertirse en la **rama delgada del asa de Henle,** que en un momento dado se encorva de retorno a la corteza y forma un asa.

Al acercarse a la corteza, la rama delgada se convierte en la **rama gruesa ascendente,** que hace protrusión en el glomérulo del que surgió, contribuye a conformar el aparato yuxtaglomerular del glomérulo correspondiente y después se convierte en el **túbulo contorneado distal.** Varios túbulos distales se unen para formar un **conducto colector,** que acaba por vaciarse en los conductos de Bellini, los cuales descargan la orina a través de las papilas hacia los cálices.

## El aparato yuxtaglomerular secreta hormonas

El aparato yuxtaglomerular está en el hilio del glomérulo y consta de:

- **Mácula densa,** una región de la rama gruesa ascendente del asa de Henle que contiene núcleos dispuestos en forma muy estrecha.
- **Células mesangiales extraglomerulares,** entre la mácula densa y las arteriolas hiliares.
- **Arteriolas aferente terminal y eferente proximal.**

La pared de la arteriola aferente contiene células granulosas características que intervienen en la síntesis y secreción de renina y angiotensina.

## El intersticio ofrece soporte estructural

El intersticio renal está constituido por células que se parecen a los fibroblastos y matriz colagenosa circundante. El intersticio ocupa sólo un 10% del volumen cortical, pero constituye del 20-30% del correspondiente medular. Además de proporcionar soporte estructural, algunas células intersticiales corticales secretan eritropoyetina y algunas células medulares elaboran prostaglandinas.

# Enfermedades renales congénitas y hereditarias

## ANOMALÍAS CONGÉNITAS

### La secuencia de Potter es resultado de la insuficiencia de líquido amniótico

***La secuencia de Potter (secuencia de oligohidramnios) corresponde al síndrome de anomalías patológicas que se derivan de la disminución notable en la producción de orina intrauterina*** (v. cap. 6). La disminución en la producción de orina debida, por ejemplo, a agenesia renal bilateral (fig. 22-6), da como resultado

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 906 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



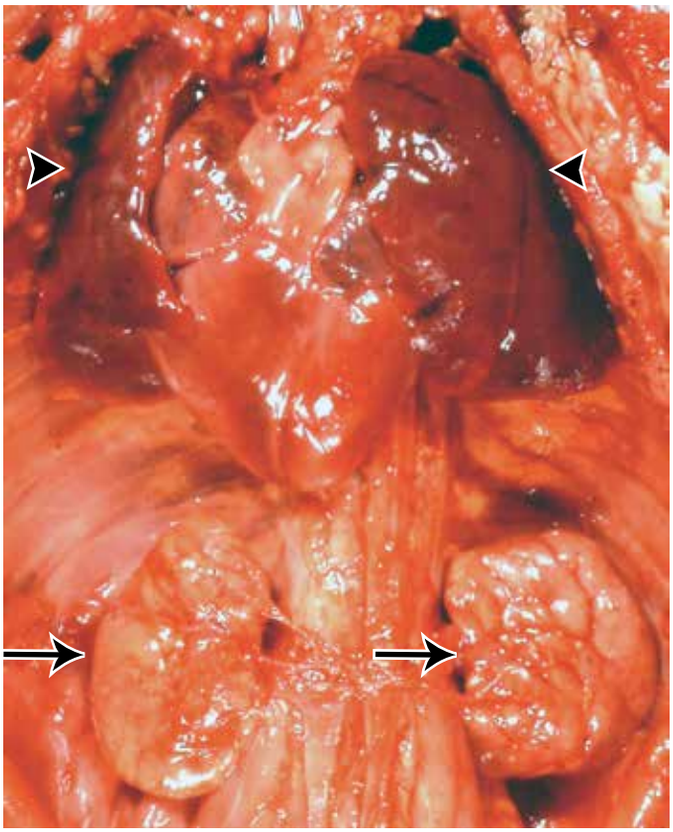


**FIGURA 22-6. Agenesia renal bilateral.** La secuencia de Potter incluye riñones no funcionales desde el nacimiento, hipoplasia pulmonar y muchas otras anomalías. En este caso, había agenesia renal bilateral, solo con elementos mesenquimatosos en los rudimentos renales *(flechas).* En consecuencia, los riñones eran hipoplásicos *(puntas de flecha).* Este neonato fue óbito.

una menor cantidad de líquido amniótico (oligohidramnios). De manera habitual, el líquido amniótico brinda amortiguación al feto. En presencia de menos líquido, el útero comprime al feto, lo que determina la implantación baja de los pabellones auriculares, un mentón pequeño dirigido hacia atrás, una nariz a manera de pico y extremidades inferiores en flexión anormal. Frente a la secuencia de Potter, el componente más peligroso para la vida es la hipoplasia pulmonar (fig. 22-6), que resulta de la falta de un estímulo adecuado del líquido amniótico para la maduración y de la compresión de la pared torácica por el útero. Debido a que incluso los neonatos pueden ser objeto de diálisis, la insuficiencia respiratoria secundaria a la secuencia de Potter (más que la insuficiencia renal) puede ser la causa de muerte en los lactantes con anomalías congénitas renales graves.

## La agenesia renal es la ausencia completa de tejidos del riñón

La mayoría de los neonatos con agenesia renal bilateral (fig. 22-6) nace sin vida y presenta la secuencia de Potter. A menudo, la agenesia renal bilateral se vincula con otras anomalías, en especial en otros sitios del aparato urinario o en las extremidades inferiores. La agenesia renal unilateral no es grave si no conlleva anomalías vinculadas, ya que el riñón contralateral se hipertrofia lo suficiente para mantener una función renal normal. En etapas posteriores de la vida, sin embargo, hay un mayor riesgo de aparición de la esclerosis glomerular progresiva (glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria [GESF]) por sobrecarga de trabajo de las nefronas.

## En la hipoplasia renal, los riñones son histológicamente normales pero más pequeños

***Los riñones hipoplásicos congénitos están constituidos por seis o menos lóbulos (pirámides medulares con la corteza que las cubre).*** La hipoplasia renal debe diferenciarse de la presencia de riñones pequeños secundarios a atrofia o cicatrización. Una variante frecuente de la hipoplasia se caracteriza por el crecimiento de los muy escasos glomérulos y, por lo tanto, se denomina **oligomeganefronia.** Este crecimiento refleja el trabajo forzado de muy pocas nefronas y predispone al desarrollo de glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria.

## La ectopia renal corresponde a un riñón normal con localización anormal

El riñón ubicado en un sitio erróneo suele localizarse en la pelvis, debido a su falta de migración fetal de la pelvis al flanco. Uno o ambos riñones pueden estar afectados. En la **ectopia simple,** los uréteres drenan hacia el sitio apropiado de la vejiga. En la **ectopia cruzada,** el riñón fuera de sitio está en el mismo lado que su contraparte normal; el uréter ectópico cruza la línea media y se vierte en el lado contralateral de la vejiga.

## El riñón en herradura es un órgano impar grande que se localiza en la línea media

Por lo general, los riñones se funden en los polos inferiores (fig. 22-7). Esta anomalía aumenta el riesgo de obstrucción e infecciones renales (pielonefritis) porque los uréteres deben cru-

**FIGURA 22-7. Riñón en herradura.** Los riñones se fusionaron por su polo inferior.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 907 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



zar sobre la unión entre los dos riñones cuando los órganos se funden en el polo inferior.

### En la displasia renal, el mesénquima primitivo rodea a los túbulos indiferenciados

Este mesénquima contiene a veces tejido heterotópico, como el cartílago. A menudo se forman quistes a partir de los túbulos anómalos.

**FISIOPATOLOGÍA:** la displasia renal es resultado de la diferenciación anormal del metanefros y tiene múltiples causas genéticas y somáticas. Algunas formas familiares de displasia resultan quizá de señales de diferenciación anormales que afectan las interacciones inductivas entre la yema ureteral y el blastema metanéfrico. Muchas formas de displasia se acompañan de otras anomalías del aparato urinario, en especial aquellas que causan obstrucción del flujo urinario. Esta relación sugiere que la obstrucción al flujo de orina dentro del útero puede causar una displasia. Las anomalías frecuentes vinculadas incluyen:

- Agenesia ureteral.
- Atresia ureteral.
- Obstrucción de la unión ureteropélvica.
- Estenosis ureterovesical o válvulas uretrales posteriores.

**FIGURA 22-9. Displasia renal multiquística.** Una masa irregular de quistes de tamaño variable que no tiene forma de riñón.

**PATOLOGÍA:** el sello histopatológico de la displasia renal corresponde a los túbulos indiferenciados y los conductos revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico.

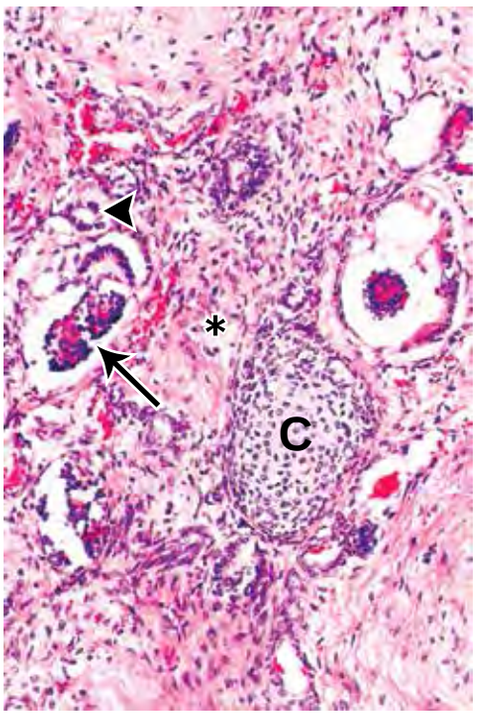



**FIGURA 22-8. Displasia renal.** Los glomérulos *(flecha),* túbulos *(punta de flecha)* y cartílagos (C) inmaduros están rodeados por tejido mesenquimatoso laxo indiferenciado (*).

Mantos de mesénquima indiferenciado que pueden contener músculo liso e islas de cartílago (fig. 22-8) rodean a estas estructuras. Se pueden observar glomérulos rudimentarios y tal vez túbulos y conductos quísticos dilatados. La displasia renal puede ser unilateral o bilateral y el riñón afectado puede ser bastante grande o muy pequeño.

- La **displasia renal aplásica** da lugar a riñones displásicos muy pequeños y deformes, que pueden ser difíciles de identificar a simple vista.
- La **displasia renal multiquística** suele ser unilateral y se caracteriza por aumento del volumen renal ante el desarrollo de múltiples quistes, que van desde los microscópicos hasta los de varios centímetros de diámetro. El riñón pierde su forma usual, y es más bien una masa irregular constituida por quistes (fig. 22-9).
- En la **displasia renal quística difusa** se presentan quistes de tamaño más uniforme y se conserva la forma del riñón.
- La **displasia renal obstructiva,** focal o difusa, unilateral o bilateral, es causada por la obstrucción intrauterina del flujo de orina, como sucede ante la presencia de válvulas uretrales posteriores o la estenosis de la unión ureteropélvica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la mayoría de los pacientes con displasia renal multiquística se descubre una masa palpable en el flanco poco después del nacimiento, si bien los riñones multiquísticos pequeños tal vez no sean aparentes hasta años después. ***La displasia renal multiquística unilateral es la causa más frecuente de un tumor abdominal en los neonatos,*** y se trata de manera adecuada con la exéresis del riñón afectado. Las displasias renales aplásica bilateral y quística difusa causan oligohidramnios y la secuencia de Potter resultante, con hipoplasia pulmonar que pone en riesgo la vida. Las displasias renales aplásica y quística difusa son más a menudo hereditarias que la displasia multiquística, en especial si se vinculan con anomalías múltiples en otros órganos, como en el síndrome de Meckel-Gruber.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 908 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



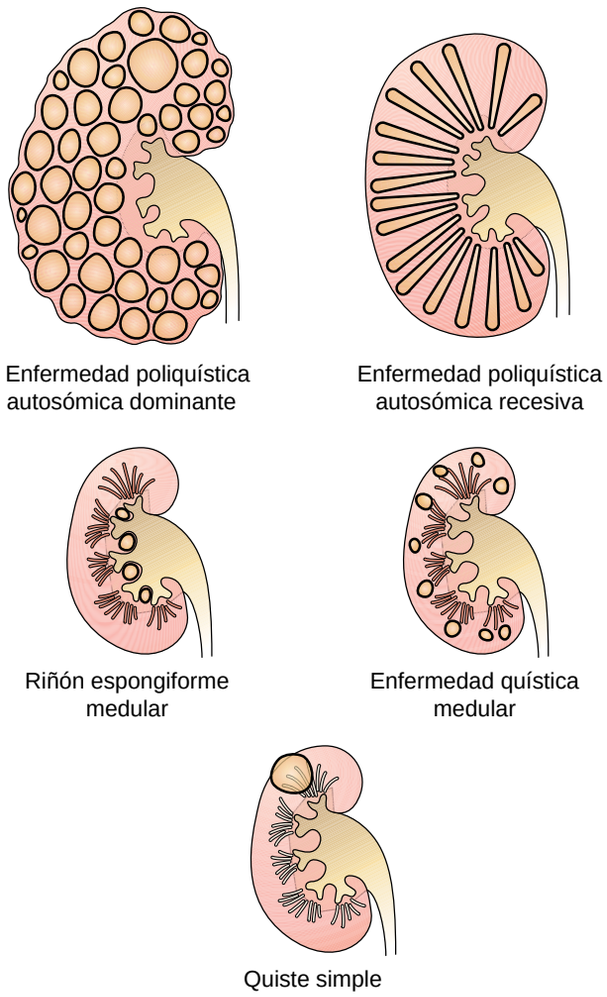



**FIGURA 22-10. Enfermedades quísticas del riñón.**

## En la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, los riñones están crecidos y presentan quistes múltiples

***La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es la más frecuente de un grupo de enfermedades congénitas que se caracteriza por la presencia de numerosos quistes en el parénquima renal*** (fig. 22-10). Afecta de 1:400 a 1:1000 personas en EE.UU.; en un momento determinado, la mitad de esos pacientes presenta insuficiencia renal terminal. La ERPAD es causa del 5% de los casos de enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requiere diálisis o trasplante. Sólo la diabetes y la hipertensión causan más ERET que la ERPAD.

**PATOGENIA MOLECULAR:** casi el 85% de los casos de ERPAD es producto de mutaciones en el gen 1 del riñón poliquístico (*PKD-1*), y el 15% de mutaciones en el *PKD-2*. Los productos de esos genes, poliquistina 1 y poliquistina 2, se encuentran en los cilios primarios de las células epiteliales tubulares y en complejos de adherencia intercelular. Estas estructuras detectan el ambiente extracelular, incluido el flujo de orina, y su consecuencia es la regulación del calcio intracelular y de la proliferación del epitelio tubular y la apoptosis. Los defectos en estas proteínas causan disfunción de los cilios primarios (ciliopatía), que alteran la señalización de calcio, modifican la polaridad celular e inducen la proliferación de las células epiteliales tubulares.

Aunque sigue sin definirse la patogenia precisa de la ERPAD, se asegura que los quistes surgen en segmentos de los túbulos renales a partir de unas cuantas células que proliferan de forma anormal. La pared tubular se cubre de células indiferenciadas con una relación alta entre el núcleo y el citoplasma y sólo unas cuantas microvellosidades. Al mismo tiempo, una membrana basal defectuosa en el mismo sitio del epitelio anormal permite la dilatación de la porción tubular afectada. De manera inicial, el líquido del quiste proviene del filtrado glomerular, pero en un momento dado, la mayor parte de los quistes pierde conexión con los túbulos, en cuyo caso el líquido se acumula por secreción transepitelial. Los quistes en el ERPAD se originan en menos del 2% de las nefronas. Por lo tanto, es probable que existan otros factores que expandan los quistes, además de la aglomeración del tejido normal, que deterioran el tejido renal funcional. Se ha atribuido la destrucción de la masa renal normal a la pérdida apoptótica de túbulos renales y a la acumulación de mediadores de la inflamación.

**PATOLOGÍA:** en la ERPAD, los riñones muestran un notable crecimiento a ambos lados, con un peso de hasta 4500 g (fig. 22-11). La presencia de numerosos quistes, tan grandes como de 5 cm de diámetro, llenos con un líquido de color pardo, distorsiona el contorno de los riñones. Al microscopio, estos quistes están revestidos por epitelio cúbico y cilíndrico. Los quistes surgen de cualquier punto de la nefrona, como pueden ser los glomérulos, los túbulos proximales, los túbulos distales y los conductos colectores. Las zonas de parénquima renal normal situadas entre los quistes sufren atrofia y fibrosis progresiva conforme la enfermedad avanza con la edad.

Una tercera parte de los pacientes con ERPAD también presenta **quistes hepáticos,** cuyo revestimiento simula al epitelio de los conductos biliares. Se presentan quistes en el bazo (10% de los pacientes) y el páncreas (5%). Una quinta parte de los pacientes presenta **aneurismas cerebrales,** y la hemorragia intracraneal es la causa de la muerte en el 15% de los pacientes con ERPAD. Es interesante señalar que muchos pacientes con ERPAD también desarrollan divertículos en el colon.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con ERPAD no tiene manifestaciones clínicas hasta el cuarto decenio de la vida, por lo que el

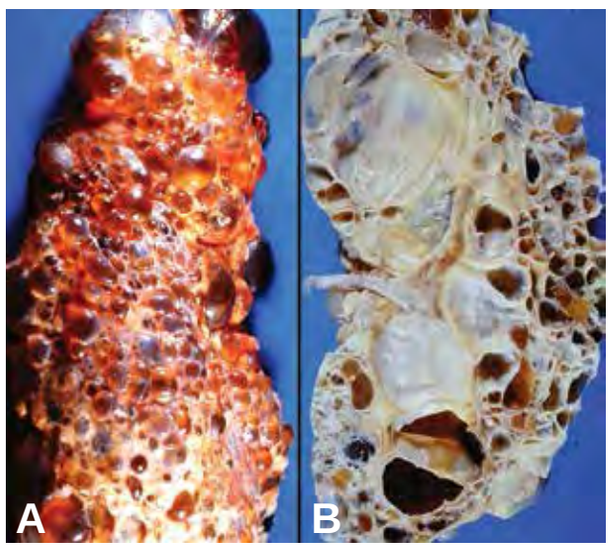



**FIGURA 22-11. Enfermedad renal poliquística autosómica dominante.** **A.** Los riñones se agrandan y están plagados de múltiples estructuras llenas de líquido. **B.** El parénquima es sustituido casi en su totalidad por quistes de tamaño variable.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 909 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



trastorno alguna vez se llamó enfermedad renal poliquística del *adulto*. Una minoría de los pacientes presenta síntomas durante la niñez y rara vez hay manifestaciones al nacer. Los síntomas incluyen una sensación de pesadez en la región lumbar, dolor abdominal de flancos bilateral, así como la presencia de tumores. La hipertensión es una de las manifestaciones más tempranas y comunes. En cierto momento, aparecen hematuria, proteinuria leve e insuficiencia renal progresiva.

### En la infancia, la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva muestra conductos colectores con dilatación quística

La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ERPAR) es rara en comparación con la ERPAD, puesto que se presenta casi en 1 de cada 6000 a 140000 nacidos vivos. El 25% de esos lactantes muere en el período neonatal, a menudo por hipoplasia pulmonar secundaria al oligohidramnios (secuencia de Potter) y porque el gran tamaño de los riñones altera el desarrollo y las funciones pulmonares. Los niños que sobreviven al período neonatal tienen un inicio y una tasa variables de avance hacia la insuficiencia renal así como a la fibrosis hepática con hipertensión portal.

**PATOGENIA MOLECULAR:** diversas mutaciones en el gen *PKHD1* causan la ERPAR. El producto del gen, la **fibroquistina,** se encuentra en los cilios primarios de los conductos colectores del riñón, los conductos biliares del hígado y los conductos del páncreas exocrino, y parece participar en la regulación de la diferenciación, proliferación y adherencia celulares. Las mutaciones del *PKHD1* también causan quistes pancreáticos, disgenesia y fibrosis biliar hepáticas.

**PATOLOGÍA:** a diferencia de la ERPAD, la cara externa del riñón en la ERPAR es lisa. La enfermedad es siempre bilateral. A menudo, los riñones son tan grandes que impiden el parto. Los quistes son dilataciones fusiformes de los conductos colectores corticales y medulares, y tienen una disposición radial llamativa, perpendicular a la cápsula renal (fig. 22-12). Son frecuentes la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, en particular en los niños en quienes la enfermedad se presenta más tarde. Como en la ERPAD, el sistema calicial es normal. El hígado suele afectarse por una **fibrosis hepática congénita,** con expansión fibrosa de las vías portales y proliferación de los conductos biliares (v. cap. 20).

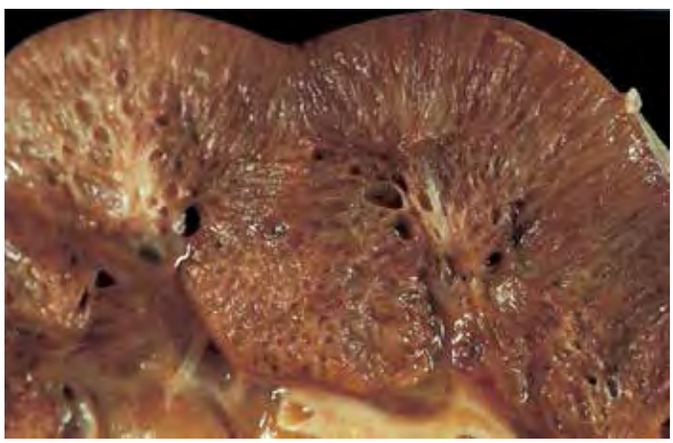


**FIGURA 22-12. Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.** Los conductos colectores corticales y medulares dilatados tienen una disposición radial y la superficie externa es lisa.

### En la enfermedad glomeruloquística, la cápsula de Bowman está dilatada en muchos glomérulos

La enfermedad tiene lugar como un trastorno aislado o como componente de otra enfermedad quística, como la ERPAD, del complejo de nefronoptisis-enfermedad quística medular y de la displasia quística difusa. Así, hay múltiples causas de enfermedad glomeruloquística. Una forma es autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen del factor nuclear 1β de los hepatocitos (HNF-1β).

**PATOLOGÍA:** los riñones pueden ser grandes o pequeños. La superficie de corte revela numerosos quistes redondos pequeños, rara vez de más de 1 cm de diámetro. La microscopía óptica muestra dilatación de la cápsula de Bowman en muchos glomérulos. El penacho glomerular residual a menudo está distorsionado o parece inmaduro.

### La nefronoptisis y la enfermedad quística medular causan lesión tubulointersticial y quistes medulares

**PATOGENIA MOLECULAR:** la nefronoptisis y la enfermedad quística medular dan lugar a una enfermedad tubulointersticial medular progresiva, similar desde el punto de vista histopatológico, pero tienen causas genéticas y hereditarias diferentes. La nefronoptisis es autosómica recesiva, con inicio durante la lactancia, infancia o adolescencia. Es causada por mutaciones de los genes *NPHP* (hasta la fecha se han identificado de *NPHP-1* a *9*), cuyos productos, las nefroquistinas, se localizan en los cilios primarios, que los vinculan con la localización en los cilios primarios de los productos de los genes *PKD* y *PKHD*. La enfermedad quística medular es autosómica dominante, con inicio en la adolescencia e insuficiencia renal en la edad adulta, causada por defectos en los genes *MCKD1* o *MCKD2* (que codifica para la uromodulina).

**PATOLOGÍA:** los riñones son pequeños y, al corte, a menudo muestran quistes múltiples de tamaño variable (hasta de 1 cm) en la unión corticomedular (fig. 22-10). Estos quistes surgen de las porciones distales de la nefrona. Son características histológicas tempranas de la enfermedad los túbulos atróficos con membranas basales notablemente engrosadas y laminadas y la pérdida de túbulos desproporcionada con respecto a la pérdida glomerular. Al final, pueden aparecer quistes corticomedulares en tanto que el resto del parénquima presenta cada vez más atrofia. La esclerosis glomerular secundaria, la fibrosis intersticial y los infiltrados inflamatorios inespecíficos predominan en la imagen histológica tardía.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** de manera inicial, los pacientes acuden al médico con la función tubular en proceso de deterioro, como la alteración en la capacidad de concentración y eliminación de sodio, que se manifiesta como poliuria, polidipsia y enuresis. La azoemia progresiva y la insuficiencia renal aparecen después. Se observa nefronoptisis en tres variantes clínicas: infantil, juvenil y del adolescente. La forma juvenil es la más frecuente y supone con un 5-10% de los casos de enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en los niños. Los síntomas se inician entre los 4 y 6 años de edad y la ERET suele aparecer en los 10 años siguientes. El inicio y el avance de la nefronoptisis del adolescente a ERET se superponen con los de la forma juvenil, pero la nefronoptisis del adolescente es resultado de defectos en el gen *NEPH3* y más a menudo causa ERET a los 10 y 20 años de edad. Los defectos en el gen *NPHP2* son más frecuentes en la forma infantil, que avanza a la ERET antes de los 2 años de edad. En todos los pacientes con nefronoptisis, la mutación del gen *NEPH1* es la más frecuente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 910 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



La enfermedad quística medular se caracteriza por el inicio de la insuficiencia renal después del cuarto decenio de la vida y suele manifestarse con poliuria. La hiperuricemia y la gota pueden ser alteraciones acompañantes.

### El riñón espongiforme medular se distingue por la presencia de quistes en las papilas

Los quistes papilares son múltiples y pequeños (<5 mm de diámetro) (fig. 22-10), surgen de los conductos colectores en las papilas renales y están revestidos por epitelio cúbico o cilíndrico. La enfermedad es bilateral en el 75% de los pacientes. Se han descrito unos cuantos casos familiares.

El riñón espongiforme medular es asintomático en los adultos jóvenes. Aquellos pacientes con síntomas suelen descubrirse entre los 30-60 años de edad con dolor de flanco, disuria, hematuria o presencia de «grava» en la orina, debido a la formación de cálculos en los quistes. Aunque la enfermedad en sí no constituye un riesgo para la salud, los quistes pueden predisponer a una pielonefritis secundaria.

## ENFERMEDAD RENAL QUÍSTICA ADQUIRIDA

### Se observan quistes renales simples en la mitad de las personas mayores de 50 años

Los quistes simples suelen ser signos incidentales de necropsia y rara vez producen síntomas clínicos, a menos que sean muy grandes. Pueden ser solitarios o múltiples y suelen encontrarse en la corteza externa, donde protruyen en la cápsula. Los quistes simples son menos frecuentes en la médula. Al microscopio, están revestidos por epitelio plano.

### La diálisis de largo plazo lleva a la enfermedad quística adquirida

Se pueden formar múltiples quistes corticales y medulares en los riñones de pacientes con ERET que se mantienen con diálisis. Después de 5 años de diálisis, más del 75% de los pacientes muestra riñones quísticos bilaterales. De manera inicial, los quistes están revestidos por epitelio plano o cúbico, pero puede aparecer una proliferación epitelial hiperplásica y neoplásica en los 10 años que siguen al inicio de las diálisis. El **carcinoma de células renales** (CCR) se produce en casi el 5% de los pacientes con enfermedad renal quística adquirida.

# Enfermedades adquiridas benignas del riñón

## ENFERMEDADES GLOMERULARES

Muchos trastornos renales son causados por daño a los glomérulos, que pueden ser el único sitio importante de enfermedad (enfermedad glomerular primaria, por ejemplo, nefropatía por inmunoglobulina [Ig] A), o parte de una enfermedad que afecta a varios órganos (enfermedad glomerular secundaria; por ejemplo, glomerulonefritis lúpica). Los signos y síntomas de la enfermedad glomerular pertenecen a una de las siguientes categorías.

- Proteinuria asintomática.
- Síndrome nefrótico.
- Hematuria asintomática.
- Síndrome nefrítico agudo.
- Síndrome nefrítico de progresión rápida.
- Lesión renal crónica.
- ERET.

### La proteinuria supera los 3,5 g al día en el síndrome nefrótico

***También se caracteriza por la presencia de hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia y lipiduria.*** La mayor permeabilidad capilar glomerular permite el escape de las proteínas plasmáticas hacia la orina (proteinuria). Varias enfermedades glomerulares diferentes y numerosos mecanismos causan la proteinuria.

La proteinuria grave origina el síndrome nefrótico (fig. 22-13), pero cifras menores de proteinuria pueden ser asintomáticas. El síndrome nefrótico es producto de enfermedades glomerulares **primarias** sin relación con una enfermedad sistémica, o puede ser **secundario** a una enfermedad sistémica que afecta a otros órganos, así como a los riñones. La glomeruloesclerosis diabética es la causa más frecuente del síndrome nefrótico secundario en los adultos. En la tabla 22-1 se listan las principales causas y la frecuencia aproximada del síndrome nefrótico primario en adultos y niños. En la tabla 22-2 se detallan características patológicas seleccionadas de algunas de estas enfermedades (que se describen a continuación).

Hay diferencias importantes en las tasas de las enfermedades glomerulares específicas que causan el síndrome nefrótico en los adultos en relación con las de niños. Por ejemplo, la glomerulopatía con cambio mínimo es causa de la mayor parte (70%) de los casos del síndrome nefrótico primario en niños, pero sólo del 15% en los adultos. Las enfermedades glomerulares primarias que con máxima frecuencia causan el síndrome nefrótico primario en los adultos son la glomerulopatía membranosa y la GESF. La causa más frecuente del síndrome nefrótico secundario es la diabetes. La glomerulopatía membranosa es el motivo más frecuente en individuos caucásicos y asiáticos, en tanto que la GESF lo es en los afroamericanos. La incidencia

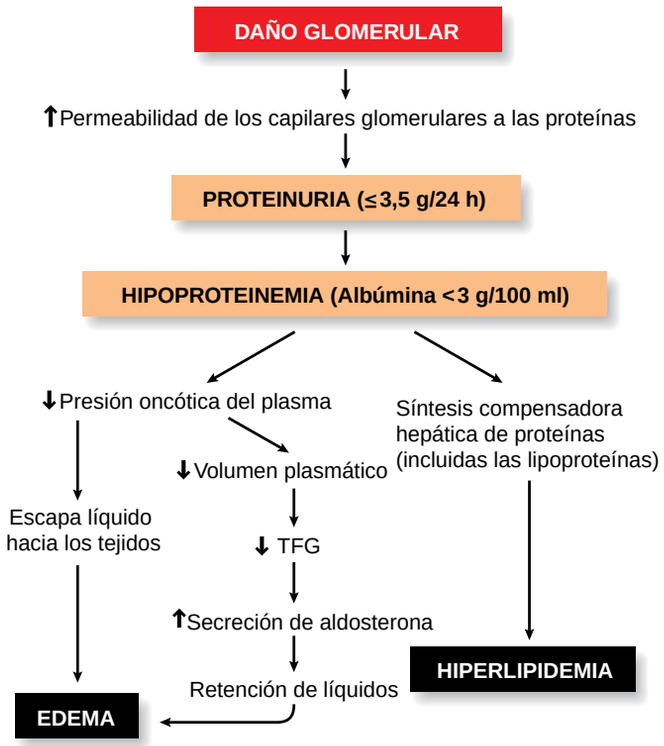



**FIGURA 22-13. Fisiopatología del síndrome nefrótico.** TFG, tasa de filtración glomerular.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 911 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



**TABLA 22-1**
**FRECUENCIA DE LAS CAUSAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO INDUCIDO POR ENFERMEDADES GLOMERULARES PRIMARIAS EN NIÑOS Y ADULTOS**

| Causa | Niños (%) | Adultos (%) |
|---|---|---|
| Enfermedad de cambio mínimo | 75 | 10 |
| Glomerulopatía membranosa | 5 | 30 |
| Glomeruloesclerosis segmentaria focal | 10 | 35 |
| Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I | 5 | 5 |
| Otras enfermedades glomerulares* | 5 | 20 |

*Incluye muchas formas de glomerulonefritis mesangioproliferativa y proliferativa, como la nefropatía por inmunoglobulina A, que a menudo también causa manifestaciones nefríticas.

de GESF ha aumentado durante el último decenio y las enfermedades sistémicas que afectan al riñón, como diabetes, amiloidosis y lupus eritematoso sistémico (LES), contribuyen con muchos de los casos del síndrome nefrótico en adultos. En países del Tercer Mundo, donde son comunes las enfermedades infecciosas crónicas, la glomerulonefritis membranoproliferativa por complejos inmunitarios es un motivo mucho más frecuente de síndrome nefrótico.

## El síndrome nefrítico (glomerulonefritis) es una enfermedad inflamatoria caracterizada por hematuria, proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular

***La hematuria puede ser microscópica o macroscópica, mientras que la proteinuria varía. La disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) causa concentraciones elevadas de nitrógeno ureico y la creatinina sérica, oliguria, retención de sal y agua, hipertensión y edema.***

Cambios inflamatorios en los glomérulos (p. ej., infiltración por leucocitos, hiperplasia de las células glomerulares y en las lesiones graves, necrosis) son la causa de las enfermedades glomerulares vinculadas con el síndrome nefrítico. Una lesión suficiente de los capilares glomerulares produce pérdida de proteínas y de células sanguíneas hacia la orina (proteinuria y hematuria). El daño inflamatorio también puede alterar el flujo y la filtración glomerulares, con la consecuente insuficiencia renal, retención de líquidos e hipertensión. Las manifestaciones nefríticas pueden *1)* desarrollarse con rapidez y dar como resultado una insuficiencia renal reversible (glomerulonefritis aguda); *2)* avanzar con rapidez y producir una insuficiencia renal que se resuelve sólo con el tratamiento intensivo (glomerulonefritis de progresión rápida), o *3)* persistir durante años en forma continua o intermitente y avanzar en forma lenta hasta la insuficiencia renal (glomerulonefritis crónica).

**TABLA 22-3**
**TENDENCIAS DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES A MANIFESTAR RASGOS NEFRÓTICOS Y NEFRÍTICOS**

| Enfermedad | Nefróticos | Nefríticos |
|---|---|---|
| Enfermedad de cambio mínimo | ++++ | – |
| Glomerulopatía membranosa | +++ | ++ |
| Glomeruloesclerosis segmentaria focal | +++ | ++ |
| Glomerulonefritis mesangioproliferativa* | ++ | ++ |
| Glomerulonefritis membranoproliferativa | ++ | ++ |
| Glomerulonefritis proliferativa* | + | +++ |
| Glomerulonefritis en media luna* | + | ++++ |

*Estos fenotipos histológicos pueden ser causados por muchas categorías de enfermedad glomerular, como la nefropatía por inmunoglobulina A, la glomerulonefritis postinfecciosa, la glomerulonefritis lúpica, la glomerulonefritis por anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos, la glomerulonefritis contra la membrana basal glomerular y glomerulopatía C3.

Algunas enfermedades glomerulares tienden a causar el síndrome nefrótico, en tanto que otras llevan al síndrome nefrítico (tabla 22-3). No obstante, excepto por la glomerulopatía con cambios mínimos (que casi siempre produce síndrome nefrótico), todas las enfermedades glomerulares pueden en ocasiones causar manifestaciones mixtas, nefríticas y nefróticas, que confunden el diagnóstico clínico. ***La valoración por biopsia renal es el único medio de diagnóstico definitivo para la mayor parte de las enfermedades glomerulares, aunque los datos clínicos y de laboratorio pueden proporcionar presuntas pruebas de una enfermedad específica.***

**FISIOPATOLOGÍA:** a menudo la glomerulonefritis es causada por mecanismos inmunitarios. La inmunidad mediada por anticuerpos y células puede llevar a una inflamación glomerular, pero se han señalado tres tipos de inflamaciones por anticuerpos como los principales procesos patógenos en la mayor parte de las formas de glomerulonefritis (fig. 22-14). Una causa menos frecuente de glomerulonefritis es la regulación anómala y la activación descontrolada de la vía alternativa del complemento.

**TABLA 22-2**
**CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LAS CAUSAS IMPORTANTES DEL SÍNDROME NEFRÓTICO**

| | Enfermedad de cambio mínimo | Glomeruloesclerosis segmentaria focal | Glomerulopatía membranosa | Glomerulonefritis membranoproliferativa |
|---|---|---|---|---|
| **Microscopía óptica** | Sin lesión | Consolidación glomerular focal y segmentaria | Engrosamiento global difuso de la pared capilar | Engrosamiento de la pared capilar e hipercelularidad endocapilar |
| **Microscopía de inmunofluorescencia** | Sin depósitos inmunitarios | Sin depósitos inmunitarios | Inmunoglobulina difusa en la pared capilar | Complemento difuso en la pared capilar |
| **Microscopía electrónica** | Sin depósitos inmunitarios | Sin depósitos inmunitarios | Depósitos densos subepiteliales difusos | Depósitos densos subendoteliales (tipo I); depósitos densos intramembranosos (tipo II) |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 912 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



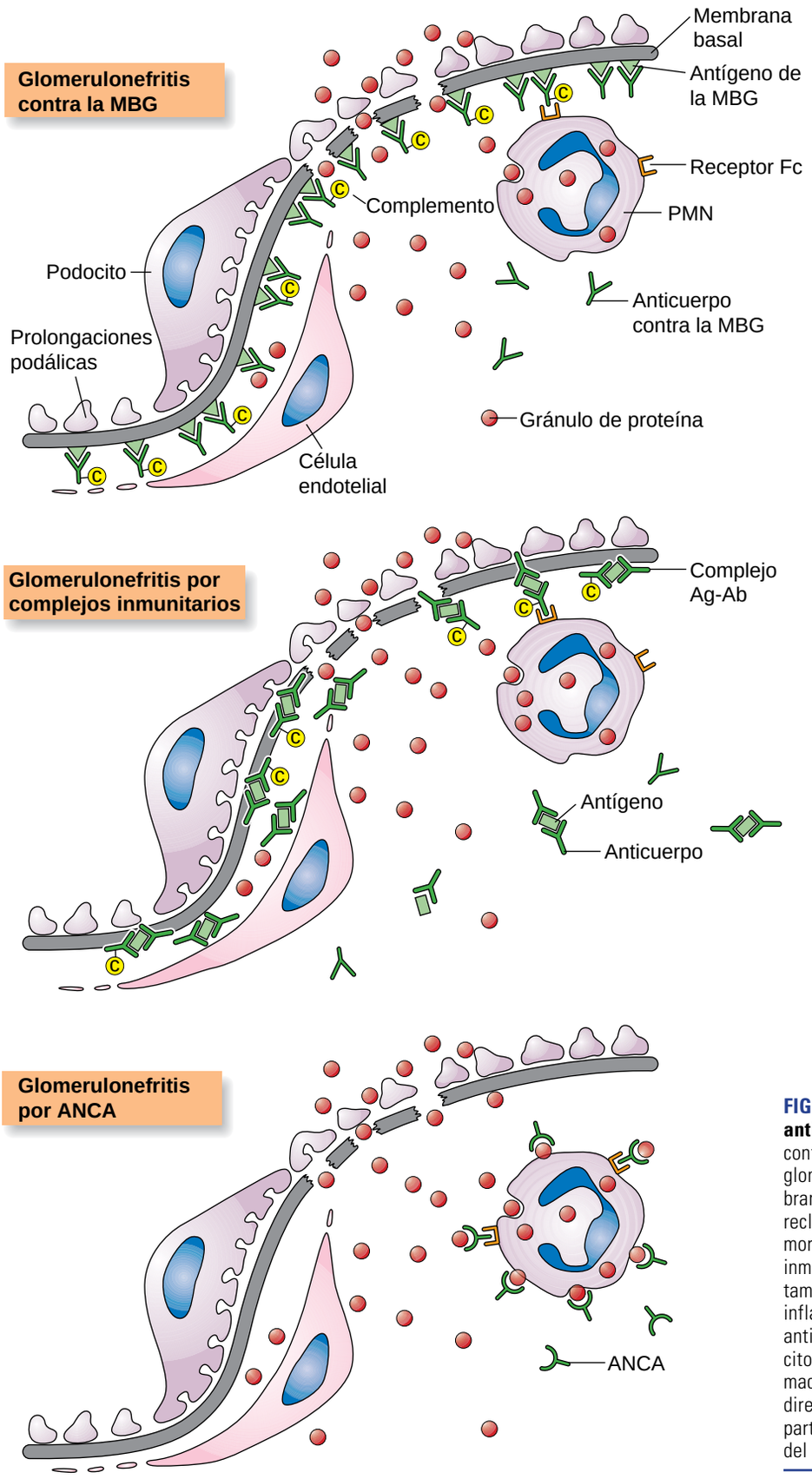



**FIGURA 22-14. Glomerulonefritis medida por anticuerpos. Sección superior.** Los anticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG) causan glomerulonefritis al unirse a antígenos de la membrana basal *in situ*. Esto activa el complemento y recluta células inflamatorias. PMN, neutrófilo polimorfonuclear. **Sección intermedia.** Los complejos inmunitarios que se depositan desde la circulación también activan el complemento y reclutan células inflamatorias. Complejo Ag-Ab, complejo antígeno-anticuerpo. **Sección inferior.** Los anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos (ANCA) causan inflamación por activación de los leucocitos, por unión directa de los anticuerpos a los leucocitos y por la participación del receptor Fc del ANCA en la unión del antígeno.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 913 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



- Formación de complejos inmunitarios *in situ*.
- Depósito de complejos inmunitarios circulantes.
- Presencia de anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos (ANCA).
- Regulación anómala de la vía alternativa del complemento.

**La formación de complejos inmunitarios *in situ*** implica la presencia de anticuerpos circulantes que se unen a antígenos intrínsecos o extraños dentro de los glomérulos. Por ejemplo, los autoanticuerpos contra la MBG se unen a un epítopo muy específico en la cadena α-4 del colágeno tipo IV en la MBG. Los complejos inmunitarios resultantes en las paredes capilares glomerulares atraen a los leucocitos y activan el complemento y otros mediadores inflamatorios humorales, con resultado de una lesión inflamatoria. En la forma más frecuente de glomerulopatía membranosa primaria se forman complejos inmunitarios *in situ* entre un antígeno que producen los podocitos, el receptor de la fosfolipasa $A_2$ ($PLA_2R$), y los anticuerpos circulantes contra el $PLA_2R$.

Los **complejos inmunitarios circulantes** pueden depositarse en los glomérulos y causar una inflamación similar a la producida por la formación de complejos inmunitarios *in situ*. Por ejemplo, los anticuerpos circulantes se pueden unir a los antígenos liberados a la circulación por una infección bacteriana o viral para producir complejos inmunitarios. Si tales complejos escapan a la fagocitosis, pueden depositarse en los glomérulos y provocar una inflamación. La microscopía de inmunofluorescencia con uso de anticuerpos antihumanos permite detectar dichos complejos inmunitarios en los glomérulos. Los anticuerpos anti-MBG producen una tinción lineal de la MBG, en tanto otros complejos inmunitarios producen una tinción granulosa en las paredes capilares, el mesangio, o ambos.

Los **ANCA** causan una glomerulonefritis grave con poca o ninguna tinción inmunofluorescente glomerular por inmunoglobulinas. A menudo, tales pacientes exhiben autoanticuerpos circulantes específicos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos que pueden mediar la inflamación glomerular por activación de los neutrófilos. La mayor parte de los ANCA se dirige contra la mieloperoxidasa (MPO-ANCA) o la proteinasa 3 (PR-3-ANCA). Incluso la menor estimulación de neutrófilos y monocitos, como puede resultar del aumento en las cifras circulantes de citocinas durante una infección viral, determina que expresen MPO y PR-3 de superficie, que después pueden interactuar con el ANCA. Esta interacción lleva a la activación de los neutrófilos y da como resultado su adherencia a las células endoteliales en la microvasculatura, en especial los capilares glomerulares. En dicha localización, liberan productos dañinos que promueven la inflamación vascular, y terminan por producir glomerulonefritis, arteritis y venulitis. Esta inflamación se ve amplificada por la liberación de factores por parte de los neutrófilos activados por ANCA que activan la vía alternativa del complemento.

La formación de complejos inmunitarios glomerulares *in situ*, el depósito de complejos inmunitarios y la interacción del ANCA con leucocitos inician una lesión por inflamación glomerular que implica la atracción y activación de leucocitos (fig. 22-14).

Una cuarta categoría inmunopatológica de glomerulonefritis **(glomerulopatía C3)** es mediada por la regulación anómala de la vía alternativa del complemento causada por la ausencia genética o por la disfunción de proteínas reguladoras del complemento (p. ej., factores H e I del complemento), autoanticuerpos que inhiben las proteínas reguladoras del complemento, o autoanticuerpos que estabilizan la vía alternativa de la convertasa C3 (factor de nefritis C3).

**PATOLOGÍA:** las enfermedades glomerulares específicas tienen manifestaciones histopatológicas distintivas, así como diferentes historias naturales y tratamientos apropiados. ***El diagnóstico histopatológico preciso de las enfermedades glomerulares requiere tejido renal para estudios de microscopía óptica, de inmunofluorescencia y electrónica y la integración de los signos con la información clínica.*** En la tabla 22-4 se listan las manifestaciones patológicas útiles para el diagnóstico de las enfermedades glomerulares (v. tabla 22-2 para un resumen las manifestaciones patológicas de causas importantes del síndrome nefrótico). El algoritmo de la

**TABLA 22-4**
**CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES**

| |
|---|
| **I. Por microscopía óptica** |
| A. Aumento de la celularidad |
| Infiltración por leucocitos (p. ej., neutrófilos, monocitos, macrófagos) |
| Proliferación de células «endocapilares» (p. ej., células endoteliales y mesangiales) |
| Proliferación de células extracapilares (p. ej., células epiteliales) (formación de medias lunas) |
| B. Aumento del material extracelular |
| Localización de los complejos inmunitarios |
| Engrosamiento o replicación de la MBG |
| Aumento de la matriz colagenosa (esclerosis) |
| Insudación de proteínas plasmáticas (hialinosis) |
| Necrosis fibrinoide |
| Depósito de amiloide |
| **II. Por inmunofluorescencia** |
| A. Tinción lineal de la MBG |
| Anticuerpos contra la MBG |
| Proteínas plasmáticas múltiples (p. ej., en la glomeruloesclerosis diabética) |
| Cadenas ligeras monoclonales |
| B. Tinción de los complejos inmunitarios granulosos |
| Mesangio (p. ej., nefropatía por IgA) |
| Pared capilar (p. ej., glomerulopatía membranosa) |
| Mesangio y pared capilar (p. ej., glomerulonefritis lúpica, glomerulopatía C3) |
| C. Tinción irregular (esponjosa) |
| Cadenas ligeras monoclonales (amiloidosis AL) |
| Proteína AA (amiloidosis AA) |
| **III. Por microscopía electrónica** |
| A. Depósitos de complejos inmunitarios electrodensos |
| Mesangiales (p. ej., nefropatía por IgA) |
| Subendoteliales (p. ej., glomerulonefritis lúpica) |
| Subepiteliales (p. ej., glomerulopatía membranosa) |
| B. Engrosamiento de la MBG (p. ej., glomeruloesclerosis diabética) |
| C. Replicación de la MBG (p. ej., glomerulonefritis membranoproliferativa) |
| D. Expansión de la matriz colagenosa (p. ej., glomeruloesclerosis segmentaria focal) |
| E. Depósitos fibrilares (p. ej., amiloidosis) |

IgA, inmunoglobulina A; MBG, membrana basal glomerular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 914 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



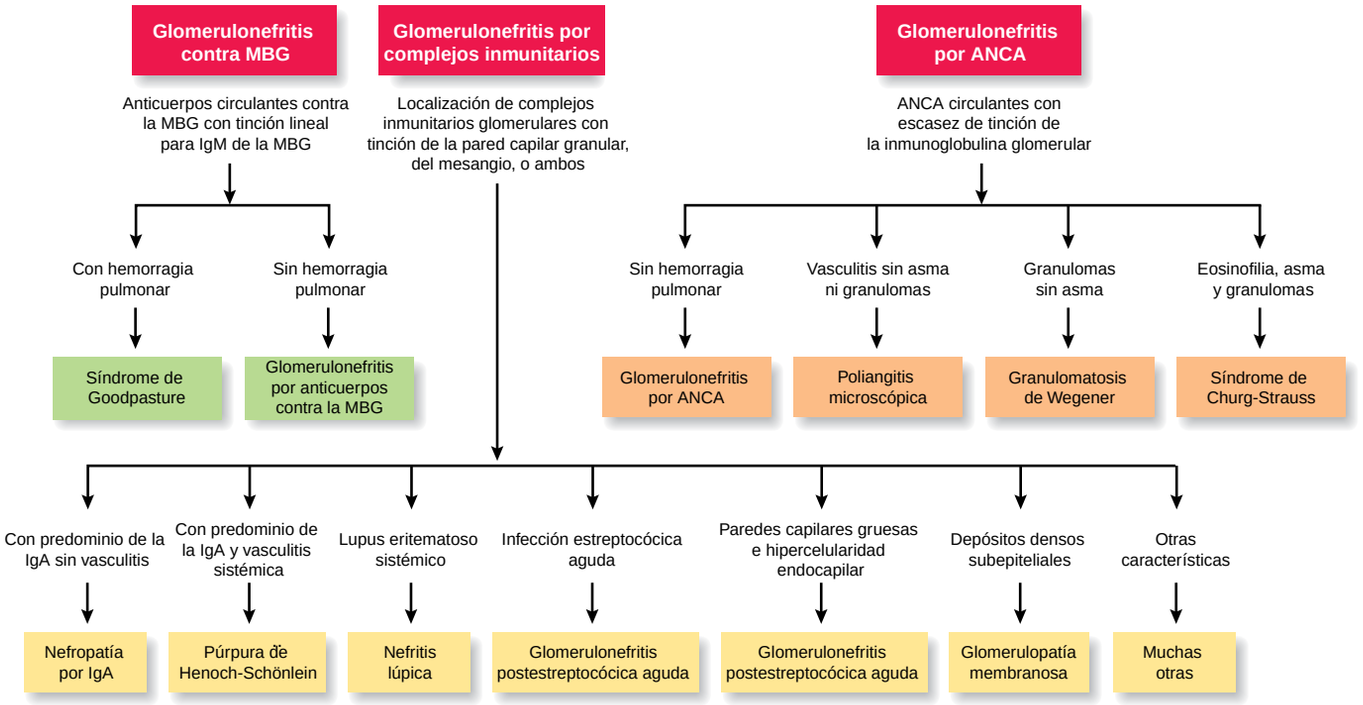



**FIGURA 22-15. Algoritmo que muestra la integración de los signos patológicos con los datos clínicos para hacer el diagnóstico de una forma específica de glomerulonefritis primaria o secundaria.** Obsérvese que una clasificación inicial importante es la de glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG), o por complejos inmunitarios o por anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos (ANCA). Una vez que se hace esa determinación, los diagnósticos más específicos dependen de las observaciones clínicas o patológicas adicionales.

figura 22-15 muestra cómo se integran los datos histopatológicos y clínicos para diagnosticar enfermedades glomerulares específicas.

En general, las características patológicas de la inflamación aguda, como hipercelularidad endocapilar y extracapilar, infiltración por leucocitos y necrosis, son más frecuentes en las enfermedades cuyas características principales son nefríticas más que nefróticas. La **formación de medias lunas glomerulares** (proliferación extracapilar) se correlaciona con una evolución de progresión más rápida. Las medias lunas no son específicas de una causa particular de inflamación glomerular sino, más bien, son un índice de una lesión grave que causa una rotura extensa de las paredes capilares, lo que permite que los mediadores de la inflamación entren al espacio de Bowman, donde estimulan la infiltración por macrófagos y la proliferación epitelial.

## La enfermedad de cambio mínimo causa el síndrome nefrótico

***Patológicamente, la enfermedad se caracteriza por la desaparición de las prolongaciones podálicas de los podocitos.***

**FISIOPATOLOGÍA:** se desconoce la patogenia de la enfermedad de cambio mínimo. Se postula la participación del sistema inmunitario porque con frecuencia la enfermedad entra en remisión cuando se trata con corticoesteroides y debido a que puede tener lugar en relación con una enfermedad alérgica o una neoplasia linfoide. El vínculo ocasional con la enfermedad de Hodgkin (un trastorno vinculado con disfunción de los linfocitos T) y con linfomas de linfocitos T sentó las bases para especular que la enfermedad de cambio mínimo puede ser producto de un trastorno de los linfocitos T, quizá a través de la producción de una citocina que aumente la permeabilidad glomerular, o por efectos sobre los podocitos. La proteinuria intensa de la enfermedad de cambio mínimo se acompaña de una pérdida de sitios polianiónicos en la MBG y los podocitos que permite que las proteínas aniónicas, en particular la albúmina, pasen con mayor facilidad a través de las paredes capilares. Puede existir una relación patogénica entre la enfermedad por cambio mínimo y algunas formas de GESF, y en algunos pacientes, es posible que la primera pueda evolucionar a la última en algunos pacientes, aunque esto no ha sido confirmado.

**PATOLOGÍA:** ***por microscopía óptica, los glomérulos son esencialmente normales en la enfermedad de cambio mínimo*** (fig. 22-16). La proteinuria causa hipoalbuminemia y un aumento compensador en la secreción hepática de lipoproteínas que provoca hiperlipidemia. La pérdida de lipoproteínas por los glomérulos determina la acumulación de lípidos en las células tubulares proximales, lo que se refleja en la imagen histopatológica por la presencia de gotas cristalinas (hialinas) dentro del citoplasma del epitelio tubular. Tales gotas no son específicas de la enfermedad de cambio mínimo, sino que se observan en cualquier enfermedad glomerular que cause el síndrome nefrótico.

La microscopía electrónica revela **alteración de las prolongaciones podálicas de los podocitos** (figs. 22-17 y 22-18). Esto se produce en casi todos los casos de proteinuria en el rango nefrótico; es inespecífico de la enfermedad de cambio mínimo. Por lo regular, los estudios de inmunofluorescencia para inmunoglobulinas y complemento son negativos, pero en ocasiones se logra la tinción mesangial débil de la IgM y el componente C3 del complemento.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 915 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



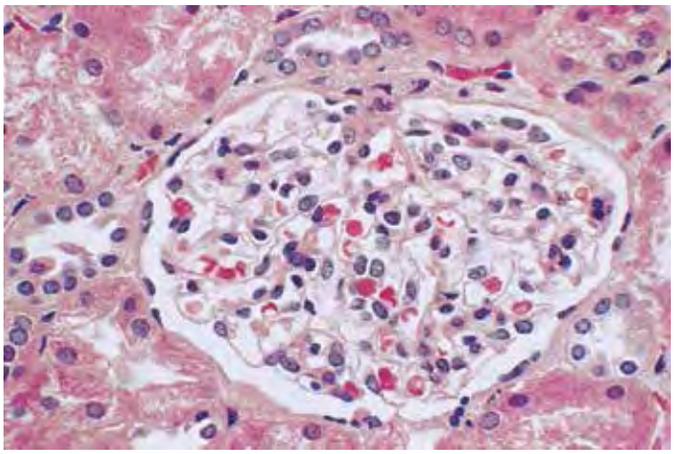


**FIGURA 22-16. Enfermedad de cambio mínimo.** Una fotografía por microscopía óptica no muestra anomalías.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***la enfermedad de cambio mínimo produce el 90% de los casos del síndrome nefrótico primario en niños pequeños, el 50% en los niños mayores y el 15% en los adultos.*** La proteinuria en general es más selectiva (albúmina > globulinas) que en el síndrome nefrótico causado por otras enfermedades, pero hay demasiada superposición como para usar tal selectividad como criterio diagnóstico. En más del 90% de los niños y en menos adultos con enfermedad de cambio mínimo, la proteinuria remite por completo durante las 8 semanas que siguen al inicio del tratamiento con corticoesteroides. Los adultos suelen requerir un ciclo más prolongado de estos fármacos para lograr la remisión. Si se suspenden, la mayoría de los pacientes presenta recaídas intermitentes durante hasta 10 años. Un pequeño subgrupo de pacientes muestra sólo remisión parcial con el tratamiento basado en corticoesteroides y continúa perdiendo proteínas en la orina. En un grupo todavía más pequeño, por completo resistente al tratamiento con corticoesteroides, el diagnóstico de enfermedad de cambio mínimo puede estar equivocado y quizá esté presente la GESF, que no se incluyó en el espécimen de la biopsia inicial.

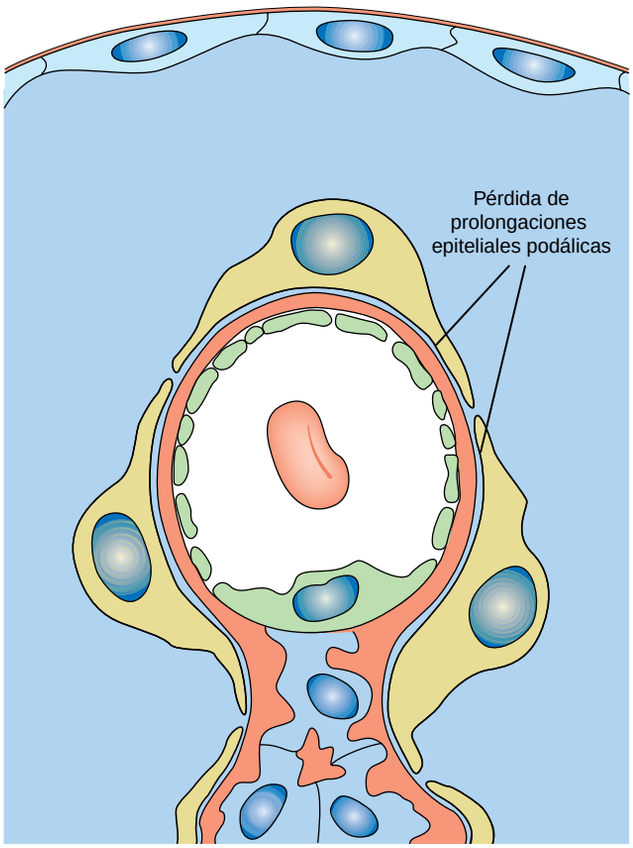



**FIGURA 22-17. Enfermedad de cambio mínimo.** Este trastorno se caracteriza predominantemente por cambios en las células epiteliales, en particular el borramiento de las prolongaciones podálicas. Todas las demás estructuras glomerulares se hallan íntegras.

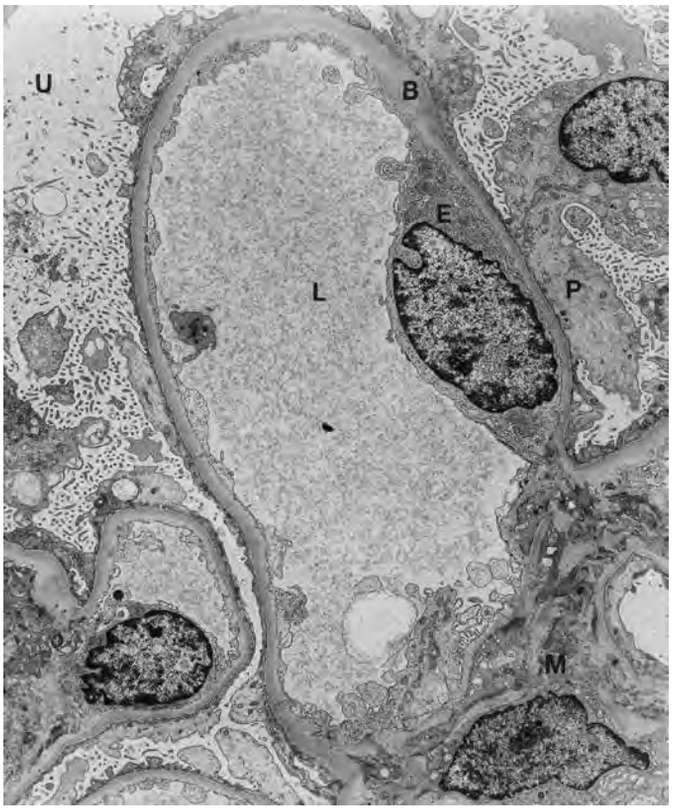



**FIGURA 22-18. Enfermedad de cambio mínimo.** En esta micrografía electrónica, el podocito (P) muestra borramiento extenso de las prolongaciones podálicas y numerosas microvellosidades que se proyectan hacia el espacio urinario (U). B, membrana basal; E, célula endotelial; L, luz; M, célula mesangial. Compárese con la figura 22-3.

En ausencia de complicaciones, la evolución a largo plazo de los pacientes con enfermedad de cambio mínimo no es diferente a la de la población general. En un paciente con diagnóstico de enfermedad de cambio mínimo, la aparición de azoemia debería replantear el diagnóstico, y por lo general corresponderá a una GESF o tal vez a una complicación, como la nefritis intersticial inducida por fármacos.

## La glomeruloesclerosis segmentaria focal puede reflejar diversas etiologías y mecanismos patogenéticos

***En la GESF, la consolidación glomerular afecta sólo a algunos glomérulos (focal), y de manera inicial compromete sólo una parte del penacho glomerular afectado (segmentaria).*** A menudo, los segmentos consolidados muestran una matriz colagenosa (esclerosis; fig. 22-19). Hay formas primaria y secundaria de la GESF.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 916 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



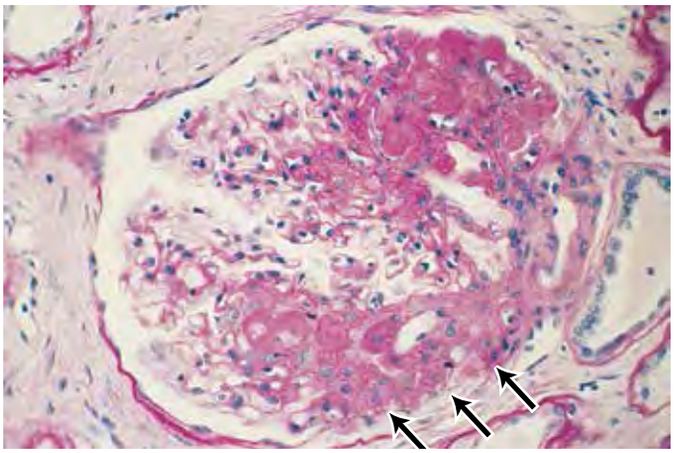


**FIGURA 22-19. Glomeruloesclerosis segmentaria focal.** La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) muestra zonas perihiliares de esclerosis segmentaria y adherencias adyacentes a la cápsula de Bowman *(flechas)*.

**PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** la sigla **GESF** alude a un grupo heterogéneo de enfermedades glomerulares con diferentes causas, alteraciones histopatológicas, respuestas al tratamiento y resultados. Puede ser idiopática (primaria) o secundaria a varios trastornos (tabla 22-5). Es posible que múltiples factores conduzcan a una vía final común de lesión. Las características patológicas y las pruebas genéticas sugieren que la lesión de los podocitos puede ser común a todos los tipos de GESF.

Varias formas hereditarias de GESF reflejan anomalías genéticas en las proteínas de los podocitos (p. ej., podocina, nefrina, actinina α4 y el canal 6 del receptor transitorio de cationes potenciales [TRPC 6]). Esto respalda la hipótesis de que la lesión o disfunción de los podocitos produce la GESF.

Las disminuciones de la masa renal congénitas (p. ej., agenesia renal) y adquiridas (p. ej., nefropatía por reflujo) causan tensión adaptativa sobre el número disminuido de nefronas. A su vez, esta tensión parece causar GESF por trabajo excesivo, con aumento de la presión y la filtración capilar glomerulares y el crecimiento de los glomérulos. Una cantidad normal de tejido renal puede también presentar sobrecarga por una masa corporal excesiva (obesidad), con la consecuencia de una GESF. La disminución del oxígeno sanguíneo (p. ej., como en la drepanocitemia o la cardiopatía congénita cianógena) también causa un patrón similar de lesión glomerular. En todos estos contextos el crecimiento glomerular refleja un trabajo funcional excesivo, que produce una sobrecarga indebida sobre los podocitos dada su limitada capacidad proliferativa.

Se señala a virus, fármacos y factores séricos como causas de la GESF. La infección por el VIH, en especial en individuos de raza negra, se vincula con una variante de la GESF con un patrón de colapso de la esclerosis (fig. 22-20). Tal circunstancia puede también ocurrir en la GESF idiopática. La GESF colapsante puede asimismo ser producto de la infección viral de los podocitos. El pamidronato, un fármaco que se usa para tratar la enfermedad osteolítica en pacientes con cáncer, produce GESF con colapso en algunos pacientes. El fármaco tal vez causa la GESF por lesión de los podocitos. Se ha detectado un factor sérico de permeabilidad en algunos pacientes con GESF, lo que sugiere una causa sistémica de la lesión glomerular. Lo anterior cuenta con el respaldo adicional de la recurrencia de la GESF en los pacientes con trasplante renal, en especial en aquellos en quienes se demuestra el factor de permeabilidad. Las secuencias variables en los genes que codifican la apolipoproteína 1 (*APOL1*) han sido vinculadas con la GESF en la población afroamericana, que se sabe que tienen una alta incidencia de GESF y ERET. Aparentemente, estas variantes proporcionan protección contra la enfermedad africana del sueño (tripanosomiasis), que puede explicar su prevalencia en esta población. Al igual que en la enfermedad de células falciformes, este es un ejemplo de cómo una variante genética puede causar una enfermedad común mientras proporciona protección contra una enfermedad infecciosa importante.

**TABLA 22-5**

**CATEGORÍAS DE LA GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA FOCAL**

| |
|---|
| **Glomeruloesclerosis segmentaria focal primaria** (idiopática) |
| **Glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria** |
| Hereditaria/genética |
| Obesidad (variante perihiliar) |
| Disminución de la masa renal (variante perihiliar) |
| Cardiopatía congénita cianótica (por lo general, la variante perihiliar) |
| Nefropatía por drepanocitemia (por lo general, la variante perihiliar) |
| Por infección inducida (VIH; la variante del colapso) |
| Por abuso de fármacos intravenosos (pamidronato; la variante del colapso) |

Nota: las GESF primaria y secundaria pueden tener varios patrones histológicos de lesión: perihiliar, lesión puntiforme, celular, colapso, sin otra especificación.

**PATOLOGÍA:** a través de la microscopía óptica se observan cifras variables de glomérulos que muestran obliteración segmentaria de las asas capilares por aumento de la matriz, acumulación de células, o ambos. La insudación de proteínas plasmáticas y lípidos otorga a las lesiones un aspecto cristalino llamado **hialinosis.** Se producen adherencias a la cápsula de Bowman, adyacentes a las lesiones escleróticas. Los glomérulos ilesos pueden parecer por completo

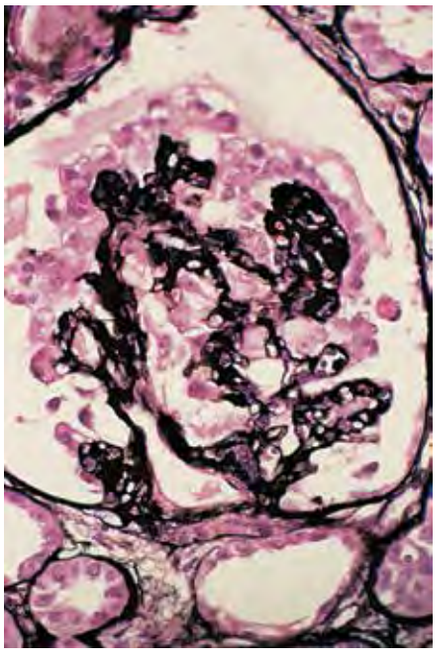


**FIGURA 22-20. Nefropatía vinculada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).** La tinción argéntica muestra el patrón de colapso de la glomeruloesclerosis segmentaria focal (GESF), con colapso de los capilares glomerulares, aumento de material de la matriz (esclerosis) e hipertrofia de los podocitos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 917 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



normales, si bien en ocasiones exhiben una leve hipercelularidad mesangial. Debido a que los glomérulos ilesos suelen presentar un aspecto normal, la GESF se puede confundir con la enfermedad de cambio mínimo en los especímenes de biopsia pequeños que sólo contienen glomérulos no escleróticos.

Se detectan diversas variantes histológicas de la glomeruloesclerosis segmentaria focal. En particular, en pacientes con disminución de la masa renal u obesidad, la esclerosis se localiza dentro de los glomérulos de los segmentos **perihiliares** y en los glomérulos corticales profundos (yuxtamedulares) (fig. 22-19). Un patrón de **colapso** de la esclerosis, con podocitos hipertróficos e hiperplásicos adyacentes a los segmentos escleróticos, es común en la nefropatía vinculada al VIH y también se presenta con el abuso de fármacos intravenosos, en la afección inducida por el pamidronato y como un proceso idiopático. Esta variante colapsante tiene un mal pronóstico y la mitad de los pacientes llega a la etapa terminal en 2 años. La esclerosis limitada a los segmentos glomerulares situados en el origen del túbulo proximal se designa **lesión puntiforme** y es más probable que responda al tratamiento con esteroides que otras formas de GESF. Una **variante celular** de la GESF incluye células con carga notable de lípidos dentro de los sitios de consolidación glomerular.

A través de microscopía electrónica se observa cómo las prolongaciones podálicas de las células epiteliales muestran alteración difusa en la GESF, con desprendimiento focal ocasional o pérdida de podocitos de la MBG. Los segmentos escleróticos muestran aumento del material de la matriz, arrugas y engrosamiento de las membranas basales y colapso capilar. La acumulación de material electrodenso en los segmentos escleróticos representa un atrapamiento insudativo de proteínas plasmáticas, y corresponde a la hialinosis que se observa por microscopía óptica. ***No hay complejos inmunitarios.***

La microscopía de inmunofluorescencia muestra un atrapamiento irregular de IgM y C3 en las áreas segmentarias de esclerosis y hialinosis. Menos a menudo se encuentran IgG, C4 y C1q en los segmentos escleróticos. Los segmentos que no presentan esclerosis no se tiñen o lo hacen débilmente, por lo general a raíz de la presencia de IgM y C3 en el mesangio.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la GESF causa una tercera parte de los síndromes nefróticos primarios en los adultos y el 10% en los niños. Es más frecuente en individuos de raza negra que en los de raza blanca y constituye la principal causa del síndrome nefrótico primario en los afroamericanos. Su frecuencia ha ido en aumento durante los últimos decenios por motivos que se desconocen. Los cuadros clínicos y la evolución pueden variar entre diferentes patrones de lesión. Con mayor frecuencia, la proteinuria asintomática empieza de manera insidiosa y avanza hasta el síndrome nefrótico. Muchos pacientes son hipertensos. Es frecuente la hematuria microscópica.

La mayoría de las personas con GESF muestra proteinuria persistente y declinación progresiva de la función renal. Muchos avanzan hasta la enfermedad renal en etapa terminal (ERET) después de 5-20 años. Algunos pacientes, no todos, mejoran con el tratamiento basado en corticoesteroides. Aunque el trasplante renal es el tratamiento preferido para la ERET, la GESF recurre en la mitad de los riñones trasplantados.

Los pacientes con GESF por obesidad o disminución de la masa renal suelen tener una evolución más indolora, que se beneficia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina. Los pacientes con la variante de lesión puntiforme a menudo acuden con un síndrome nefrótico grave, pero responden mejor a los corticoesteroides que aquéllos con otras formas de GESF. La GESF relacionada con el VIH y la idiopática colapsante tienen el peor pronóstico. Por lo general, conllevan un síndrome nefrótico grave e insuficiencia renal, que a menudo progresan hasta la ERET en 1 año.

## Nefropatía relacionada con la infección por el VIH-1 es una forma grave y rápidamente progresiva de GESF

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la aparición de una nefropatía en pacientes con la infección por el VIH-1 hizo contemplar la posibilidad de que fuese causada por dicho virus dentro del parénquima renal. Una hipótesis diferente propone que la nefropatía es causada por otro virus que ha infectado al riñón de una persona con inmunodepresión.

**PATOLOGÍA:** la nefropatía vinculada con la infección por el VIH-1 muestra un patrón de esclerosis focal segmentaria o global colapsante (fig. 22-20). Los segmentos escleróticos muestran colapso de los capilares, a menudo con podocitos adyacentes edematizados que contienen numerosas gotas de proteínas. Son frecuentes la fibrosis intersticial y la infiltración por leucocitos mononucleares. Son notables la atrofia y la degeneración epitelial tubular; los túbulos dilatados quísticos contienen cilindros proteináceos. Por microscopía electrónica, se observan muchas inclusiones tubulorreticulares en las células endoteliales, a semejanza con las presentes en la nefritis por lupus.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi un 5% de los pacientes positivos al VIH, de los que más del 90% es de raza negra, presentan nefropatía. La GESF colapsante idiopática también aparece de manera predominante en afroamericanos. La enfermedad se presenta con proteinuria grave (a menudo >10 g/día) e insuficiencia renal. Más de la mitad de los pacientes avanza hasta la ERET en menos de 2 años.

## La glomerulopatía membranosa es una enfermedad de complejos inmunitarios

***La glomerulopatía membranosa es una causa frecuente de síndrome nefrótico en adultos. Es causada por acumulación de complejos* in situ *inmunitarios en la zona subepitelial de los capilares glomerulares.***

**FISIOPATOLOGÍA:** los complejos inmunitarios se localizan en la **zona subepitelial** (entre el podocito y la MBG) como resultado de su formación *in situ* o su depósito desde la circulación. En el modelo animal de glomerulopatía membranosa llamado **nefritis de Heymann** tiene lugar la formación *in situ* de estos complejos donde las ratas se inmunizan con un antígeno epitelial renal y desarrollan autoanticuerpos. Los anticuerpos cruzan la MBG y se unen a los antígenos de los podocitos. Los complejos inmunitarios resultantes se descaman hacia la zona subepitelial adyacente y producen la glomerulopatía membranosa. Una forma rara de glomerulopatía membranosa neonatal es causada por el paso transplacentario de anticuerpos que reaccionan con un aloantígeno de los podocitos neonatales (endopeptidasa neutra), que no es compartido por la madre. La mayoría de los pacientes con glomerulopatía membranosa primaria presenta autoanticuerpos circulantes contra el receptor transmembrana $PLA_2R$ de los podocitos. Se pueden aislar el $PLA_2R$ y su anticuerpo de los complejos inmunitarios, lo que sugiere la formación *in situ* de complejos inmunitarios subepiteliales.

La exposición experimental repetida a proteínas extrañas activa los anticuerpos, que forman complejos inmunitarios circulantes. Una subpoblación de estos complejos se deposita en las paredes capilares glomerulares. A veces, los antígenos libres y los anticuerpos atraviesan la MBG independiente. mente y forman complejos inmunológicos subepiteliales *in situ*.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 918 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



Las siguientes son causas generales de glomerulopatía membranosa:

- Glomerulopatía membranosa primaria.
  - Por autoanticuerpos anti-$PLA_2R$.
  - Por aloanticuerpos contra la endopeptidasa neutra.
- Glomerulopatía membranosa secundaria.
  - A enfermedad autoinmunitaria (LES, enfermedad tiroidea autoinmunitaria).
  - A enfermedad infecciosa (hepatitis B, paludismo, sífilis, esquistosomiasis).
  - A agentes terapéuticos (penicilamina, sales de oro).
  - A neoplasias (cáncer pulmonar, de próstata y digestivo).

**PATOLOGÍA:** los glomérulos suelen ser normocelulares. De acuerdo con la duración de la enfermedad, las paredes capilares son normales o están engrosadas (fig. 22-21). En etapas intermedias de la enfermedad, las tinciones argénticas (que hacen resaltar las membranas basales) revelan múltiples proyecciones o «espigas» de material argirófilo en la cara epitelial de la membrana basal (fig. 22-22). Estas espigas son proyecciones de material de la membrana basal depositado alrededor de los complejos inmunitarios subepiteliales, que no se tiñen con plata. Conforme la enfermedad avanza, las luces capilares se reducen y, al final, aparece la esclerosis glomerular. La glomerulopatía membranosa avanzada no puede distinguirse de otras formas de enfermedad glomerular crónica. La atrofia de los túbulos y la fibrosis intersticial se corresponden con el grado de esclerosis glomerular.

Por microscopía electrónica, en las paredes capilares se observan complejos inmunitarios como depósitos electrodensos (figs. 22-23 y 22-24). Las alteraciones ultraestructurales progresivas que inducen los complejos inmunitarios subepiteliales se dividen por etapas:

- **Etapa I:** depósitos subepiteliales densos sin proyecciones adyacentes de material de la MBG.
- **Etapa II:** proyecciones de material de la MBG adyacentes a los depósitos densos (fig. 22-24).
- **Etapa III:** inclusión de depósitos densos en el material de la MBG.
- **Etapa IV:** rarefacción de los depósitos dentro de una MBG engrosada.

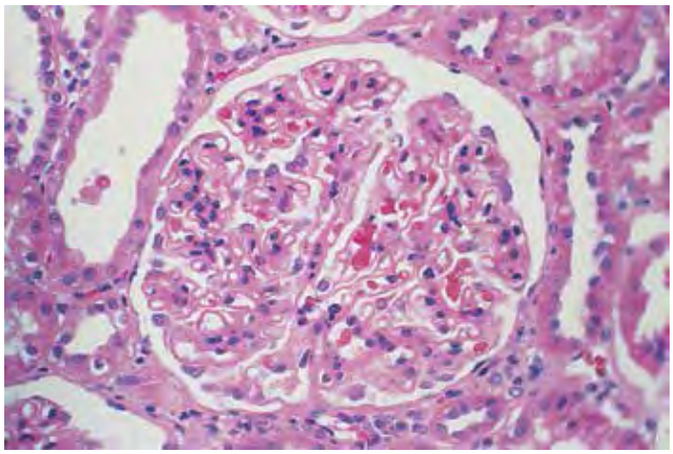


**FIGURA 22-21. Glomerulopatía membranosa.** El glomérulo está ligeramente crecido y muestra engrosamiento difuso de las paredes capilares. No hay hipercelularidad. Compárense las paredes capilares con las que se muestran en la figura 22-15.

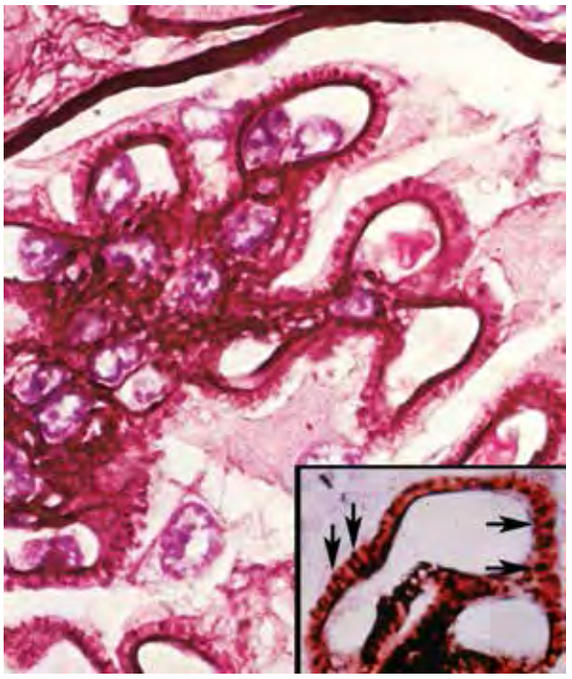


**FIGURA 22-22. Glomerulopatía membranosa.** La tinción argéntica muestra múltiples «espigas» distribuidas en forma difusa en las membranas basales capilares glomerulares. Este patrón corresponde a la lesión de etapa II que se muestra en las figuras 22-23 y 22-24. Este aspecto depende del depósito de material positivo a la tinción argéntica alrededor de depósitos de complejos inmunitarios negativos a dicha tinción.

Los depósitos mesangiales electrodensos en la glomerulopatía membranosa primaria son poco habituales, pero son frecuentes en la enfermedad secundaria (p. ej., en la nefropatía lúpica). Esta diferencia puede reflejar el hecho de que la enfermedad primaria es causada por antígenos que de manera habitual están presentes en la zona subepitelial (p. ej., podocito $PLA_2R$ y endopeptidasa neutra de los podocitos), en tanto que el tipo secundario es producido por antígenos circulantes (p. ej., antígenos del virus de la hepatitis B) en complejos con anticuerpos circulantes que pueden localizarse en el mesangio, así como en la región subepitelial.

La inmunofluorescencia revela tinción granular difusa de las paredes capilares por IgG y C3 (fig. 22-25). Hay una tinción intensa de componentes terminales del complemento, entre los que se incluye el complejo de ataque a la membrana, el cual participa en la inducción de la lesión glomerular, en especial en los podocitos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la glomerulopatía membranosa es la causa glomerular primaria más frecuente del síndrome nefrótico en los adultos caucásicos y asiáticos en EE.UU. (la causa glomerular secundaria más frecuente es la glomeruloesclerosis diabética). La evolución de la glomerulopatía membranosa presenta una gran variabilidad. Casi el 25 % de los pacientes tienen remisión espontánea a los 20 años y la tasa de supervivencia renal a los 10 años es mayor del 65 %. Las tasas menores de supervivencia se vinculan con el género masculino, la edad mayor de 50 años, una proteinuria mayor de 6 g/día y la esclerosis glomerular extensa, así como la enfermedad tubulointersticial crónica. El tratamiento es motivo de controversia. Los pacientes con insuficiencia renal progresiva reciben corticoesteroides, fármacos inmunodepresores, o ambos. El pronóstico es mejor en los niños por una mayor tasa de remisión espontánea permanente.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 919 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



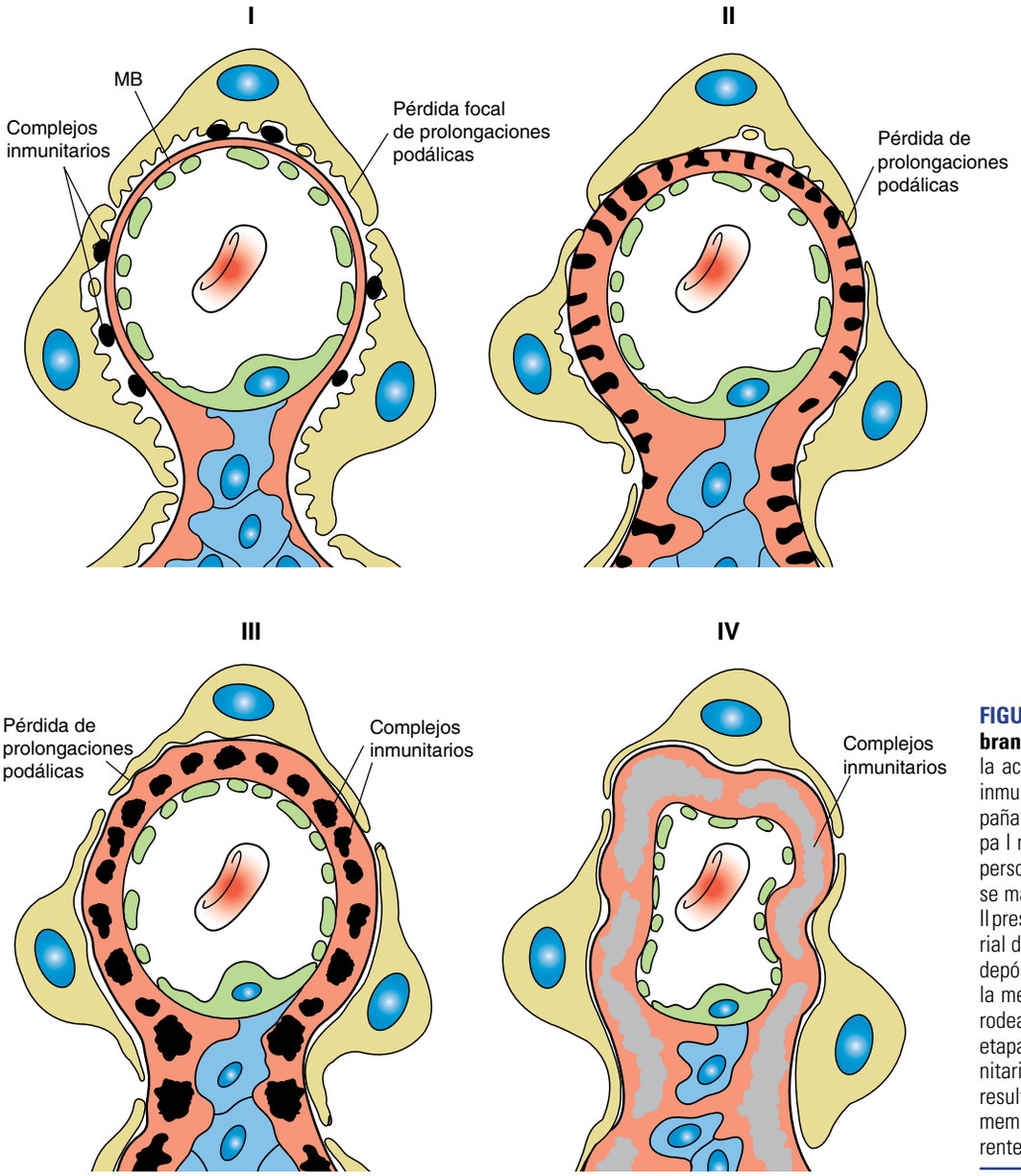



**FIGURA 22-23. Glomerulopatía membranosa.** Esta enfermedad es causada por la acumulación subepitelial de complejos inmunitarios y los cambios que lo acompañan en la membrana basal (MB). La etapa I muestra depósitos subepiteliales dispersos. El contorno de la membrana basal se mantiene liso. La enfermedad de etapa II presenta proyecciones (espigas) del material de la membrana basal adyacente a los depósitos. En la etapa III de la enfermedad, la membrana basal de reciente formación rodea los depósitos. En la enfermedad de etapa IV, los depósitos de complejos inmunitarios pierden su electrodensidad, lo que resulta en un engrosamiento irregular de la membrana basal con zonas electrotransparentes irregulares.

## La glomeruloesclerosis diabética produce proteinuria e insuficiencia renal progresiva

**FISIOPATOLOGÍA:** la glomeruloesclerosis es parte de la vasculopatía que deteriora los pequeños vasos del cuerpo en los pacientes afectados por diabetes mellitus (v. cap. 13). La diabetes se complica por el aumento generalizado en la síntesis de material de la membrana basal en la microvasculatura, resultante del estado metabólico anormal. Una hipótesis propone que la mayor **lesión oxidativa** y la **glucosilación no enzimática** anormal de las proteínas séricas y de la matriz, incluidas las de la MBG y de la matriz del mesangio, inducen la producción excesiva de matriz y lesión de los podocitos.

**PATOLOGÍA:** las lesiones iniciales de la glomeruloesclerosis del paciente con diabetes son crecimiento glomerular, engrosamiento de la MBG y expansión de la matriz mesangial (fig. 22-26). El número de podocitos disminuye. Puede haber hipercelularidad mesangial leve junto con un aumento de la matriz mesangial. En pacientes que presentan enfermedad sintomática, el engrosamiento de la MBG y, en especial, la expansión de la matriz del mesangio, causan cambios visibles por microscopía óptica. En la glomeruloesclerosis diabética, el engrosamiento global de la MBG y la expansión difusa de la matriz mesangial se acompañan de **nódulos de Kimmelstiel-Wilson** escleróticos (fig. 22-27). Las proteínas insudadas forman nódulos redondeados entre la cápsula de Bowman y el epitelio parietal («gotas capsulares») o acumulaciones subendoteliales en las asas capilares («capuchones hialinos»). Las membranas basales tubulares están engrosadas. La esclerosis y los cambios insudativos en las arteriolas aferente

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 920 11/10/16 14:38

booksmedicos.org



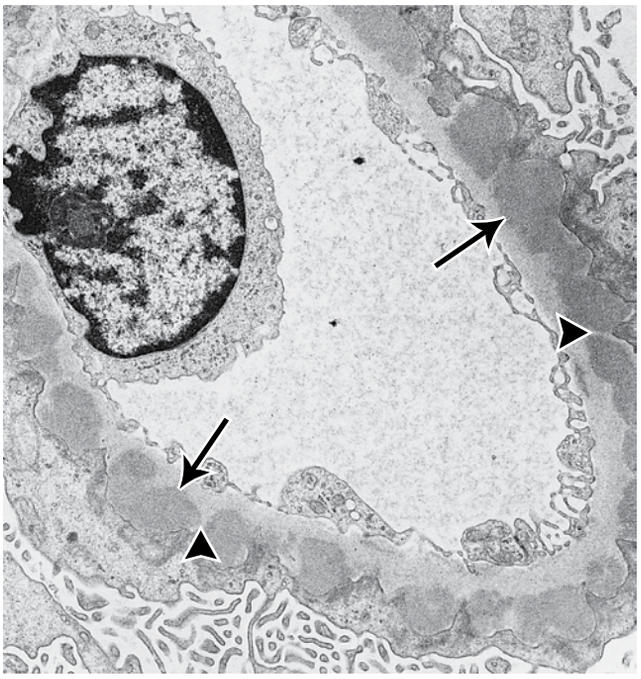


**FIGURA 22-24. Glomerulopatía membranosa de etapa II.** Una micrografía electrónica muestra depósitos de material electrodenso *(flechas)* con proyecciones delgadas interpuestas de material de la membrana basal *(puntas de flecha).*

y eferente causan arterioloesclerosis hialina. Suele encontrarse arterioesclerosis renal generalizada. La estenosis vascular y la disminución del flujo sanguíneo a la médula predisponen a la necrosis papilar y la pielonefritis.

Por microscopía electrónica se demuestra un incremento de 5 a 10 veces en el engrosamiento de la lámina densa de la membrana basal. La matriz mesangial aumenta, en particular en las lesiones nodulares (fig. 22-28). Las lesiones insudativas hialinas se observan como masas electrodensas que contienen restos de lípidos. La microscopía por inmunofluorescencia muestra atrapamiento lineal difuso de IgG, albúmina, fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas en la MBG. Este signo refleja la adsorción inmunitaria de estas proteínas a la MBG engrosada, quizá como resultado de la glucosilación no enzimática de la MBG y las proteínas plasmáticas.

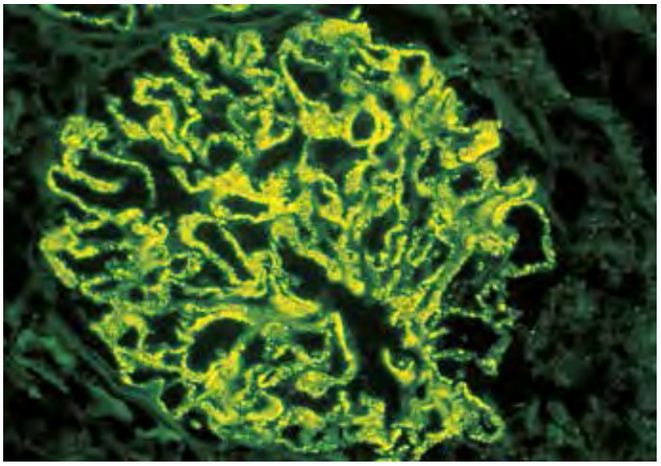


**FIGURA 22-25. Glomerulopatía membranosa.** La microscopía de inmunofluorescencia muestra depósitos granulares de inmunoglobulina G (IgG) que hacen resaltar las asas capilares glomerulares.

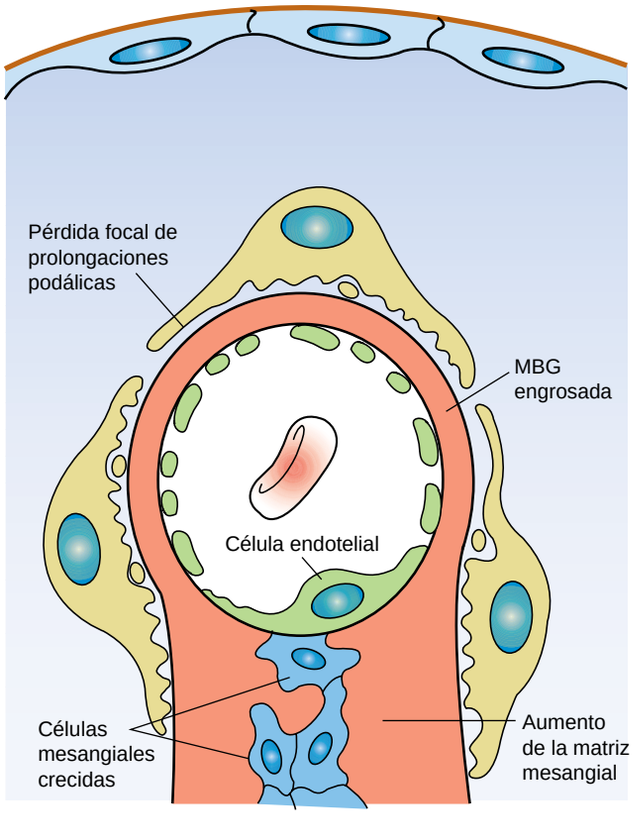



**FIGURA 22-26. Glomeruloesclerosis diabética.** La lámina densa de la membrana basal glomerular (MBG) está engrosada y hay aumento del material de la matriz mesangial.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***la glomeruloesclerosis diabética supone un 40% de todas las enfermedades renales en etapa terminal, de modo que es la principal causa de ERET en EE.UU.*** Se presenta en la diabetes de tipos 1 y 2. Un 25% de los pacientes con diabetes desarrollan glomeruloesclerosis diabética. La manifestación más temprana

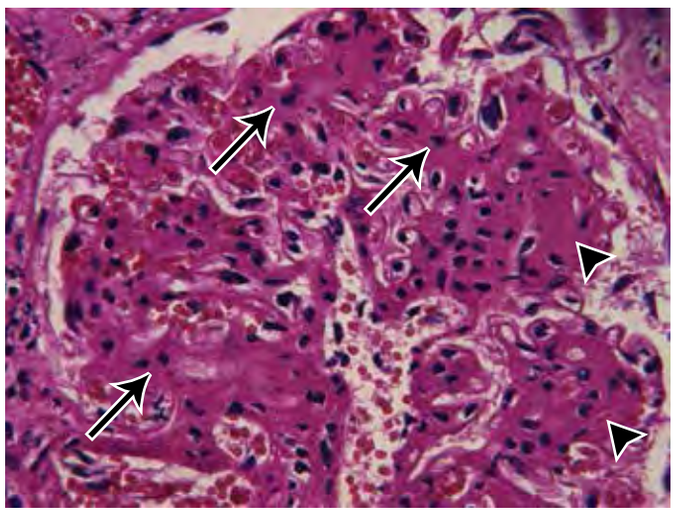


**FIGURA 22-27. Glomeruloesclerosis diabética.** Hay un incremento destacado en la matriz mesangial *(flechas),* formando varias lesiones nodulares *(puntas de flecha).* Es evidente la dilatación de los capilares glomerulares y algunas membranas basales capilares están engrosadas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 921 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



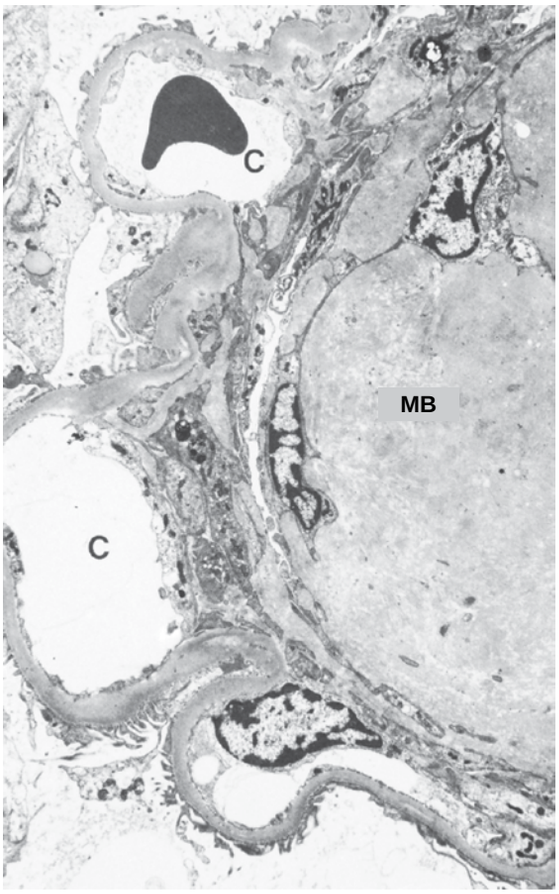



**FIGURA 22-28. Glomeruloesclerosis diabética avanzada.** Una micrografía electrónica muestra un agregado nodular de material similar a la membrana basal (MB). El capilar periférico (C) muestra ensanchamiento difuso de la membrana basal pero con una textura normal.

es la microalbuminuria (proteinuria ligera). Se produce proteinuria manifiesta en 10-15 años después del inicio de la diabetes y a menudo se vuelve lo suficientemente grave como para provocar un síndrome nefrótico. Con el paso del tiempo, la glomeruloesclerosis diabética avanza hasta la insuficiencia renal. El control estricto de la glucemia aminora la incidencia de la glomeruloesclerosis diabética y retarda su avance una vez que aparece. El control de la hipertensión y la restricción de proteínas en la alimentación también disminuyen el avance de la enfermedad.

## La amiloidosis lleva al síndrome nefrótico y a la insuficiencia renal

La nefropatía es una complicación frecuente de las amiloidosis AA y AL (v. cap. 15).

**PATOGENIA MOLECULAR:** la sustancia amiloide se puede formar a partir de varios polipéptidos diferentes. En Norteamérica, la amiloidosis AL representa el 80% de la amiloidosis renal, el 10% de la amiloidosis AA y el 10% de otros tipos de amiloidosis (es decir, compuestas de fibrinógeno, factor quimiotáctico de leucocitos 2, apolipoproteína). La AA es más común en las áreas con altas tasas de infecciones endémicas. Todas las formas de amiloidosis son similares a nivel histológico y ultraestructural. Las pruebas inmunohistoquímicas son necesarias para diferenciar entre los tipos diferentes. El **amiloide AA** se deriva de la proteína de suero amiloide A (SAA), lo que incrementa notablemente durante la inflamación. Por lo tanto, el amiloide AA a menudo se asocia con trastornos inflamatorios crónicos (p. ej., artritis reumatoide, infecciones crónicas, fiebre mediterránea familiar). El **amiloide AL** se deriva de cadenas ligeras de inmunoglobulinas sintetizadas por una clona neoplásica de linfocitos B o plasmáticos. Así, con frecuencia se presenta en el mieloma múltiple o lo presagia.

**PATOLOGÍA:** desde el punto de vista histológico, la sustancia amiloide es un material eosinófilo amorfo (fig. 22-29) de un característico color verde manzana en los cortes teñidos con rojo Congo y estudiados bajo luz polarizada (fig. 22-30). De manera inicial, los depósitos acidófilos son más aparentes en el mesangio, pero después se extienden a las paredes de los capilares y pueden obliterar su luz (figs. 22-29 y 22-31). En la amiloidosis avanzada, la estructura glomerular se oblitera por completo y los glomérulos se observan como grandes esferas eosinófilas.

La sustancia amiloide está constituida por fibrillas sin ramificaciones de casi 10 nm de diámetro. De manera inicial, son más prominentes en el mesangio, pero a menudo se extienden a la pared de los capilares, en especial en los casos avanzados (figs. 22-31 y 22-32). Las prolongaciones podálicas de los podocitos que cubren la MBG desaparecen.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la afección renal es notable en la mayor parte de los casos de amiloidosis sistémicas AL y AA. La proteinuria suele ser la manifestación inicial y no es selectiva (es decir, hay albúmina y globulinas en la orina), con aparición del síndrome nefrótico en el 60% de los pacientes. Al cabo del tiempo, la infiltración intensa de los glomérulos y los vasos sanguíneos por la sustancia amiloide da lugar a la insuficiencia renal. La amiloidosis AL se trata con una quimioterapia similar a la del mieloma

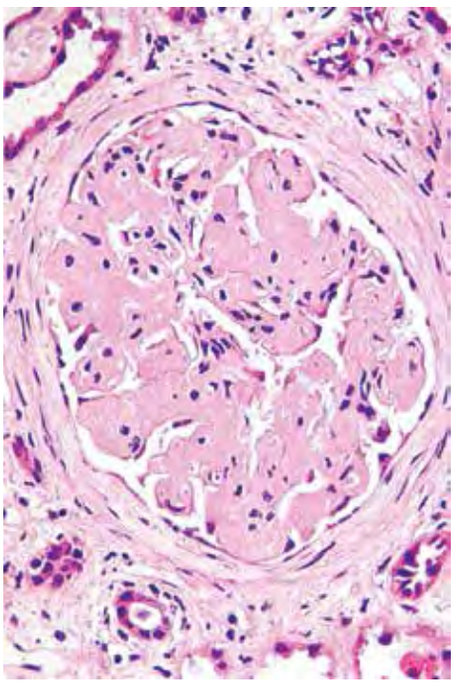


**FIGURA 22-29. Nefropatía por depósito de amiloide.** El material amorfo acelular expande las zonas mesangiales y obstruye los capilares glomerulares. Los depósitos de amiloide pueden tomar un aspecto nodular, que simula de alguna manera a la glomeruloesclerosis diabética (fig. 22-27). Sin embargo, los depósitos de amiloide no son positivos para el ácido peryódico de Schiff y se identifican por tinción con el rojo Congo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 922 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



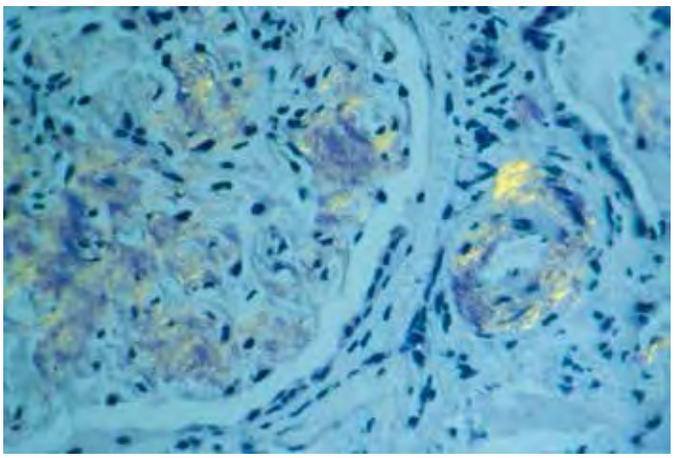


**FIGURA 22-30. Nefropatía por depósito de amiloide.** En un corte teñido con rojo Congo y observado con luz polarizada, los depósitos de amiloide glomerulares y de la arteriola adyacente muestran una birrefringencia característica de color verde manzana.

múltiple. La amiloidosis AA, en especial cuando la fiebre mediterránea familiar es su causa, se alivia con la administración de colchicina.

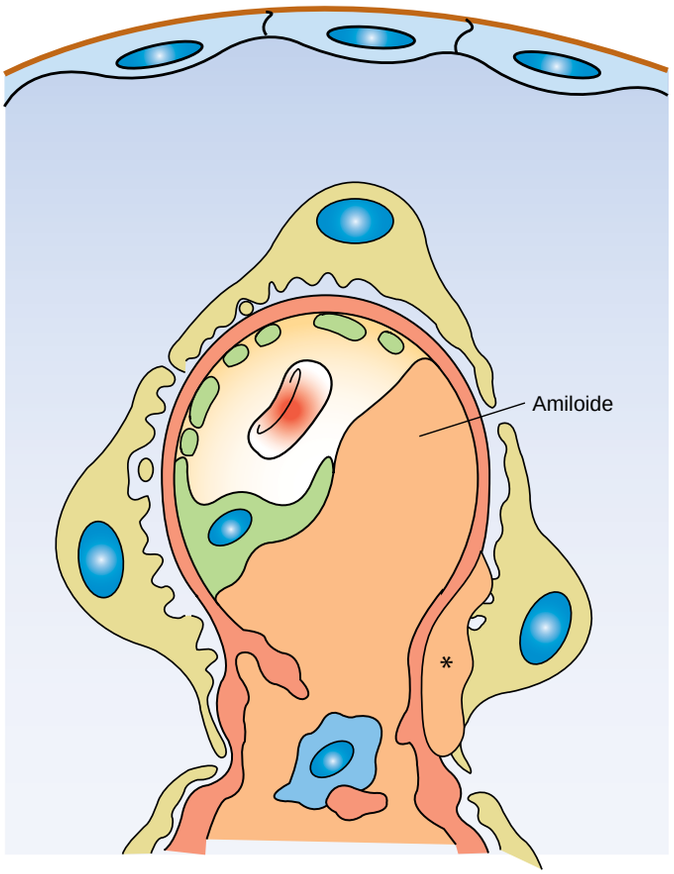



**FIGURA 22-31. Nefropatía por depósito de amiloide.** De manera inicial, este trastorno se vincula con la acumulación de depósitos similares característicos en el mesangio. Estas masas inertes, que son fibrilares por microscopía electrónica, se extienden sobre la superficie interna de la membrana basal (*) y con frecuencia obstruyen la luz capilar. La extensión focal de material amiloide a través de la membrana basal puede levantar la célula epitelial.

**FIGURA 22-32. Nefropatía por depósito de amiloide.** Depósitos de fibrillas (de 10 nm de diámetro) en un glomérulo adyacente al citoplasma de un podocito, con borramiento de sus prolongaciones podálicas.

## El depósito de inmunoglobulinas monoclonales no fibrilares en los riñones puede causar enfermedades

***Tal depósito puede darse en la MBG, la matriz mesangial glomerular, paredes capilares y membranas basales tubulares.*** A diferencia de los depósitos de amiloide AL, estos no forman fibrillas. Los dos fenotipos principales son la enfermedad glomerular nodular esclerosante con depósitos granulares detectados en el microscopio electrónico y la glomerulonefritis proliferativa (o membranoproliferativa) con depósitos homogéneos densos observados en el microscopio electrónico.

**PATOLOGÍA:** la neoplasia del linfocito B subyacente puede ser oculta o tal vez haya un mieloma múltiple o linfoma manifiestos. El depósito de inmunoglobulinas monoclonales estimula el aumento de la producción de la matriz glomerular y/o hiperplasia mesangial. La expansión nodular de las regiones mesangiales se parece a la glomeruloesclerosis diabética. El aumento del material extracelular no se tiñe con rojo Congo, lo que ayuda a distinguir la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal por amiloidosis. La inmunofluorescencia microscópica muestra la tinción de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 923 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



las cadenas de inmunoglobulina monoclonal. La enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal generalmente se manifiesta clínicamente como síndrome nefrótico, mientras que la glomerulonefritis proliferativa con inmunoglobulina monoclonal a menudo se manifiesta como síndrome nefrítico y nefrótico mixto.

### La nefritis hereditaria (síndrome de Alport) es reflejo de la presencia de colágeno tipo IV anormal en la membrana basal glomerular

La nefritis hereditaria es una enfermedad glomerular proliferativa y esclerosante, a menudo acompañada por defectos en los oídos o en los ojos. La producen mutaciones en el colágeno tipo IV. La nefritis hereditaria del síndrome de Alport se acompaña de un defecto en la audición.

**PATOGENIA MOLECULAR:** varias mutaciones genéticas causan defectos moleculares en la MBG que llevan a las lesiones renales de la nefritis hereditaria. La más frecuente, que supone el 85% de las nefritis hereditarias, está ligada al cromosoma X y es producto de una mutación en el gen de la cadena α-5 del colágeno tipo IV (gen *COL4A5*). Una deleción del extremo 5′ de *COL4A5*, que se extiende hasta el gen *COL4A6* que codifica la cadena α-6 del colágeno tipo IV, causa la nefritis hereditaria y leiomiomas múltiples en el tubo digestivo y el aparato genital. Las mutaciones en *COL4A3* y *COL4A4* causan una forma autosómica recesiva de la nefritis hereditaria.

Debido a que en la nefritis hereditaria hay una alteración en la estructura de la membrana basal, el suero de los pacientes con una enfermedad contra la MBG (p. ej., el síndrome de Goodpasture) no reacciona con la MBG de aquéllos con nefritis hereditaria. Por el contrario, los pacientes con nefritis hereditaria que se someten a trasplante renal están en riesgo de presentar anticuerpos contra la MBG del aloinjerto.

**PATOLOGÍA:** Las lesiones glomerulares tempranas de la nefritis hereditaria muestran ligera hipercelularidad mesangial y expansión de la matriz. El avance de la nefropatía se vincula con una esclerosis focal media luna y, más adelante, una esclerosis glomerular difusa. Las lesiones glomerulares avanzadas se acompañan de atrofia tubular, fibrosis intersticial y células espumosas en los túbulos y el intersticio. Se hace el diagnóstico por microscopía electrónica al demostrar una MBG irregularmente engrosada, con división de la lámina densa en láminas entrelazadas que rodean zonas electrotransparentes (fig. 22-33).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en los niños con nefritis hereditaria ligada al cromosoma X se produce hematuria temprana, y suele ir seguida por proteinuria e insuficiencia renal progresiva en el segundo al cuarto decenios de la vida. En las mujeres, la enfermedad ligada al cromosoma X es en general más leve, con una tasa de avance que varía de manera sustancial entre los pacientes, tal vez en virtud del grado de inactivación aleatoria (lionización) del cromosoma X mutado. La nefritis hereditaria autosómica recesiva se parece a la enfermedad ligada al cromosoma X, excepto que hombres y mujeres se afectan de manera equivalente. La nefritis hereditaria autosómica dominante con insuficiencia renal progresiva es rara y difícil de distinguir de la forma grave de la enfermedad de membrana basal delgada (v. a continuación). Se produce pérdida de la audición neurosensorial de alta frecuencia en la mitad de los hombres con enfermedad ligada al cromosoma X, y en un mayor porcentaje de estos y de las mujeres con enfermedad autosómica. Entre una cuarta y una tercera parte de los pacientes presenta defectos oculares, que en su mayor parte afectan al cristalino.

**FIGURA 22-33. Nefritis hereditaria (síndrome de Alport).** La lámina densa de la membrana basal glomerular presenta láminas *(flechas)* en lugar de formar una sola banda densa (compárese esta micrografía electrónica con la fig. 22-5).

### La nefropatía de membrana basal glomerular delgada es una causa común de hematuria benigna hereditaria

La nefropatía de membrana basal delgada, también llamada **hematuria familiar benigna,** es un trastorno hereditario frecuente de la MBG que suele manifestarse con hematuria microscópica asintomática y en ocasiones hematuria macroscópica intermitente. Esta enfermedad y la nefropatía por IgA son consideraciones diagnósticas comunes en pacientes con hematuria glomerular asintomática. Por lo general, los pacientes con nefropatía de membrana basal delgada no presentan insuficiencia renal o proteinuria sustancial. Por microscopía óptica, los glomérulos no presentan alteraciones. La microscopía electrónica muestra una disminución del grosor de la MBG (de 150-300 nm; lo normal es de 350-450 nm). La forma más frecuente de herencia es la autosómica dominante. Las mutaciones heterocigotas en los genes *COL4A3* y *COL4A4* causan la enfermedad de membrana basal delgada, y las homocigotas, el síndrome de Alport.

### La glomerulonefritis postinfecciosa aguda suele ser consecutiva a una infección aguda por estreptococos α-hemolíticos o estafilococos

La causa de esta enfermedad es el depósito de complejos inmunitarios en los glomérulos.

**FISIOPATOLOGÍA:** las cepas nefritógenas de estreptococo del grupo A o estafilococo suelen causar glomerulonefritis postinfecciosa aguda. Los casos raros son causados por infecciones virales (p. ej., hepatitis B) o parasíticas (p. ej., malaria). No se conoce con pre-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 924 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



cisión el mecanismo mediante el cual la infección causa la inflamación glomerular característica. Las similitudes con la enfermedad del suero aguda experimental sugieren que la glomerulonefritis postinfecciosa refleja el depósito de inmunocomplejos formados por anticuerpos y antígenos bacterianos en los glomérulos. La glomerulonefritis postestreptocócica en los pacientes y la enfermedad del suero aguda experimental tiene períodos de latencia de 9 a 14 días entre la exposición al antígeno y la glomerulonefritis. Ambas muestran el depósito de inmunocomplejos granulares con una apariencia ultraestructural similar (depósitos densos) (v. más adelante). Pueden formarse complejos inmunitarios en la circulación y depositarse en los glomérulos, o pueden formarse *in situ* cuando los antígenos bacterianos atrapados en los glomérulos se unen a los anticuerpos circulantes. Entre los antígenos estreptocócicos potencialmente responsables (lo que aún no ha sido confirmado) se incluyen gliceraldehído fosfato deshidrogenasa y exotoxina B, una proteinasa catiónica. Ambas pueden localizarse en las paredes de los capilares glomerulares y activar el complemento, incluso sin anticuerpos. De manera alternativa, las bacterias nefritógenas pueden liberar factores que activan el complemento sin requerir la formación de inmunocomplejos. Esto podría explicar por qué a veces el complemento, pero no la inmunoglobulina, está presente en los depósitos glomerulares.

La activación del complemento, además de la activación de otros mediadores inflamatorios humorales y celulares, causa inflamación glomerular. La activación del complemento es tan extensa que más del 90% de los pacientes presenta hipocomplementemia. Los mediadores de la inflamación atraen y activan a los neutrófilos y los monocitos, y estimulan la proliferación de células del mesangio y endoteliales. Estos efectos causan una hipercelularidad glomerular notable, que define a la glomerulonefritis proliferativa difusa aguda.

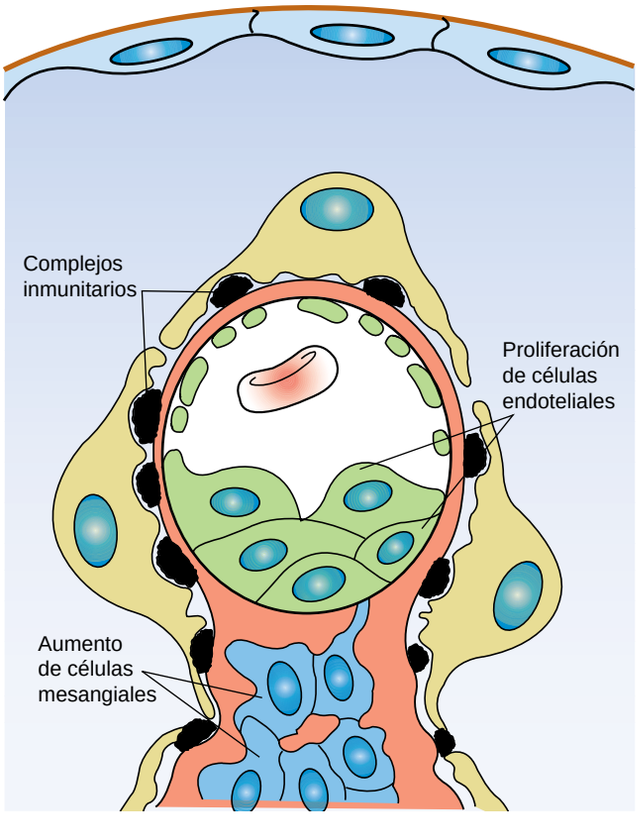



**FIGURA 22-35. Glomerulonefritis postinfecciosa.** La acumulación de numerosos complejos inmunitarios subepiteliales como estructuras a manera de gibas es una característica distintiva. Los complejos inmunitarios subendoteliales menos notables se vinculan con proliferación de las células endoteliales y tienen relación con el aumento de la permeabilidad capilar y la estenosis de la luz. Con frecuencia, la proliferación de las células del mesangio y el engrosamiento de la matriz mesangial producen ensanchamiento del tallo y atrapamiento notable de los complejos inmunitarios.

**PATOLOGÍA:** en la fase aguda de la glomerulonefritis postinfecciosa, los glomérulos están crecidos en forma difusa y son hipercelulares (fig. 22-34). Esto último refleja la proliferación de células endoteliales y del mesangio (fig. 22-35) y la infiltración por neutrófilos y monocitos. Las medias lunas son raras. El edema intersticial y el infiltrado mononuclear leve acompañan a los cambios glomerulares.

La fase aguda se inicia de 1-2 semanas después del principio de la infección nefritógena y en más del 90% de los pacientes se resuelve después de varias semanas. En primer término, desaparecen los neutrófilos y la hipercelularidad endotelial. La hipercelularidad del mesangio y la expansión de la matriz persisten, pero todos los cambios histopatológicos se resuelven por completo en la mayoría de los pacientes después de varios meses.

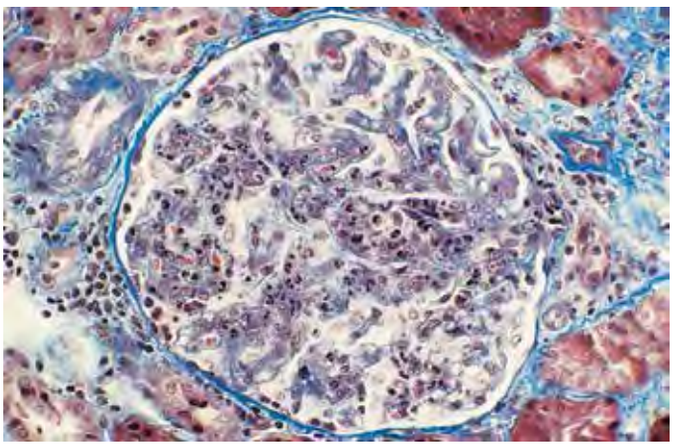


**FIGURA 22-34. Glomerulonefritis postestreptocócica aguda.** El glomérulo de un paciente que presentó glomerulonefritis después de una infección estreptocócica contiene numerosos neutrófilos (tinción tricrómica de Masson).

Desde el punto de vista ultraestructural, la glomerulonefritis postinfecciosa aguda muestra **depósitos subepiteliales densos** que de manera característica se parecen a «**gibas**» (figs. 22-35 y 22-36), los cuales se acompañan invariablemente de depósitos mesangiales y subendoteliales, y que no obstante la dificultad que puede implicar reconocerlos, es probable que su importancia sea mayor en la patogenia por su proximidad con los sistemas mediadores inflamatorios sanguíneos. Las gibas cupuliformes de tamaño variable se localizan en el lado epitelial de la MBG. No tienen una distribución tan amplia como los depósitos de la glomerulopatía membranosa (compárense las figs. 22-23 y 22-35). Mediante microscopía inmunofluorescente se observan depósitos granulares de C3 con o sin inmunoglobulina en las paredes capilares, que corresponden a las mencionadas gibas (fig. 22-37). Una variante rara de glomerulonefritis postinfecciosa, en general causada por estafilococo resistente a la meticilina, presenta IgA visible en los depósitos inmunitarios.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la incidencia de la glomerulonefritis postinfecciosa aguda está disminuyendo en casi todos los países desarrollados, pero se mantiene alta en los países en desarrollo debido a las tasas



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 925 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



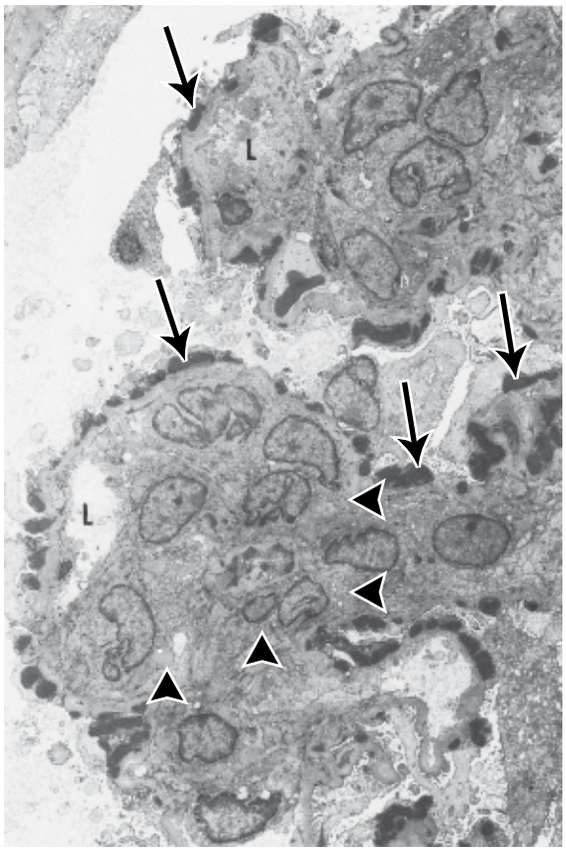



**FIGURA 22-36. Glomerulonefritis postinfecciosa aguda.** Una micrografía electrónica muestra numerosas gibas subepiteliales *(flechas)* e hipercelularidad mesangial *(puntas de flecha).* Las luces capilares (L) presentan una estenosis notable.

más altas de infecciones nefritógenas. Todavía es una de las enfermedades renales más frecuentes en la niñez. La infección primaria afecta a la faringe (faringitis) o, en ambientes húmedos y calientes, a la piel (piodermia). En años recientes, el porcentaje de casos derivados de una infección estafilocócica ha ido en aumento. Puesto que los microorganismos pueden no ser susceptibles de aislamiento en el momento en que aparece la nefritis, el diagnóstico depende de las pruebas serológicas de titulaciones de anticuerpos contra antígenos estreptocócicos. El síndrome nefrítico se inicia de manera abrupta con oliguria, hematuria, edema facial e hipertensión. Las cifras séricas de C3 son menores durante el síndrome agudo, pero retornan a lo normal en 1-2 semanas. La nefritis manifiesta se resuelve después de varias semanas, pero la hematuria y, en especial, la proteinuria, pueden persistir varios meses. Unos cuantos pacientes presentan sedimento urinario anormal durante años, después de la crisis aguda, y algunos pocos (en particular adultos) presentan insuficiencia renal progresiva.

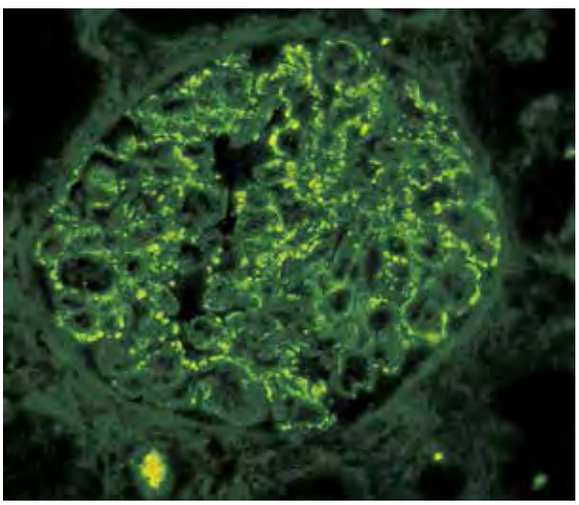


**FIGURA 22-37. Glomerulonefritis postinfecciosa aguda.** Una micrografía de inmunofluorescencia muestra tinción granular de C3 en las paredes capilares y el mesangio.

## La glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complejos inmunitarios tiene múltiples causas

La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es un patrón de inflamación glomerular con engrosamiento de la pared capilar e hipercelularidad causada por múltiples etiologías distintas.

**FISIOPATOLOGÍA:** la GNMP es causada por depósitos en el mesangio y la zona subendotelial de las paredes capilares, que contienen inmunocomplejos o complemento activado sin inmunoglobulina. También pueden presentarse depósitos subendoteliales. Las dos categorías inmunopatológicas principales son la GNMP mediada por complejos inmunitarios y la GNMP glomerulopatía C3 (tabla 22-6). Generalmente no se conocen los antígenos nefritógenos en la GNMP mediada por complejos inmunitarios. Sin embargo, las posibles fuentes de estos antígenos pueden ser trastornos infecciosos o autoinmunitarios (tabla 22-6). La GNMP glomerulopatía C3 es causada por una alteración genética o autoinmunitaria en los mecanismos reguladores que normalmente mantienen controlada la vía alternativa del complemento. La glomerulopatía C3 se comenta en la siguiente sección.

La eliminación del trastorno vinculado (p. ej., endocarditis bacteriana u osteomielitis) puede determinar la resolución de la GNMP mediada por complejos inmunitarios, lo que sugiere una relación causal entre los dos. A diferencia

**TABLA 22-6**

**CLASIFICACIÓN DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA**

| |
|---|
| Gromerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) primaria (idiopática) mediada por complejos inmunitarios |
| GNMP secundaria mediada por complejos inmunitarios causada por: |
| Endocarditis bacteriana subaguda |
| Un cortocircuito ventriculoauricular infectado |
| Osteomielitis |
| Infección por el virus de la hepatitis C |
| Crioglobulinemia |
| Inmunoglobinas monoclonales |
| Una neoplasia |
| Glomerulopatía C3 |
| Enfermedad por depósitos densos |
| Glomerulonefritis C3 |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 926 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



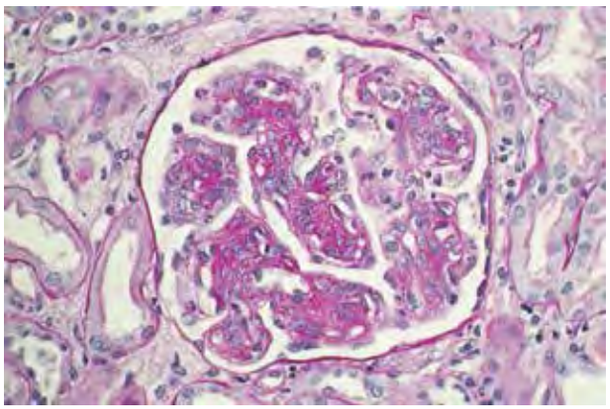


**FIGURA 22-38. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I.** La lobulación glomerular está acentuada. Se observa un aumento de las células y la matriz en el mesangio y el engrosamiento de las paredes capilares.

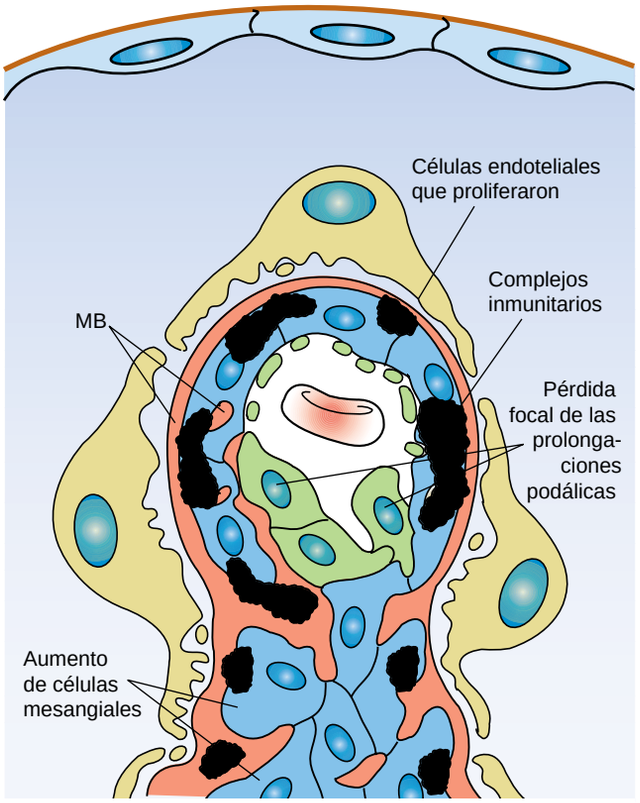



**FIGURA 22-39. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I.** En esta enfermedad, los glomérulos están crecidos. Se observan penachos hipercelulares y estenosis u obstrucción de la luz capilar. Grandes depósitos subendoteliales de complejos inmunitarios se extienden por el borde interno de la membrana basal. Las células mesangiales proliferan y emigran hacia la periferia en el capilar. El material de la membrana basal (MB) se acumula en forma lineal paralelo a la membrana basal en posición subendotelial. La interposición de células mesangiales y membrana basal entre las células endoteliales y la membrana basal crea un efecto de doble contorno. La acumulación de células y estroma mesangiales en los penachos disminuye la luz capilar. La proliferación de células mesangiales y la acumulación de material de la membrana basal también dilatan el mesangio. Todo el proceso lleva de manera progresiva a la lobulación del glomérulo. Obsérvese la proliferación de células endoteliales y el borramiento focal de las prolongaciones podálicas.

de los microorganismos patógenos de la glomerulonefritis infecciosa aguda, aquellos vinculados con la GNMP de tipo I causan infecciones persistentes e indoloras con antigenemia crónica. Esta situación conduce a la localización crónica de complejos inmunitarios en los glomérulos y a la hipercelularidad y el remodelado de la matriz resultantes.

**PATOLOGÍA:** los glomérulos en la GNMP tienen un crecimiento difuso, con proliferación abundante de células mesangiales e infiltración por monocitos/macrófagos. La distorsión lobulillar glomerular subsiguiente («hipersegmentación»; fig. 22-38) en su momento se denominó **glomerulonefritis lobulillar.** De estos pacientes, el 20% presenta medias lunas, que por lo general afectan sólo a una mínima parte de los glomérulos. Las paredes capilares están engrosadas y las tinciones argénticas muestran duplicación o replicación compleja de la MBG.

La microscopía electrónica revela engrosamiento y replicación de las MBG, tal vez causados por activación de las células endoteliales así como por la extensión del citoplasma mesangial hacia la zona subendotelial y el depósito de nuevo material en la membrana basal, entre el citoplasma del mesangio y la célula endotelial (figs. 22-39 y 22-40). Los depósitos electrodensos subendoteliales y mesangiales que corresponden a los complejos inmunitarios constituyen el posible estímulo de la respuesta endotelial y mesangial. También pueden observarse cantidades variables de depósitos densos subepiteliales. La microscopía de inmunofluorescencia muestra el depósito granular de inmunoglobulinas y complemento en las asas capilares glomerulares y

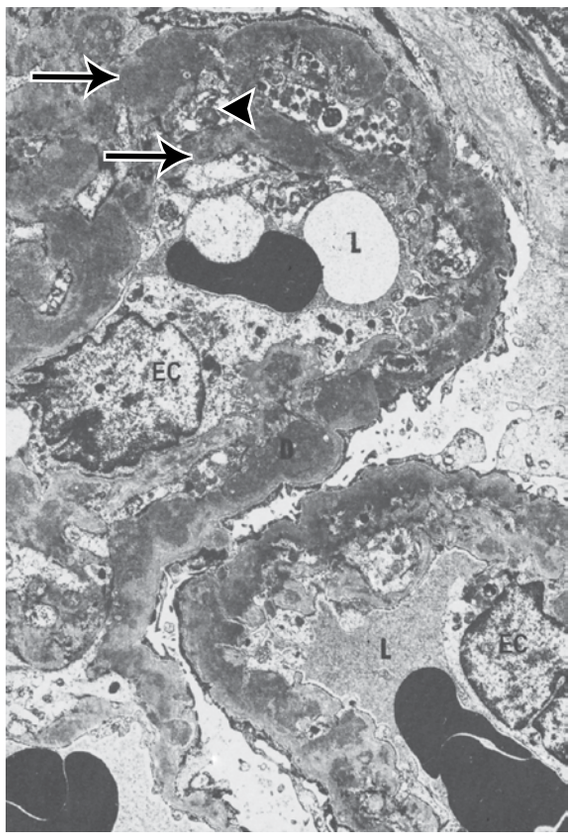



**FIGURA 22-40. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I.** Una micrografía electrónica muestra el doble contorno de la membrana basal *(flechas)* con interposición del mesangio *(punta de flecha)* y depósitos subendoteliales importantes. CE, célula endotelial; D, depósito de complejo inmunitario; L, luz capilar.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 927 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



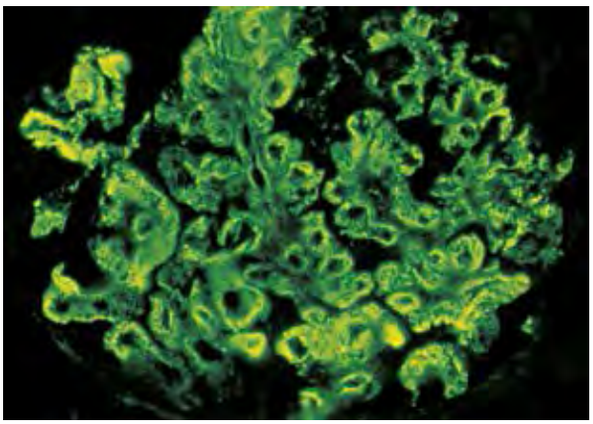


**FIGURA 22-41. Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I.** Una micrografía bajo inmunofluorescencia muestra una tinción de C3 entre granular y en banda en las paredes capilares y el mesangio.

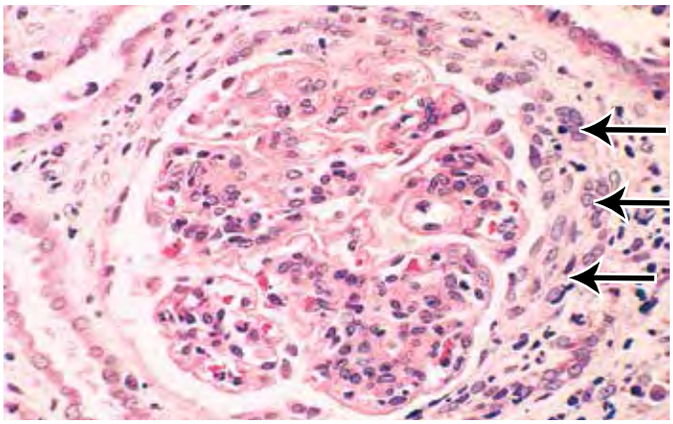


**FIGURA 22-42. Glomerulopatía C3 (enfermedad de depósitos densos).** Son evidentes el engrosamiento de la pared capilar, la hipercelularidad y las medias lunas pequeñas *(flechas).*

el mesangio en la GNMP mediada por complejos inmunitarios, y solo el complemento en la glomerulopatía C3 (fig. 22-41).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la GNMP mediada por complejos inmunitarios puede surgir a cualquier edad, pero es más frecuente en niños mayores y adultos jóvenes. La GNMP mediada por complejos inmunitarios puede aparecer a cualquier edad. Puede manifestarse como síndrome nefrótico o nefrítico, o una combinación de ambos. La GNMP representa el 5% del síndrome nefrótico primario en los niños y los adultos en EE.UU. La GNMP mediada por complejos inmunitarios ocurre de forma más habitual en los países donde las infecciones crónicas son más prevalentes. Es frecuente que los pacientes tengan niveles bajos de C3. El diagnóstico diferencial incluye la glomerulonefritis postinfecciosa aguda y la glomerulonefritis lúpica, puesto que ambas pueden causar nefritis con hipocomplementemia. La GNMP es, en general, una enfermedad lenta y persistente. Después de 10 años, la mitad de los pacientes desarrolla enfermedad renal en etapa terminal.

## La glomerulopatía C3 es causada por la regulación anómala de la vía alternativa del complemento

La glomerulopatía C3 es una glomerulonefritis rara causada por la regulación anómala del complemento que incluyen **enfermedad de depósito denso** (formalmente denominada *GNMP tipo II*) y **glomerulonefritis C3** (incluyendo una variante con un patrón GNMP).

**FISIOPATOLOGÍA:** la localización glomerular extensa del complemento *sin* inmunoglobulina indica que la activación del complemento es el mediador principal de las anomalías estructurales y funcionales. La deficiencia o ineficacia de los factores reguladores de la vía alternativa del complemento (p. ej., el factor H del complemento, factor I del complemento) causan glomerulopatía C3. La anomalía en la activación del complemento es causada por mutaciones genéticas o autoanticuerpos que alteran los mecanismos reguladores de la vía alternativa. Algunos pacientes tienen el autoanticuerpo sérico IgG, el **factor nefrítico C3,** que estabiliza la convertasa C3 activada (C3bBb) de la vía alternativa del complemento y prolonga la activación de C3. La glomerulopatía C3 a menudo se repite en los trasplantes renales porque el defecto en la regulación del complemento se encuentra en el receptor.

**PATOLOGÍA:** los dos tipos patológicos de glomerulopatía C3 son la enfermedad por depósitos densos y la glomerulonefritis C3. La histología de la glomerulopatía C3 se parece a la GNMP mediada por complejos inmunitarios, con engrosamiento de la pared capilar y el aumento de la celularidad (fig. 22-42). Sin embargo, en muchos pacientes, la hipercelularidad o el engrosamiento de la pared capilar pueden asumir un patrón diferente. La característica patológica distintiva de la enfermedad por depósitos densos es una zona en forma de cinta de mayor densidad en el centro de una MBG engrosada y en la matriz mesangial (fig. 22-43). Existen áreas de densidad en las membranas capilares peritubulares y la lámina elástica arteriolar. Los depósitos C3 se alinean en las paredes de los capilares, con pocos o ningún anticuerpo (fig. 22-44). La glomerulonefritis C3 carece de depósitos densos intramembranosos. Presenta depósitos densos similares a los de la glomerulonefritis mediada por complejos inmunitarios, excepto que carecen de inmunoglobulina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la glomerulopatía C3 es poco frecuente (<5/1 000 000), y el 80% de los pacientes son niños. Por lo general, los pacientes presentan proteinuria (a menudo en rango nefrótico), hematuria, hipertensión y alteración de la función renal. Es habitual la hipocomplementemia con C3 bajo y C4 normal. El pronóstico es preocupante, pues el 40% llegan a la enfermedad renal en etapa terminal dentro de los 10 años después de la aparición de la enfermedad.

## La glomerulonefritis lúpica incluye patrones diversos de depósito de complejos inmunitarios

El LES (v. cap. 11) es una enfermedad autoinmunitaria con desregulación generalizada, hiperactividad de los linfocitos B y producción de autoanticuerpos contra varios antígenos nucleares y extranucleares, incluidos el ADN, el ARN, las nucleoproteínas y los fosfolípidos. El LES tiene frecuencia máxima en mujeres, en especial aquéllas en edad fértil. Los afroamericanos, asiáticos y latinoamericanos padecen una enfermedad más grave que los caucásicos.. La nefritis es una de las complicaciones más frecuentes del LES.

Los complejos inmunitarios mesangiales causan menos inflamación que los complejos inmunitarios subendoteliales. Estos últimos se hallan más expuestos a los sistemas celulares y humorales mediadores de la inflamación en la sangre y, por lo tanto, tienen más probabilidad de iniciar la inflamación. La

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 928 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



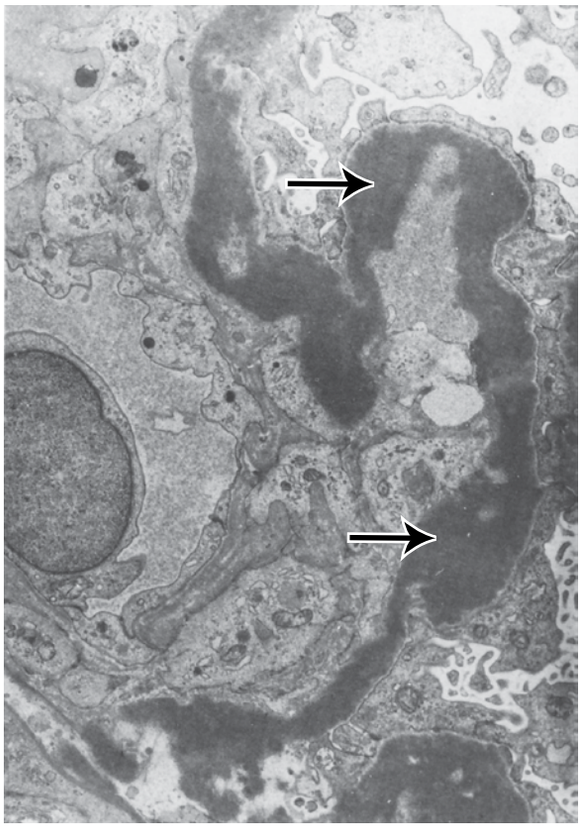


**FIGURA 22-43. Glomerulopatía C3 (enfermedad de depósitos densos).** Una micrografía electrónica muestra engrosamiento de la membrana basal y depósitos densos intramembranosos *(flechas).*

localización subepitelial de los complejos inmunitarios causa proteinuria, pero no se confunde con la inflamación glomerular manifiesta.

**FISIOPATOLOGÍA:** la apoptosis defectuosa y la alteración de la depuración de fragmentos de cromatina pueden contribuir a la génesis de respuestas autoinmunitarias antinucleares y proveer antígenos objetivo para la formación de complejos inmunitarios nefritógenos. Los complejos inmunitarios pueden localizarse en los glomérulos por su depósito desde la circulación, por formación *in situ* o por ambos procesos. Los complejos inmunitarios circulantes formados por anticuerpos de gran avidez se depositan en las zonas subendotelial y mesangial; los anticuerpos de gran afinidad forman complejos inmunitarios *in situ* en la zona subepitelial. Los complejos inmunitarios formados *in situ* pueden comprometer a antígenos como la doble hebra del ADN y nucleosomas que se han plantado en la MBG o la matriz mesangial por interacciones de carga. Los complejos inmunitarios glomerulares activan el complemento e inician la lesión inflamatoria. La activación del complemento en los riñones y en otras partes causa a menudo hipocomplementemia. Los complejos inmunitarios también se localizan en el intersticio renal, las paredes de los vasos intersticiales y las membranas basales tubulares, donde puede participar en la inflamación tubulointersticial que se observa en los pacientes con nefritis lúpica.

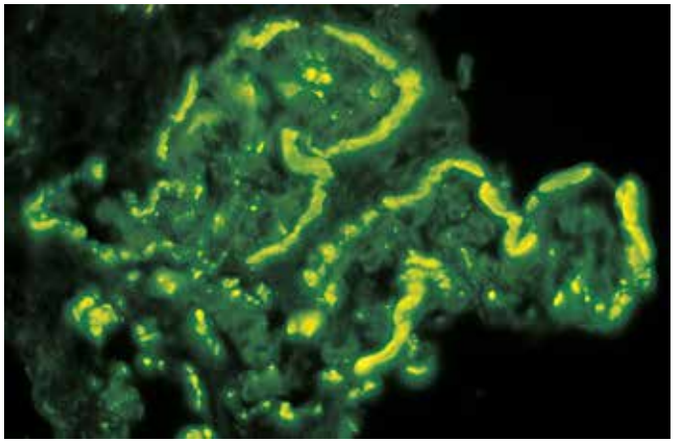


**FIGURA 22-44. Glomerulopatía C3 (enfermedad de depósitos densos).** Una micrografía bajo inmunofluorescencia muestra tinción en bandas de la pared capilar y tinción granular gruesa del mesangio de C3.

**PATOLOGÍA:** las manifestaciones histopatológicas y clínicas de la nefritis lúpica son muy variables por los diversos patrones de acumulación de los complejos inmunitarios en los pacientes (tabla 22-7) y en uno mismo con el transcurso del tiempo.

- **Clase I (glomerulonefritis lúpica mesangial mínima):** los complejos inmunitarios se confinan al mesangio y no causan cambios por microscopía óptica.
- **Clase II (glomerulonefritis lúpica mesangial proliferativa):** los complejos inmunitarios se confinan al mesangio y causan

**TABLA 22-7**
**CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA NEFRITIS LÚPICA**

| Localización de la nefritis lúpica de clase inmunitaria | Localización de los complejos inmunitarios | Características clínicas |
|---|---|---|
| I: sin lesión por microscopía | Mesangial | Hematuria y proteinuria leves |
| II: proliferativa mesangial | Mesangial | Hematuria y proteinuria leves |
| III: proliferativa focal | Mesangial y subepitelial | Nefritis moderada |
| IV: proliferativa difusa | Mesangial y subepitelial | Nefritis grave |
| V: membranosa | Subepitelial y mesangial | Síndrome nefrótico |
| VI: crónica esclerosante | Variable | Insuficiencia renal crónica |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 929 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



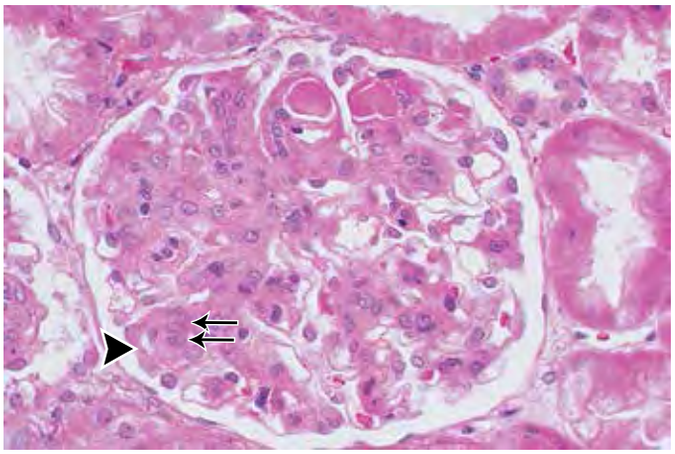


**FIGURA 22-45. Glomerulonefritis lúpica mesangial proliferativa.** Hipercelularidad endocapilar segmentaria *(flechas)* y presencia de engrosamiento de la pared capilar *(punta de flecha).*

grados variables de hipercelularidad mesangial y expansión de la matriz (fig. 22-45).

- **Clase III (glomerulonefritis lúpica focal):** los complejos inmunitarios se acumulan en la zona subendotelial, lo que siempre se acompaña de complejos inmunitarios mesangiales, y estimulan la inflamación, la proliferación de células mesangiales y endoteliales, y la entrada de neutrófilos y monocitos. Esta inflamación glomerular manifiesta se denomina **glomerulonefritis lúpica proliferativa focal** si afecta a menos del 50% de los glomérulos.
- **Clase IV (glomerulonefritis lúpica difusa):** es un tipo similar a la clase III pero afecta a más del 50% de los glomérulos. Puede predominar la afección glomerular global (IV-G) o segmentaria (IV-S).
- **Clase V (glomerulonefritis lúpica membranosa):** los complejos inmunitarios están sobre todo en la zona subepitelial. Algunos pacientes tienen una lesión de fondo de clase V y una lesión concomitante de clase III o IV. Incluso la nefritis lúpica de clase V pura incluye complejos inmunitarios mesangiales que pueden detectarse por microscopía electrónica.
- **Clase VI (glomerulonefritis lúpica esclerosante avanzada):** enfermedad crónica avanzada.

Se observan depósitos densos de complejos inmunitarios en localizaciones mesangiales, subendoteliales y subepiteliales. Las lesiones de clase I y II contienen sobre todo depósitos mesangiales. En las clases III y IV-G hay depósitos mesangiales y subendoteliales y por lo general depósitos subepiteliales dispersos (fig. 22-46). La clase IV-S tiende a presentar menos complejos inmunitarios glomerulares y más necrosis segmentaria. Las lesiones de clase V presentan numerosos depósitos subepiteliales densos. Casi el 80% de los especímenes muestra **inclusiones tubulorreticulares** en las células endoteliales (fig. 22-46), que son inducidas por las cifras altas de interferón. La nefritis lúpica y la nefropatía vinculada con el VIH son las únicas enfermedades renales que presentan con elevada frecuencia tales estructuras.

Por inmunofluorescencia, los complejos subepiteliales son granulosos y los subendoteliales pueden ser granulosos o en banda (fig. 22-47). Los complejos inmunitarios suelen teñirse con más intensidad si los integra la IgG, pero casi siempre están presentes también la IgA y la IgM, al igual que C3, C1q y otros componentes del complemento. Se observa tinción granular a lo largo de las membranas basales tubulares y los vasos intersticiales en más de la mitad de los pacientes.

**FIGURA 22-46. Glomerulonefritis lúpica difusa proliferativa de clase IV-G.** Una micrografía electrónica revela grandes depósitos densos subendoteliales (SE) y mesangiales (M) y unos cuantos depósitos subepiteliales. Existen inclusiones endoteliales tubulorreticulares *(flechas).*

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** existe enfermedad renal en el 70% de los pacientes con LES y a menudo constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad. Como se señaló en la tabla 22-7, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la disfunción renal son variados, y dependen de la naturaleza histopatológica de la nefropatía subyacente. ***Los especímenes de biopsia renal de los pacientes con lupus se usan para valorar la categoría de la enfermedad, su actividad y cronicidad, así como para diagnosticar la glomerulonefritis lúpica.*** La nefritis lúpica de clase III y IV conlleva el

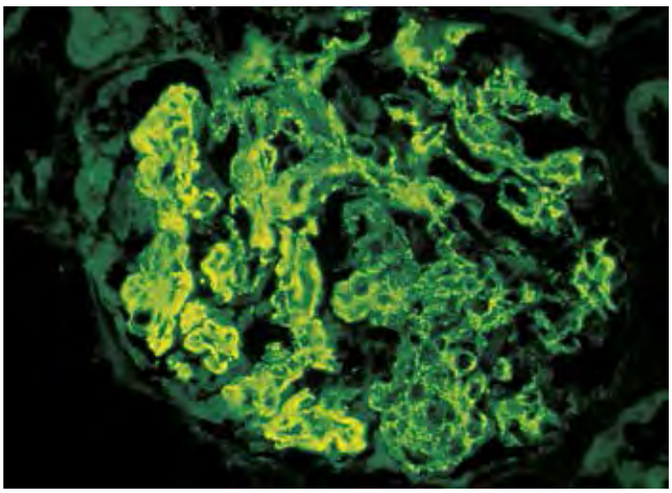


**FIGURA 22-47. Glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa.** Una micrografía bajo inmunofluorescencia muestra tinción segmentaria de la inmunoglobulina G en las paredes capilares y el mesangio.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 930 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



peor pronóstico y se trata de la manera más intensiva, por lo general con dosis altas de corticoesteroides y fármacos inmunodepresores. Con el transcurso del tiempo, a veces debido al tratamiento, la nefritis lúpica puede cambiar de un tipo a otro, con las modificaciones correspondientes en las manifestaciones clínicas. Menos del 20% de los pacientes con enfermedad de clase IV evoluciona hasta la enfermedad renal en etapa terminal en 5 años.

## La nefropatía por IgA es causada por complejos inmunitarios de IgA

**FISIOPATOLOGÍA:** si bien el depósito de complejos inmunitarios con predominio de IgA es la causa de la nefropatía por IgA, se desconocen los antígenos constitutivos y los mecanismos de su acumulación (depósito o formación local). De manera habitual, los pacientes con nefropatía por IgA tienen moléculas aberrantes de IgA1, concentraciones sanguíneas elevadas de IgA1 y complejos inmunitarios circulantes que la contienen o agregados de IgA1. La acumulación mesangial de inmunocomplejos formados principalmente por IgA puede entrañar varios mecanismos.

***Las infecciones respiratorias o gastrointestinales a menudo incitan las exacerbaciones de la nefropatía por IgA.*** La exposición de la mucosa a los antígenos virales, bacterianos o dietéticos estimula las respuestas inmunitarias principalmente por IgA, causando la acumulación glomerular de inmunocomplejos. La alteración de la glucosilación de la región de bisagra de IgA1 parece ser un factor importante en muchos pacientes con nefropatía por IgA. Los depósitos inmunitarios contienen principalmente IgA1 en lugar de IgA2. IgA1, pero no IgA2, tiene una región de bisagra con cadenas de polisacárido O-ligadas. En la nefropatía por IgA, la IgA1 sérica presenta menor galactosilación y sialilación terminal en estas cadenas. Se pueden desarrollar autoanticuerpos contra estas cadenas anómalas.

Además, la galactosilación anómala de IgA1 puede conducir a la falta de acoplamiento del receptor de la IgA1 anómalo, lo que reduce la eliminación en la sangre de complejos inmunitarios que contienen IgA1. En consecuencia, la IgA forma agregados en la circulación. El mesangio atrapa estos agregados y se forman complejos inmunitarios entre la IgA1 anómala y los anticuerpos IgG dirigidos contra el IgA1 anómalo.

Con toda probabilidad, los complejos inmunitarios que contienen IgA en el mesangio activan el complemento por la vía alternativa. La presencia de C3 y properdina, pero no de C1q ni C4, en los depósitos de IgA, respalda esta hipótesis.

**PATOLOGÍA:** la microscopía de inmunofluorescencia es indispensable para el diagnóstico de la nefropatía por IgA. El dato diagnóstico es la inmunotinción mesangial de la IgA más intensa o equivalente a la tinción de la IgG o la IgM (fig. 22-48). Esto casi siempre se acompaña de la tinción de C3. En los casos más graves puede estar presente la IgA, que se deposita en la pared del capilar glomerular (además del mesangio) y sugiere un pronóstico menos favorable.

De acuerdo con la gravedad y duración de la enfermedad, en la nefropatía por IgA se observa una serie de cuadros histológicos que van de *1)* ningún cambio discernible por microscopía óptica; a *2)* hipercelularidad focal o difusa del mesangio; *3)* glomerulonefritis proliferativa focal o difusa (fig. 22-49), o hasta *4)* glomerulonefritis esclerosante crónica. En el momento del diagnóstico por biopsia renal inicial, la glomerulonefritis proliferativa focal es la manifestación más frecuente. No son frecuentes las medias lunas, excepto en casos inusualmente graves.

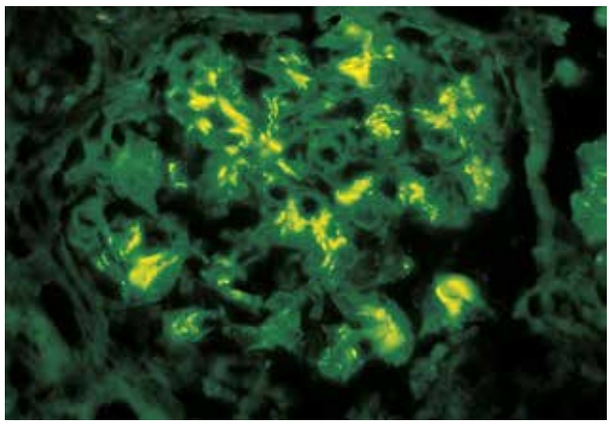


**FIGURA 22-48. Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA).** Una micrografía bajo inmunofluorescencia muestra depósitos de IgA en las regiones mesangiales.

Esta variedad de cambios histopatológicos es análoga a la que se observa en la nefritis por lupus, pero tiende a ser más grave.

El estudio ultraestructural revela depósitos electrodensos en el mesangio (figs. 22-50 y 22-51). Suelen observarse depósitos densos en las paredes capilares de los pacientes con la forma grave de la enfermedad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***la nefropatía por IgA es la forma más frecuente de glomerulonefritis en los países desarrollados.*** Supone el 10% de los casos en EE.UU., el 20% en Europa y el 40% en Asia. La nefropatía por IgA es común en la población nativa estadounidense y rara en la afroamericana. Se presenta más a menudo en hombres jóvenes, con una edad máxima de 15-30 años en el momento del diagnóstico. El cuadro clínico es variable, lo que refleja la diversa gravedad patológica: el 40% de los pacientes presenta hematuria microscópica asintomática; el 40%, hematuria macroscópica intermitente; el 10%, síndrome nefrótico, y el 10%, insuficiencia renal. La enfermedad rara vez se resuelve por completo, pero puede seguir una evolución episódica, con exacerbaciones que a menudo coinciden con infecciones de las vías respiratorias altas. La nefropatía por IgA progresa con lentitud, con un 20% de los pacientes que llega a la insuficiencia renal terminal después de 10 años. En la vasculitis sistémica por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein), los depósitos de IgA y la inflamación resultante afecta los vasos pequeños de todo el

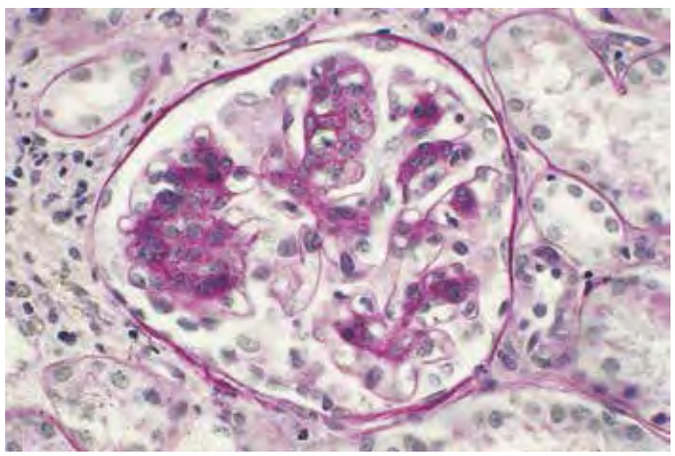


**FIGURA 22-49. Nefropatía por inmunoglobulina A.** Hipercelularidad mesangial segmentaria y expansión de la matriz causadas por depósitos inmunitarios mesangiales (tinción de ácido peryódico de Schiff).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 931 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



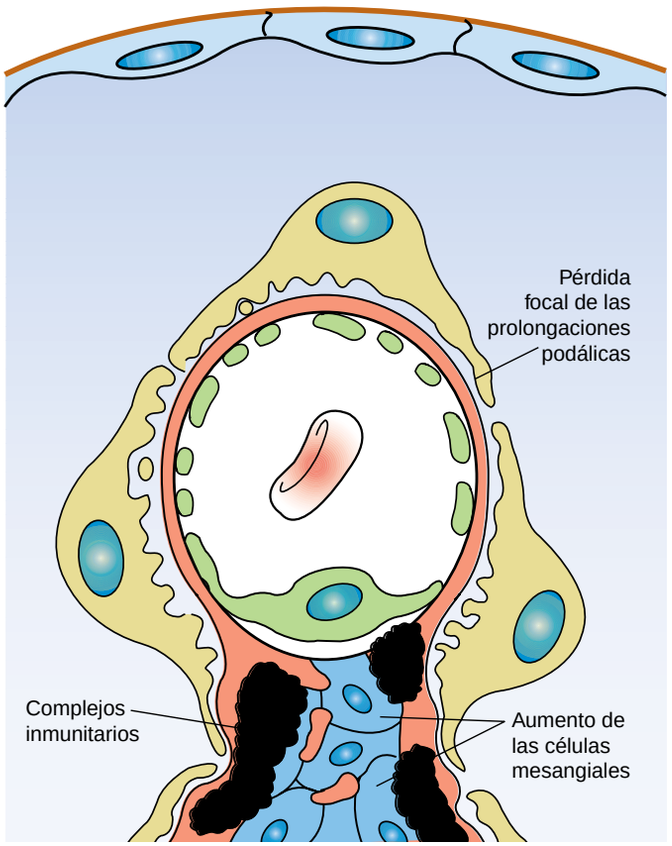



**FIGURA 22-50. Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA).** Se observa una acumulación significativa de IgA en el mesangio, más a menudo entre las células mesangiales y la membrana basal.

**FIGURA 22-51. Nefropatía por inmunoglobulina A.** Una micrografía electrónica muestra depósitos densos importantes en la matriz mesangial *(flecha).*

organismo, incluyendo la piel (provocando púrpura) y el intestino (provocando dolor abdominal). Cuando los pacientes con nefropatía por IgA se tratan por trasplante renal, pueden recurrir los depósitos de IgA en el aloinjerto, aunque por lo general la función del injerto no suele alterarse.

## La glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana basal glomerular suele relacionarse con hemorragia pulmonar

La enfermedad por anticuerpos contra la MBG es una glomerulonefritis rara pero agresiva que puede afectar sólo a los riñones o combinarse con una hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture).

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***la glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG es mediada por una respuesta autoinmunitaria contra el colágeno de tipo IV de la MBG.*** El epítopo específico se encuentra en el dominio globular no colagenoso de la cadena α-3 del colágeno de tipo IV. Debido a que el antígeno objetivo también se expresa en las membranas basales de los capilares alveolares pulmonares, la mitad de los pacientes presenta además hemorragias pulmonares y hemoptisis, a veces de suficiente gravedad para poner en peligro la vida. Si se afectan ambos órganos, pulmones y riñones, se utiliza el epónimo **síndrome de Goodpasture** (fig. 22-15) para referirse al proceso. Los anticuerpos contra la MBG, los linfocitos T contra la MBG o ambos pueden mediar la lesión. Los anticuerpos se unen a los autoantígenos *in situ*, inician una inflamación aguda por la activación de sistemas mediadores, como el complemento. Los estudios experimentales sugieren que linfocitos T específicos contra antígenos de la MBG pueden mediar la lesión vascular. La susceptibilidad genética a la enfermedad contra la MBG tiene un fuerte vínculo con el antígeno leucocítico humano (HLA) DRB1. El inicio de la enfermedad suele ser consecutivo a una infección viral de las vías respiratorias altas y la afección pulmonar parece requerir agentes lesivos sinérgicos como el humo del cigarrillo.

**PATOLOGÍA:** ***el punto de referencia histopatológico de la glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG es la inmunotinción lineal difusa de la MBG por la IgG, que indica la unión de autoanticuerpos a la membrana basal*** (fig. 22-52). Este dato no es, sin embargo, por completo específico. Así, ocurre la unión no inmunitaria de la IgG a las membranas basales en la glomeruloesclerosis diabética y la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal. Más del 90% de los pacientes con glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG presenta medias lunas glomerulares (**glomerulonefritis con medias lunas**) (figs. 22-53 y 22-54), que por lo general afecta a más de 50% de los glomérulos. Es frecuente la necrosis fibrinoide glomerular focal. Los pulmones afectados presentan hemorragia intraalveolar notable. Por microscopía electrónica, las MBG muestran roturas focales, pero no depósitos de complejos inmunitarios de tipo electrodenso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG se presenta por lo general con insuficiencia renal de rápida progresión, signos y síntomas nefríticos. ***Contribuye con el 10-20% de las glomerulonefritis de progresión rápida (con medias lunas)*** (tabla 22-8). Los anticuerpos contra la MBG son detectables en el suero de casi el 90% de los pacientes. El tratamiento consta de inmunodepresión en dosis altas y plasmaféresis, que son de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 932 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



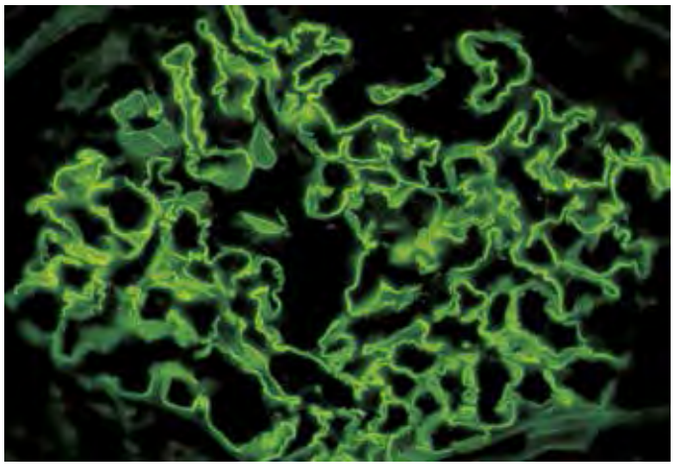


**FIGURA 22-52. Glomerulonefritis por anticuerpos contra la membrana basal glomerular (MBG).** Se observa inmunofluorescencia lineal de la inmunoglobulina G a lo largo de la MBG. Compárese este patrón lineal de tinción con el patrón granular de la inmunofluorescencia usual de casi todos los tipos de depósito de complejos inmunitarios dentro de las paredes capilares (fig. 22-36).

máxima eficacia en una etapa temprana de la enfermedad, antes de que sobrevenga la insuficiencia renal grave. Si la insuficiencia renal de etapa terminal sobreviene, el trasplante renal tiene éxito, con poco riesgo de perder el aloinjerto por glomerulonefritis recurrente si el procedimiento se hace después de que desaparezcan los anticuerpos contra la MBG.

### La glomerulonefritis por anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos es una enfermedad agresiva mediada por estos leucocitos

La glomerulonefritis por ANCA se caracteriza por la presencia de necrosis glomerular y medias lunas.

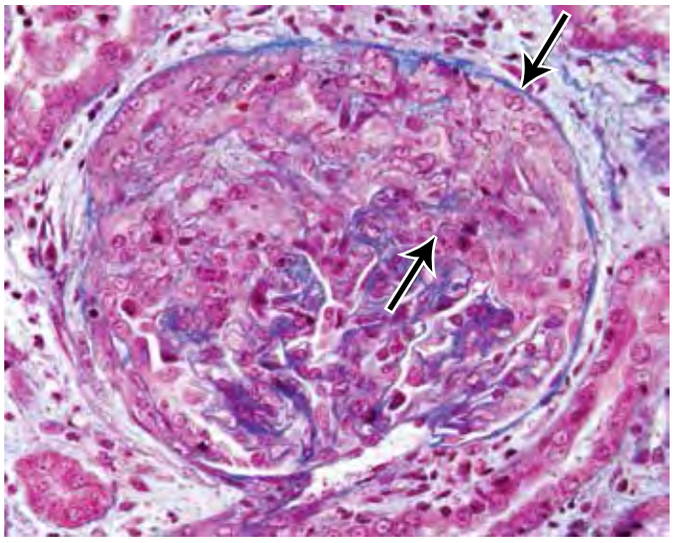


**FIGURA 22-53. Glomerulonefritis en media luna por anticuerpos contra la membrana basal glomerular.** El espacio de Bowman se llena con una media luna celular *(entre las flechas).* El penacho glomerular lesionado se encuentra en la parte baja (tinción tricrómica de Masson).

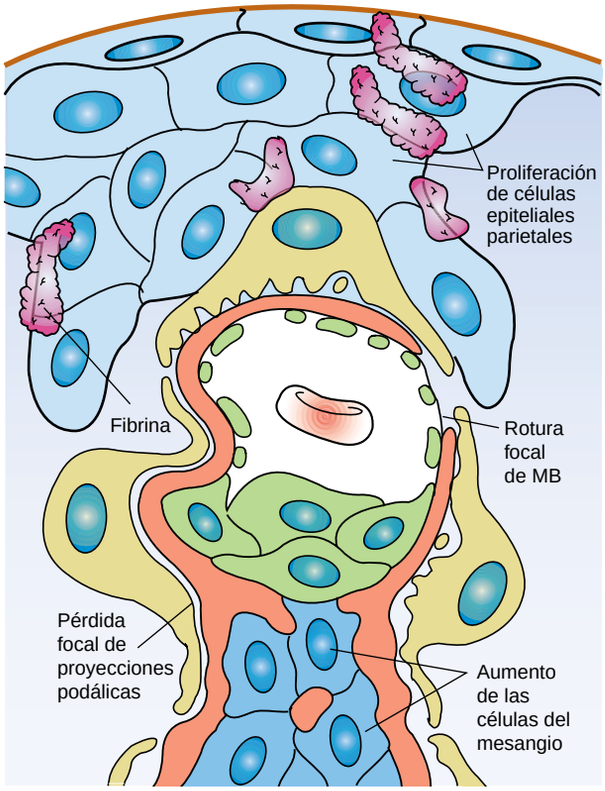



**FIGURA 22-54. Glomerulonefritis en media luna (de rápida progesión).** Una variedad de mecanismos patógenos diferentes causa la formación de una media luna al fragmentar las paredes capilares glomerulares. Esto permite que los constituyentes del plasma entren al espacio de Bowman. Incluidos los factores de la coagulación y mediadores de la inflamación. Se forma fibrina y hay proliferación de células epiteliales parietales y entrada de macrófagos, con la consecuente formación de una media luna.

**FISIOPATOLOGÍA:** en su momento, la glomerulonefritis por ANCA se denominó *glomerulonefritis con medias lunas idiopática,* porque no había pruebas de depósitos glomerulares de anticuerpos contra la MBG ni complejos inmunitarios. El descubrimiento de que el 90% de los pacientes con este patrón de lesión glomerular presenta ANCA circulantes llevó a la demostración de que tales autoanticuerpos causaban la enfermedad. ***Los ANCA son específicos contra proteínas del citoplasma de los***

**TABLA 22-8**

**FRECUENCIA (%) DE LAS CATEGORÍAS INMUNOPATOLÓGICAS DE LA GLOMERULONEFRITIS CON MEDIAS LUNAS* EN DIFERENTES GRUPOS DE EDAD**

| | Edad (años) | | |
|---|---|---|---|
| **Categoría** | **<20** | **20-64** | **>65** |
| Contra la membrana basal glomerular | 10 | 10 | 10 |
| De complejos inmunitarios | 55 | 40 | 10 |
| De anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos | 30 | 45 | 75 |
| Sin pruebas de las tres categorías previas | 5 | 5 | 5 |

*Glomerulonefritis con medias lunas en >50 % de los glomérulos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 933 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



***neutrófilos y monocitos, por lo general la mieloperoxidasa (MPO-ANCA) o la proteinasa 3 (PR-3-ANCA)***. Los autoanticuerpos activan los neutrófilos para adherirse a las células endoteliales, liberar metabolitos tóxicos de oxígeno, desgranularse y eliminar las células endoteliales. Los neutrófilos activados por los ANCA también activan la vía alternativa del complemento, lo que amplifica aún más la inflamación.

**PATOLOGÍA:** más del 90% de los pacientes con glomerulonefritis por ANCA presenta necrosis glomerular (fig. 22-55) y formación de medias lunas (fig. 22-56). En muchos casos, más del 50% de los glomérulos muestra medias lunas. Los segmentos no necróticos pueden tener aspecto normal o presentar ligera infiltración por neutrófilos y leve hipercelularidad endocapilar. La microscopía de inmunofluorescencia muestra poca o ninguna tinción para las inmunoglobulinas y el complemento, lo que distingue la glomerulonefritis por ANCA de la glomerulonefritis por anticuerpos contra la MBG y de la glomerulonefritis por complejos inmunitarios. Algunos pacientes con glomerulonefritis con medias lunas presentan pruebas serológicas e histopatológicas de glomerulonefritis, que incluyen ANCA y anticuerpos contra la MBG o complejos inmunitarios.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** con más frecuencia, la glomerulonefritis por ANCA se presenta con una insuficiencia renal de rápida progresión y signos y síntomas de nefritis. La enfermedad supone el 75% de las glomerulonefritis de rápida progresión (con medias lunas) en pacientes mayores de 60 años de edad, el 45% en adultos de edad madura y el 30% en adultos jóvenes y niños (tabla 22-8). ***El 75% de los pacientes con glomerulonefritis por ANCA presenta vasculitis sistémica de pequeños vasos (v. a continuación), la cual tiene muchas manifestaciones sistémicas, entre las que se incluye la hemorragia pulmonar.*** La glomerulonefritis por ANCA con vasculitis pulmonar causa el **síndrome vasculítico pulmonar renal** con mucha mayor frecuencia que el síndrome de Goodpasture. Más del 80% de los pacientes con glomerulonefritis por ANCA presenta enfermedad renal en etapa terminal después de 5 años sin tratamiento. El tratamiento inmunodepresor disminuye esa cifra a menos del 20%. Una vez que se induce la remisión de la enfermedad con dosis altas de tratamiento inmunodepresor, los pacientes tienen riesgo de recurrencias. La glomerulonefritis por ANCA recurre en el 15% de los pacientes que son objeto de trasplante renal.

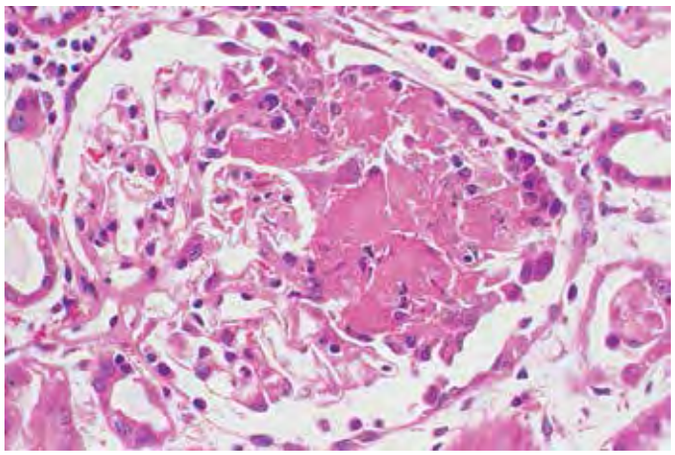


**FIGURA 22-55. Glomerulonefritis por anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos.** Se observa necrosis fibrinoide segmentaria. Con el tiempo, esta lesión estimula la formación de una media luna.

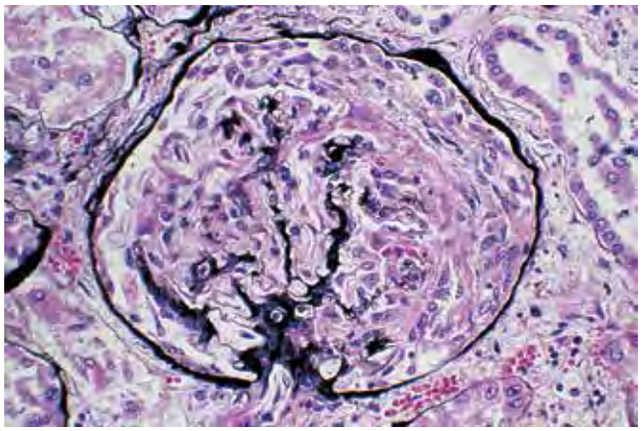


**FIGURA 22-56. Glomerulonefritis por anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos.** La tinción argéntica muestra rotura focal de la membrana basal glomerular y formación de una media luna dentro del espacio de Bowman.

## ENFERMEDADES VASCULARES

### La vasculitis renal puede afectar los vasos sanguíneos de todos los tamaños

Muchos tipos de vasculitis sistémicas afectan el riñón (tabla 22-9). ***En un sentido, la glomerulonefritis es una forma local de vasculitis que afecta a los capilares del glomérulo.*** Los glomérulos pueden ser el único sitio de inflamación vascular, o tal vez la enfermedad renal sea componente de una vasculitis sistémica.

#### Vasculitis de vasos pequeños

La vasculitis de vasos pequeños afecta pequeñas arterias, arteriolas, capilares y vénulas, y cualquiera de ellas puede causar glomerulonefritis. Otras manifestaciones frecuentes incluyen púrpura, artralgias, mialgias, neuropatía periférica y hemorragia pulmonar. Los anticuerpos contra la membrana basal, los complejos inmunitarios o los ANCA (tabla 22-9) pueden causar vasculitis de pequeños vasos.

La **púrpura de Henoch-Schönlein** es la vasculitis más frecuente de la infancia. Es causada por la localización vascular de complejos inmunitarios que contienen sobre todo IgA. La lesión glomerular es idéntica a la de la nefropatía por IgA.

La **vasculitis crioglobulinémica** produce glomerulonefritis proliferativa, por lo general una GNMP de tipo I. Por microscopio óptico a menudo se observan agregados de crioglobulinas («trombos hialinos») dentro de las luces capilares (fig. 22-57).

La **vasculitis por ANCA** afecta a los vasos fuera de los riñones en el 75% de los pacientes con glomerulonefritis por ANCA. Según las características clínicas y patológicas, los pacientes con vasculitis sistémica por ANCA se clasifican como sigue (fig. 22-15):

- **Poliangitis microscópica,** si hay una vasculitis pauciinmunitaria sin asma o inflamación granulomatosa.
- **Granulomatosis con poliangitis** (anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener), si no hay inflamación granulomatosa necrosante, habitualmente en las vías respiratorias.
- **Granulomatosis eosinófila con poliangitis** (síndrome de Churg-Strauss), cuando hay eosinofilia y asma.

Además de causar glomerulonefritis necrosante con media luna, las vasculitis por ANCA muestran a menudo inflamación necrosante en otros vasos renales, como las arterias (fig. 22-58), las arteriolas y los capilares peritubulares medulares.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 934 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



**TABLA 22-9**
**TIPOS DE VASCULITIS QUE AFECTAN A LOS RIÑONES**

| Tipos de vasculitis | Principales vasos objetivo en el riñón | Principales manifestaciones renales |
|---|---|---|
| **Vasculitis de vasos pequeños** | | |
| Vasculitis de complejos inmunitarios | | |
| Púrpura de Henoch-Schönlein | Glomerulares | Nefritis |
| Vasculitis crioglobulinémica | Glomerulares | Nefritis |
| Vasculitis contra la MBG | | |
| Síndrome de Goodpasture | Glomerulares | Nefritis |
| Vasculitis por ANCA | | |
| Granulomatosis con poliangitis (granulomatosis de Wegener) | Glomerulares, arteriolas, arterias interlobulillares | Nefritis |
| Poliangitis microscópica | Glomerulares, arteriolas, arterias interlobulillares | Nefritis |
| Granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss) | Glomerulares, arteriolas, arterias interlobulillares | Nefritis |
| **Vasculitis de vasos de tamaño intermedio** | | |
| Poliarteritis nodosa | Arterias arqueadas e interlobulares | Infartos y hemorragia |
| Enfermedad de Kawasaki | Arterias arqueadas e interlobulares | Infartos y hemorragia |
| **Vasculitis de vasos grandes** | | |
| Arteritis de células gigantes | Arteria renal principal | Hipertensión renovascular |
| Arteritis de Takayasu | Arteria renal principal | Hipertensión renovascular |

ANCA, anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos; MBG, membrana basal glomerular.

### Vasculitis de vasos de tamaño intermedio

La vasculitis de vasos de tamaño intermedio afecta a las arterias, pero no a arteriolas, capilares o vénulas (v. cap. 16). Las arteritis necrosantes, como la **poliarteritis nodosa,** que se da sobre todo en los adultos, y la **enfermedad de Kawasaki,** que principalmente afecta a los niños pequeños, rara vez causan disfunción renal. No obstante, pueden afectar a las arterias renales y causar la formación de un seudoaneurisma y trombosis, infarto y hemorragia renales.

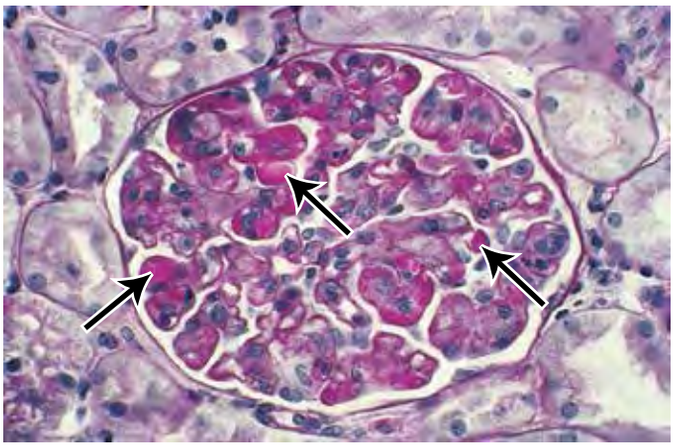


**FIGURA 22-57. Glomerulonefritis crioglobulinémica.** El patrón de inflamación glomerular es similar al de la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. Sin embargo, en este espécimen se observan notables agregados cristalinos («trombos hialinos», *flechas*) en la luz capilar y los espacios subendoteliales, que son usuales. No hay trombos reales, sino más bien agregados grandes de crioglobulinas (tinción con ácido peryódico de Schiff).

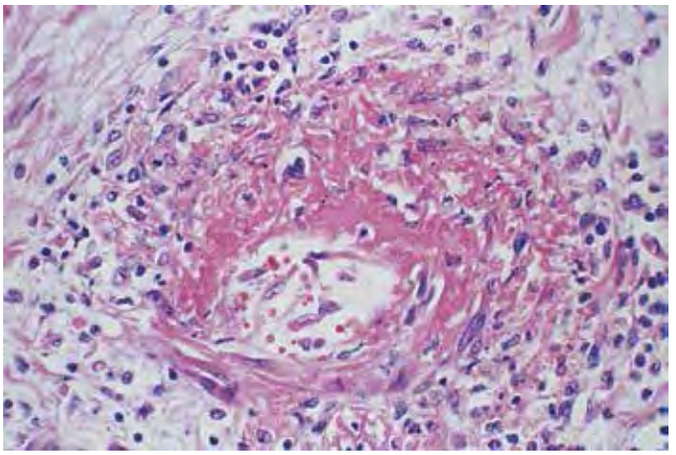


**FIGURA 22-58. Arteritis necrosante por anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos.** Hay necrosis fibrinoide e inflamación que afectan a una arteria interlobulillar en la corteza renal.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 935 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



### Vasculitis de grandes vasos

Las vasculitis de grandes vasos, como la **arteritis de células gigantes** y la **arteritis de Takayasu,** afectan a la aorta y sus principales ramas. Esos trastornos pueden producir hipertensión renovascular por afectación de las arterias renales principales o la aorta en el origen de las arterias renales (v. cap. 16). La estenosis u obstrucción de esos vasos causa isquemia renal, que estimula la mayor producción de renina y la hipertensión subsiguiente (tabla 22-9).

## La nefroesclerosis hipertensiva puede obliterar los glomérulos

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** en general, se considera que las presiones sistólicas mayores de 140 mm Hg y las diastólicas mayores de 90 mm Hg representan hipertensión (v. cap. 16). La hipertensión leve a moderada causa una nefroesclerosis hipertensiva usual y, por lo tanto, no tiene nada de benigna. De hecho, se identifica la nefroesclerosis hipertensiva en casi el 15% de los pacientes con «hipertensión benigna». Pueden producirse cambios como los de la nefroesclerosis hipertensiva en individuos de edad avanzada que nunca tuvieron hipertensión, lo que se atribuye al envejecimiento.

**PATOLOGÍA:** los riñones son más pequeños que lo normal (atróficos) y suelen afectarse a ambos lados. Las superficies corticales renales muestran una granulación fina (fig. 22-59), pero en ocasiones hay cicatrices más gruesas. En el corte transversal, la corteza está adelgazada. Al microscopio, muchos glomérulos tienen aspecto normal; otros muestran grados variables de cambio isquémico. De manera inicial, los capilares glomerulares están engrosados por aumento de volumen, plegamiento y colapso de la MBG. Las células del penacho glomerular se pierden en forma progresiva y se deposita colágeno y material de la matriz dentro del espacio de Bowman. Al final, los penachos glomerulares se obliteran por una cicatriz globular eosinófila densa, todo dentro de la cápsula de Bowman. La atrofia tubular por obsolescencia glomerular se vincula con fibrosis intersticial e inflamación crónica. En conjunto, los glomérulos escleróticos y los túbulos atróficos circundantes a menudo se agrupan en zonas subcapsulares focales, con otras adyacentes de conservación de glomérulos y túbulos (fig. 22-60), lo que contribuye al aspecto granular de la superficie de los riñones con nefroesclerosis.

El patrón de cambio en los vasos sanguíneos renales depende del tamaño de los vasos. Las íntimas de las arterias hasta el tamaño de las arqueadas presentan engrosamiento fibrótico, replicación de la lámina similar a la elástica y sustitución parcial de la muscular por tejido fibroso. Las arterias y arteriolas interlobulillares pueden presentar hiperplasia de la media. Las arteriolas muestran engrosamiento hialino concéntrico de su pared, a menudo con pérdida de células de músculo liso o su desplazamiento a la periferia. Este cambio arteriolar se denomina **arterioloesclerosis hialina.**

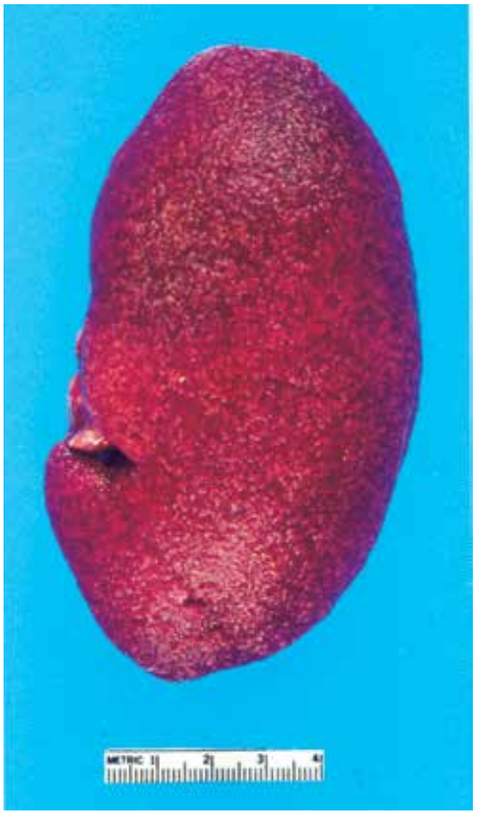


**FIGURA 22-59. Nefroesclerosis hipertensiva.** El riñón está disminuido en tamaño y la superficie cortical muestra granularidad fina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** aunque la nefroesclerosis hipertensiva no suele alterar la función renal, algunas personas con hipertensión «benigna» presentan insuficiencia renal progresiva que puede acabar en una enfermedad renal en etapa terminal. Puesto que esta hipertensión es tan frecuente, el pequeño porcentaje de pacientes que desarrollan insuficiencia renal es un tercio del total con ERET. La nefroesclerosis benigna tiene máxima prevalencia y agresividad entre los individuos de raza negra. ***De hecho, en ellos la hipertensión sin fase maligna es la causa principal de la ERET.***

## La nefropatía hipertensiva maligna causa una pérdida rápida de la función renal

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** ninguna presión arterial específica define a la hipertensión maligna, pero las cifras diastólicas mayores de 130 mm Hg, los cambios vasculares de la retina, el edema de la papila y la alteración de la función renal son los criterios usuales. Casi la mitad de los pacientes tiene antecedentes de hipertensión benigna y muchos otros de lesión renal crónica causada por múltiples enfermedades diferentes. En ocasiones, la hipertensión maligna surge como proceso nuevo en personas en apariencia sanas, en particular hombres jóvenes de raza negra. No se ha definido por completo la patogenia de la lesión vascular en la hipertensión maligna. Una hipótesis propone que las presiones sanguíneas muy altas en combinación con la vasoconstricción microvascular causan daño endotelial conforme la sangre irrumpe en los vasos pequeños con estenosis. En tales sitios, los constituyentes del plasma se extravasan hacia las paredes arteriolares lesionadas (causando necrosis fibrinoide), las íntimas arteriales (donde inducen engrosamiento edematoso de la íntima) y la zona subendotelial de los capilares glomerulares (con consolidación de los glomérulos). En esos sitios de lesión vascular, la trombosis puede dar lugar a una necrosis cortical renal focal (infartos).

**PATOLOGÍA:** en la nefropatía hipertensiva maligna, el tamaño de los riñones varía de pequeño a grande, según la duración de la hipertensión benigna previa. La superficie de corte es roja moteada con amarillo, con ocasionales infartos corticales pequeños. Al microscopio, la nefropatía hipertensiva maligna se agrega a menudo a la nefroesclerosis

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 936 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



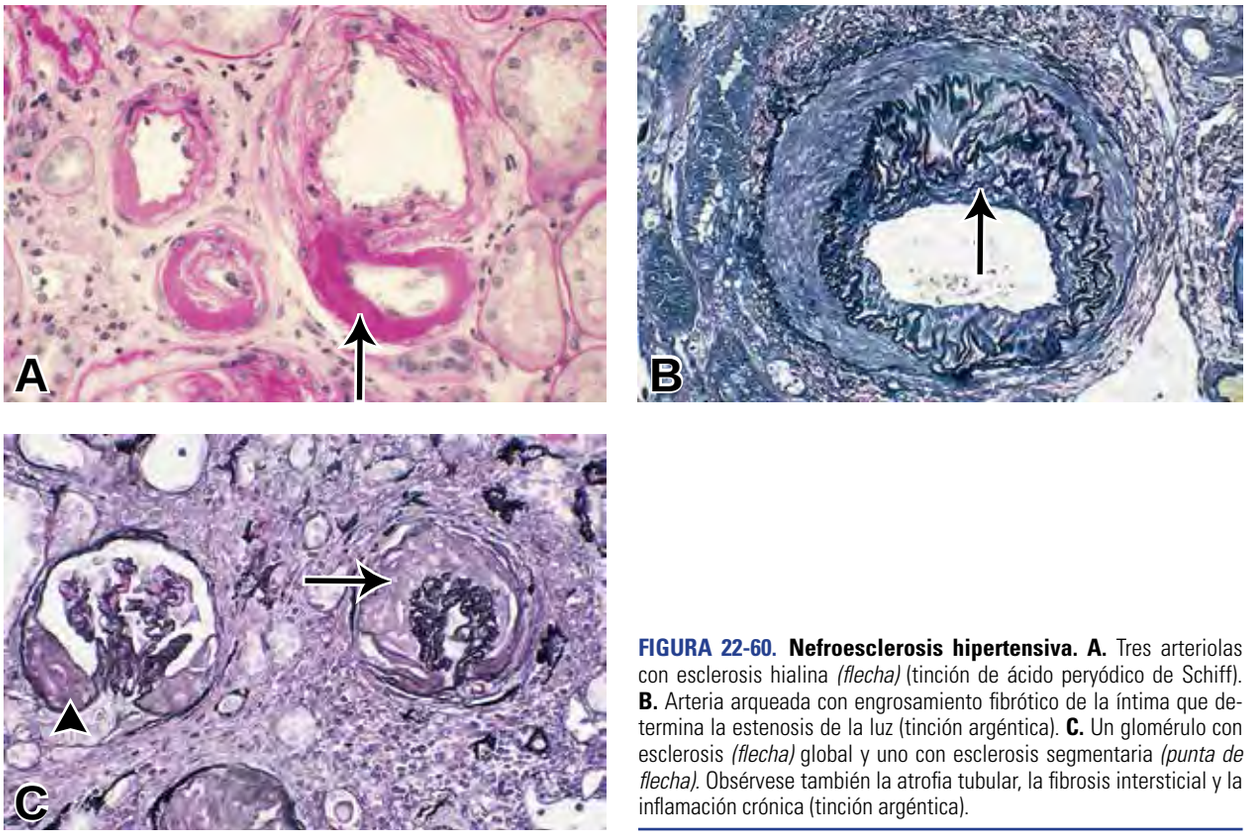



**FIGURA 22-60. Nefroesclerosis hipertensiva. A.** Tres arteriolas con esclerosis hialina *(flecha)* (tinción de ácido peryódico de Schiff). **B.** Arteria arqueada con engrosamiento fibrótico de la íntima que determina la estenosis de la luz (tinción argéntica). **C.** Un glomérulo con esclerosis *(flecha)* global y uno con esclerosis segmentaria *(punta de flecha).* Obsérvese también la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la inflamación crónica (tinción argéntica).

hipertensiva, con expansión edematosa (mixoide, mucoide) de la íntima arterial y necrosis fibrinoide de las arteriolas. Los cambios glomerulares van de congestión capilar a consolidación y necrosis (fig. 22-61). En los casos graves, se observa trombosis y necrosis cortical isquémica focal (infarto). Por microscopía electrónica, un material electrotransparente se expande a la zona glomerular subendotelial. La microscopía de fluorescencia documenta insudación focal de proteínas plasmáticas hacia las paredes vasculares lesionadas. Estos cambios son idénticos a los que se observan en otras formas de microangiopatía trombótica (v. a continuación).

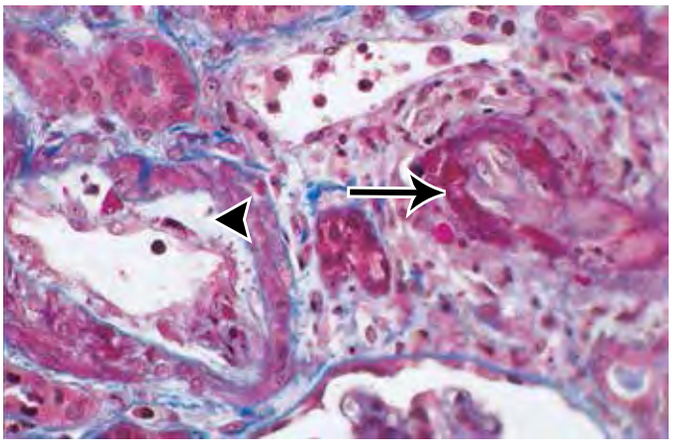


**FIGURA 22-61. Nefropatía hipertensiva maligna.** Necrosis fibrinoide roja *(flecha)* en la pared de la arteriola, a la derecha, y expansión edematosa clara *(punta de flecha)* en la íntima de la arteria interlobulillar, a la izquierda, en un paciente con hipertensión maligna (tinción tricrómica de Masson).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hipertensión maligna es más frecuente en hombres que en mujeres, por lo general alrededor de los 40 años de edad. Los pacientes presentan cefalea, mareo y trastornos visuales, y pueden sufrir encefalopatía manifiesta. Son frecuentes la hematuria y la proteinuria. Si el trastorno persiste, se produce deterioro renal progresivo. Por lo regular, el tratamiento antihipertensivo intenso controla la enfermedad.

## Se produce hipertensión renovascular después de la estenosis de una arteria renal principal

**FISIOPATOLOGÍA:** la estenosis u oclusión total de la arteria renal principal produce hipertensión, aunque es potencialmente curable si se restablece la luz arterial. Harry Goldblatt realizó el estudio inicial de este síndrome en perros en 1934. Desde entonces, un riñón privado del aporte vascular recibe el nombre de **riñón de Goldblatt.** En pacientes con estenosis de la arteria renal, la hipertensión refleja un aumento de la producción de renina, angiotensina II y aldosterona. En el riñón isquémico, la renina de la vena renal está elevada, pero es normal en el riñón contralateral. En la mayor parte de los casos (95%), la causa es una ateroesclerosis, lo que explica por qué este trastorno es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y se observa sobre todo en edades avanzadas (media, 55 años). La displasia fibromuscular y la vasculitis son causas totales menos frecuentes, pero son las más comunes en los niños.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 937 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



**PATOLOGÍA:** sin tener en cuenta la causa de la estenosis de la arteria renal, los cambios del parénquima son los mismos. El tamaño del riñón afectado disminuye. Los glomérulos parecen normales, pero son más cercanos uno de otro que lo normal a raíz de que los túbulos interpuestos muestran atrofia isquémica notable sin fibrosis intersticial extensa. Muchos glomérulos pierden su inserción al túbulo proximal. El aparato yuxtaglomerular es notable, con hiperplasia y aumento de la granularidad.

Cuando las placas ateroescleróticas causan estenosis vascular, protruyen sobre el orificio aórtico o disminuyen el calibre de la luz de la arteria renal, más a menudo en el lado izquierdo que en el derecho. En ocasiones, un aneurisma aórtico abdominal afecta el origen de las arterias renales. La arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes causan estenosis de la arteria renal al producir engrosamiento inflamatorio y esclerótico de la pared arterial con estenosis resultante de su luz.

La **displasia fibromuscular** se caracteriza por la estenosis fibrosa y muscular de la arteria renal. Hay varios patrones de afección de la arteria renal. Las principales categorías de fibroplasia son la de la íntima, la medial, la perimedial y la periarterial. Como implican sus nombres, estos trastornos afectan las diferentes capas arteriales, de la íntima a la adventicia. La medial es la más frecuente y supone el 66% de las displasias fibromusculares. Este proceso origina zonas de engrosamiento de la media que alternan con zonas de atrofia, lo que produce un patrón en «cadena de cuentas» en las angiografías.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hipertensión renovascular se caracteriza por elevaciones leves a moderadas de la presión arterial y se puede auscultar un soplo sobre la arteria renal. El diagnóstico requiere algún tipo de estudio por la imagen, como la angiografía. En más de la mitad de los pacientes, la revascularización quirúrgica, la angioplastia o la nefrectomía curan la hipertensión. Cuando hay hipertensión renovascular de larga duración, el riñón indemne se puede dañar por nefroesclerosis hipertensiva.

### La ateroembolia renal puede complicar a la ateroesclerosis aórtica

En pacientes con ateroesclerosis aórtica grave, pueden desprenderse detritos ateromatosos en forma de émbolos hacia las arterias renales y el árbol vascular hasta los capilares glomerulares y causar insuficiencia renal aguda. Esto puede ocurrir en forma espontánea o secundaria a un traumatismo, como en los procedimientos de angiografía. Se observan **fisuras del colesterol** en la luz de los vasos sanguíneos (fig. 22-62). Las lesiones tempranas son rodeadas por material ateromatoso o trombos, que más tarde pueden inducir una reacción de cuerpo extraño y estimular la fibrosis en la pared vascular adyacente.

### La microangiopatía trombótica causa anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal

**FISIOPATOLOGÍA:** la microangiopatía trombótica tiene una variedad de causas y al menos dos vías patógenas distintas. Una de ellas, la que causa el **síndrome urémico-hemolítico** típico y el atípico, produce un daño endotelial que permite a los constituyentes del plasma entrar en la íntima de las arterias, las paredes de las arteriolas y la zona subendotelial de los capilares glomerulares, con estenosis de las luces vasculares e isquemia consecuente. Las superficies endoteliales mencionadas promueven la trombosis, lo que empeora la isquemia y puede causar necrosis isquémica focal. Por lo general, el **síndrome urémico-hemolítico** típico ocurre después de una diarrea por bacterias que producen toxinas en alimentos contaminados, la más frecuente *Escherichia coli* (por lo general la cepa O157:H7). La toxina daña las células endoteliales de los capilares glomerulares e inicia la secuencia descrita antes. El **síndrome urémico-hemolítico atípico** no guarda relación con la diarrea y se produce por diferentes mecanismos, como el de las anomalías genéticas en las proteínas reguladoras del complemento (sobre todo el factor H, pero también el factor I, y el cofactor de la proteína de membrana), los autoanticuerpos contra proteínas reguladoras del complemento (contra el factor H), o ambos.

La **púrpura trombocitopénica trombótica** (PTT) es causada por la deficiencia genética o adquirida de una proteasa que degrada multímeros del factor de Von Willebrand sobre la superficie de las células endoteliales (v. cap. 26). Los grandes multímeros íntegros promueven la agregación plaquetaria y la trombosis microvascular. El paso de la sangre a través de los vasos lesionados por síndrome urémico-hemolítico o PTT provoca una anemia hemolítica no inmunitaria (Coombs negativa), con eritrocitos rotos y de forma anormal (esquistocitos), así como trombocitopenia. Este síndrome hematológico se denomina **anemia hemolítica microangiopática.** Así, el síndrome urémico-hemolítico y la PTT pueden ser muy difíciles de distinguir en la clínica porque en ambos se presenta la anemia hemolítica microangiopática. Las microangiopatías trombóticas que simulan síndrome urémico-hemolítico y PTT también pueden ocurrir en forma secundaria a fármacos, enfermedades autoinmunitarias e hipertensión maligna (tabla 22-10).

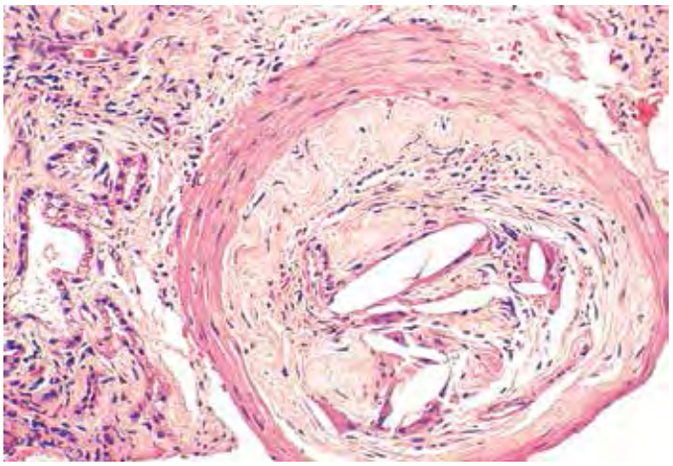


**FIGURA 22-62. Émbolo arterial.** Un émbolo arterial obstruye una arteria arqueada. Obsérvense las hendiduras de colesterol.

**PATOLOGÍA:** la patología renal del síndrome urémico-hemolítico es comparable con la de la nefropatía hipertensiva maligna, que es una forma de microangiopatía trombótica. Las lesiones renales básicas son:

- Necrosis fibrinoide arteriolar.
- Expansión edematosa de la íntima arterial.
- Consolidación, necrosis o congestión glomerulares.
- Trombosis vascular rica en plaquetas.

La microscopía electrónica de los glomérulos muestra expansión electrotransparente de la zona subendotelial (figs. 22-63 y 22-64), por insudación de proteínas plasmáticas bajo las células endoteliales lesionadas. Por microscopía de fluorescencia, se

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 938 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



**TABLA 22-10**
**CAUSAS DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA**

| |
|---|
| **Púrpura trombocitopénica trombótica** |
| Autoanticuerpos contra ADAMTS13 |
| Deficiencia hereditaria de ADAMTS13 |
| **Síndrome urémico-hemolítico típico** |
| Por *Escherichia coli* |
| Por *Shigella* spp. |
| Por *Pseudomonas* spp. |
| **Síndrome urémico-hemolítico atípico** |
| Mutación genética (factor H, factor I, proteína cofactor de membrana) |
| Autoanticuerpos para complementar las proteínas reguladoras (contra el factor H) |
| **Microangiopatías trombóticas inducidas por fármacos** |
| Por mitomicina |
| Por cisplatino |
| Por ciclosporina |
| Por tacrolimús |
| Por tratamiento contra VEGF |
| **Enfermedades autoinmunitarias** |
| Esclerosis sistémica (esclerodermia) |
| Lupus eritematoso sistémico |
| Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos |
| **Hipertensión maligna** |
| **Factores gestacionales y posparto** |

VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

observan fibrina y proteínas plasmáticas insudadas en las paredes vasculares lesionadas.

En la PTT se pueden presentar lesiones vasculares que simulan al síndrome urémico-hemolítico, pero se caracteriza por trombos más numerosos ricos en plaquetas en los capilares glomerulares, así como en capilares, arteriolas y pequeñas arterias de muchos tejidos corporales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** varias causas y cuadros clínicos permiten el reconocimiento de las diferentes categorías de microangiopatía trombótica. Los diversos trastornos clínicos comparten la anemia hemolítica microangiopática, la trombocitopenia, la hipertensión y la insuficiencia renal, si bien esas manifestaciones están presentes en diferentes grados. En un paciente con anemia hemolítica microangiopática, un proceso patológico (p. ej., diarrea sanguinolenta, LES, esclerosis sistémica) o un tratamiento acompañante (p. ej., mitomicina, cisplatino, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]), pueden señalar la causa de la microangiopatía trombótica.

### Síndrome urémico-hemolítico

El síndrome urémico-hemolítico típico que sigue a una diarrea se manifiesta por anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda, con poco o ningún padecimiento vascular significativo fuera de los riñones. ***El síndrome urémico-hemolítico típico es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal aguda en los niños.*** Es menos frecuente en los adultos. El síndrome urémico-hemolítico ocurre en casos

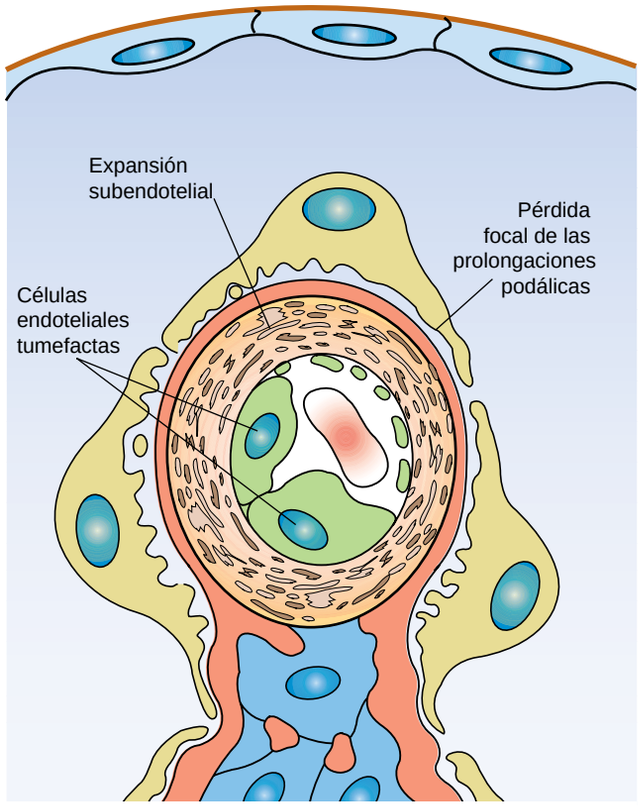



**FIGURA 22-63. Síndrome urémico-hemolítico.** Una banda ancha de material electrotransparente subendotelial causa estenosis de la luz capilar. El edema de la célula endotelial también contribuye a la estenosis luminal.

aislados o en epidemias producidas por alimentos contaminados con *E. coli* enterohemorrágica. Los pacientes acuden con diarrea hemorrágica e insuficiencia renal de progresión rápida. Incluso cuando se requiere diálisis, la función renal normal se recupera de manera habitual, por lo general tras varias semanas. Sin embargo, al cabo del tiempo la alteración de la función

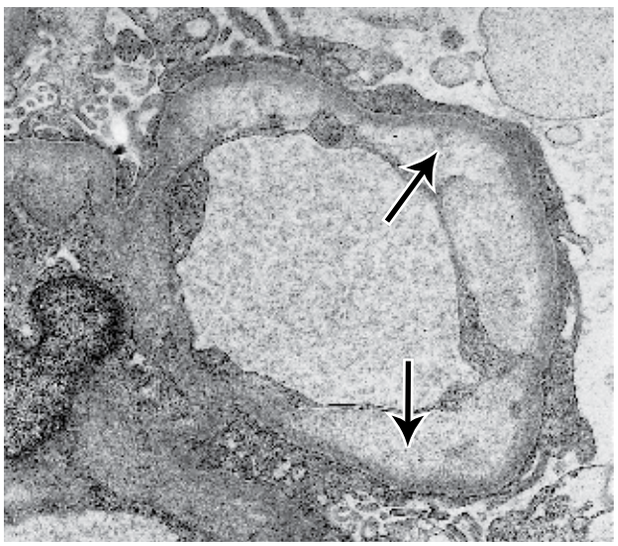


**FIGURA 22-64. Microangiopatía trombótica.** Una micrografía electrónica muestra una banda ancha de material electrotransparente en la región subendotelial *(flechas)* que corresponde con la expansión subendotelial mostrada en la fig. 22-62, lo que causa una estenosis importante de la luz.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 939 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



renal puede resurgir 15-25 años después en más de la mitad de los pacientes. El síndrome urémico-hemolítico atípico es más frecuente en los adultos y no es precedido por diarrea. Su pronóstico es peor que el del síndrome urémico-hemolítico típico, a menudo con múltiples recurrencias y mayor probabilidad de avance a ERET.

### Púrpura trombocitopénica trombótica

En la PTT, la trombosis microvascular sistémica se manifiesta en el terreno clínico por trombocitopenia, púrpura, fiebre y cambios del estado mental. A diferencia del síndrome urémico-hemolítico, no suele haber afección renal o es menos importante que en otras enfermedades orgánicas. La hemorragia causada por la trombocitopenia por consumo también es más grave en la PTT que en el síndrome urémico-hemolítico. La PTT es más frecuente en los adultos que en los niños. La plasmaféresis y la infusión de plasma mejoran los resultados al retirar los anticuerpos contra ADAMTS13 y sustituir la deficiencia genética de ADAMTS13, respectivamente (v. cap. 26).

## En la preeclampsia se producen hipertensión, proteinuria y edema en el tercer trimestre del embarazo

Si estas manifestaciones se complican por la presencia de **convulsiones,** se aplica la denominación de **eclampsia** (v. cap. 14) al proceso. En la preeclampsia, los glomérulos muestran un crecimiento uniforme y las células endoteliales están tumefactas, por lo que los penachos glomerulares parecen agotados (figs. 22-65 y 22-66). Valores elevados de factores antiangiógenos de origen placentario en la circulación materna pueden inducir estos cambios endoteliales. Por microscopía electrónica, las células endoteliales edematizadas contienen grandes vacuolas irregulares. También hay vacuolas en los podocitos. Las formas leve y moderada de la enfermedad se pueden controlar mediante el reposo en cama y agentes antihipertensivos. Los casos graves pueden requerir la inducción del parto. La hipertensión y la proteinuria desaparecen por lo general de 1-2 semanas después del parto.

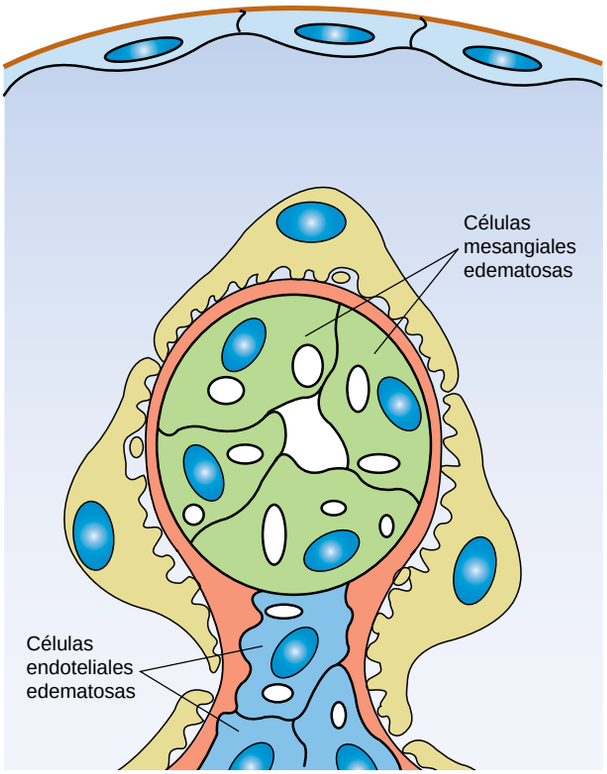



**FIGURA 22-65. Nefropatía de la preeclampsia.** La nefropatía de la preeclampsia, o nefropatía inducida por el embarazo, muestra un edema importante de las células endoteliales con estenosis de la luz. Tanto las células endoteliales como las mesangiales están crecidas y tienen múltiples vacuolas y estructuras vesiculares.

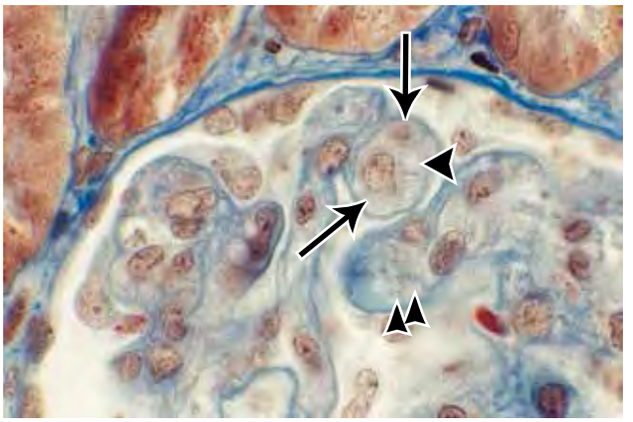


**FIGURA 22-66. Preeclampsia.** Las luces capilares *(punta de flecha grande)* están obstruidas por células endoteliales hinchadas *(flechas).* Se muestra la vacuolización mesangial *(dos puntas de flecha pequeñas)* (tinción tricrómica de Masson).

## La nefropatía es la manifestación orgánica más frecuente de la drepanocitemia

El tejido intersticial donde transcurren los vasos rectos es hipertónico e impera una baja presión de oxígeno. En consecuencia, los eritrocitos de los vasos rectos de los pacientes con drepanocitemia tienden a adherirse y ocluir la luz. A continuación, se producen infartos en la médula y las papilas, en ocasiones de suficiente gravedad para causar necrosis papilar. La cicatrización isquémica de la médula provoca una pérdida y atrofia tubular focales. Los glomérulos están congestionados de manera notable por la presencia de drepanocitos. La GESF o, menos a menudo, la GNMP, se presenta en una minoría de los pacientes y puede precipitar un síndrome nefrótico.

## Los infartos suelen ser producto de la obstrucción arterial embólica

Estos émbolos afectan con mayor frecuencia a las arterias interlobulares o arqueadas.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el tamaño del infarto varía en relación al tamaño del vaso ocluido. Son fuentes frecuentes de embolias:

- Los **trombos parietales** con infartos miocárdicos subyacentes o secundarios a la fibrilación auricular.
- Las **válvulas infectadas** en la endocarditis bacteriana.
- Las **placas ateroescleróticas complicadas** en la aorta.

En ocasiones, se ocluye una rama de la arteria renal por trombosis agregada a ateroesclerosis o arteritis subyacentes. Las luces de las pequeñas ramas de la arteria renal pueden estar afectadas en grado superlativo en la hipertensión maligna, la esclerodermia o el síndrome urémico-hemolítico, de modo que el aporte sanguíneo es insuficiente para mantener la viabilidad hística. En la anemia de células falciformes, los eritrocitos drepanocíticos pueden causar infartos renales, en especial en las papilas, como se menciona antes. El infarto renal hemorrágico

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 940 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



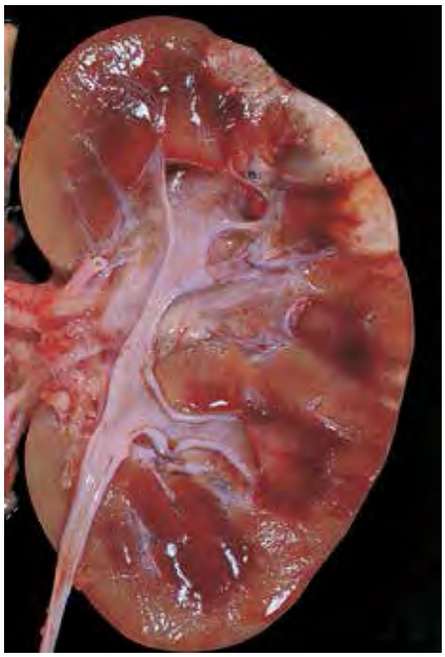


**FIGURA 22-67. Infarto renal.** Un corte transversal del riñón muestra zonas de múltiples infartos que se caracterizan por una palidez importante que se extiende hasta la superficie subcapsular.

por trombosis de la vena renal puede complicar la deshidratación grave, en particular en los niños pequeños, pero también se observa en adultos con tromboflebitis séptica y trastornos vinculados con la hipercoagulabilidad. Por lo general, un infarto agudo causa dolor agudo de un flanco o dolor abdominal y hematuria.

El infarto de riñón completo por oclusión de la arteria renal principal es raro, debido a que, en general, la circulación colateral mantiene la viabilidad del órgano. De manera inexorable, en tal circunstancia, la función renal cesa por completo.

**PATOLOGÍA:** son comunes las zonas cuneiformes de necrosis isquémica pálida y tamaño variable, con la base en la superficie capsular (fig. 22-67). Todas las estructuras de la zona afectada muestran necrosis coagulativa. Una zona hemorrágica rodea a los infartos agudos. Como en otros tejidos, la respuesta histológica a un infarto avanza por las fases de inflamación aguda, formación de tejido de granulación y fibrosis. Los infartos cicatrizados están bien circunscritos y las cicatrices corticales deprimidas contienen sombras de glomérulos obliterados, túbulos atróficos, fibrosis intersticial y un infiltrado crónico leve. En ocasiones, hay calcificación distrófica e infartos antiguos. En los bordes de un infarto cicatrizado, el tejido viable se parece al que se observa en la isquemia crónica, con atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltración crónica de células inflamatorias.

### La necrosis cortical se origina por isquemia grave

La necrosis cortical afecta a parte de la corteza renal o su totalidad. Se utiliza el término **infarto** para referirse a una zona (o unas cuantas) de necrosis causada por oclusión de las arterias, donde la **necrosis cortical** anuncia una necrosis isquémica más amplia.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la necrosis cortical renal puede complicar cualquier trastorno vinculado con un shock hipovolémico o endotóxico, donde el cuadro usual es el desprendimiento prematuro de la placenta en etapas avanzadas del embarazo (v. cap. 12). Todas las formas de shock pueden causar isquemia intrarrenal o prerrenal reversible, que tal vez preceda a la necrosis cortical irreversible.

Los vasos rectos que proveen sangre arterial a la médula surgen de las arteriolas eferentes yuxtamedulares, proximales a los vasos que riegan la corteza externa. Así, la oclusión de los vasos corticales externos (p. ej., por vasoespasmo, trombos o microangiopatía trombótica) lleva a la necrosis cortical y respeta la médula. De manera experimental, la necrosis cortical renal puede ser causada por vasoconstrictores como la vasopresina y la serotonina, o por la aparición de un cuadro de coagulación intravascular diseminada (v. cap. 26).

**PATOLOGÍA:** la necrosis cortical puede variar en su presentación desde parches aislados hasta su confluencia (fig. 22-68). En las zonas con afectación más grave, todos los elementos del parénquima muestran necrosis coagulativa. De manera invariable, los túbulos contorneados proximales presentan necrosis, al igual que la mayor parte de los distales. En porciones viables adyacentes de la corteza, por lo general los glomérulos y los túbulos contorneados distales no se afectan, pero muchos túbulos contorneados proximales muestran lesión isquémica, como aplanamiento o necrosis epiteliales.

Con una necrosis extensa, la corteza se observa pálida y difusamente necrótica, excepto por bordes delgados de tejido viable situados apenas debajo de la cápsula y en la unión corticomedular, irrigados por vasos sanguíneos capsulares y medulares colaterales, respectivamente. Los pacientes que sobreviven a la necrosis cortical pueden presentar una calcificación distrófica notable de las zonas de necrosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la necrosis cortical grave se manifiesta como insuficiencia renal aguda, que al inicio puede ser indistinguible de la que causa la necrosis tubular aguda (NTA). Sin embargo, la primera suele ser irreversible. Tal vez se requiera una arteriografía o

**FIGURA 22-68. Necrosis cortical renal.** La corteza del riñón es blanda y de un color amarillo pálido debido a una necrosis cortical difusa.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 941 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



biopsia renal para lograr el diagnóstico. La recuperación está determinada por el grado de la afección, pero la hipertensión es frecuente en quienes sobreviven.

## ENFERMEDADES DE TÚBULOS E INTERSTICIO

Se denomina insuficiencia renal aguda al incremento agudo de la creatinina sérica. Se la clasifica como **prerrenal,** cuando la causa es la disminución del flujo sanguíneo a los riñones, **intrarrenal,** cuando se origina en una lesión del parénquima renal, y **posrenal,** si se produce por obstrucción de las vías urinarias. La insuficiencia renal aguda se clasifica de acuerdo con el segmento renal que sufre la afección principal: **glomerular** (p. ej., glomerulonefritis aguda), **vascular** (p. ej., vasculitis), **tubular** (p. ej., lesión tubular aguda por isquemia) o **intersticial** (nefritis intersticial aguda). ***La causa más frecuente de insuficiencia renal aguda intrarrenal es la lesión tubular isquémica aguda.***

### Las lesiones isquémica aguda y tubular nefrotóxica aguda son causas frecuentes de insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda isquémica es grave pero puede ser reversible al alterarse la función epitelial tubular a causa de una isquemia o lesión tóxica. La insuficiencia renal aguda prerrenal isquémica es reversible desde el punto de vista fisiopatológico, sin cambios epiteliales tubulares estructurales. ***Si la isquemia alcanza suficiente gravedad para causar una lesión epitelial tubular histológica, se considera una insuficiencia renal aguda isquémica intrarrenal.*** La isquemia extensa puede causar necrosis manifiesta de las células epiteliales tubulares y se ha llamado **NTA.** Sin embargo, casi ninguna lesión tubular isquémica aguda conlleva necrosis epitelial tubular amplia y, por lo tanto, en ese contexto sería erróneo llamarla NTA.

**FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** algunas causas de insuficiencia renal aguda dependen de la lesión tubular aguda y se listan en la tabla 22-11.

La **lesión tubular isquémica aguda** es resultado de una menor perfusión renal, por lo general vinculada con hipotensión. Las células epiteliales tubulares poseen una elevada actividad metabólica, lo que las hace particularmente sensibles a privación de oxígeno, lo cual provoca el agotamiento rápido del trifosfato de adenosina (ATP) intracelular. La anomalía histológica más frecuente es un aplanamiento (simplificación) de las células epiteliales tubulares que resulta del desprendimiento del citoplasma apical en la orina. Esto genera la formación de cilindros pigmentados granulosos que se pueden observar en la orina y detectar por análisis de orina. Las células epiteliales tubulares pueden estar simplificadas (aplanadas) pero no necróticas en algunos pacientes con insuficiencia renal aguda isquémica clínica usual. La necrosis manifiesta es menos frecuente.

La **lesión tubular nefrotóxica aguda** es causada por una lesión química de las células epiteliales. Las células epiteliales tubulares son más bien las preferidas de ciertas toxinas, porque las absorben y concentran. La elevada tasa de consumo de energía de las células epiteliales también las hace susceptibles a la lesión por toxinas que alteran las vías metabólicas oxidativas o de otro tipo. Se puede considerar a hemoglobina y mioglobina como toxinas endógenas capaces de inducir una lesión tubular aguda **(nefropatía pigmentaria)** cuando están presentes en la orina en altas concentraciones.

**TABLA 22-11**
**CAUSAS DE LESIÓN TUBULAR AGUDA**

| |
|---|
| **Insuficiencia renal aguda prerrenal isquémica o lesión tubular aguda isquémica** |
| Hemorragia masiva |
| Shock séptico |
| Quemadura grave |
| Deshidratación |
| Diarrea prolongada |
| Insuficiencia cardíaca congestiva |
| Redistribución de volumen (p. ej., pancreatitis, peritonitis) |
| **Lesión tubular aguda por nefrotoxinas** |
| Por antibióticos (p. ej., aminoglucósidos, anfotericina B) |
| Por agentes de contraste radiográfico |
| Por metales pesados (p. ej., mercurio, plomo, cisplatino) |
| Por solventes orgánicos (p. ej., etilenglicol, tetracloruro de carbono) |
| Por venenos (p. ej., dipiridilo) |
| **Nefropatías con cilindros proteínicos del grupo hemo** |
| Mioglobina (por rabdomiólisis, p. ej., en una lesión por aplastamiento) |
| Hemoglobina (por hemólisis, p. ej., reacción a una transfusión) |

La fisiopatología de la insuficiencia renal aguda isquémica implica disminución de la filtración glomerular y disfunción epitelial tubular por algunas o todas las causas siguientes (fig. 22-69):

- Vasoconstricción intrarrenal.
- Alteración del tono arteriolar por retroalimentación tubuloglomerular.
- Disminución de la presión hidrostática glomerular.
- Disminución de la permeabilidad capilar glomerular ($K_f$).
- Obstrucción tubular por restos celulares con aumento de la presión hidrostática.
- Retroceso del filtrado glomerular hacia el intersticio por daño del epitelio tubular.

**PATOLOGÍA:** en la insuficiencia renal aguda isquémica, los riñones están edematizados con una corteza pálida y la médula congestiva. Los glomérulos y los vasos sanguíneos son normales. La lesión tubular es focal y más notable en los túbulos proximales y los segmentos gruesos del asa de Henle de la médula externa. El epitelio está aplanado, la luz está dilatada y el borde en cepillo se pierde (simplificación epitelial), en parte debido a la descamación del citoplasma apical, que aparece en la luz tubular distal y la orina en forma de cilindros granulosos pardos (el color refleja los pigmentos citocrómicos renales). La microscopía electrónica muestra disminución de las invaginaciones de las membranas basolaterales de las células epiteliales tubulares proximales. Por lo general, no se observa necrosis amplia de las células epiteliales tubulares, pero puede ser evidente la simplificación. En su lugar, la «necrosis» es sutil, y se observa en células individuales dentro de algunos túbulos proximales o distales. Estas células necróticas aisladas, más unas cuantas viables, se descaman hacia la luz

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 942 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



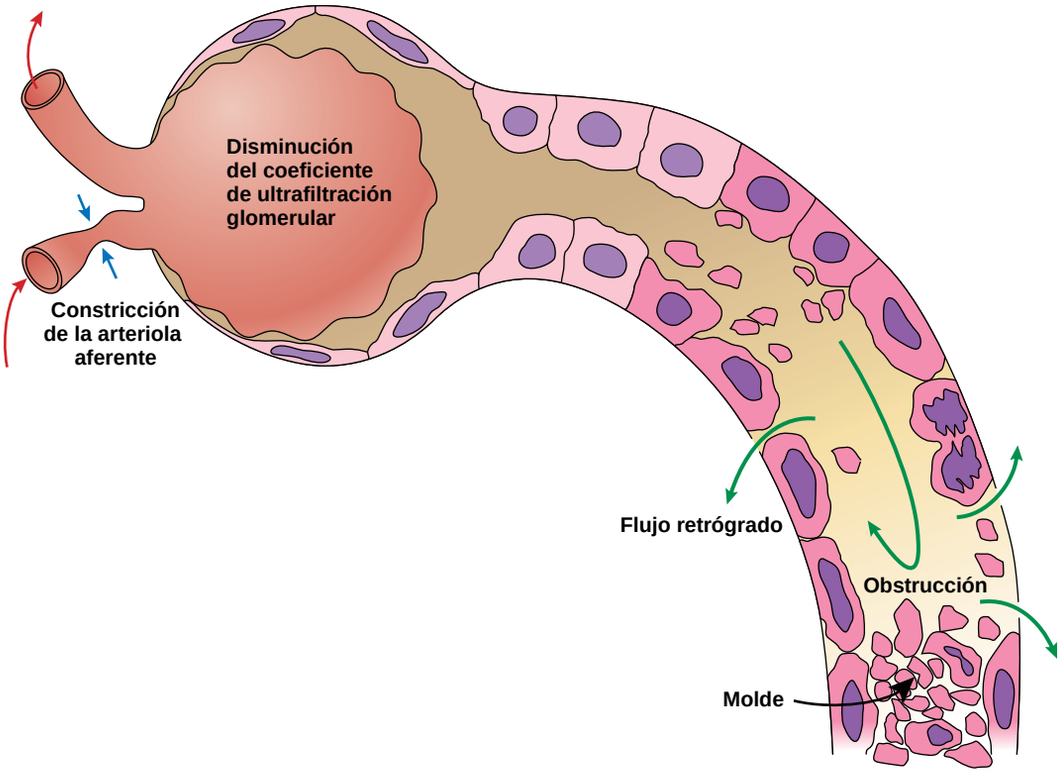



**FIGURA 22-69. Patogenia de la insuficiencia renal aguda causada por lesión tubular aguda (necrosis tubular aguda).** La descamación y la necrosis de las células epiteliales originan la formación de cilindros. La presencia de cilindros lleva a la obstrucción y aumento de la presión intraluminal, lo que disminuye la filtración glomerular. La vasoconstricción de la arteriola aferente, causada en parte por retroalimentación tubuloglomerular, produce disminución de la presión de filtración capilar glomerular. La lesión tubular y el aumento de la presión intraluminal causan retroceso de líquido de la luz al intersticio.

tubular, lo que provoca el denudamiento focal de la membrana basal tubular (fig. 22-70). El edema intersticial es frecuente. Los vasos rectos de la médula externa están congestivos y a menudo contienen células nucleadas, entre las que predominan los leucocitos mononucleares.

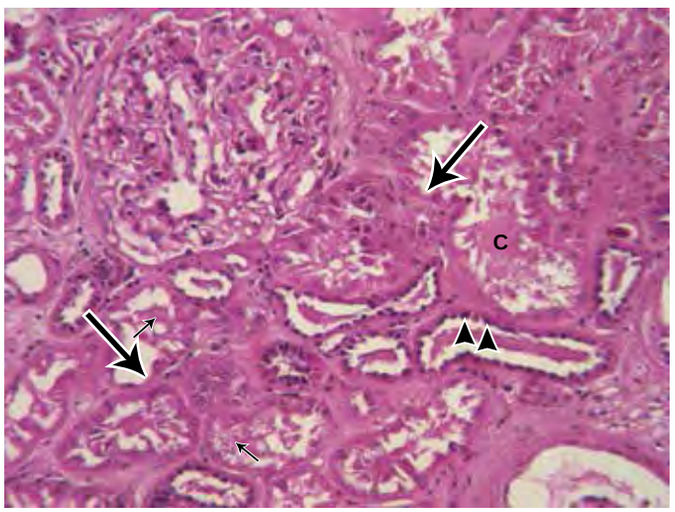



**FIGURA 22-70. Lesión tubular isquémica aguda (necrosis tubular isquémica aguda).** Es evidente la necrosis de las células epiteliales tubulares tanto por desintegración focal de la membrana basal tubular *(flechas gruesas)* como por las células epiteliales necróticas *(flechas finas)* individuales presentes en algunas luces tubulares. Los moldes, los detritos de epitelio tubular muerto, llenan muchos túbulos (C). También hay algunas células epiteliales de mayor tamaño con signos de regeneración *(puntas de flecha).* Obsérvese la ausencia de inflamación intersticial significativa.

La **lesión tubular aguda tóxica** muestra una necrosis más amplia del epitelio tubular que la que suele observarse en la lesión tubular isquémica aguda (figs. 22-70 y 22-71). Sin embargo, la necrosis tóxica está limitada en gran parte a los segmentos tubulares que son más sensibles a una toxina particular, más a menudo el túbulo proximal. La lesión tubular aguda secundaria a hemoglobinuria o mioglobinuria también conlleva muchos cilindros tubulares rojos pardos, que adquieren dicha tonalidad por la presencia de pigmentos del grupo hemo.

Durante la fase de recuperación de la lesión tubular aguda, el epitelio tubular se regenera por mitosis, aumento del tamaño de las células y sus núcleos y acumulación celular. Al final, los sobrevivientes acaban por mostrar un restablecimiento completo de la arquitectura renal normal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***por isquemia es la principal causa de insuficiencia renal aguda.*** Es característico un valor de la creatinina sérica que se eleva con celeridad, por lo general con disminución del volumen urinario **(oliguria).** La insuficiencia renal aguda **no oligúrica** es menos frecuente. El análisis de orina muestra degeneración de las células epiteliales y **«cilindros granulosos»** pardos y sucios (cilindros de la insuficiencia renal aguda), con restos celulares ricos en pigmentos citocrómicos. El análisis de orina puede ayudar a diferenciar entre las tres principales enfermedades intrínsecas que causan insuficiencia renal aguda (tabla 22-12). La lesión tubular aguda prerrenal por isquemia



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 943 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



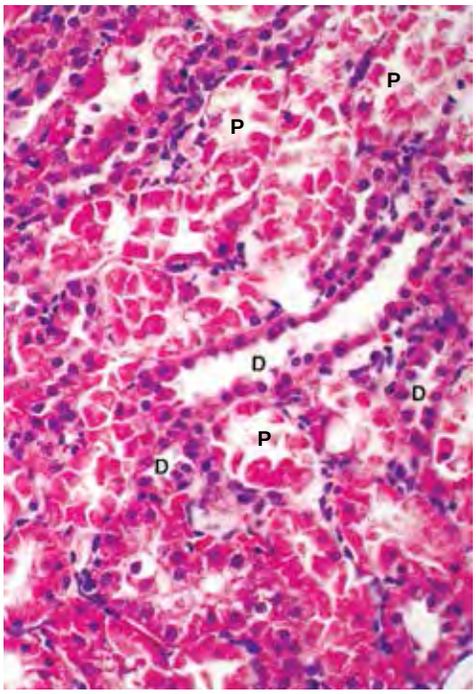



**FIGURA 22-71. Necrosis tubular aguda tóxica por mercurio.** Hay una amplia necrosis de las células epiteliales tubulares proximales (P), que respeta los túbulos distales y colectores (D). La inflamación intersticial es mínima.

conlleva una excreción fraccional de sodio menor del 1%, en tanto que la lesión tubular aguda intrarrenal conlleva una excreción de sodio mayor del 2%, que es un índice de daño epitelial tubular manifiesto.

La duración de la insuficiencia renal en los pacientes con lesión tubular isquémica aguda depende de muchos factores, en especial de la naturaleza y reversibilidad de la causa. Muchos pacientes presentan uremia (azoemia, retención de líquidos, acidosis metabólica, hiperpotasemia), al menos en forma transitoria, y pueden requerir diálisis. Si la lesión se resuelve de inmediato después de su inicio, la función renal a menudo se recupera en 1 o 2 semanas, si bien puede retrasarse durante meses. El aumento del volumen urinario y una reducción de la creatinina sérica son signos de la fase de recuperación.

## La pielonefritis suele deberse a la infección bacteriana del riñón

### Pielonefritis aguda

**FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** las bacterias gramnegativas fecales, en especial *E. coli*, causan el 80% de las pielonefritis agudas. *E. coli* que causa infecciones de vías urinarias **(*E. coli* uropatógena)** tiene factores de virulencia que refuerzan su capacidad de causar no sólo infecciones de las vías urinarias sino también pielonefritis. Las mejores estudiadas de ellas son las adhesinas en las fimbrias *(pili)* codificadas por los genes de *pili relacionados con la pielonefritis (PAP)*. Las fimbrias de *E. coli* uropatógena se adhieren a los sitios de unión de la adhesina de las células uroteliales, así como a las epiteliales del riñón. La infección alcanza el riñón al ascender a través de las vías urinarias, un proceso que depende de varios factores.

- Infección urinaria bacteriana.
- Reflujo ascendente de orina infectada a los uréteres en dirección a la pelvis y los cálices renales.
- Entrada de bacterias a través de las papilas hacia el parénquima renal.

Las infecciones vesicales que preceden a la pielonefritis aguda son más frecuentes en las mujeres por su uretra corta, ausencia de secreciones prostáticas antibacterianas y facilitación de la migración bacteriana por el coito. En algunas mujeres que presentan una vulnerabilidad inusual a las infecciones recurrentes de las vías urinarias, la flora comensal uretral normal es sustituida por microorganismos fecales. Este cambio en la flora puede reflejar una higiene deficiente, efectos hormonales y predisposición genética (p. ej., aumento de la cifra de receptores de *E. coli* en las células uroteliales).

El embarazo predispone a la pielonefritis aguda por varios motivos, entre los cuales destaca una alta frecuencia de bacteriuria asintomática (10%), de la que un 25% avanza hasta la pielonefritis aguda. Otras causas incluyen el aumento del volumen de orina residual debido a las cifras altas de progesterona que hacen flácida la musculatura de la vejiga y menos capaz de expulsar la orina.

De manera habitual, la vejiga se vacía por completo, y sólo permanecen en su interior menos 2-3 ml de orina residual. La adición posterior de orina estéril desde los riñones diluye cualquier grupo de bacterias que pudiese haber alcanzado la vejiga. Sin embargo, cuando el volumen de orina residual aumenta (p. ej., con la obstrucción prostática o la atonía vesical por trastornos neurógenos, como la paraplejía o la neuropatía diabética), la orina estéril proveniente de los riñones es insuficiente para diluir la orina residual vesical y prevenir la acumulación de bacterias. La glucosuria de la diabetes también facilita la infección al proveer un rico medio de cultivo bacteriano.

Las bacterias de la orina vesical no suelen ascender a los riñones. Por lo regular, el uréter se inserta en la pared de la vejiga en un ángulo agudo (fig. 22-72) y su porción más distal transcurre en forma paralela a la pared vesical, entre la mucosa y la muscular. El aumento de la presión intravesical durante la micción ocluye la luz distal del uréter e impide el reflujo de orina. Una anomalía anatómica, un trayecto corto del uréter dentro de la pared vesical, lleva a su inserción más perpendicular respecto de la superficie de la mucosa vesical. Como consecuencia, más que ocluir la luz bajo las fuerzas de la presión intravesical de la micción, se impulsa orina hacia el uréter permeable. Este reflujo puede proyectar la orina hacia la pelvis y los cálices renales.

Incluso si la presión del reflujo lleva bacterias a los cálices, el parénquima renal no se contamina de manera forzosa. La convexidad de las papilas simples de los cálices centrales bloquea el reflujo de orina (fig. 22-72), pero la concavidad de las papilas compuestas periféricas permite un acceso más fácil al sistema colector. ***Sin embargo, cuando la presión es prolongada, como en la uropatía obstructiva, incluso las papilas simples terminan por ser vulnerables a la entrada retrógrada de orina.*** Desde los túbulos colectores, las bacterias tienen acceso al intersticio y los túbulos renales.

Además de ascender por la orina, las bacterias y otros microorganismos patógenos pueden tener acceso al parénquima renal a través de la sangre, lo que causa **pielonefritis**

**TABLA 22-12**
**ANÁLISIS DE ORINA EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA**

| Causas de insuficiencia renal aguda | Signos en el sedimento urinario |
|---|---|
| Lesión tubular aguda | Cilindros pardos oscuros y células epiteliales |
| Glomerulonefritis aguda | Cilindros eritrocíticos y proteinuria |
| Nefritis tubulointersticial aguda | Cilindros leucocitarios y piuria |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 944 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



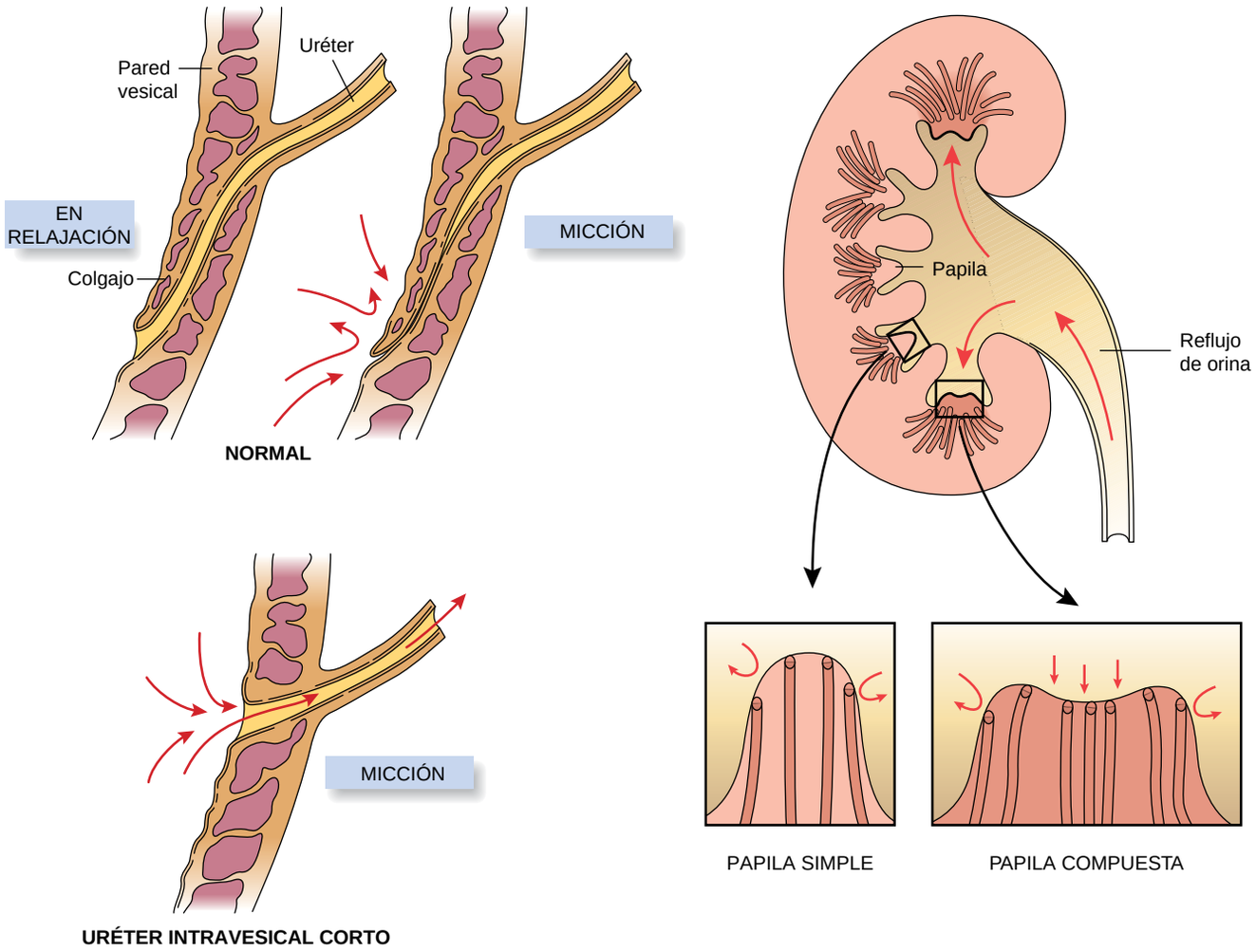



**FIGURA 22-72. Características anatómicas de la vejiga y el riñón en la pielonefritis por reflujo ureterovesical.** En la vejiga normal, la porción distal del uréter intravesical transcurre entre la mucosa y la muscular, donde forma una especie de colgajo mucoso. Durante la micción, el aumento de la presión intravesical comprime el colgajo contra la pared vesical y así ocluye la luz. Las personas con un uréter intravesical corto congénito carecen de tal colgajo de mucosa debido a que el ángulo de entrada del uréter a la vejiga se aproxima a los 90°. Así, la micción impulsa orina hacia el uréter. En la pelvis renal, las papilas simples de los cálices centrales son convexas y no permiten el reflujo fácil reflujo de orina. Por el contrario, el componente de las papilas periféricas es cóncavo y permite la entrada de orina por reflujo.

**hematógena.** Por ejemplo, en la endocarditis bacteriana, los microorganismos grampositivos como los estafilococos pueden diseminarse desde una válvula infectada y establecer una infección renal. Por lo general, el riñón se afecta en la tuberculosis miliar. Los hongos, como los del género *Aspergillus*, pueden sembrar los riñones de un huésped en inmunodepresión. Las infecciones hematógenas renales afectan de manera preferencial la corteza.

**PATOLOGÍA:** en la pielonefritis aguda, los riñones presentan pequeños abscesos blancos en las superficies subcapsulares y las de corte. El urotelio de cálices y pelvis puede estar hiperémico y cubierto por un exudado purulento. La enfermedad suele ser focal y gran parte del riñón presenta aspecto normal.

Casi todas las infecciones afectan sólo unos cuantos sistemas papilares. Al microscopio, el parénquima, en particular la corteza, suele mostrar destrucción focal extensa por el proceso inflamatorio, si bien vasos y glomérulos a menudo se conservan de manera preferencial. Los infiltrados inflamatorios contienen de manera predominante neutrófilos, que a menudo llenan los túbulos y, en especial, los conductos colectores (fig. 22-73). En casos graves de pielonefritis aguda puede producirse necrosis de las puntas papilares (fig. 22-74) o la infección tal vez se extienda más allá de la cápsula renal y cause un absceso perinéfrico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de la pielonefritis aguda incluyen fiebre, escalofríos, sudación, malestar general, dolor de flanco e hipersensibilidad del ángulo costovertebral. Es frecuente la leucocitosis con neutrofilia. A menudo es difícil diferenciar entre una infección de vías urinarias altas y bajas, pero el signo de **cilindros leucocitarios** en la orina respalda el diagnóstico de pielonefritis.

### Pielonefritis crónica

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la pielonefritis crónica es causada por una infección bacteriana recurrente y persistente debido a obstrucción de las vías urinarias, reflujo de orina, o ambos (fig. 22-75). Es controvertido si el reflujo infectado puede producir o no pielonefritis crónica.

En la pielonefritis crónica causada por reflujo u obstrucción, se afectan de preferencia el tejido medular y la corteza



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 945 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



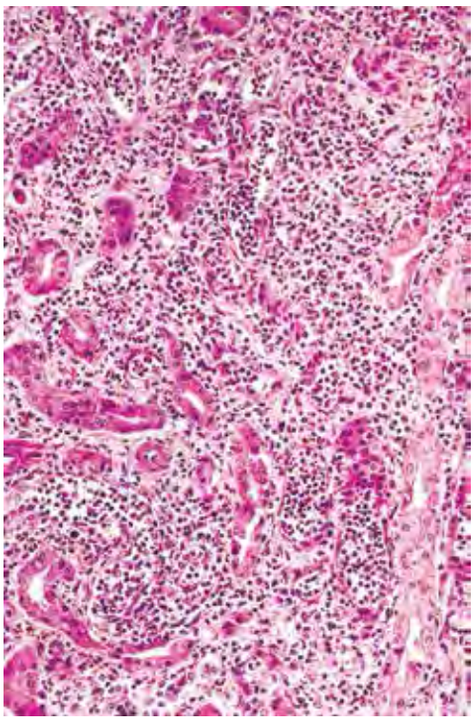


**FIGURA 22-73. Pielonefritis aguda.** En los túbulos colectores y el tejido intersticial, está presente un infiltrado extenso por neutrófilos.

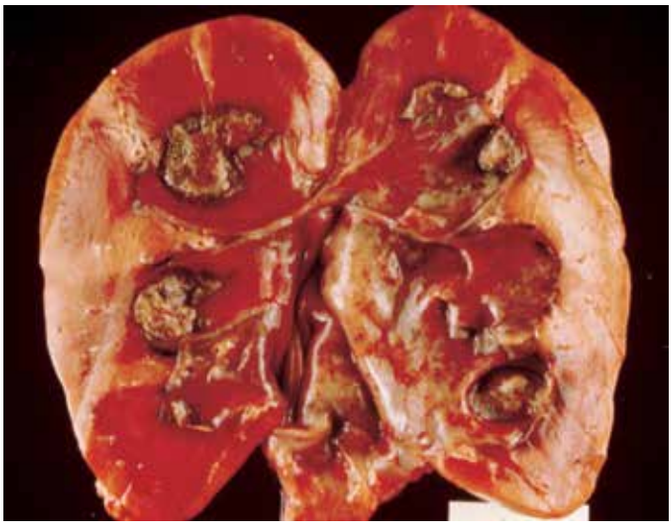


**FIGURA 22-74. Necrosis papilar.** El riñón cortado a la mitad muestra dilatación de la pelvis renal y de los cálices como consecuencia de la obstrucción de las vías urinarias. Todas las papilas están necróticas y se observan como zonas amarillentas bien demarcadas, desgarradas.

suprayacente por una inflamación aguda y crónica recurrente. A continuación, se presentan la atrofia y cicatrización progresivas con contracción resultante de la punta papilar afectada (o descamación si hay necrosis papilar) y adelgazamiento de la corteza suprayacente. Este proceso da lugar al aspecto macroscópico distintivo de una amplia zona deprimida de fibrosis y atrofia cortical que cubre a un cáliz dilatado **(caliectasia)** (fig. 22-76).

**PATOLOGÍA:** la imagen histológica de la pielonefritis crónica es inespecífica. Muchas enfermedades causan lesión crónica del compartimento tubulointersticial e inducen una inflamación intersticial crónica, fibrosis intersticial y atrofia tubular. Así, la pielonefritis crónica es una de muchas causas de un patrón de lesión denominado **nefritis tubulointersticial crónica.** El aspecto macroscópico de la pielonefritis crónica es más peculiar. Sólo la pielonefritis crónica y la nefropatía por analgésicos producen caliectasia y cicatrización corticomedular suprayacente. En la uropatía obstructiva, todos los cálices y la pelvis renal están dilatados y el parénquima muestra un adelgazamiento uniforme (fig. 22-76). En casos relacionados con reflujo vesicoureteral, los cálices de los polos del

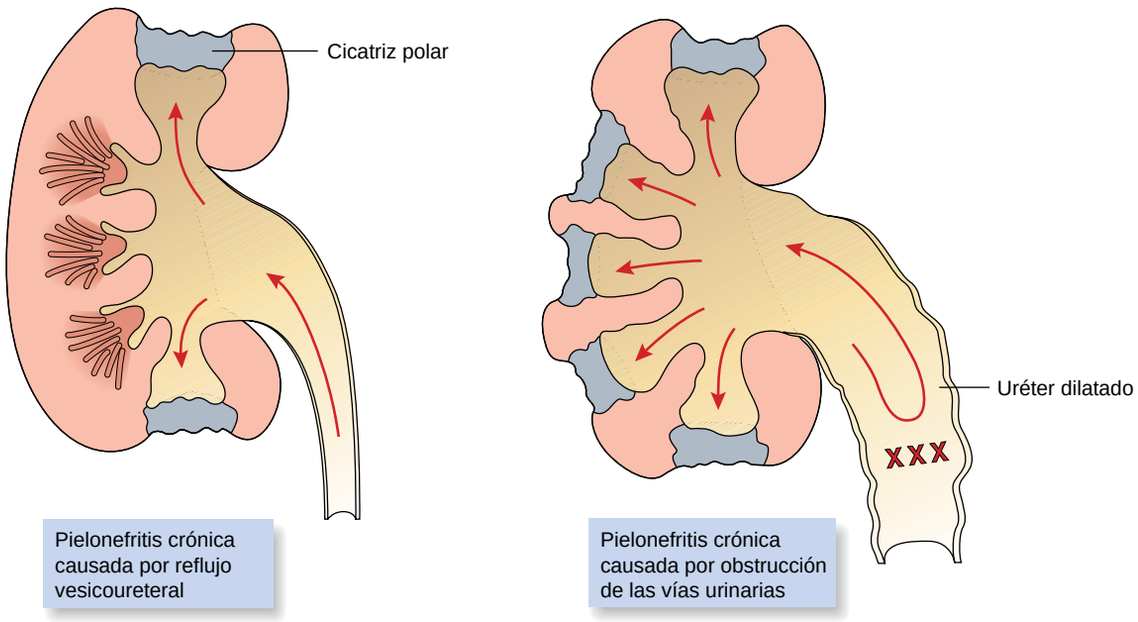



**FIGURA 22-75. Los dos principales tipos de pielonefritis crónica.** *Izquierda.* El reflujo vesicoureteral causa infección de las papilas compuestas periféricas y, por lo tanto, cicatrización en los polos renales. *Derecha.* La obstrucción de las vías urinarias causa reflujo de orina a alta presión, que produce infección de todas las papilas, cicatrización difusa del riñón y adelgazamiento de la corteza.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 946 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



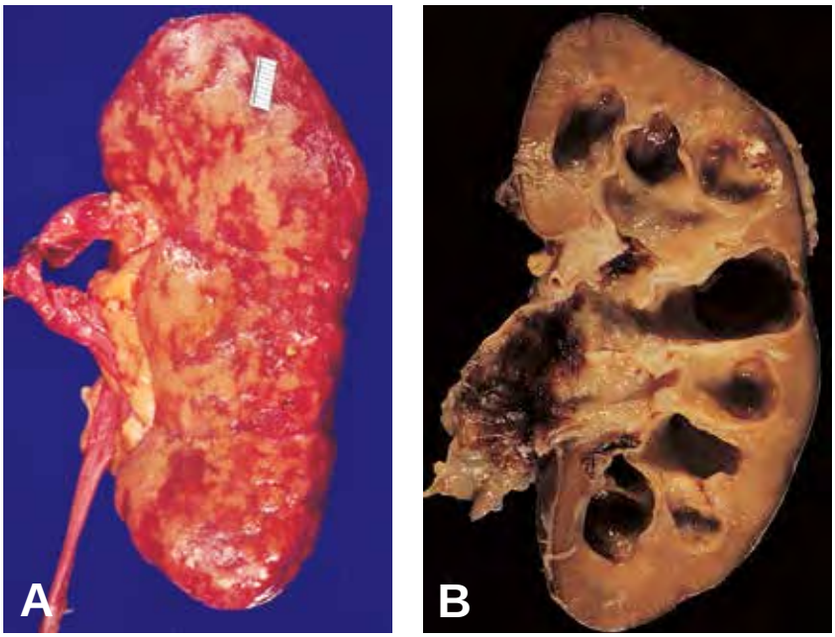



**FIGURA 22-76. Pielonefritis crónica. A.** La superficie cortical contiene muchas cicatrices irregulares deprimidas (zonas rojas). **B.** Hay dilatación notable de los cálices (caliectasia) causada por la destrucción inflamatoria de las papilas, con atrofia y cicatrización de la corteza suprayacente.

riñón se expanden de manera preferencial y están relacionados con una cicatriz gruesa bien definida suprayacente, que indenta la superficie renal. Al microscopio, las cicatrices contienen túbulos dilatados atróficos rodeados por fibrosis intersticial e infiltrados por células inflamatorias crónicas (fig. 22-77). El cambio tubular más característico (pero no específico) es una atrofia epitelial grave con cilindros difusos, eosinófilos, hialinos. Tales túbulos corresponden a segmentos esféricos «pellizcados» que simulan folículos tiroideos que contienen coloide. Este patrón, llamado de **tiroidización,** es resultado de la rotura de los túbulos, donde los segmentos residuales forman esférulas. Tal vez los glomérulos no se afecten, muestren fibrosis periglomerular o esclerosis. La pérdida de la mayor parte de las nefronas funcionales puede llevar a una glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria. Es frecuente la fibrosis de las paredes arterial y arteriolar. Hay cicatrización notable e inflamación crónica de la mucosa de los cálices.

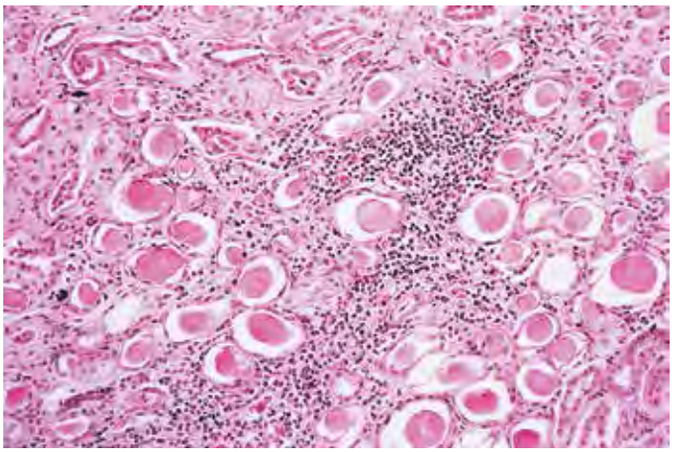


**FIGURA 22-77. Una fotografía bajo microscopía óptica muestra dilatación y atrofia tubulares.** Muchos túbulos contienen cilindros hialinos y eosinófilos que simulan el coloide de los folículos tiroideos (la llamada tiroidización). El intersticio está cicatrizado y contiene un infiltrado crónico de células inflamatorias.

La **pielonefritis xantogranulomatosa** es una forma rara de pielonefritis crónica causada más a menudo por una variedad de microorganismos patógenos, que incluyen los géneros *Proteus, Klebsiella, Pseudomonas* y *E. coli.* El nombre deriva del aspecto macroscópico amarillo de las lesiones nodulares renales, causado por la presencia de numerosos macrófagos espumosos cargados de lípidos (**células xantomatosas;** fig. 22-78 A). La enfermedad suele ser unilateral. Debido a que esta forma de inflamación a menudo se presenta como una lesión en masa (fig. 22-78 B), puede confundirse con carcinoma de células renales (CCR).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con pielonefritis crónica tiene síntomas episódicos de infección de las vías urinarias o pielonefritis aguda, como fiebre y dolor de flanco recurrentes. Algunos presentan una evolución silente hasta que aparece la enfermedad renal en etapa terminal. El análisis de orina muestra leucocitos y los estudios de imagen revelan caliectasia y cicatrización cortical.

### La nefropatía por analgésicos es resultado de un consumo crónico exagerado de esos fármacos

Por lo general, los pacientes con nefropatía por analgésicos han tomado más de 2 kg de estos, a menudo en combinación, como ácido acetilsalicílico y paracetamol. La fenacetina conduce con mayor frecuencia a la nefropatía y está prohibida en muchos países, incluido EE.UU. La patogenia de la nefropatía por analgésicos no está clara. Las posibilidades incluyen nefrotoxicidad directa, lesión isquémica por cambios vasculares inducida por fármacos o ambas. La nefropatía por analgésicos es distinta de la insuficiencia renal aguda causada por nefritis tubulointersticial aguda inducida por analgésicos (es decir, causada por AINE).

**PATOLOGÍA:** la lesión medular y la necrosis papilar parecen ser los hechos iniciales en la nefropatía por analgésicos, seguidas por atrofia, inflamación crónica y cicatrización de la corteza suprayacente. La anomalía histopatológica más temprana es un engrosamiento homogéneo distintivo de las paredes capilares, apenas debajo del epitelio de transición del aparato urinario. Los cambios parenquimatosos



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 947 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



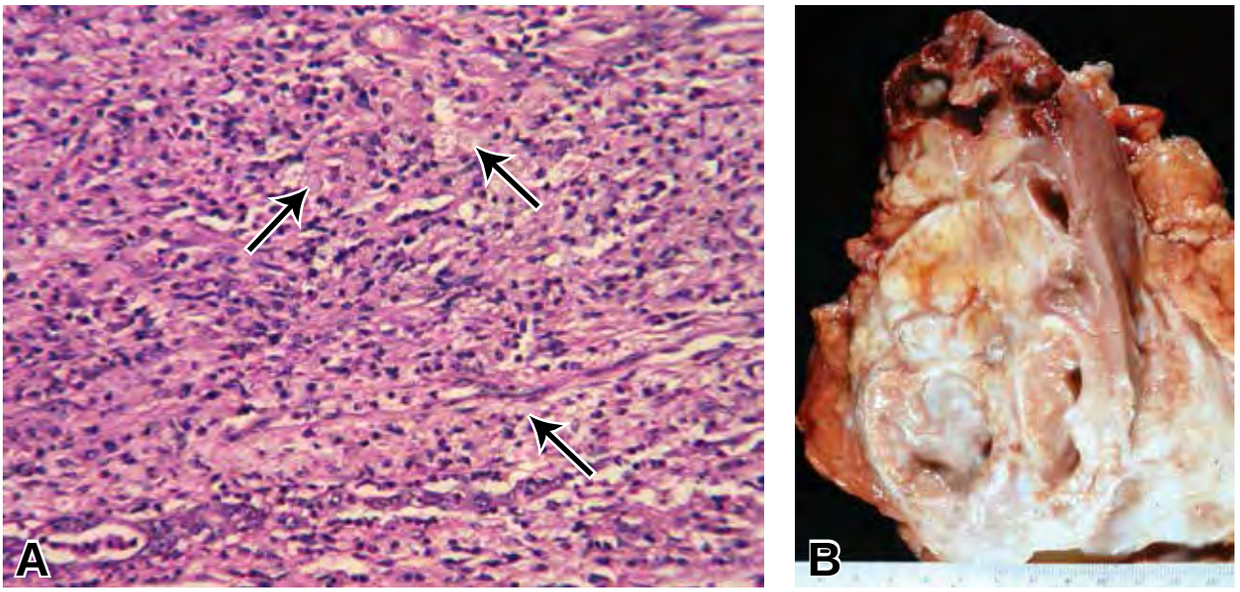



**FIGURA 22-78. Pielonefritis xantogranulomatosa. A.** La lesión se caracteriza por una reacción granulomatosa, llena de histiocitos espumosos *(flechas),* entremezclados con otros tipos de células inflamatorias. **B.** Este tipo de pielonefritis puede manifestarse como una lesión en masa, simulando un tumor.

tempranos se confinan a las papilas y la médula interna, y constan de engrosamiento focal de la membrana basal de los túbulos y capilares, fibrosis intersticial y necrosis coagulativa focal. Las áreas necróticas acaban por confluir y se extienden a la unión corticomedular, después de lo cual se afectan los túbulos colectores. Se encuentran pocas células inflamatorias alrededor de los focos de necrosis. Al final, toda la papila se necrosa **(necrosis papilar),** pero suele permanecer como una masa sin estructura en su sitio. Es frecuente la calcificación distrófica de tales papilas necróticas. Las papilas pueden permanecer parcialmente unidas en la zona de demarcación o descamarse por completo. Hay atrofia tubular secundaria, fibrosis intersticial e inflamación crónica en la corteza suprayacente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los signos y síntomas se presentan sólo en las fases avanzadas de la nefropatía por analgésicos e incluyen incapacidad para concentrar la orina, acidosis tubular distal, hematuria, hipertensión y anemia. La descamación de las puntas papilares necróticas hacia la pelvis renal puede causar cólico a su paso por los uréteres. A menudo se produce insuficiencia renal progresiva y lleva hasta la enfermedad renal en etapa terminal.

### La nefritis tubulointersticial aguda (hipersensibilidad) inducida por fármacos es una respuesta inmunitaria mediada por células

**FISIOPATOLOGÍA:** la nefritis tubulointersticial aguda inducida por fármacos provoca insuficiencia renal aguda y se caracteriza por la presencia de infiltrados de linfocitos T activados y eosinófilos, un patrón que indica una reacción inmunitaria de tipo IV mediada por células. El inmunógeno podría ser el fármaco mismo, el fármaco unido a ciertos componentes hísticos, un metabolito del fármaco o un componente hístico alterado por su presencia. Los fármacos que participan con más frecuencia son los AINE, los diuréticos y ciertos antibióticos, en especial los β-lactámicos, así como las penicilinas sintéticas y las cefalosporinas.

**PATOLOGÍA:** hay una infiltración cortical linfocitaria en parches y algunos eosinófilos (5-10% de los leucocitos totales en el tejido) (fig. 22-79). Habitualmente la médula está menos afectada. Los eosinófilos tienden a concentrarse en pequeños focos y pueden observarse dentro de la luz tubular y en la orina. Los neutrófilos son raros; su presencia debería dar lugar a la sospecha de pielonefritis o infección bacteriana hematógena. Pueden observarse focos granulomatosos, en especial en etapas posteriores de la enfermedad. Los túbulos

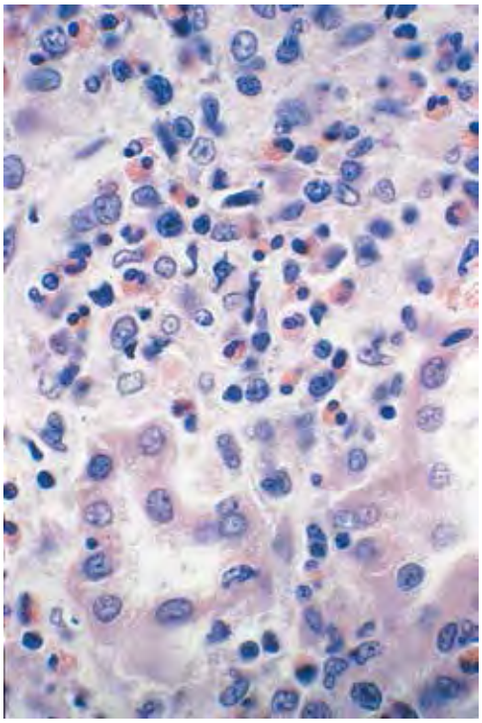


**FIGURA 22-79. Nefritis tubulointersticial por hipersensibilidad.** Hay edema intersticial e infiltración por leucocitos mononucleares con eosinófilos entremezclados.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 948 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



proximales y distales presentan invasión focal por leucocitos («tubulitis»). Los glomérulos y los vasos sanguíneos están libres de inflamación, pero la nefritis tubulointersticial inducida por fármacos secundaria a AINE puede mostrar enfermedad de cambio mínimo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la nefritis tubulointersticial aguda suele presentarse como insuficiencia renal aguda, por lo general casi 2 semanas después que se inicia un fármaco. El análisis de orina muestra eritrocitos, leucocitos (incluidos los eosinófilos) y a veces cilindros de leucocitos. Los defectos tubulares son frecuentes e incluyen pérdida de sodio, glucosuria, aminoaciduria y acidosis tubular renal. También pueden presentarse manifestaciones alérgicas sistémicas como fiebre y exantema. La mayoría de los pacientes se recupera por completo en varias semanas o meses si se retira el fármaco causal.

### La nefropatía con cilindros de cadenas ligeras puede complicar al mieloma múltiple

La nefropatía con cilindros de cadenas ligeras es una lesión renal causada por la presencia de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales en la orina que producen lesión epitelial tubular y numerosos cilindros tubulares.

**FISIOPATOLOGÍA:** como se explicó antes, el mieloma múltiple puede producir amiloidosis AL, enfermedad por depósito de cadenas ligeras, enfermedad por depósito de cadenas pesadas y nefropatía por cilindros de cadenas ligeras. Esta última es la enfermedad renal que con más frecuencia se vincula con el mieloma múltiple y es causada por la filtración glomerular de cadenas ligeras circulantes. Sin embargo, al pH ácido usual de la orina, las cadenas ligeras se unen a glucoproteínas de Tamm-Horsfall, que secretan las células epiteliales tubulares distales, y forman cilindros. Se produce disfunción renal por la toxicidad de las cadenas ligeras libres sobre el epitelio tubular y la obstrucción por cilindros. La estructura de las cadenas ligeras determina si han de producir nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, amiloidosis AL o enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Algunos pacientes ocasionales muestran varias de estas enfermedades renales.

**PATOLOGÍA:** las lesiones tubulares muestran muchos cilindros densos, muy brillantes, eosinófilos y cristalinos (hialinos) en los túbulos distales y los colectores (fig. 22-80). Los cilindros suelen tener fracturas, bordes angulares y un aspecto cristalino. Pueden inducir reacciones de cuerpo extraño con macrófagos y células gigantes multinucleadas. La inflamación crónica intersticial y el edema acompañan por lo general a las lesiones tubulares. Las lesiones más crónicas muestran fibrosis intersticial y atrofia tubular. A menudo, se observan depósitos de calcio focales (**nefrocalcinosis**) en el intersticio fibrótico de los túbulos. Por inmunotinción, los cilindros contienen cadenas ligeras y proteínas de Tamm-Horsfall.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras puede manifestarse como insuficiencia renal aguda o crónica. Suele haber proteinuria, pero no por necesidad en el rango nefrótico, y con más frecuencia consta sobre todo de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. En el mieloma múltiple, la proteinuria en grado nefrótico sugiere amiloidosis AL o enfermedad por depósito de cadenas ligeras, más que nefropatía por cilindros de cadenas ligeras.

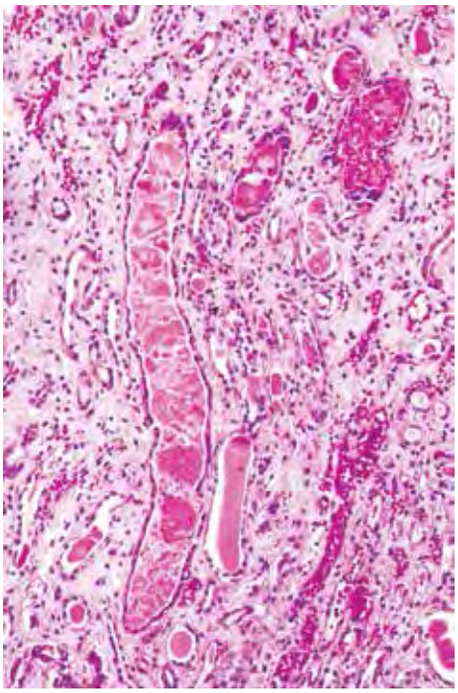


**FIGURA 22-80. Nefropatía con cilindros de cadenas ligeras.** Una fotografía bajo microscopía óptica muestra numerosos cilindros dentro de las luces tubulares.

### En la nefropatía por uratos, los cristales de urato se depositan en los túbulos y el intersticio

Cualquier trastorno con aumento de las cifras sanguíneas de ácido úrico puede causar nefropatía por urato. En esta categoría, la enfermedad crónica clásica es la gota primaria (v. cap. 30).

**FISIOPATOLOGÍA:** en la **nefropatía crónica por urato** secundaria a la gota, se deposita urato monosódico cristalino en los túbulos y el intersticio. La **nefropatía aguda por urato** puede obedecer a un mayor recambio celular (p. ej., leucemia o policitemia). Por ejemplo, la quimioterapia contra las neoplasias malignas da lugar al **síndrome de lisis tumoral,** que determina un incremento súbito en el ácido úrico sanguíneo por la necrosis masiva de las células cancerosas. El catabolismo hepático de grandes cantidades de purinas liberadas del ADN de las células necróticas lleva a la hiperuricemia. Los cristales de ácido úrico se precipitan a raíz del pH ácido de los túbulos colectores y causan obstrucción e insuficiencia renal aguda. La interferencia en la excreción del ácido úrico (p. ej., ingestión crónica de ciertos diuréticos) también puede causar hiperuricemia. La intoxicación crónica por plomo interfiere con la secreción de ácido úrico por los túbulos proximales y lleva a la **gota saturnina.**

**PATOLOGÍA:** en la nefropatía aguda por urato, el ácido úrico que se precipita en los túbulos colectores se observa a simple vista como tiras amarillas en las papilas (fig. 22-81 A). Los depósitos tubulares parecen amorfos, pero en los cortes por congelación se hacen evidentes cristales birrefringentes (fig. 22-81 B). En localización proximal a la obstrucción los túbulos están dilatados. En los túbulos colectores, los cristales de ácido úrico también pueden inducir reacciones de cuerpo extraño.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 949 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



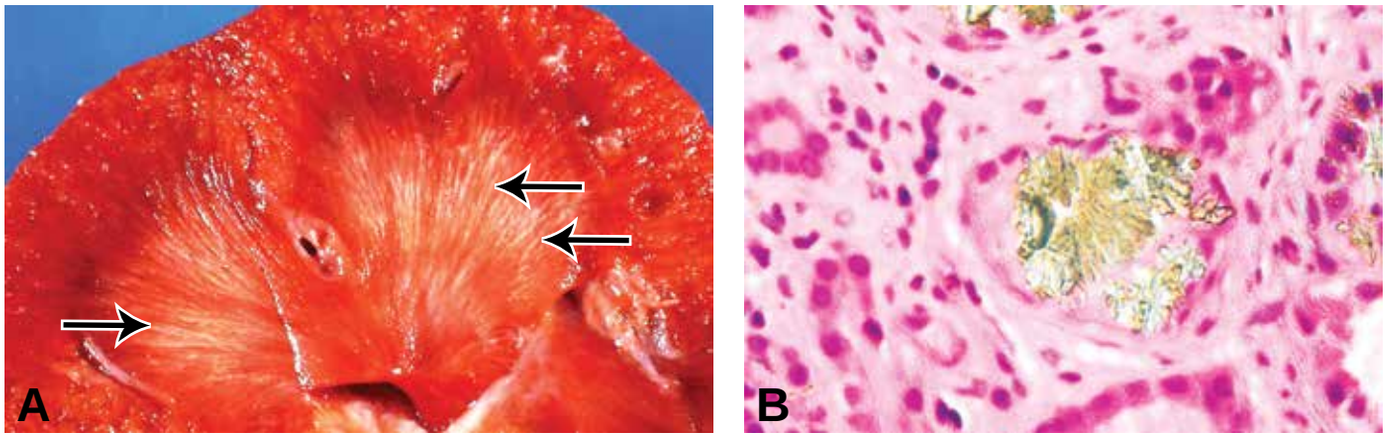



**FIGURA 22-81. Nefropatía por urato. A.** Los depósitos de urato se muestran como vetas de oro en la médula *(flechas).* **B.** Un corte por congelación muestra depósitos tubulares de cristales de ácido úrico.

La patogenia de la nefropatía crónica por urato es similar a la de la forma aguda, pero la evolución prolongada produce mayor depósito de cristales de urato en el intersticio, fibrosis intersticial y atrofia cortical. La característica diagnóstica es el **tofo gotoso,** un cúmulo focal de cristales de urato rodeado por células inflamatorias que puede parecer granulomatoso e incluye células gigantes multinucleadas. Los cálculos de ácido úrico suponen el 10% de los casos de **urolitiasis** y se presentan en el 20% de los pacientes con gota crónica y el 40% de aquellos con hiperuricemia aguda.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la nefropatía aguda por urato se manifiesta como insuficiencia renal aguda; la nefropatía crónica por urato causa defectos tubulares renales crónicos. Aunque se observan lesiones renales histológicas en la mayoría de los pacientes con gota crónica, menos de la mitad presenta alteración renal funcional significativa.

## La nefrocalcinosis es el depósito de calcio en el parénquima renal

**FISIOPATOLOGÍA:** la hipercalciuria puede causar **nefrocalcinosis** (tabla 22-13), la formación de cálculos que contienen calcio **(nefrolitiasis),** o ambas. La nefrocalcinosis puede alterar la función renal, y en especial causar defectos tubulares como una mala capacidad de concentración, la pérdida de sal y la acidosis tubular renal. Si la nefrocalcinosis es causada por hipercalcemia, se clasifica como **calcificación metastásica,** en tanto que la calcificación en sitios de lesión parenquimatosa renal (p. ej., infartos o necrosis cortical) es representativa de la **calcificación distrófica.**

La **nefropatía aguda por fosfato** es una forma de nefrocalcinosis que corresponde a una complicación rara de los preparados con fosfato de limpieza intestinal que se usan antes de la colonoscopia. Los factores de riesgo de esta complicación incluyen edad avanzada, insuficiencia renal y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina. El riesgo disminuye al evitar la deshidratación excesiva durante la limpieza intestinal. En el contexto clínico, la nefropatía aguda por fosfato se caracteriza por lesión renal aguda varias semanas después del uso de una preparación de limpieza intestinal con fosfato. Desde el punto de vista patológico, los depósitos de fosfato de calcio en los túbulos distales y colectores lesionados suelen acompañarse de fibrosis intersticial e inflamación crónica.

**PATOLOGÍA:** en la necropsia, el 20% de los riñones presenta depósitos pequeños de calcio que carecen de significado funcional o vínculo reconocido con la hipercalcemia. En los pacientes con nefrocalcinosis secundaria a hipercalcemia, el grado de calcificación varía desde depósitos microscópicos hasta acumulación notable visible de calcio, macroscópica y radiológicamente. Si la hipercalcemia es grave (p. ej., la causada por hiperparatiroidismo primario), la exploración macroscópica revela de manera característica cicatrices cuneiformes dispersas entre tejido renal relativamente normal. Tales cicatrices reflejan la atrofia del parénquima y la fibrosis intersticial causada por la calcificación. Al examen microscópico, hay una calcificación importante de las membranas basales tubulares renales, en particular en los túbulos contorneados proximales. El tejido intersticial también contiene depósitos de calcio, que asimismo se acumulan en el citoplasma de las células epiteliales tubulares, las cuales terminan por degenerarse y descamarse hacia la luz, donde se agregan como cilindros calcificados. Glomérulos dispersos muestran una calcificación de la cápsula de Bowman. Las arterias intrarrenales también pueden calcificarse. Los depósitos de calcio se tiñen de un color azul intenso con la hematoxilina. Son negros con la tinción de Von Kossa, más específica. Por microscopía electrónica, las mitocondrias de las células epiteliales tubulares renales contienen abundantes depósitos de calcio.

**TABLA 22-13**

**CAUSAS DE HIPERCALCEMIA QUE LLEVAN A LA NEFROCALCINOSIS**

| |
|---|
| **Aumentos de la resorción del calcio óseo** |
| Osteodistrofia renal |
| Hiperparatiroidismo primario |
| Neoplasias que producen parathormona o una proteína similar a la parathormona |
| Neoplasias y metástasis osteolíticas |
| **Aumento de la absorción intestinal de calcio** |
| Hipercalcemia idiopática |
| Exceso de vitamina D |
| Síndrome de leche alcalina |
| Sarcoidosis |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 950 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



## CÁLCULOS RENALES (NEFROLITIASIS Y UROLITIASIS)

La **nefrolitiasis** es la presencia de cálculos dentro del sistema colector renal, y la **nefrolitiasis,** la presencia de cálculos en otros sitios del sistema colector de las vías urinarias. A menudo se forman y acumulan cálculos en la pelvis y los cálices renales. Varían en su composición, lo que depende de factores individuales, la región geográfica, alteraciones metabólicas y la presencia de infección.

Por motivos desconocidos, los cálculos renales son más frecuentes en los hombres que en las mujeres y varían en tamaño desde el de la grava (<1 mm de diámetro) hasta los grandes que dilatan toda la pelvis renal. A pesar de que pueden tolerarse bien, en algunos casos llevan a la hidronefrosis y la pielonefritis grave. También pueden erosionar la mucosa y causar hematuria. El paso de un cálculo al uréter produce un dolor de flanco muy intenso, el **cólico renal.** Hasta fecha reciente, la mayor parte de los cálculos renales requería exéresis quirúrgica, pero hoy son eficaces la desintegración ultraecográfica (litotripsia) y la extracción por endoscopia.

Un cálculo urinario suele relacionarse con cifras sanguíneas y de excreción urinaria más altas de su componente principal. Esto ocurre con los cálculos de ácido úrico y cistina. Sin embargo, muchos pacientes con cálculos de calcio tienen hipercalciuria sin hipercalcemia. Los cálculos mixtos de urato y calcio son frecuentes en presencia de hiperuricemia, ya que los cristales de urato actúan como un nido donde se precipitan las sales de calcio.

- **Cálculos de calcio:** la mayor parte (75%) de los cálculos renales corresponde a calcio en combinación con oxalato o fosfato, o una mezcla de esos aniones. El oxalato de calcio es más frecuente en EE.UU., en tanto que en Inglaterra predomina el fosfato de calcio. Los cálculos de oxalato de calcio son duros y en ocasiones oscuros porque están cubiertos por sangre procedente del sangrado de la mucosa de la pelvis renal lesionada por los cortantes cristales de oxalato de calcio. Los cálculos de fosfato de calcio tienden a ser más blandos y pálidos.
- **Cálculos por infección:** la infección, a menudo por bacterias que degradan la urea, como especies de *Proteus* y *Providencia*, causa casi el 15% de los cálculos. La orina alcalina resultante favorece la precipitación del fosfato de amonio **(estruvita)** y el fosfato de calcio **(apatita).** Tales cálculos pueden ser duros o blandos y friables. En ocasiones, los cálculos secundarios a una infección llenan la pelvis o los cálices para formar un molde de esos espacios, un **cálculo coraliforme** (fig. 22-82). Los cálculos por infección causan complicaciones frecuentes, como infección urinaria incoercible, dolor, hemorragia, absceso perinéfrico y urosepticemia.
- **Cálculos de ácido úrico:** estos cálculos se presentan en el 25% de los pacientes con hiperuricemia y gota, pero la mayoría de aquellos con cálculos de ácido úrico no presenta ninguno de esos trastornos **(litiasis idiopática por urato).** Los cálculos de urato son lisos, duros y amarillos, y por lo general de menos de 2 cm de diámetro. Es importante que, a diferencia de los cálculos que contienen calcio, los de ácido úrico puro son radiotransparentes.
- **Cálculos de cistina:** estos cálculos suponen sólo un 1% del total de los cálculos, pero forman un porcentaje significativo de los de niños, que ocurren exclusivamente por cistinuria hereditaria. Aunque los cálculos están constituidos por completo por cistina, pueden estar rodeados por una capa de fosfato de calcio.

## UROPATÍA OBSTRUCTIVA E HIDRONEFROSIS

La uropatía obstructiva es causada por anomalías estructurales o funcionales del aparato urinario que impiden el flujo de orina,

**FIGURA 22-82. Cálculos coraliformes.** El riñón muestra hidronefrosis y cálculos que corresponden a moldes de los cálices dilatados.

lo que podría causar disfunción renal (nefropatía obstructiva) y dilatación del sistema colector (hidronefrosis). La obstrucción urinaria se detalla en el capítulo 23.

**PATOLOGÍA:** el dato microscópico más importante de la hidronefrosis temprana es la dilatación de los conductos colectores, seguida por la dilatación de los túbulos contorneados proximales y distales. Con el tiempo, los túbulos proximales se dilatan con amplitud y es frecuente su pérdida. Por lo general, los glomérulos se respetan. Se produce la dilatación macroscópica progresiva de la pelvis y los cálices renales y es seguida por la atrofia del parénquima renal (fig. 22-83). Un riñón con hidronefrosis es más susceptible a la pielonefritis, que añade una lesión al proceso.

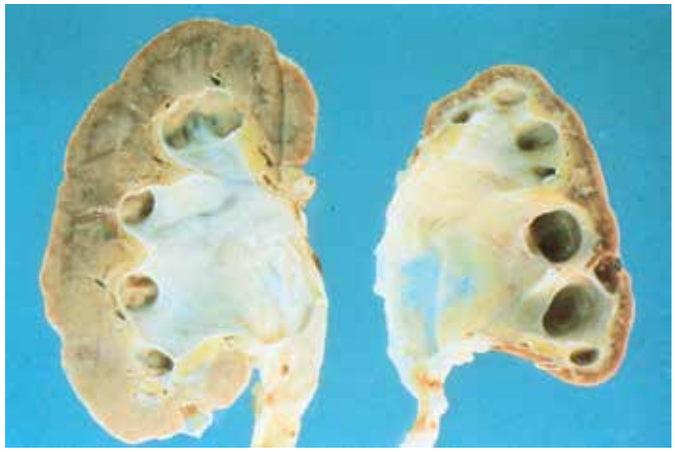


**FIGURA 22-83. Hidronefrosis.** La obstrucción bilateral de las vías urinarias produjo una dilatación notable de los uréteres, las pelvis y los cálices. El riñón de la derecha muestra una atrofia grave del parénquima.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 951 11/10/16 14:39

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la obstrucción urinaria bilateral produce insuficiencia renal aguda **(insuficiencia renal aguda posrenal).** La obstrucción unilateral renal suele ser asintomática. Como muchos casos de obstrucción aguda son reversibles, es importante su reconocimiento rápido. Sin tratamiento, un riñón obstruido presenta atrofia. Si la obstrucción es bilateral, aparece insuficiencia renal crónica.

## TRASPLANTE RENAL

El trasplante de riñón es el tratamiento de elección de la mayoría de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. El principal obstáculo es el rechazo inmunitario, pero la enfermedad que destruyó al riñón original y la nefrotoxicidad por fármacos inmunodepresores pueden dañar el aloinjerto renal. En la tabla 22-14 se listan los patrones distintivos, y a menudo concomitantes, de rechazo tumoral y celular del aloinjerto renal.

Los dos principales objetivos antigénicos de un riñón trasplantado son los **antígenos ABO de los grupos sanguíneos** y **los antígenos HLA.** Los antígenos ABO se expresan en células endoteliales y eritrocitos y constituyen las barreras más problemáticas para el trasplante. Puesto que los anticuerpos contra los antígenos ABO fueron preformados, se unen a las células endoteliales del injerto y causan rechazo inmediato (hiperagudo). ***Los patrones de rechazo agudo y crónico que se encuentran con más frecuencia (y son más graduales) se originan en primer lugar en la reactividad del paciente receptor contra los antígenos HLA del donante (v. cap. 4). Los antígenos HLA se expresan en casi todas las células, incluidas las endoteliales, pero no en los eritrocitos.*** La sensibilización de los receptores de aloinjerto renal a los HLA produce reacciones mediadas por células y anticuerpos (v. cap. 4). El rechazo del aloinjerto renal se puede clasificar según la evolución de su cuadro clínico, sus características histopatológicas y su patogenia supuesta (tabla 22-14). Sin embargo, un aloinjerto puede estar sujeto a más de un tipo de rechazo al mismo tiempo.

***RECHAZO HIPERAGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS:*** es raro (menos del 0,5% de los injertos). Si entra sangre del paciente receptor con anticuerpos contra aloantígenos mayores (por lo general ABO o HLA de clase I) en los vasos sanguíneos del aloinjerto, estos se unen de inmediato a las células endoteliales y causan una lesión rápida e irreversible en minutos. En el transoperatorio, el injerto puede observarse moteado, cianótico y flácido. La unión de los anticuerpos a los aloantígenos endoteliales activa el complemento y así atrae a los neutrófilos. Los efectos citotóxicos del complemento y la activación de los neutrófilos producen edema, vacuolización y lisis de las células endoteliales. La acumulación de neutrófilos en los capilares glomerulares es un signo de rechazo inminente. Los cambios de las células endoteliales son seguidos por trombos plaquetarios, y después, por trombos de fibrina (fig. 22-84). Aparecen edema intersticial, hemorragia (fig. 22-84) y necrosis cortical en las siguientes 12-24 h.

***RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS:*** el tipo más frecuente de rechazo humoral agudo se dirige en primer lugar a los capilares y por microscopía óptica sólo puede causar cambios patológicos sutiles o ninguno. Los neutrófilos o los leucocitos mononucleares aumentan en los capilares peritubulares y glomerulares y en los túbulos. Los productos de activación del complemento, en especial C4d, se localizan de modo consistente en las paredes de los capilares peritubulares y glomerulares (fig. 22-85 A). El patrón más grave del rechazo humoral agudo, pero también el menos frecuente, implica la **arteritis necrosante** con necrosis fibrinoide de la media (fig. 22-85 B). Se produce en menos de 1% de los aloinjertos en pacientes cuya

**TABLA 22-14**
**CATEGORÍAS DE RECHAZO DEL ALOINJERTO RENAL**

| Categoría | Lesión más característica |
|---|---|
| Rechazo hiperagudo mediado por anticuerpos | Neutrófilos en los capilares peritubulares, hemorragia y necrosis |
| Rechazo agudo mediado por anticuerpos | |
| Rechazo capilar agudo mediado por anticuerpos | Leucocitos y C4d en los capilares peritubulares |
| Arteritis aguda necrosante del trasplante | Necrosis fibrinoide en las arterias |
| Rechazo agudo mediado por linfocitos T | |
| Rechazo tubulointersticial agudo | Tubulitis (leucocitos mononucleares entre las células epiteliales de los túbulos) y linfocitos intersticiales activados |
| Endarteritis aguda | Leucocitos mononucleares en los capilares glomerulares |
| Glomerulitis aguda del trasplante | Leucocitos mononucleares en los capilares glomerulares |
| Arteritis aguda del trasplante | Inflamación o necrosis transparietal aguda |
| Rechazo crónico | |
| Fibrosis intersticial y atrofia tubular | Atrofia tubular, fibrosis intersticial, células inflamatorias crónicas intersticiales y engrosamiento de las membranas basales de los capilares peritubulares |
| Arteriopatía crónica del trasplante | Engrosamiento fibrótico de la capa íntima arterial |
| Glomerulopatía crónica del trasplante | Engrosamiento de la pared capilar glomerular y remodelación de la membrana basal glomerular |

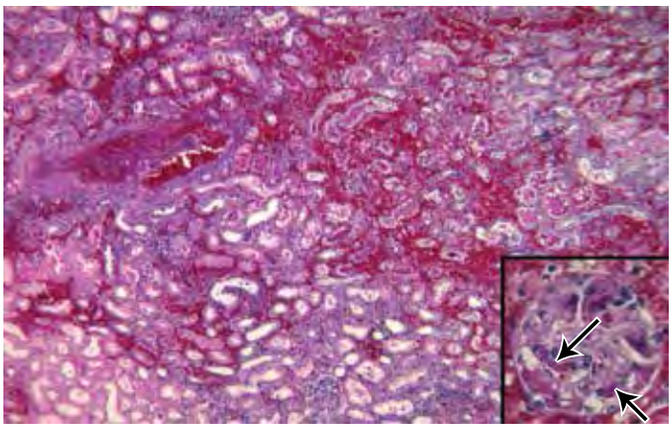


**FIGURA 22-84. Rechazo hiperagudo.** Los anticuerpos preformados contra los antígenos del receptor causan una reacción inmediata *in situ*, con hemorragia en desarrollo debido a la necrosis vascular. Los trombos de fibrina *(recuadro)* son abundantes en los glomérulos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 952 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



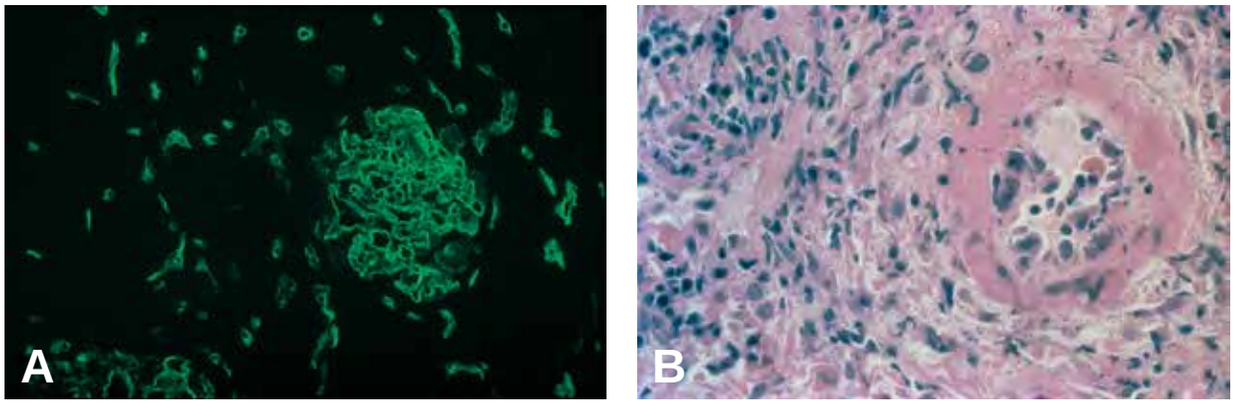



**FIGURA 22-85. Rechazo agudo de aloinjerto mediado por anticuerpos. A.** Tinción de capilares peritubulares y glomerulares con un anticuerpo anti-C4d fluoresceinado que muestra datos de activación del complemento por anticuerpos dirigidos contra los antígenos del donante en las células endoteliales. **B.** Vasculitis necrosante humoral aguda en una arteria interlobulillar, con necrosis fibrinoide extensa de la muscular. Los infiltrados vasculares e intersticiales de leucocitos mononucleares indican rechazo celular agudo concomitante.

inmunodepresión incluye a un inhibidor de la calcineurina, porque antes de que se introdujesen estos agentes se producía en un 5% de los aloinjertos renales. Si aparece arteritis necrosante, menos del 30% de los injertos sobrevive 1 año, incluso con inmunodepresión intensiva.

***RECHAZO CELULAR AGUDO: esta es la forma más frecuente de rechazo agudo.*** Se caracteriza por la infiltración de linfocitos T y macrófagos del intersticio, los túbulos, las arterias, las arteriolas o los glomérulos. Los núcleos de los linfocitos infiltrantes varían en tamaño y forma porque las células se hallan en diversas etapas de activación e incluyen inmunoblastos. (v. cap. 26). Por lo general, los infiltrados intersticiales corresponden a focos, más que a un proceso difuso. La afección de los túbulos **(tubulitis)** se manifiesta por el cruce de los linfocitos a través de las membranas basales tubulares y su depósito entre las células epiteliales tubulares (fig. 22-86 A). La afección arterial por el rechazo celular lleva a la penetración de linfocitos T y monocitos a través del endotelio, con expansión de la íntima por leucocitos mononucleares **(endoarteritis)** (fig. 22-86 B). En algunas ocasiones, las arteriolas se afectan de manera similar. La infiltración glomerular por leucocitos mononucleares con oblitteración de la luz capilar **(glomerulitis aguda del trasplante)** es rara en el rechazo celular agudo. Los pacientes de trasplante renal con tubulitis, pero sin endoarteritis, tienen un 80% de posibilidades de supervivencia del injerto a 1 año, en comparación con el 60% de los aloinjertos de los pacientes con arteritis.

***RECHAZO CRÓNICO:*** se caracteriza por fibrosis intersticial y atrofia tubular, infiltrados mononucleares intersticiales, engrosamiento de las membranas capilares basales peritubulares, y **arteriopatía** y **glomerulopatía crónicas por trasplante** (tabla 22-14).

El rechazo crónico afecta las arterias de todos los tamaños, hasta la arteria renal principal. En la arteriopatía crónica del trasplante, la íntima se engruesa por proliferación de las células del estroma y depósito de matriz (fig. 22-87), pero sin la fibrosis densa y la laminación elástica que se observa en la arterioesclerosis inespecífica. No hay inflamación o es mucho menos importante que en la arteritis de la íntima mediada por células agudas activas (fig. 22-83). Pueden encontrarse células espumosas distintivas y tal vez se interrumpa la lámina elástica interna. Los capilares peritubulares muestran engrosamiento y replicación de la membrana basal.

En la glomerulopatía del trasplante crónica, las paredes de los capilares glomerulares se vuelven más gruesas debido a la expansión de la zona subendotelial del capilar glomerular y la replicación de las membranas basales glomerulares. Esto también sucede en los capilares peritubulares. El mesangio se ensancha. La isquemia causada por el estrechamiento arterial

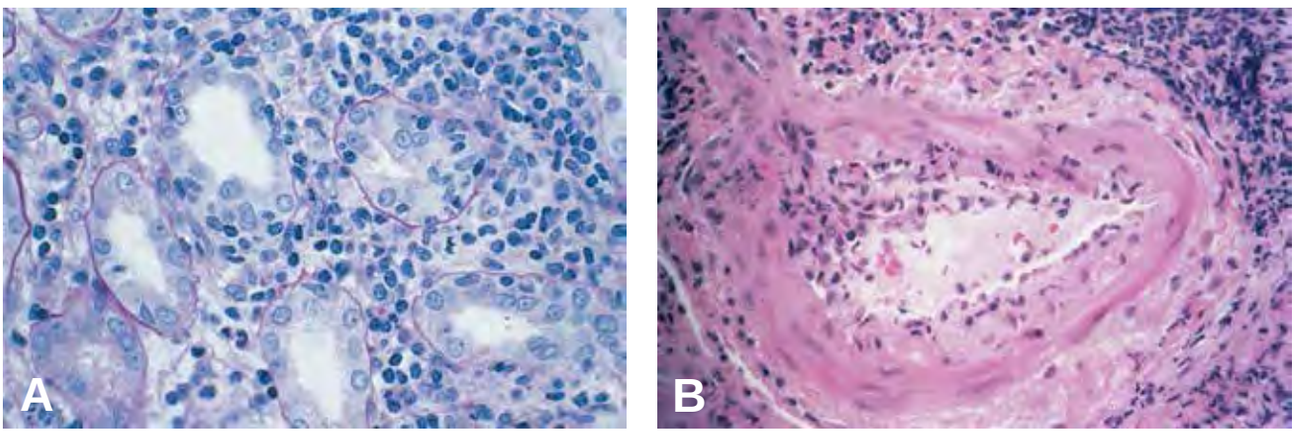



**FIGURA 22-86. Rechazo celular agudo del aloinjerto. A.** Rechazo celular tubulointersticial agudo, con tubulitis señalada por la presencia de linfocitos en el lado epitelial de la membrana basal (tinción de ácido peryódico de Schiff). **B.** Rechazo vascular celular agudo con endoarteritis, señalada por la presencia de leucocitos mononucleares que infiltran la íntima de una arteria arqueada.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 953 11/10/16 14:39

booksmedicos.org



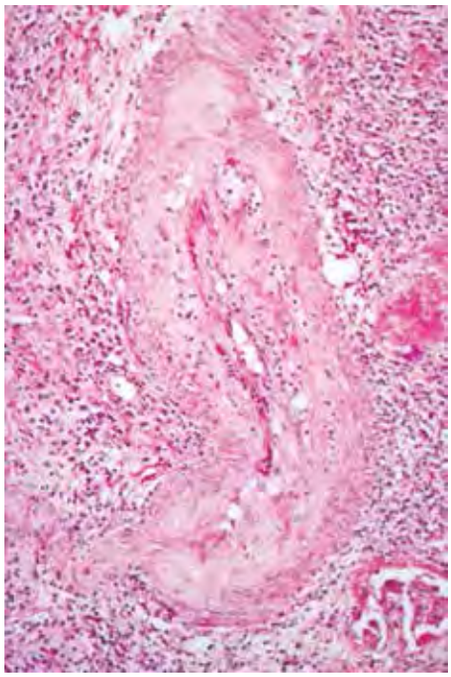


**FIGURA 22-87. Rechazo crónico del aloinjerto.** La luz de esta arteria de tamaño medio está obstruida por una íntima engrosada que contiene unas cuantas células inflamatorias.

y capilar puede causar atrofia tubular y fibrosis intersticial. La lesión tubulointersticial también puede ser resultado de una tubulitis indolora.

***RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL:*** la misma enfermedad que condujo a la insuficiencia renal puede recurrir en el riñón trasplantado. La frecuencia y el significado de la recurrencia varían entre los diferentes tipos de enfermedad glomerular (tabla 22-15).

**TABLA 22-15**

**RECURRENCIAS DE LA ENFERMEDAD EN LOS ALOINJERTOS RENALES**

| Enfermedad | Tasa de recurrencias (%) | Tasa de pérdidas del injerto (%) |
|---|---|---|
| Glomerulopatía C3 (enfermedad por depósitos densos) | >90 | 15 |
| Glomeruloesclerosis diabética | >90 | <5 |
| Nefropatía por IgA | 40 | <10 |
| Glomeruloesclerosis segmentaria focal | 35 | 30 |
| Glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I | 30 | <10 |
| Glomerulopatía membranosa | 20 | <5 |
| Glomerulonefritis por ANCA | 15 | <5 |
| Glomerulonefritis contra la MBG | 5 | <5 |
| Glomerulonefritis lúpica | 5 | <5 |

ANCA, anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos; IgA, inmunoglobulina A; MBG, membrana basal glomerular.

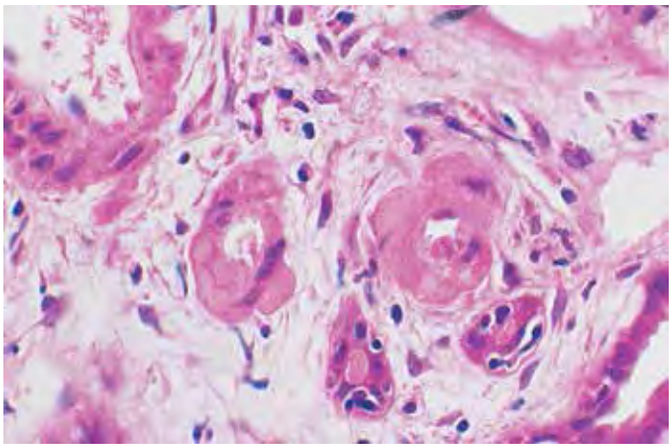


**FIGURA 22-88. Nefrotoxicidad de la ciclosporina con arteriolopatía.** Hay notable hialinosis destructiva de las arteriolas.

***NEFROTOXICIDAD DE LA INHIBICIÓN DE LA CALCINEURINA POR LA CICLOSPORINA Y EL TACROLIMÚS:*** la ciclosporina y el tacrolimús son agentes inmunodepresores inhibidores de la calcineurina que han mejorado de manera notable la supervivencia del aloinjerto renal y de otros órganos (p. ej., hígado, corazón, pulmones). Desafortunadamente, ambos fármacos son nefrotóxicos y pueden lesionar tanto a los aloinjertos renales como a los riñones originales de los pacientes que recibieron dichos fármacos por otros motivos. Pueden suscitar insuficiencia renal aguda o crónica.

La lesión renal más característica es la **arteriolopatía,** que se inicia por degeneración y necrosis de las células de músculo liso. Un material hialino acidófilo sustituye a las células musculares arteriolares (fig. 22-88). En los casos fulminantes, las lesiones vasculares adquieren el aspecto de una microangiopatía trombótica florida, con necrosis fibrinoide circunferencial de las arteriolas. En la toxicidad crónica, hay zonas de fibrosis intersticial y atrofia tubular («fibrosis en tiras»).

***INFECCIÓN POR EL POLIOMAVIRUS BK:*** la reactivación de la infección latente del virus BK en un trasplante renal puede ser una consecuencia de la inmunodepresión y causar lesión tubular aguda y nefritis tubulointersticial. Las inclusiones virales intranucleares en las células tubulares pueden sugerir esta posibilidad, que se confirma por inmunohistoquímica.

# Tumores del riñón

## TUMORES BENIGNOS DEL RIÑÓN

***ADENOMA PAPILAR RENAL:*** hay controversia en cuanto a si cualquier tumor de células renales epiteliales debería considerarse benigno. El tamaño del tumor, que se ha utilizado para separar adenomas de carcinomas, es problemático, porque todos los carcinomas se inician como lesiones pequeñas. Las neoplasias epiteliales renales menores de 3 cm de diámetro rara vez producen metástasis, pero esto no quiere decir «nunca». Los tumores constituidos por células parecidas a las claras, los CCR cromófobos o de los conductos colectores, no deberían llamarse adenomas, incluso si son pequeños. Las neoplasias menores de 5 mm con patrones de crecimiento papilar o tubulopapilar se pueden considerar adenomas. Los adenomas papilares renales se producen más a menudo conforme avanza la edad y son signos incidentales de necropsia en el 40% de los pacientes mayores de 70 años de edad.

***ONCOCITOMA RENAL:*** esta neoplasia benigna representa del 5-10% de las neoplasias renales primarias que se extirpan

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 954 11/10/16 14:40

booksmedicos.org



por medios quirúrgicos. Las células neoplásicas derivan de las intercaladas de los túbulos colectores. Son voluminosas, con citoplasma acidófilo abundante con granulaciones finas y núcleos redondos que carecen de atipias. El aspecto distintivo del tumor se debe a la abundancia de mitocondrias en el citoplasma. Al examen macroscópico, los oncocitomas exhiben un color café caoba característico debido a los pigmentos lipocrómicos de las mitocondrias. Los oncocitomas renales rara vez envían metástasis.

***FIBROMA MEDULAR:*** los fibromas medulares (tumores de células intersticiales renomedulares) por lo general son pequeños (<0,5 cm de diámetro), de color gris pálido, bien circunscritos, y suelen localizarse en la porción media de las pirámides medulares. Están constituidos por pequeñas células entre estelares y poligonales en un estroma laxo. Los fibromas medulares renales constituyen signos incidentales en la mitad de las necropsias de adultos (fig. 22-89).

***ANGIOMIOLIPOMA: estos tumores tienen un fuerte vínculo con la esclerosis tuberosa.*** De los pacientes con esclerosis tuberosa, el 80% presenta angiomiolipomas, pero la mayoría de pacientes con angiomiolipomas no presenta esclerosis tuberosa. Estas lesiones son mezclas de tejido adiposo bien diferenciado, músculo liso y vasos de paredes gruesas. A simple vista son amarillos y tachonados, y pueden confundirse con el CCR. Sin embargo, siempre están bien encapsulados y no presentan necrosis.

***NEFROMA MESOBLÁSTICO:*** los nefromas mesoblásticos son neoplasias congénitas o hamartomas benignos que suelen encontrarse en los primeros tres meses de vida. Deben diferenciarse de los tumores de Wilms. Las lesiones son de menos de 1 cm a más de 15 cm de diámetro y están compuestas por células fusiformes de linaje fibroblástico o miofibroblástico. De manera típica, los márgenes del tumor son irregulares, con bandas de células que se interdigitan con el parénquima adyacente. Si se dejan algunas de estas lenguas de tejido tumoral después de la resección quirúrgica, es posible una recurrencia local.

**FIGURA 22-89. Fibroma medular *(flecha).***

## TUMORES MALIGNOS DEL RIÑÓN

### El tumor de Wilms (nefroblastoma) es un tumor maligno de elementos renales embrionarios

Los elementos nefrógenos constitutivos incluyen mezclas de tejidos del blastema, el estroma y epitelial. Con una prevalencia de 1 en 10 000, es el tumor sólido abdominal más frecuente en niños.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en la mayor parte (90%) de los casos, el tumor de Wilms es esporádico y unilateral. En el 5% de los casos, no obstante, surge como parte de tres síndromes congénitos diferentes, todos los cuales aumentan el riesgo de aparición de este cáncer a una edad temprana y a menudo en forma bilateral:

- **Síndrome WAGR.** Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental.
- **Síndrome de Denys-Drash.** Tumor de Wilms, trastornos intersexuales, esclerosis mesangial glomerular.
- **Síndrome de Beckwith-Wiedemann.** Tumor de Wilms, crecimiento excesivo que varía desde el gigantismo hasta la hemihipertrofia, visceromegalia y macroglosia.

Casi el 6% de los casos de tumor de Wilms es familiar, tiene un inicio temprano y es bilateral, pero no se relaciona con ningún otro síndrome.

El síndrome WAGR se debe a una deleción en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13). Los genes afectados incluyen al de la aniridia *(PAX6)* y al **gen 1 del tumor de Wilms *(WT1).*** El *WT1* es un factor de transcripción de unión al ADN que se expresa en los riñones y las gónadas. La pérdida y mutación de un alelo de *WT1* lleva a la aparición de anomalías genitourinarias. Un defecto del *PAX6* causa aniridia. Un tercio de los niños con el síndrome de WAGR presentará tumores de Wilms. La presencia de una mutación en la línea germinal en un alelo de *WT1* y la pérdida de heterocigosidad en este locus en los tumores del síndrome WAGR implica que la mutación somática adquirida en el alelo *WT1* restante es necesaria para que se produzca el tumor de Wilms (a semejanza de la patogenia del retinoblastoma hereditario; v. cap. 5). En contraste con las deleciones del síndrome de WAGR, se cree que las mutaciones del gen *WT1* en el síndrome de Denys-Drash son dominantes negativas, lo que tal vez se demuestra por el hecho de que el fenotipo de síndrome de Denys-Drash es bastante más grave que el del síndrome de WAGR. Las mutaciones en *WT1* también se presentan en el síndrome de Frasier, pero los pacientes afectados desarrollan gonadoblastomas, no tumores de Wilms.

La *WT1* es una proteína supresora de tumor que regula la transcripción de varios genes, como el factor II de crecimiento similar a la insulina (IGF-II), *Snail*, cadherina E (*Cdh1*) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. En tanto que todos los tumores de Wilms que surgen en el contexto del síndrome de WAGR tienen mutaciones de *WT1*, sólo de un 10-20% de los tumores de Wilms esporádicos las presentan. Así, otros genes tal vez sean más críticos que *WT1* en la génesis de los tumores de Wilms esporádicos. De ellos, el 10% tiene una mutación de ganancia de función en el gen de la β-catenina *(CTNNB1),* un miembro de la importante vía de señalización WNT para el desarrollo. Un 5% adicional tiene mutaciones en el gen *p53* (*TP53*; v. cap. 5).

Cerca del 70% de los tumores de Wilms muestran pérdida de la heterocigosidad (PDH) o pérdida de la impronta (PDI) en el segundo locus del cromosoma 11 (11p15.5). Este sitio, también vinculado con el SBW, es una forma distinta, aunque también cercana, al gen *WT1*. Curiosamente, la PDH en este locus en los tumores de Wilms esporádicos causa, de forma invariable, la pérdida del alelo materno. Además, algunos pacientes con SBW tienen duplicaciones en la línea germinal del locus paterno, mientras que otros tienen dos copias del cromosoma 11 con el mismo



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 955 11/10/16 14:40

booksmedicos.org



patrón de impronta que el padre *(disomía paterna uniparental)*. Debido a que *IGF-II 2* está asignado al cromosoma 11p15 y tiene la impronta paterna, un aumento de la dosis de *IGF-II 2* podría contribuir al SBW y a la tumorogénesis. Otra posibilidad es que otro gen estrechamente vinculado, como el gen *H19*, expresado solamente por el alelo materno, es un supresor tumoral o regula la impronta en la región.

El gen *WTX* en el cromosoma X está mutado del 20-30% de los tumores de Wilms, y cerca de dos terceras partes de estos tienen deleciones en todo el gen. WTX puede actuar como un supresor tumoral, regulando negativamente la señalización WNT/β-catenina al causar la degradación de la β-catenina. Las mutaciones en *CTNNB1* que aumentan la estabilidad de WNT/β-catenina se presentan en aproximadamente el 15% de los tumores de Wilms. Por lo tanto, la activación constitutiva de la señalización de WNT/β-catenina puede ser importante en la tumorigénesis de Wilms. Cerca del 75% de los tumores de Wilms con mutaciones en *WT1* también tienen mutaciones en *CTNNB1*, lo que sugiere que la pérdida de *WT1* no activa completamente la señalización de WNT/β-catenina.

Los **restos nefrógenos** (pequeños focos de células blastémicas primitivas persistentes) se encuentran en los riñones de todos los niños con tumores de Wilms sindrómicos y el 30% de los casos esporádicos. Dado que tales restos en el riñón sin tumor contienen las mismas mutaciones somáticas de *WT1* que están presentes en los tumores, estos restos pueden representar uno o más pasos de lesiones precursoras clonales a lo largo de la vía de la formación del tumor.

**PATOLOGÍA:** los tumores de Wilms tienden a ser grandes cuando se detectan, con superficies de corte protruyentes, pálidas, de color canela claro, rodeadas por un borde delgado de corteza y cápsula renales (fig. 22-90). Desde el punto de vista histológico, el tumor se parece al tejido renal fetal normal (fig. 22-91), que incluye blastema metanéfrico, estroma inmaduro (tejido mesenquimatoso) y elementos epiteliales inmaduros.

Aunque la mayor parte de los tumores de Wilms contiene los tres elementos en porcentajes variables, en ocasiones sólo se observan dos, o incluso uno. El componente similar al blastema contiene células ovoides pequeñas con citoplasma escaso que proliferan en nidos y trabéculas. El componente epitelial aparece como estructuras tubulares pequeñas. A veces se observan estructuras similares a glomérulos inmaduros. El estroma del tumor contiene células fusiformes, que en su mayor parte son indiferenciadas, pero pueden mostrar músculo liso o diferenciación en fibroblastos. El músculo esquelético es el elemento heterotópico más frecuente del estroma, aunque alguna vez también se encuentran hueso, cartílago, grasa o tejido neural.

**FIGURA 22-90. Tumor de Wilms.** Corte transversal de una neoplasia de color caoba pálido unida a una porción residual del riñón.

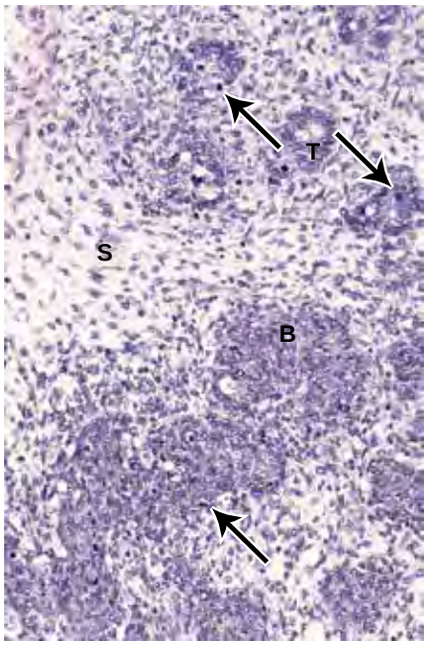



**FIGURA 22-91. Tumor de Wilms (nefroblastoma).** Esta microfotografía del tumor muestra zonas altamente celulares compuestas por blastema (B) indiferenciado, estroma laxo (S) con células mesenquimatosas indiferenciadas y túbulos inmaduros (T). Observe las diferentes figuras mitóticas *(flechas)*.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los tumores de Wilms constituyen el 85% de las neoplasias renales pediátricas. Se presentan en 1 de cada 10 000 niños, por lo general de entre 1 y 3 años de edad, con un 98% antes de los 10 años. Los pocos casos familiares suelen mostrar herencia autosómica dominante. Sólo el 5% de los casos esporádicos tiene afección bilateral, en contraste con el 20% de casos familiares. Con más frecuencia, el diagnóstico se hace después de detectar un tumor abdominal. Las manifestaciones adicionales incluyen dolor abdominal, obstrucción intestinal, hipertensión, hematuria y síntomas de rotura traumática de un tumor.

Se usan varios parámetros histológicos y clínicos con éxito variable para predecir la conducta de estos tumores, con mayor o menor éxito. Los pacientes menores de 2 años de edad tienden a presentar un mejor pronóstico. La presencia de tumor fuera de la cápsula renal en el momento de la intervención quirúrgica es un signo de pronóstico negativo. Se produce anaplasia (núcleos grandes, hipercromáticos y mitosis atípica) más a menudo en los pacientes de edad avanzada y contribuye a su peor pronóstico global. La quimioterapia y la radioterapia, además de la resección quirúrgica, brindan tasas de supervivencia a largo plazo del 90%.

### El carcinoma de células renales es el cáncer primario más frecuente del riñón

El CCR es una neoplasia maligna de las células epiteliales tubulares o ductales renales. Supone de un 80-90% de los cánceres renales primarios y se presentan más de 30 000 casos al año en EE.UU.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 956 11/10/16 14:40

booksmedicos.org



**PATOGENIA MOLECULAR:** casi todos los CCR son esporádicos, pero cerca del 5% se hereda. El CCR hereditario se produce en el contexto de tres síndromes distintos:

- **Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL),** un síndrome de carácter autosómico dominante (v. cap. 5) con hemangioblastomas cerebelosos, angiomas retinianos, CCR de células claras (40% de todos los casos de enfermedad de VHL), feocromocitoma y quistes de varios órganos.
- **CCR autosómico dominante,** donde un tumor de células claras es la manifestación primaria y se da en la mitad de los pacientes con anomalías genéticas como las del síndrome de VHL.
- **CCR papilar hereditario,** un cáncer hereditario autosómico dominante que se caracteriza por tumores papilares múltiples bilaterales.
- **Síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHD),** una enfermedad hereditaria con riesgo de CCR cromófobo bilateral y multifocal.

El CCR hereditario tiende a ser multifocal y bilateral, y aparece a una edad más joven que el CCR esporádico. Un antecedente familiar de CCR aumenta el riesgo del padecimiento en cuatro a cinco veces.

Se ha reconocido una variedad de translocaciones que incluyen un punto de quiebre en el cromosoma 3 en el síndrome de VHL y en el CCR autosómico dominante. Los pacientes con CCR esporádico pueden tener deleciones y pérdida de la heterocigosidad en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) en el tejido tumoral. Finalmente, el gen *VHL* se localiza en 3p25. ***Se produce pérdida de un alelo de VHL en casi todos los CCR de células claras esporádicos (98%) y se observan mutaciones en este gen en más de la mitad de tales tumores.*** Así, las pruebas sugieren con firmeza que la pérdida de la función supresora tumoral del VHL es un evento importante en la tumorogénesis del CCR de células claras.

La función anómala del gen *VHL* determina que la molécula de regulación transcripcional, el factor α inducible por hipoxia (HIF-α), se acumule. A su vez, los genes que originan proteínas que activan vías de señalización dependientes de cinasa reciben una regulación transcripcional ascendente. Los componentes de estas vías son objetivos de los inhibidores de cinasa y mTOR (v. cap. 5), que han mostrado utilidad para tratar el CCR.

A diferencia del CCR de células claras, el CCR papilar hereditario no se vincula con el gen *VHL*. En muchos casos, se observan trisomías o tetrasomías de los cromosomas 7, 16 y 17, y la pérdida de los cromosomas Y. Se señala que las mutaciones en 7q31 del protooncogén *c-met (MET)* son partícipes en el desarrollo del CCR papilar hereditario.

Los CCR cromófobos se derivan de las células intercaladas de los túbulos colectores y los CCR de los conductos colectores se originan en los conductos de Bellini de las pirámides medulares. Los pacientes con BHD tienen mutaciones inactivadoras en la línea germinal del gen *BHD*, que produce foliculina. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar carcinoma de células renales cromófobo bilateral y multifocal.

El tabaco, ya sea fumado o masticado, aumenta el riesgo de CCR: una tercera parte de estos tumores se relaciona con el uso del tabaco. Las enfermedades quísticas renales heredadas y adquiridas pueden acabar en un CCR, en especial su forma papilar. También se ha asociado al cáncer con la nefropatía por analgésicos.

**PATOLOGÍA:** las variantes patológicas del CCR reflejan diferencias en la histogénesis y predicen evoluciones diversas. Las categorías histopatológicas del CCR se muestran en la tabla 22-16.

**TABLA 22-16**
**CATEGORÍAS DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES**

| Categoría | Frecuencia (%) |
|---|---|
| De células claras | 70-80 |
| Papilar | 10-15 |
| Cromófobo | 5 |
| De conductos colectores | 1 |

- El **CCR de células claras** es el tipo más frecuente. Surge de las células epiteliales tubulares proximales. Por lo general es un tumor amarillo anaranjado, sólido o con quistes focales, hemorragia focal y necrosis (fig. 22-92) son frecuentes. La eliminación de abundantes lípidos y glucógeno citoplasmáticos durante la preparación histica contribuye al aspecto claro del citoplasma de las células tumorales (fig. 22-93). Por lo regular, las células se disponen en conjuntos redondeados o elongados, demarcados por una red de vasos delicados. Hay poco pleomorfismo celular o nuclear.
- El **CCR papilar** contiene células tumorales sobre tallos fibrovasculares. El CCR papilar de tipo 1 presenta células basófilas pequeñas y el tipo 2 tiene células acidófilas grandes. Este último es más agresivo y tiene peor pronóstico. Ambos tumores surgen de las células epiteliales tubulares proximales (fig. 22-94).
- El **CCR cromófobo** presenta una mezcla de células granulares acidófilas y células transparentes pálidas con bordes notables que le imparten un aspecto similar al de las células vegetales (fig. 22-95). Numerosas vesículas citoplasmáticas se llenan con un mucopolisacárido distintivo que se tiñe con la técnica del hierro coloidal de Hale. Estas vesículas desplazan a otras organelas hacia la periferia y determinan la palidez central del citoplasma. El CCR cromófobo parece surgir de las células intercaladas de los conductos colectores renales.

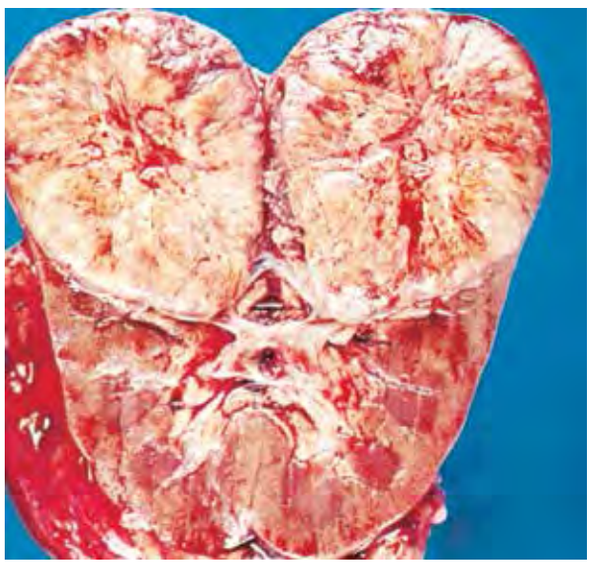


**FIGURA 22-92. Carcinoma celular renal de células claras.** El riñón contiene una gran neoplasia irregular con superficie de corte jaspeada. Las zonas amarillas corresponden a células que contienen lípidos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 957 11/10/16 14:40

booksmedicos.org



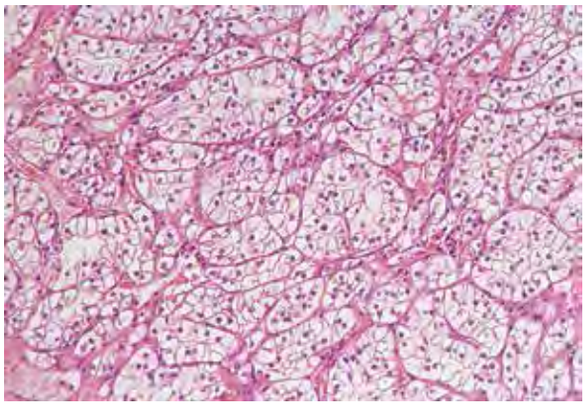


**FIGURA 22-93. Carcinoma celular renal de células claras.** La microfotografía muestra islotes de células neoplásicas con abundante citoplasma claro.

- El **CCR de conductos colectores** es una rara variedad que se origina en los conductos colectores medulares (conductos de Bellini), pero puede extenderse a la corteza. Está constituido por estructuras tubulares y papilares revestidas por una sola capa de células cúbicas con aspecto de tachuelas. Los carcinomas medulares renales son variantes de los carcinomas de los conductos colectores que aparecen casi exclusivamente en individuos afroamericanos con el rasgo de drepanocitemia o con esa enfermedad.
- Pueden presentarse **cambios «sarcomatoides»** en cualquier CCR y conllevan un peor pronóstico.

El sistema de gradación histológica recomendado para el CCR es el de Fuhrman:

- **Grado I:** núcleo redondo, uniforme, de 10 µm; nucléolos poco notables o ausentes.
- **Grado II:** núcleos irregulares de 15 µm; nucléolos evidentes.
- **Grado III:** núcleos muy irregulares de 20 µm; nucléolos grandes y notables.
- **Grado IV:** núcleos irregulares y multilobulados de 20 µm o más; nucléolos prominentes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la incidencia de CCR alcanza el máximo en el sexto decenio de la vida, y se presenta dos veces más a menudo en los hombres que en las mujeres. ***La hematuria es el signo de presentación aislado más frecuente, aunque muchos diagnósticos se hacen de manera incidental durante estudios de imagen del abdomen por otros motivos. La triada clínica clásica de hematuria, dolor de flanco y un tumor abdominal palpable se presenta en menos del 10% de los pacientes.*** El CCR se conoce como «el gran simulador», y las hormonas ectópicas que produce con frecuencia se vinculan con fiebre y síndromes paraneoplásicos. Por ejemplo, la secreción por parte del CCR de una sustancia similar a la parathormona produce síntomas de hiperparatiroidismo; su producción de eritropoyetina causa eritrocitosis, y la secreción de renina causa hipertensión. Es usual que los pacientes con CCR busquen atención médica por los síntomas de las metástasis. Una convulsión o una tos súbitas en una persona antes sana llevan al descubrimiento de un tumor que no se sospechaba en el cerebro o el pulmón, que frente a una exploración más amplia muestra ser un CCR.

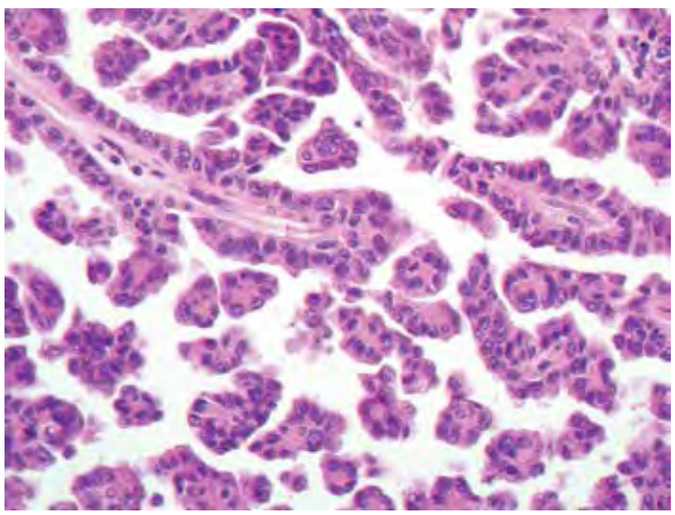


**FIGURA 22-94. Carcinoma celular renal papilar.** Microfotografía que muestra frondas papilares cubiertas por células neoplásicas.

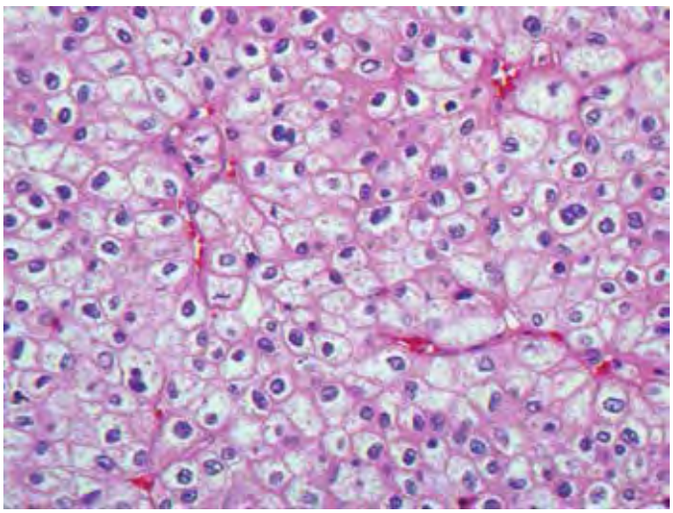


**FIGURA 22-95. Carcinoma celular renal cromófobo.** Microfotografía que muestra células granulosas acidófilas pálidas con bordes prominentes.

En el pronóstico del CCR tienen influencia el tamaño del tumor, la extensión de la invasión y las metástasis, el tipo histológico y el grado nuclear. Los pacientes cuyos tumores muestran características sarcomatoides notables rara vez sobreviven más de 1 año. Por el contrario, la supervivencia a 1 año después de la nefrectomía por CCR de células claras es del 50%. Los tumores papilares y cromófobos tienen mejor pronóstico que los de células claras. ***La etapa del tumor constituye el factor más importante para el pronóstico.*** Si el CCR no rebasa la cápsula renal, la supervivencia a 5 años es del 90%; esa cifra cae hasta un 30% en presencia de metástasis distales. El tumor se disemina más a menudo a los pulmones y huesos.

Los carcinomas medulares renales son neoplasias de crecimiento rápido que casi siempre están asociadas con la enfermedad de células falciformes.

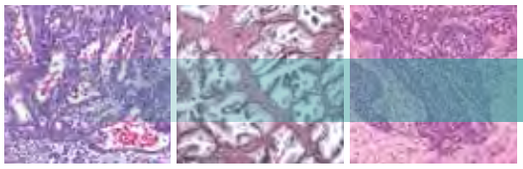
### Carcinoma de células transicionales

Entre el 5-10% de los cánceres renales primarios son carcinomas de células de transición en la pelvis o los cálices renales (v. cap. 23). En términos morfológicos, son idénticos a los más frecuentes, los carcinomas de células transicionales de la vejiga urinaria, y se relacionan con estos en la mitad de los casos. Menos del 5% de los carcinomas de células transicionales se presenta en el sistema colector proximal a la vejiga.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH022.indd 958 11/10/16 14:40

booksmedicos.org



23

# Vías urinarias inferiores y sistema reproductor masculino

Ivan Damjanov ■ Peter A. McCue


**ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA**

**Vías urinarias inferiores**
Vejiga urinaria
Uréteres
Uretra
Embriología de vías urinarias inferiores

**Sistema reproductor masculino**
Testículos, epidídimo y conducto deferente
Próstata y vesículas seminales
Pene y escroto
Embriología del sistema genital

**PELVIS RENAL Y URÉTER**

**Trastornos congénitos**

**Ureteritis y obstrucción ureteral**

**Tumores de la pelvis renal y el uréter**

**VEJIGA URINARIA**

**Trastornos congénitos**

**Cistitis**

**Lesiones uroteliales proliferativas y metaplásicas benignas**

**Tumores de la vejiga urinaria**
Papiloma urotelial
Carcinoma urotelial *in situ*
Carcinoma urotelial papilar
Formas no uroteliales de cáncer de vejiga

**PENE, URETRA Y ESCROTO**

**Trastornos congénitos del pene**

**Masas escrotales**

**Perturbaciones circulatorias**

**Trastornos inflamatorios**
Lesiones penianas
Balanitis
Enfermedad de Peyronie

**Uretritis y afecciones relacionadas**

**Tumores**
Cáncer de uretra
Cáncer de pene
Cáncer de escroto

**TESTÍCULOS, EPIDÍDIMO Y CONDUCTO DEFERENTE**

**Criptorquidia**

**Anomalías de la diferenciación sexual**

**Esterilidad masculina**

**Epididimitis**

**Orquitis**

**Tumores del testículo**
Neoplasia intratubular de células germinales
Seminomas
Tumores de células germinales no seminomatosas
Tumores testiculares en la lactancia y la niñez
Tumores del estroma gonadal y del cordón sexual
Otros tumores raros

**PRÓSTATA**

**Prostatitis**

**Hiperplasia nodular de la próstata**

**Adenocarcinoma prostático *in situ* e invasivo**


# Anatomía y embriología

## VÍAS URINARIAS INFERIORES

Los uréteres, la vejiga urinaria y la uretra, conocidos también como vías urinarias inferiores, conforman la salida del sistema urinario (fig. 23-1). En los hombres, las vías urinarias inferiores se relacionan de manera cercana con el sistema reproductor.

### La vejiga urinaria se encuentra en el espacio extraperitoneal del abdomen inferior (pélvico)

En los hombres, la vejiga urinaria es anterior al recto y superior a la próstata. En las mujeres, es anterior al cuerpo uterino inferior y anterior al fondo de saco vaginal.

Desde el punto de vista anatómico, la vejiga urinaria se subdivide en varias partes: vértice (cúpula), porción media y base, esta última compuesta del trígono y el cuello de la vejiga. El vértice está ubicado por detrás del borde superior de la sínfisis del pubis y está unido en la línea media con el ombligo y el ligamento umbilical, un cordón fibroso que representa el **uraco** fetal involucionado. En los hombres, el cuello de la vejiga descansa sobre la superficie superior de la próstata, donde las fibras de músculo liso de los dos órganos se entretejen. En el interior de la vejiga, el aspecto posterior de la base de la vejiga tiene forma triangular y se denomina **trígono,** región que no tiene pliegues mucosos y es de apariencia aplanada. En la parte superior, el trígono está vinculado a un anillo muscular que une los orificios de los uréteres ubicados a ambos lados. La punta inferior del trígono está formada por el orificio interno de la uretra con forma de embudo.

### Los uréteres se encuentran en el espacio retroperitoneal, laterales a las vértebras

Los uréteres son órganos pares que unen cada pelvis renal con la vejiga. La parte más inferior de los uréteres está incluida en



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 959 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



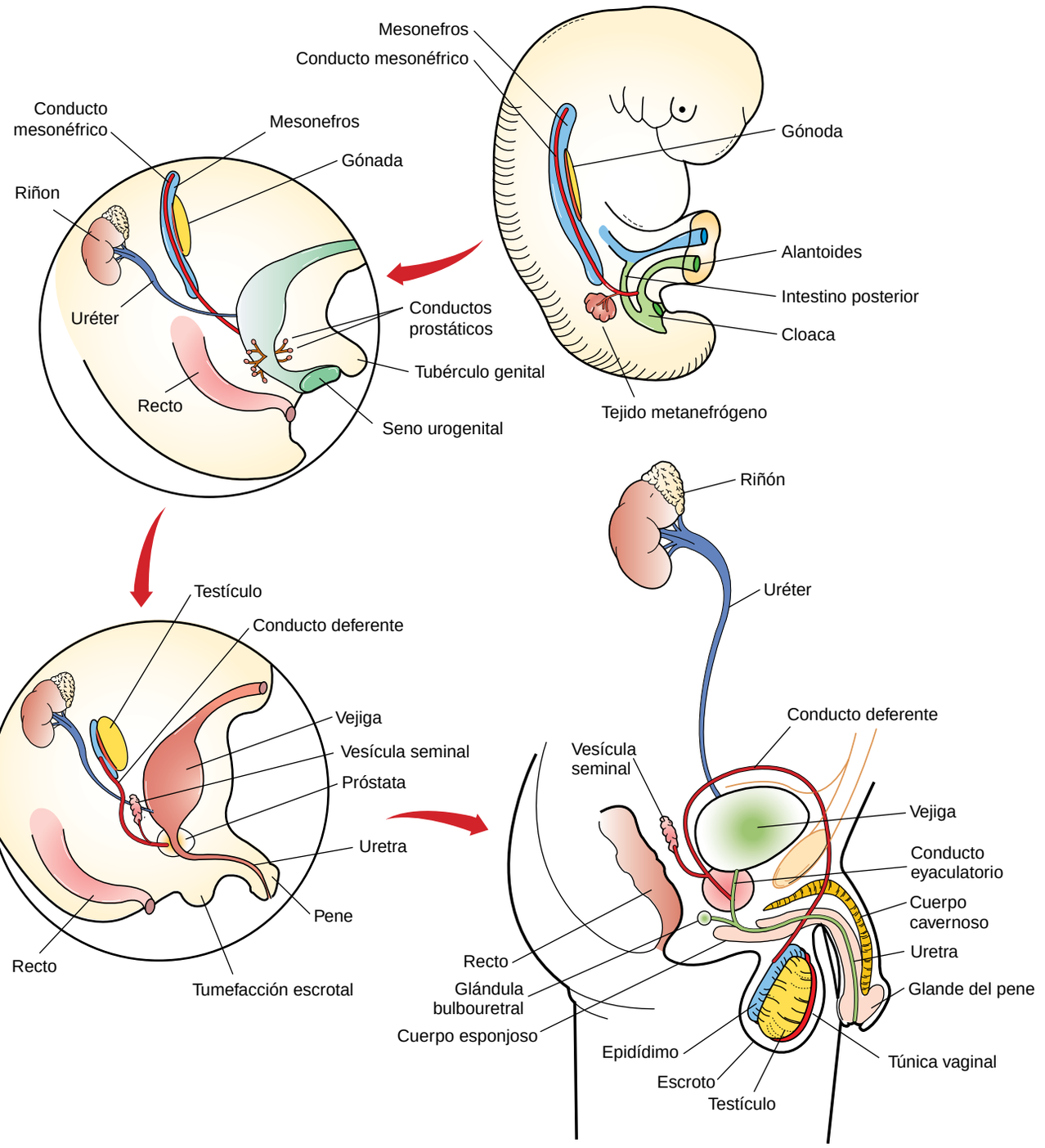



**FIGURA 23-1. Desarrollo embriológico de las vías urinarias y el sistema reproductor masculino.**

la pared de la vejiga urinaria, que forma las **válvulas ureterovesicales.** Estas válvulas permiten que la orina descienda desde los uréteres hacia la vejiga urinaria, pero no en sentido opuesto.

## La uretra es el conducto terminal de salida del sistema urinario

La uretra masculina, de unos 20 cm de largo, se divide en: *1)* **uretra prostática,** que se extiende a través de la próstata; *2)* **uretra membranosa,** que penetra a través del suelo pélvico, y *3)* **uretra esponjosa** o **peniana,** que ocupa la porción central del pene. La uretra prostática contiene las aberturas de los conductos eyaculadores y prostático. La parte posterior de la uretra peniana, también llamada **uretra bulbosa,** recibe secreciones de las glándulas mucosas bulbouretrales (glándulas de Cowper). La uretra peniana termina en la fosa navicular, inmediatamente proximal al orificio externo, o meato, ubicado en la punta del pene.

La uretra femenina es más corta y mide sólo 3-4 cm de largo. Se extiende desde su orificio interno en la vejiga urinaria hasta el orificio externo en la vulva, justo por debajo del clítoris. La pared de la uretra femenina también contiene glándulas mucosas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 960 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



### El epitelio transicional (urotelio) reviste uréteres, vejiga y uretra posterior

El urotelio consta de tres zonas epiteliales. La **capa basal** se encuentra sobre una membrana basal y contiene células que pueden dividirse y reemplazar a las células superficiales dañadas. Después de la capa basal, hay tres a cuatro capas de células poligonales, la llamada **zona intermedia.** Tanto las células basales como las poligonales se aplanan cuando la vejiga se dilata. La **capa superficial** del urotelio consta de «células en sombrilla», resistentes a la orina, que las cubre de forma permanente.

Por debajo del urotelio está la lámina propia, compuesta sobre todo de tejido conjuntivo laxo y vasos sanguíneos. La muscular de la mucosa está incompleta y mal desarrollada. Por fuera, la lámina propia está rodeada por una capa de músculo grueso recubierto por una túnica adventicia. Igual que la vejiga, los uréteres y la uretra están en la zona extraperitoneal y carecen de cubierta serosa externa. Sólo parte de la cúpula vesical tiene cubierta serosa.

### Las vías urinarias inferiores se desarrollan en primer lugar a partir de la cloaca

La **cloaca** es una estructura fetal que en una etapa temprana de la ontogenia se divide en una parte anterior, el **seno urogenital,** y una parte posterior, el **primordio del recto** (fig. 23-1). El seno urogenital es el órgano de fijación de la vejiga urinaria, la uretra proximal y el **uraco,** una estructura fetal temporal que conecta las vías urinarias con el ombligo. El seno urogenital caudal hace contacto con una invaginación de la membrana urogenital y así se forma la uretra. De manera gradual, el uraco experimenta una involución para convertirse en el ligamento umbilical. La vejiga urinaria fetal forma **bolsas laterales simétricas** que crecen en dirección craneal como brotes ureterales. Cuando estos brotes epiteliales llegan a la zona nefrógena, inducen la formación del metanefros, el primordio renal.

## SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

El sistema reproductor masculino incluye los testículos, el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales, la próstata y el pene (fig. 23-1).

### Los testículos están unidos con el epidídimo y ubicados en el escroto

Los testículos son órganos ovales pares que miden 4×3 ×3 cm, y están ubicados en el escroto. Cada uno está recubierto por la **túnica vaginal,** una capa de células mesoteliales que cubre la cápsula fibrosa externa de los testículos llamada **túnica albugínea.** Esta cápsula tiene ramificaciones septales internas que dividen a los testículos en alrededor de 250 **lobulillos.** Cada lobulillo consta de túbulos seminíferos enrollados y tejido intersticial laxo, que contiene vasos sanguíneos y células intersticiales de Leydig.

Las arterias testiculares, que se originan de la aorta abdominal, son las encargadas de irrigar los testículos. La vena espermática interna derecha se vacía en la vena cava inferior, mientras que la izquierda drena hacia la vena renal izquierda. Esta diferencia anatómica tiene varias implicaciones que se comentan a continuación.

### La espermatogenia tiene lugar en los túbulos seminíferos

Los túbulos seminíferos son la unidad funcional principal de los testículos. Contienen epitelio seminífero y células de Sertoli, que suministran apoyo a la espermatogenia. Las células de Sertoli también secretan **inhibina,** la cual suministra información retroalimentadora a la hipófisis, lo que contribuye a regular la secreción de **gonadotropinas** (es decir, folitropina [FSH] y hormona luteinizante [LH]). Los espacios intersticiales de los testículos contienen **células de Leydig,** que son la fuente principal de testosterona.

En testículos prepuberales, los túbulos seminíferos contienen dos tipos de células: **células germinales** en la etapa de espermatogonias y células de Sertoli. En la pubertad, la LH estimula a las células de Leydig para producir testosterona e iniciar la espermatogenia, y la FSH actúa tanto sobre las células germinales como sobre las de Sertoli para dirigir la espermatogenia.

Los estímulos hormonales conducen a un aumento del número de células germinales, en particular de **espermatogonias,** las cuales también comienzan a diferenciarse en **espermatocitos primarios.** La división meiótica de los espermatocitos primarios produce **espermatocitos secundarios,** que contienen un número haploide (23) de cromosomas. Los espermatocitos secundarios maduran hasta **espermátidas,** y estas últimas hasta **espermatozoides,** los cuales se descargan a través de los conductos de la red testicular hacia los conductos epididimarios.

El **epidídimo** descansa a lo largo de la cara lateral posterior del testículo y se extiende hacia el conducto deferente. En este, los espermatozoides se mezclan con el líquido secretado por las células del revestimiento epididimario y son arrastrados hacia el **conducto deferente,** que vacía su contenido en la uretra. El semen final que se eyacula a través de la uretra peniana es una mezcla de espermatozoides en secreciones epididimarias y líquidos producidos por las **glándulas accesorias,** es decir, las vesículas seminales, la próstata, las glándulas bulbouretrales de Cowper y las glándulas uretrales.

### La próstata es una glándula accesoria localizada en la pelvis

La próstata es una glándula accesoria ubicada en la pelvis, en contacto con las capas posterior e inferoexterna de la vejiga urinaria, cerca del recto. Por detrás, está unida con las **vesículas seminales.** En el examen microscópico, es una glándula tubuloalveolar con abundante estroma fibromuscular. Se desarrolla por influencia de la testosterona, la cual es esencial para mantener la producción del líquido seminal.

Funcionalmente, la próstata se organiza en tres zonas distintas. La **zona de transición** se ubica en torno a la uretra prostática. La **zona central** se encuentra algo por detrás y se extiende hacia las vesículas seminales. La **zona periférica** cubre las otras zonas y define los límites de la glándula prostática. En la práctica, es difícil reconocer las demarcaciones precisas de las zonas con el microscopio simple. Sin embargo, el significado biológico de las zonas es fácil de comprender, ya que la mayoría de los carcinomas surge en la zona periférica, mientras que las hiperplasias surgen por lo general en la zona de transición.

La glándula carece de una **cápsula** verdadera. En algunas áreas existe una banda concéntrica de tejido fibromuscular que se mezcla con el estroma glandular adyacente. En el vértice de la próstata, el plano capsular de disección es esencialmente inseparable del tejido blando adyacente. Por lo tanto, la invasión capsular por un tumor es un tanto arbitraria, lo que conlleva implicaciones importantes en la estadificación del cáncer para el cirujano quien extirpa el órgano y para el patólogo que evalúa la extensión de la enfermedad.

### El sistema genital masculino se desarrolla a partir de varias estructuras primordiales

Los testículos se desarrollan a partir de **rebordes genitales,** que se forman sobre la superficie posterior de la cavidad celómica. Estos rebordes están poblados por **células germinales primordiales** migratorias (de manera inicial, formadas en el saco



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 961 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



vitelino) que entran en el cuerpo fetal a través de la línea media y después migran por los lados hacia los rebordes genitales derecho e izquierdo. Complejas interacciones de células germinales y células estrómicas en los rebordes genitales conducen a la formación de testículos fetales, que se encuentran sobre la pared posterior del abdomen medio. De manera simultánea, los testículos se conectan con los futuros epidídimo y conducto deferente, que se desarrollan a partir de los **conductos de Wolff.** En ese punto, los testículos comienzan su descenso gradual hacia el trayecto inguinal y el escroto.

El **escroto** y **el pene** se desarrollan de manera simultánea con los testículos, pero a partir de otro primordio que corresponde sobre todo al tubérculo genital y en parte al seno urogenital anterior. Estos primordios de los órganos genitales externos son idénticos en ambos sexos. En el feto masculino, la testosterona impulsa su desarrollo para dar lugar al pene, la uretra peniana y el escroto, mientras que en el femenino se transforman en el clítoris, los labios menores y los labios mayores.

# Pelvis renal y uréter

## TRASTORNOS CONGÉNITOS

Las anomalías del desarrollo de la pelvis renal y los uréteres se encuentran en el 2-3 % de todas las personas. Habitualmente, no provocan trastornos clínicos, pero en ocasiones pueden predisponer a una obstrucción e infección de las vías urinarias. Las anomalías de desarrollo más importantes incluyen agenesia, ectopia, duplicaciones, obstrucciones y dilataciones (fig. 23-2).

***AGENESIA DE PELVIS RENAL Y URÉTERES:*** esta anomalía poco frecuente siempre se asocia con una agenesia del riñón correspondiente. La agenesia unilateral suele ser asintomática. La agenesia bilateral de uréteres y riñones característica del **síndrome de Potter** es incompatible con la vida extrauterina (v. cap. 22).

***URÉTERES ECTÓPICOS:*** los brotes ureterales pueden desarrollarse en un sitio anatómico incorrecto durante la embriogenia. Los orificios inferiores de los uréteres ectópicos pueden encontrarse en muchos sitios anormales, como la porción media de la vejiga urinaria, las vesículas seminales, la uretra o el conducto deferente.

***DUPLICACIONES:*** la duplicación ureteral es la anomalía congénita más habitual del sistema urinario. Estas duplicaciones pueden ser unilaterales o bilaterales, completas o parciales. Por lo general, hay dos uréteres paralelos, cada uno con su propia pelvis renal y orificio vesical. Se pueden encontrar muchas variaciones de esta anomalía, como **uréteres bífidos** (subdivididos por un tabique), **uréteres bifurcados** y otras más, pero la mayoría carece de importancia clínica.

***OBSTRUCCIÓN URETERAL:*** el origen de las obstrucciones puede rastrearse hasta llegar a una **atresia** congénita o **válvulas ureterales** anormales. Sin embargo, la **obstrucción congénita de la unión ureteropélvica,** forma más común de hidronefrosis en lactantes y niños, no puede explicarse en estos términos. Se cree que se relaciona con la formación anormal de capas de células de músculo liso o tejido fibroso que reemplazan a las células de músculo liso en la unión ureteropélvica. La obstrucción urinaria en estos niños suele ser unilateral, pero es bilateral en el 20 % de los casos. La obstrucción es más habitual en niños que en niñas y generalmente se diagnostica durante los primeros 6 meses de vida. A menudo, esta forma de obstrucción congénita se acompaña de otras anomalías de las vías urinarias y, en ciertos casos, de agenesia del riñón contralateral.

***DILATACIÓN DE PELVIS RENAL O URÉTERES:*** la dilatación de la pelvis renal o los uréteres puede localizarse en forma de **divertículos.** La dilatación generalizada de todo el uréter, o **megauréter congénito,** puede ser unilateral o bilateral. Los uréteres son tortuosos y carecen de peristaltismo. El estancamiento resultante de orina **(hidrouréter)** va seguido de manera típica de hidronefrosis progresiva, que en último término conduce a una insuficiencia renal.

## URETRITIS Y OBSTRUCCIÓN URETERAL

***La uretritis es la inflamación de los uréteres.*** Es una complicación de infecciones descendentes de los riñones o infecciones ascendentes cuando hay reflujo vesicoureteral. La uretritis acompaña a menudo a la obstrucción ureteral, que puede ser intrínseca o extrínseca (fig. 23-3).

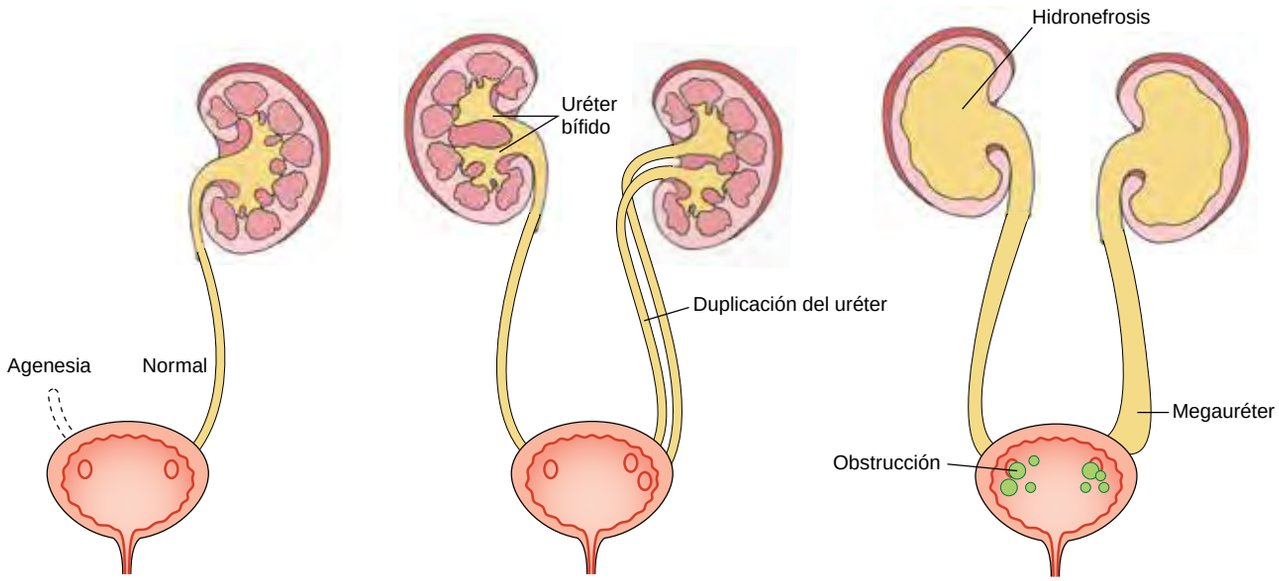



**FIGURA 23-2. Anomalías de las pelvis renales y los uréteres.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 962 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



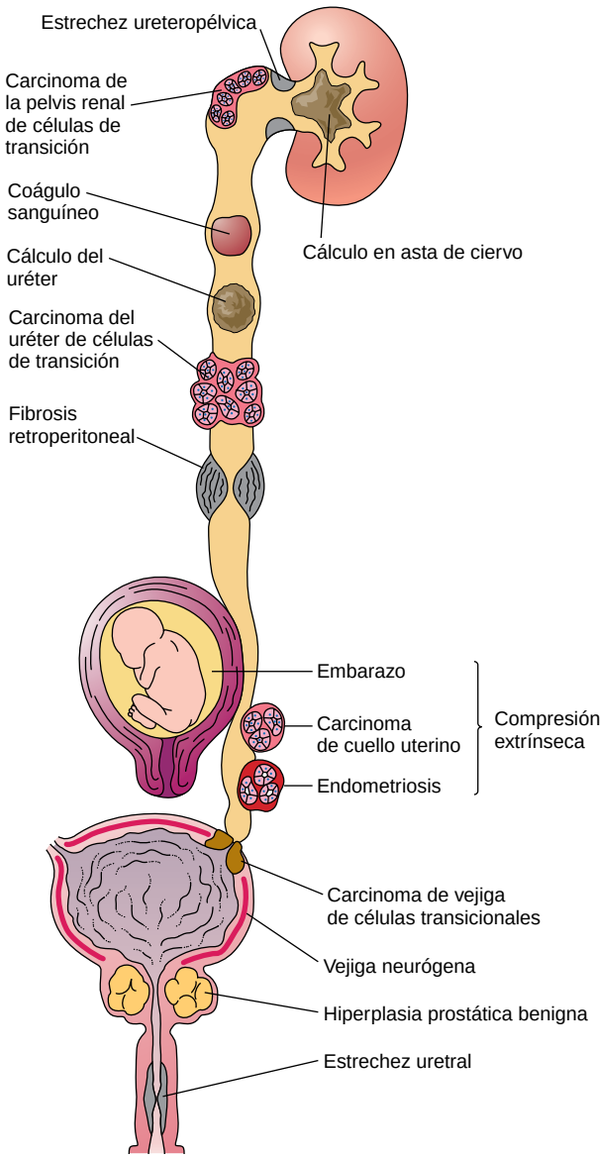



**FIGURA 23-3. Causas más comunes de obstrucción del uréter.**

Las causas intrínsecas de obstrucción ureteral incluyen cálculos, coágulos sanguíneos intraluminales, pólipos fibroepiteliales, constricciones inflamatorias, amiloidosis y tumores de los uréteres.

Las causas extrínsecas de obstrucción ureteral comprenden el aumento del útero durante el embarazo, los vasos renales aberrantes en el polo inferior del riñón que cruzan el uréter o la endometriosis. Los tumores que comprimen los uréteres suelen originarse del aparato digestivo y genital femenino, y pueden comprimir los uréteres por extensión directa o a través de metástasis de los nódulos linfáticos retroperitoneales.

La obstrucción ureteral también puede deberse a enfermedades que afectan a la vejiga urinaria, a la próstata y a la uretra (p. ej., cáncer de la vejiga en torno al orificio uretérico o el cuello de la vejiga, vejiga neurógena e hiperplasia o cáncer prostáticos). Las causas proximales de obstrucción ureteral tienden a ser unilaterales, mientras que las más distales, como la hiperplasia prostática, conducen a una hidronefrosis bilateral, con posibilidad de que se produzca una insuficiencia renal en los casos no tratados.

La **fibrosis retroperitoneal idiopática** (enfermedad de Ordmond) es una causa rara de obstrucción ureteral que se caracteriza por una fibrosis densa del tejido blando retroperitoneal y una reacción inflamatoria crónica, inespecífica y pequeña. A veces, la fibrosis retroperitoneal idiopática se acompaña de fibrosis inflamatoria en otras áreas, como la tiroiditis de Riedel (tiroides), la colangitis esclerosante (hígado) y la fibrosis mediastínica. Algunos de estos casos multisistémicos están asociados con el aumento sérico de la inmunoglobulina G4 (IgG4) y, por lo tanto, pertenecen al grupo de las **enfermedades relacionadas con IgG4.** Las lesiones fibróticas están infiltradas con células plasmáticas IgG4 positivas, que cumplen un papel patogénico indefinido en la génesis de la fibrosis. La enfermedad puede responder al tratamiento con corticoesteroides e inmunodepresores. La **fibrosis retroperitoneal secundaria** se parece a la forma idiopática de la enfermedad a nivel clínico y patológico, y puede surgir como una complicación de la cirugía y la radioterapia, o como una reacción adversa a ciertos fármacos como a metisergida o los bloqueadores β-adrenérgicos.

## TUMORES DE LA PELVIS RENAL Y EL URÉTER

Los tumores de la pelvis renal y el uréter se parecen a los de la vejiga urinaria (v. a continuación), con excepción de que son mucho menos habituales. La mayoría (>90%) son **carcinomas de células uroteliales (transicionales).** Las etiologías asociadas con los tumores epiteliales de la pelvis renal y el uréter son similares a las que se observan en el cáncer de vejiga, lo que sugiere un «efecto de campo», en el cual toda la mucosa urotelial constituye un «órgano diana» continuo. Un 2-4% de los tumores son bilaterales, y casi la mitad de los pacientes tratados desarrollan posteriormente tumores uroteliales de vejiga.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes muy a menudo presentan en la sexta y séptima décadas hematuria (80%) y dolor lumbar (25%). El carcinoma de células uroteliales del uréter o la pelvis renal requiere nefroureterectomía radical. Debe resecarse todo el uréter debido a la alta frecuencia de carcinomas de células uroteliales concurrentes y subsecuentes. El pronóstico se relaciona con el estadio tumoral en el momento del diagnóstico.

# Vejiga urinaria

## TRASTORNOS CONGÉNITOS

Las malformaciones congénitas de la vejiga urinaria incluyen: *1)* extrofia de la vejiga; *2)* divertículos; *3)* residuos uracales, y *4)* incompetencia congénita de válvula vesicoureteral.

***EXTROFIA DE LA VEJIGA: esta malformación del desarrollo se caracteriza por la ausencia de la pared anterior de la vejiga y parte de la pared abdominal anterior.*** La frecuencia estimada es 1 por 50000 nacimientos. En algunos lactantes de sexo masculino se asocia con **epispadias** (es decir, la formación incompleta de la uretra peniana).

La extrofia de la vejiga se debe a la resorción incompleta de la membrana cloacal anterior. En la embriogenia normal, esta membrana es reemplazada por músculo liso, pero cuando persiste, forma la pared vesical anterior. Como la membrana es delgada, en último término se rompe y deja un defecto grande que se acompaña por el cierre defectuoso de la pared muscular anterior de la cavidad abdominal. Estos dos defectos exponen la pared posterior de la vejiga al exterior y la transforman en un órgano similar a una copa que no puede retener la orina (fig. 23-4). La pared posterior de la vejiga extrófica expuesta a lesión mecánica experimenta metaplasia escamosa o glandular y se expone a infecciones frecuentes. Aunque la extrofia puede



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 963 11/10/16 14:47

booksmedicos.org

**FIGURA 23-4. Extrofia de la vejiga urinaria.**

repararse por medios quirúrgicos, la mucosa metaplásica corre mayor riesgo de sufrir una transformación maligna. De hecho, la incidencia de cáncer de vejiga es mayor en personas que viven 50 o 60 años tras la reparación quirúrgica de la extrofia.

***DIVERTÍCULOS: estas bolsas exteriores similares a sacos en la pared de la vejiga se relacionan con la formación incompleta de las capas musculares.*** Pueden ser solitarias o múltiples. La orina retenida dentro de dichos divertículos suele infectarse, complicación que conduce a la formación de cálculos urinarios. Los divertículos congénitos deben diferenciarse de los **divertículos vesicales adquiridos,** que de manera típica se producen ante la obstrucción de las vías urinarias de larga duración, que provoca la hiperplasia prostática en adultos.

***RESIDUOS URACALES: el uraco es el tallo de la alantoides fetal que conecta la vejiga urinaria con el ombligo.*** Si permanece abierto en toda su extensión, forma una **fístula vesicoumbilical.** La regresión incompleta del extremo urinario, la porción media o el extremo umbilical del uraco da lugar a un **divertículo uracal,** un **seno umbilicouracal** o a un **quiste uracal,** respectivamente. El epitelio columnar de los residuos uracales puede dar lugar a un **adenocarcinoma.** Los residuos uracales son el sitio de sólo un 0,2% de los cánceres de vejiga, pero representan un tercio de los adenocarcinomas de vejiga.

***INCOMPETENCIA CONGÉNITA DE LA VÁLVULA VESICOURETERAL: esta anomalía se debe a la unión anormal entre los uréteres y la vejiga urinaria.*** En general, los uréteres entran en la pared de la vejiga en sentido oblicuo y tienen una porción intravesical larga. La capa muscular de la vejiga urinaria sirve como un esfínter que impide el flujo retrógrado de la orina hacia los uréteres normales durante la micción. En contraste, los uréteres que entran a la vejiga de forma perpendicular tienen un segmento intravesical corto que no alcanza para impedir de manera satisfactoria el flujo retrógrado de la orina durante la micción. El **reflujo vesicoureteral** es más común en mujeres que en hombres y a menudo es familiar. En el 75% de los casos, el reflujo vesicoureteral es asintomático, pero puede conducir a pielonefritis por reflujo. El reflujo vesicoureteral congénito se diferencia de la forma adquirida que se produce durante el embarazo o en afecciones que se relacionan con hipertrofia de la vejiga.

## CISTITIS

***La cistitis es la inflamación de la vejiga. Puede ser aguda o crónica.*** Es la infección más habitual de las vías urinarias. A menudo se presenta en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos que tienen catéteres urinarios permanentes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** ***en la mayoría de los casos, la cistitis es secundaria a una infección de las vías urinarias inferiores.*** Los factores relacionados con la infección de la vejiga incluyen la edad y el sexo del paciente, la presencia de cálculos en la vejiga, la obstrucción de la salida vesical, la diabetes mellitus, la inmunodeficiencia, la instrumentación o el cateterismo previos, la radioterapia y la quimioterapia. ***El riesgo de cistitis aumenta en las mujeres, en especial durante el embarazo, debido a que la uretra es corta.*** La obstrucción de la salida vesical debida a la hiperplasia prostática predispone a los hombres a la cistitis. La introducción de agentes patógenos en la vejiga también puede producirse durante una instrumentación (cistoscopia), y es particularmente común en pacientes que están cateterizados durante largos períodos.

Las **bacterias coliformes** son la causa más habitual de cistitis, en especial *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa* y género *Enterobacter*. La tuberculosis de la vejiga casi siempre es secundaria a la tuberculosis renal. La cistitis micótica puede observarse en pacientes con inmunodepresión. Los bacilos formadores de gas, en general en personas con diabetes, pueden producir burbujas intersticiales características en la lámina propia de la vejiga urinaria **(cistitis enfisematosa).** La esquistosomiasis es una causa habitual de cistitis en África del Norte y Oriente Medio, donde *Schistosoma haematobium* es endémica.

La **cistitis yatrógena** es habitual después de la radioterapia y la quimioterapia. La **cistitis por radiación** generalmente se presenta de 4-6 semanas tras la radioterapia de los tumores pélvicos y se observa con mayor frecuencia en pacientes con cáncer uterino, rectal o vesical. La inflamación de la vejiga suele asociarse con atipia de células epiteliales, que a menudo es transitoria y no debe confundirse con una malignidad. Las consecuencias tardías de la cistitis por radiación incluyen la fibrosis extensa, que puede ser transparietal e incapacitante.

La **cistitis inducida por fármacos** es más habitual después del tratamiento con ciclofosfamida, que puede causar cistitis hemorrágica. Otros fármacos citotóxicos también causan cistitis, pero la lesión es menos prominente. Estos fármacos también inducen la atipia celular, que generalmente es transitoria.

**PATOLOGÍA:** el edema estrómico, la hemorragia y el infiltrado neutrófilo de intensidad variable son típicos de la cistitis aguda (fig. 23-5). Con frecuencia se verifica una hemorragia mucosa petequial focal **(cistitis hemorrágica)** en la cistitis bacteriana aguda. La diátesis hemorrágica (p. ej., en la leucemia o tratamiento con fármacos citotóxicos) y la coagulación intravascular diseminada provocan a menudo una cistitis hemorrágica extensa. ***La falta de resolución de la reacción inflamatoria de la cistitis aguda va seguida del inicio de una cistitis crónica, que incluye el predominio de linfocitos, células plasmáticas (fig. 23-6) y fibrosis de la lámina propia.*** En ocasiones, la mucosa de una vejiga inflamada puede contener folículos linfocitarios numerosos **(cistitis folicular)** o infiltrados densos de eosinófilos **(cistitis eosinófila).** La **cistitis granulomatosa** es una característica de la tuberculosis, pero también puede presentarse en pacientes con cáncer vesical tratados con instilación intravesical de *Mycobacterium tuberculosis* atenuada, los bacilos de Calmette-Guérin. Los huevos de *S. hematobium* pueden provocar reacciones granulomatosas simultáneas e infiltrados eosinófilos. Las formas patológicas específicas de cistitis crónica incluyen:

- **Cistitis ulcerosa:** la irritación crónica provocada, por ejemplo, por una sonda fija o una cistoscopia traumática pueden conducir a la ulceración y la hemorragia mucosa focales. Las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 964 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



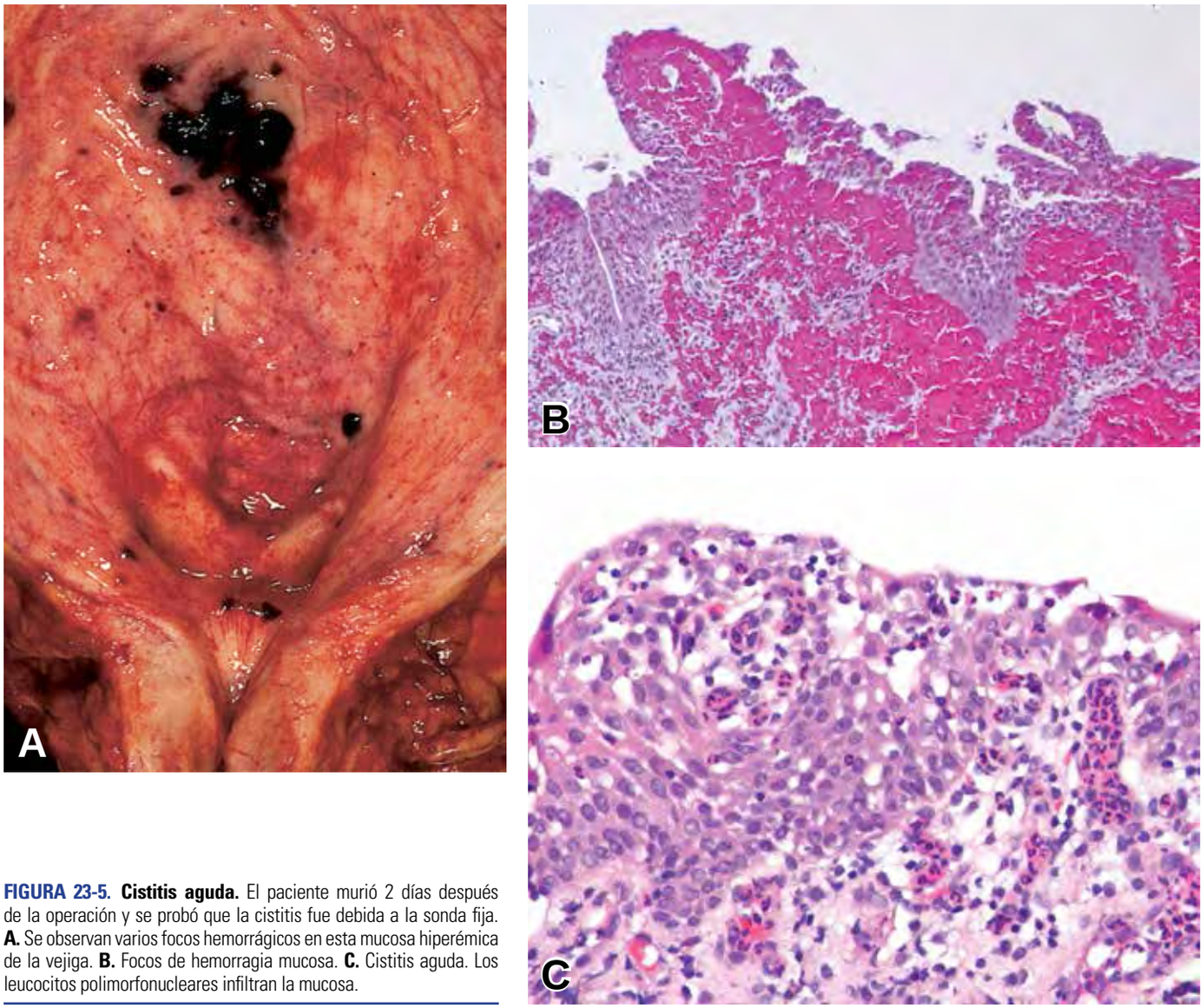



**FIGURA 23-5. Cistitis aguda.** El paciente murió 2 días después de la operación y se probó que la cistitis fue debida a la sonda fija. **A.** Se observan varios focos hemorrágicos en esta mucosa hiperémica de la vejiga. **B.** Focos de hemorragia mucosa. **C.** Cistitis aguda. Los leucocitos polimorfonucleares infiltran la mucosa.

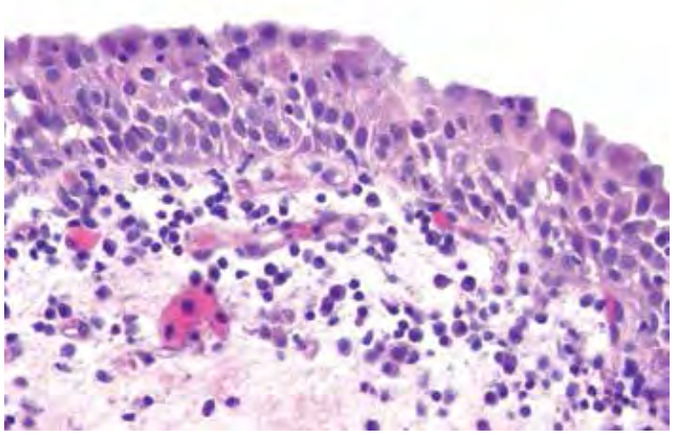


**FIGURA 23-6. Cistitis crónica.** Infiltrados inflamatorios inespecíficos compuestos de linfocitos y células plasmáticas presentes en la lámina propia edematosa.

**úlceras mucosas solitarias** también se observan en la cistitis intersticial (v. a continuación).

- **Cistitis supurativa:** el pus puede cubrir la mucosa de la vejiga, llenar la luz o impregnar la pared vesical. La cistitis supurativa puede desarrollarse durante una infección local, pero con mayor frecuencia es una complicación de una sepsis, una pielonefritis o infecciones purulentas secundarias a cirugía de la vejiga.
- **Cistitis seudomembranosa:** en ocasiones, las seudomembranas (es decir, capas vellosas de material necrosado gris o amarillento) cubren la mucosa de la vejiga urinaria. Pueden retirarse para exponer la mucosa ulcerada hemorrágica subyacente. De manera característica, la cistitis seudomembranosa es una complicación infecciosa que sigue al tratamiento con fármacos citotóxicos, como la ciclofosfamida. Las seudomembranas constan de desechos celulares, fibrina, células inflamatorias y sangre.
- **Cistitis calcificante:** esta forma de inflamación crónica se observa de forma típica en la esquistosomiasis. La calcificación de los huevos parasitarios produce incrustaciones en la pared de la vejiga similares a granos de arena. Estos granos acaban por coalescer y transforman toda la vejiga urinaria en un recipiente rígido calcificado.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 965 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en términos prácticos, todos los pacientes con cistitis aguda o crónica se quejan de frecuencia urinaria excesiva, micción dolorosa **(disuria)** y malestar pélvico o en el abdomen inferior. El examen de la orina suele revelar células inflamatorias, y el agente causal puede identificarse por un cultivo de orina. En la mayoría de los casos, la cistitis responde bien al tratamiento con antimicrobianos. La cistitis recurrente y crónica puede representar un problema terapéutico.

***CISTITIS INTERSTICIAL CRÓNICA: esta inflamación persistente y dolorosa de la vejiga afecta a más de 100 000 mujeres de mediana edad en EE.UU. No se conoce la causa y se caracteriza por dolor suprapúbico, la urgencia de orinar con frecuencia, hematuria y disuria. Durante la dilatación cistoscópica de la vejiga, la mucosa habitualmente muestra grietas hemorrágicas y hemorragias petequiales. Los cultivos urinarios casi siempre son negativos. En las fases crónicas de la enfermedad, la inflamación transparietal de la pared vesical ocasionalmente se asocia con ulceración de la mucosa*** **(úlcera de Hunner)** (fig. 23-7). La inflamación crónica, que incluye el aumento del número de mastocitos y fibrosis, se suele observar en la mucosa y la capa muscular. Una úlcera de Hunner presenta reacción inflamatoria aguda intensa. La enfermedad suele ser persistente y resistente al tratamiento.

***MALACOPLAQUIA (del griego, malakos, 'suave'; plax, 'placa'): este es un trastorno inflamatorio infrecuente de etiología desconocida.*** El trastorno, originalmente descrito en la vejiga, se ha descubierto desde entonces en muchos otros sitios, tanto dentro como fuera de las vías urinarias. La malacoplaquia se encuentra en todos los grupos de edad, y su frecuencia máxima es de la quinta a la séptima décadas. Hay una prevalencia notable en el sexo femenino, sin importar el sitio.

La malacoplaquia suele vincularse con una infección de las vías urinarias por *E. coli*, aunque es dudosa una relación causal directa. Son usuales los antecedentes clínicos de inmunodepresión, infecciones crónicas o cáncer.

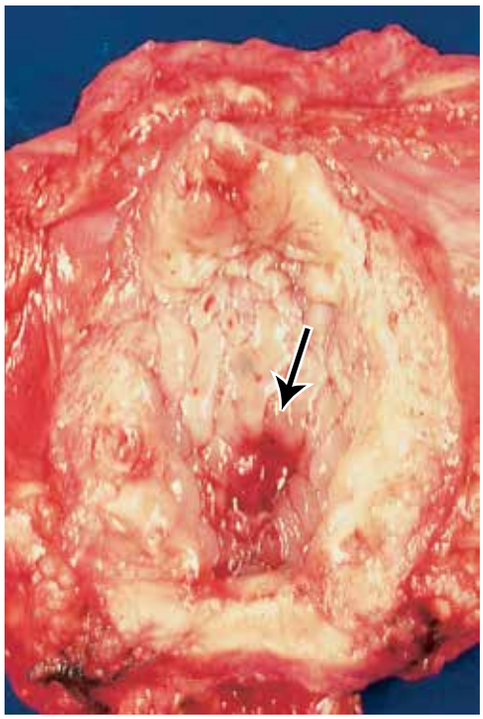


**FIGURA 23-7. Cistitis intersticial.** El defecto hemorrágico *(flecha)* en la mucosa edematosa de la pared posterior de la vejiga se conoce en el contexto clínico como úlcera de Hunner.

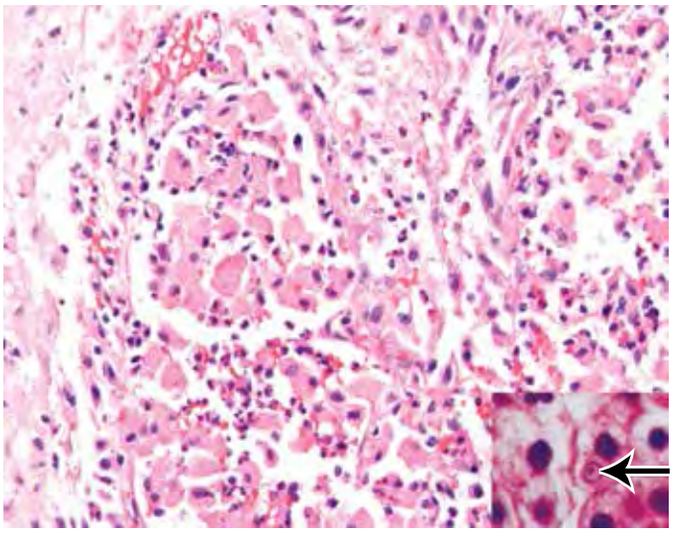


**FIGURA 23-8. Malacoplaquia.** Las células inflamatorias están compuestas sobre todo de macrófagos, con menos linfocitos. *Recuadro:* un cuerpo de Michaelis-Gutmann *(flecha)* observado con gran aumento.

**PATOLOGÍA:** la malacoplaquia se caracteriza por placas blandas, amarillentas sobre la superficie mucosa de la vejiga. La característica más notable es un infiltrado crónico de células inflamatorias, compuesto predominantemente por macrófagos grandes con citoplasma eosinófilo abundante que contiene gránulos positivos con la prueba del ácido peryódico de Schiff (PAS) (fig. 23-8). Ultraestructuralmente, estos gránulos son lisosomas hinchados que contienen fragmentos de bacterias, lo que sugiere que la malacoplaquia puede reflejar un defecto adquirido en la degradación lisosómica. Algunos de estos macrófagos muestran cuerpos calcáreos, laminados, basófilos, llamadas **cuerpos de Michaelis-Gutmann,** que se deben a depósitos de sales de calcio en estos lisosomas de mayor tamaño.

La sintomatología clínica de la malacoplaquia vesical no se diferencia de la de otras formas de cistitis crónica. El tratamiento es ineficaz.

## LESIONES UROTELIALES PROLIFERATIVAS Y METAPLÁSICAS BENIGNAS

Las lesiones benignas del urotelio de tipo proliferativo y metaplásico se producen en particular en la vejiga, pero pueden encontrarse en toda la vía urinaria. Estas lesiones no neoplásicas se caracterizan por hiperplasia (fig. 23-9 B) o por combinación de hiperplasia y metaplasia, sobre todo relacionadas con la inflamación crónica que provocan las infecciones de las vías urinarias, los cálculos, la vejiga neurógena y (rara vez) la extrofia de vejiga. En ocasiones, también se observan en ausencia de cualquier afección inflamatoria preexistente.

- Los **brotes de Brunn** son invaginaciones bulbosas de la superficie del urotelio hacia la lámina propia (fig. 23-9 C). Se encuentran en más del 85% de las vejigas y se consideran variantes normales del urotelio. Los **nidos de Brunn** son similares a los brotes de Brunn, pero las células uroteliales se han desprendido de la superficie y se observan dentro de la lámina propia.
- Las **lesiones quísticas de vejiga urinaria (cistitis quística)** tienen aspecto de quistes agrupados llenos de líquido. Se pueden observar quistes similares en la uretra o el uréter **(uretritis quística, ureteritis quística)** (fig. 23-10). La cistitis quística es habitual, y se demuestra histológicamente en el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 966 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



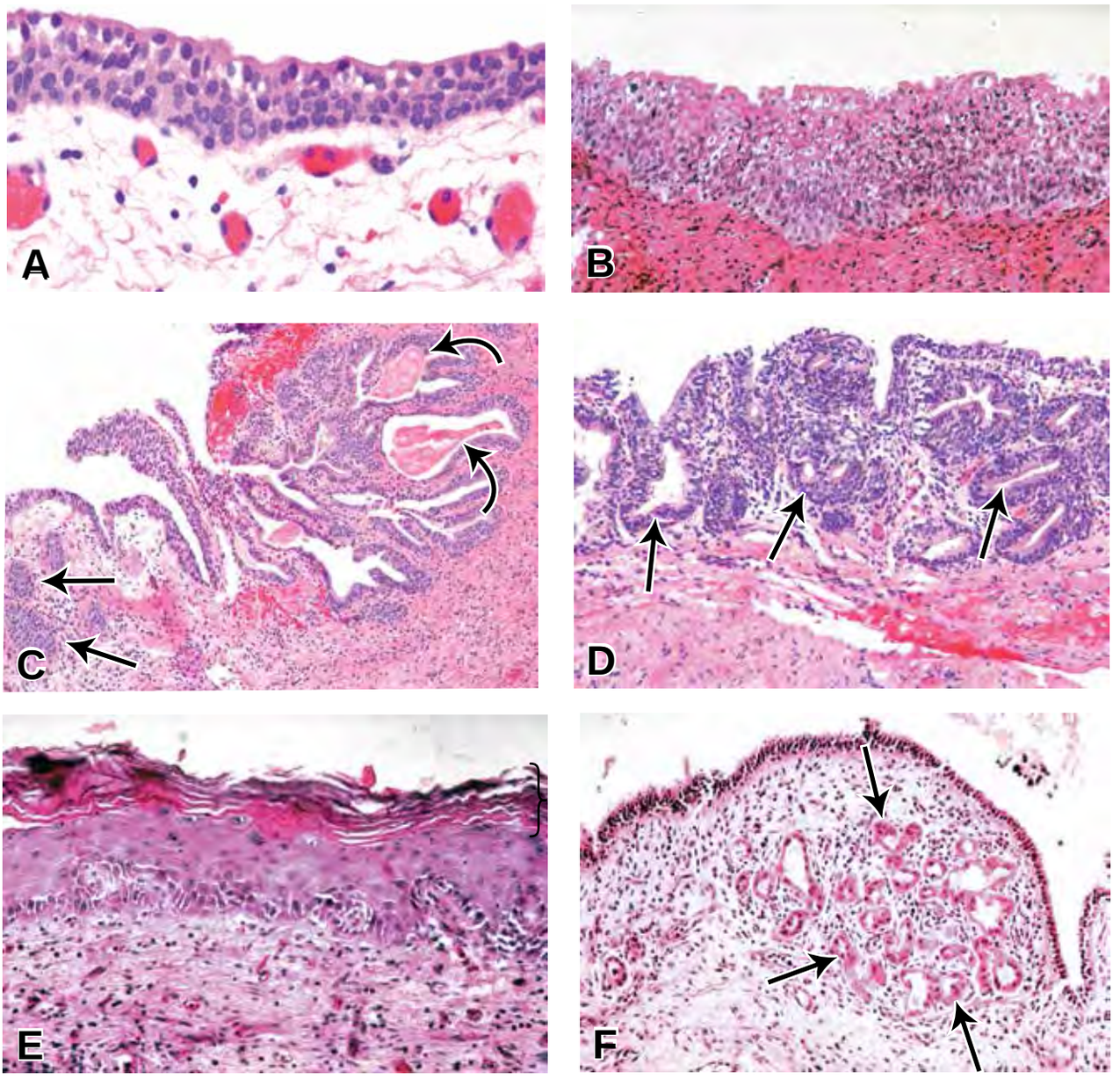



**FIGURA 23-9. Cambios proliferativos y metaplásicos en vejiga urinaria. A. Mucosa normal de la vejiga. B. Hiperplasia.** Obsérvese la expansión de las seis a siete capas normales de células uroteliales. **C. Cistitis quística.** Nidos de Brunn *(flechas rectas)* y quistes *(flechas curvas)* protruyen hacia la lámina propia. **D. Cistitis glandular.** Mucosa glandular metaplásica señalada con flechas. **E.** Metaplasia escamosa. Obsérvese la capa queratinizante sobre el epitelio superficial. **F. Metaplasia nefrógena** *(flechas).*

60% de vejigas que son normales en otros aspectos. Desde el punto de vista histológico, todas estas lesiones corresponden a nidos quísticos de Brunn que están recubiertos de epitelio transicional normal. El epitelio de transición puede experimentar metaplasia y convertirse en un epitelio secretor de moco, que se diagnostica entonces como **cistitis glandular** (fig. 23-9 D).

- La **metaplasia escamosa** (fig. 23-9 E) es una reacción a una lesión o una inflamación crónica, en especial cuando se acompaña de cálculos. Está presente en hasta un 50% de las mujeres adultas normales y en un 10% de los hombres.
- La **metaplasia nefrógena** es una lesión provocada por la transformación del epitelio de transición en un epitelio que se parece al de los túbulos renales (fig. 23-9 F). Es más común en la vejiga urinaria, pero asimismo se observa de vez en cuando en la uretra y el uréter. Numerosos túbulos pequeños agrupados en la lámina propia producen un nódulo exofítico papilar. La histogenia es inestable, pero en algunos casos parecen deberse a implantes de células desprendidas de los túbulos renales llevadas corriente abajo por la orina. La lesión puede causar protrusiones similares a tumores en la vejiga urinaria y obstruir los uréteres, en cuyo caso requiere tratamiento quirúrgico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las lesiones uroteliales proliferativas y metaplásicas son de importancia clínica limitada, con excepción de que dichas lesiones no deben confundirse con cáncer. Sin embargo, los pacientes con estos cambios corren mayor riesgo de desarrollar un carcinoma urotelial de la vejiga y, en el caso de cistitis glandular, un **adenocarcinoma.** No hay pruebas que sugieran que estas lesiones en sí sean preneoplásicas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 967 11/10/16 14:47

booksmedicos.org

**FIGURA 23-10. Ureteritis quística.** La mucosa del uréter proximal muestra estructuras quísticas pequeñas.

## TUMORES DE LA VEJIGA URINARIA

Los hechos más importantes acerca del cáncer de la vejiga son los siguientes:

- La vejiga urinaria es el sitio más común de los tumores de las vías urinarias.
- La mayoría de los tumores de vejiga se produce en pacientes de edad avanzada (edad media 65 años) y son raros en personas menores de 50 años.
- Los tumores son más comunes en hombres que en mujeres.
- Bajo criterios microscópicos, casi todos los tumores (90%) se clasifican como neoplasias uroteliales malignas (llamadas antes neoplasias de «células de transición»). Los carcinomas de células escamosas, los adenocarcinomas, los carcinomas neuroendocrinos y los sarcomas son raros.
- Los tumores suelen ser multifocales y pueden surgir en cualquier parte de las vías urinarias revestidas por epitelio transicional, desde la pelvis renal hasta la uretra posterior.
- A menudo, el tratamiento local va seguido de la reaparición del tumor.
- La invasión tumoral de la capa muscular propia reduce de forma marcada la tasa de supervivencia a 5 años.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el cáncer de vejiga representa alrededor del 7% de todos los cánceres de nuevo diagnóstico en hombres y el 2% de los cánceres en mujeres. Da lugar al 3% de todas las muertes relacionadas con cáncer en hombres y a menos del 1% en mujeres. El cáncer de vejiga muestra diferencias significativas de tipo geográfico y por sexo a nivel mundial. La mayor frecuencia se observa en la población de raza caucásica urbana de EE.UU. y Europa occidental, mientras que su frecuencia es menor en Japón y entre individuos afroamericanos.

Una alta incidencia de cáncer de vejiga en Egipto, Sudán y otros países de África se debe a la esquistosomiasis endémica. La mayoría de los casos relacionados con la esquistosomiasis son carcinomas de células escamosas.

El cáncer de vejiga puede encontrarse a cualquier edad, pero la mayoría de los pacientes (80%) tiene de 50-80 años. Los hombres están afectados con una frecuencia tres veces mayor que las mujeres. No existe una predisposición genética para el cáncer vesical y no se han identificado factores hereditarios en la gran mayoría de los casos.

Los factores de riesgo más importantes son:

- Tabaquismo (incremento del riesgo al cuádruple).
- Exposición industrial a tinturas azólicas.
- Infección por *S. haematobium* (en Egipto y otras regiones endémicas).
- Fármacos, como ciclofosfamida y analgésicos.
- Radioterapia (cervical, de próstata o para cáncer rectal).

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la asociación de cáncer de vejiga con la exposición ocupacional a ciertos químicos orgánicos entre trabajadores de Alemania en la industria de las tinciones de anilina se describió en 1895 y más tarde se confirmó en trabajadores similares de EE.UU. Este fue uno de los primeros cánceres ocupacionales que se conoció. El aumento de riesgo de cáncer de vejiga se observó en industrias como la del cuero, el hule, las pinturas y otros productos químicos orgánicos. El aumento de la higiene industrial redujo este riesgo. ***En la actualidad, los hidrocarburos policíclicos del humo de tabaco son el factor de riesgo más importante del carcinoma de vejiga urinaria.***

El papel que desempeñan los productos químicos como agentes etiológicos del cáncer de vejiga ha sido reforzado porque se demostró que la administración de naftilamina β, a la cual están expuestos los trabajadores de la industria de productos teñidos, produce cáncer de vejiga en el perro. El metabolismo de las naftilaminas explica su especificidad de órgano. Las arilaminas se conjugan con ácido glucurónico en el hígado, después de lo cual los conjugados son excretados a la orina. En la vejiga, la glucuronidasa β hidroliza el conjugado de ácido glucurónico al pH ácido urinario, del que se desprenden iones reactivos de arilnitrenio que se enlazan a las guaninas del ADN y, por tanto actúan como mutágenos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***se observan anomalías citogenéticas específicas en un 50% de los cánceres de vejiga.*** Estas incluyen con mayor frecuencia la deleción del cromosoma 9 o de su brazo largo o corto (9p– o 9q–) y deleciones de 11p, 13p, 14q o 17p. La aneuploidía de los cromosomas 3, 7 y 17 se encuentra bien descrita. Las deleciones cromosómicas en 9p, que contiene el **gen supresor tumoral *p16*,** son la única observación consistente en tumores papilares de grado bajo y carcinomas planos *in situ*. Las deleciones de 17p, el sitio del gen supresor de tumor ***TP53*,** se observan con frecuencia en cánceres de vejiga invasivos.

Estas anomalías genéticas sugieren que la regulación anormal del ciclo celular debido a la mutación de *p53* permite la propagación de las células del urotelio genéticamente anormales. La proliferación no regulada refleja las mutaciones acumuladas en los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (p. ej., p16/INK4a) o la deleción del gen supresor de tumores *RB1* (fig. 23-11).

**PATOLOGÍA:** los tumores epiteliales, la mayoría de los cuales son carcinomas uroteliales, constituyen más del 90% de todos los tumores primarios de la vejiga. Las lesiones uroteliales neoplásicas que surgen de la mucosa de la vejiga abarcan un espectro que incluye papilomas benignos y carcinomas papilares exofíticos de grado bajo en un extremo, y en el otro, carcinomas invasivos de células transicionales y tumores de alta malignidad (fig. 23-12). Otros tumores, enumerados en el tabla 23-1, son bastante menos comunes.

### El papiloma urotelial es un tumor benigno inusual

Suelen descubrirse de manera incidental en hombres mayores de 50 años durante una cistoscopia por una afección no

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 968 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



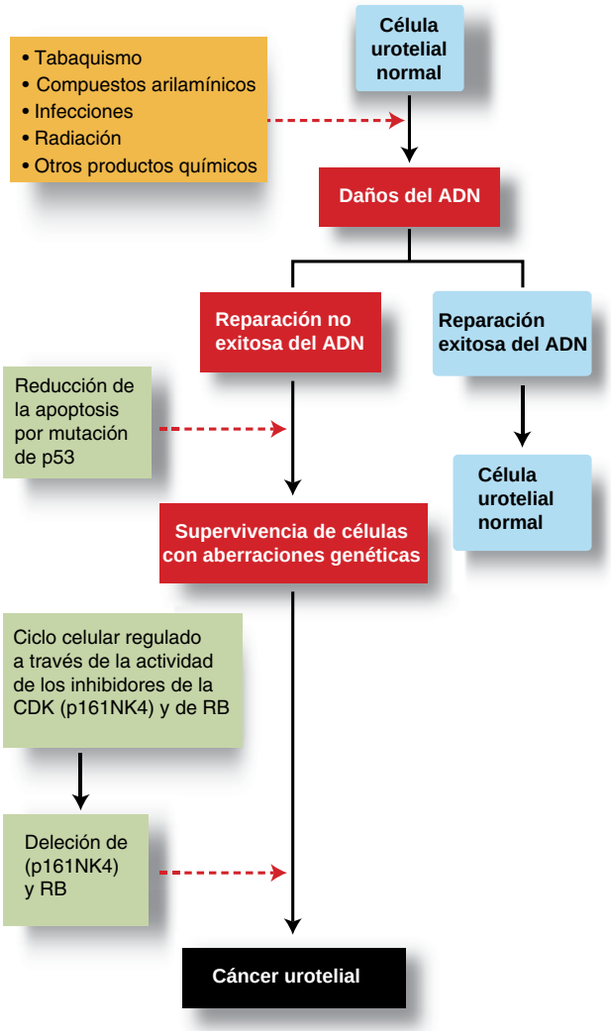



**FIGURA 23-11. Modelo molecular hipotético de neoplasias uroteliales.** La transición de urotelio normal a carcinoma se produce de manera gradual, en varios pasos.

relacionada o una hematuria indolora. Hay dos formas de papiloma urotelial, el papiloma exofítico clásico y el papiloma invertido. Los papilomas uroteliales de la vejiga urinaria son raros y representan menos del 1 % de todos los tumores vesicales.

El **papiloma exofítico** presenta helechos papilares recubiertas de epitelio de transición difíciles de diferenciar del urotelio normal. En la cistoscopia, la mayoría de los pacientes presenta lesiones únicas de 2-5 cm de diámetro, pero algunos tumores pueden ser múltiples. Aunque se consideran benignos, algunos papilomas pueden reaparecer o progresar hasta carcinoma, que hace obligatorio el seguimiento regular en la mayoría de los casos. Las reapariciones «representan» nuevos tumores que se desarrollan en otros sitios de la vejiga urinaria.

Los **papilomas invertidos** son poco comunes, y de manera típica se presentan como lesiones nodulares mucosas en la vejiga urinaria, en general en el área del trígono. Se han observado también en la pelvis renal, el uréter y la uretra. Los papilomas invertidos están revestidos por urotelio normal, del cual descienden cordones de epitelio transicional hacia la lámina propia. Estas lesiones son más frecuentes en hombres, con una incidencia máxima en la sexta y séptima décadas. La hematuria de inicio reciente suele ser la presentación clínica usual. Los papilomas invertidos son tumores benignos y suelen curarse por escisión simple.

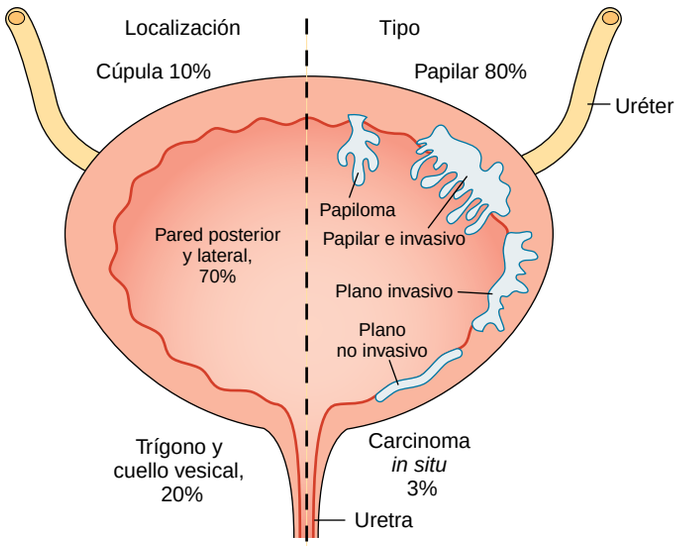



**FIGURA 23-12. Neoplasias uroteliales.** La mayoría de los tumores se ubica sobre las paredes posterior y laterales; el trígono y el cuello de la vejiga suelen afectarse con menor frecuencia y en la cúpula son aún menos frecuentes. Los tumores malignos pueden ser papilares o planos. Los tumores planos y papilares pueden ser invasivos o no invasivos. Los papilomas benignos de células transicionales son raros.

## El carcinoma urotelial *in situ* es una lesión intraepitelial de espesor completo

***El término carcinoma in situ se reserva para cambios malignos de todo el espesor confinados al urotelio plano de la mucosa no papilar de la vejiga.*** La lesión se caracteriza por un urotelio de espesor variable que muestra atipia celular desde la capa basal hasta la superficie (fig. 23-13). La atipia consiste en una pérdida

**TABLA 23-1**
**TUMORES DE LA VEJIGA URINARIA**

| |
|---|
| **Tumores uroteliales** |
| Papilomas de células uroteliales |
| Papiloma exofítico |
| Papiloma invertido |
| Carcinoma urotelial *in situ* |
| Neoplasia papilar urotelial de potencial maligno bajo |
| Carcinoma papilar urotelial, de bajo grado[a] |
| Carcinoma papilar urotelial, de alto grado[a] |
| Carcinoma urotelial invasivo |
| **Otros tumores malignos** |
| Carcinoma de células escamosas |
| Adenocarcinoma |
| Carcinoma neuroendocrino (de células pequeñas) |
| Carcinosarcoma |
| Sarcomas |

[a] Los carcinomas papilares pueden ser invasivos o no invasivos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 969 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



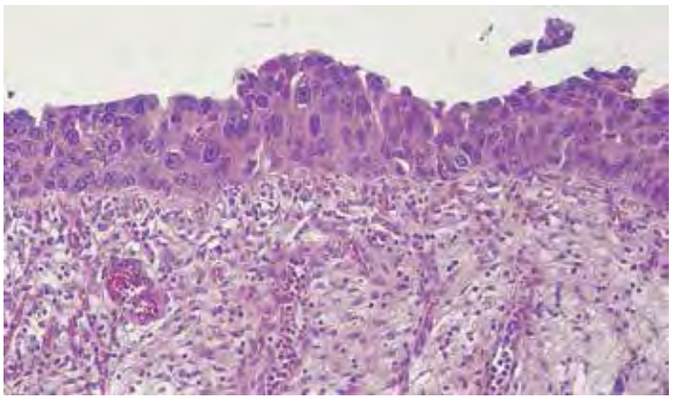


**FIGURA 23-13. Carcinoma urotelial *in situ*.** La mucosa urotelial presenta pleomorfismo nuclear y falta de polaridad desde la capa basal hasta la superficie, sin pruebas de maduración.

**FIGURA 23-14. Carcinoma urotelial de vejiga urinaria.** Hay un tumor exofítico de gran tamaño ubicado por encima del cuello de la vejiga *(flecha)*.

de la polaridad nuclear y las características usuales de las enfermedades malignas, como irregularidad, aumento de tamaño e hipercromatismo nuclear y nucléolos prominentes. *La membrana basal epitelial se encuentra intacta y no hay invasión hacia el estroma subyacente.*

En una tercera parte de los casos, el carcinoma *in situ* de la vejiga se asocia con un carcinoma invasor subsecuente. A su vez, la mayoría de los carcinomas invasivos de células transicionales surgen de carcinomas *in situ* más que de cánceres papilares de células transicionales. Confinadas a la superficie de la mucosa, las lesiones *in situ* tienen con mayor frecuencia aspecto de parches planos, aterciopelados, rojos, múltiples, topográficamente cercanos al carcinoma exofítico de células papilares transicionales (v. a continuación). La afectación concurrente por cáncer *in situ* en otros sitios de la vejiga o en los uréteres, la uretra y los conductos prostáticos es común. El carcinoma *in situ* suele ser multifocal en el momento de descubrirlo o poco después se desarrollan lesiones similares. Las lesiones que afectan al cuello de la vejiga o la uretra pueden extenderse hacia los conductos prostáticos periuretrales.

## Los carcinomas uroteliales varían de papilares superficiales a invasores profundos

**PATOLOGÍA:** el cáncer papilar surge con mayor frecuencia en las paredes lateral o posterior de la vejiga. Durante la cistoscopia, los tumores pueden ser lesiones papilares pequeñas, delicadas y de grado bajo limitadas a la superficie mucosa o masas sólidas más grandes, de grado alto, invasivas y ulceradas (fig. 23-14).

Los cánceres papilares se clasifican como neoplasias papilares uroteliales de potencial maligno bajo y carcinomas papilares uroteliales de bajo y alto grado. Estos carcinomas papilares uroteliales pueden ser invasivos.

- **Neoplasias papilares uroteliales de potencial maligno bajo:** son tumores papilares que se parecen a los papilomas uroteliales, pero presentan mayor celularidad. Se consideran intermedios entre el papiloma benigno y el carcinoma papilar urotelial de grado bajo. Estas lesiones suelen ser de mayor tamaño que los papilomas, pero no muestran la atipia arquitectónica y citológica característica de los carcinomas de grado bajo. En ocasiones, las neoplasias papilares uroteliales de potencial maligno bajo pueden reaparecer o progresar hasta tumores de grado más alto.
- **Carcinoma papilar urotelial de grado bajo:** los tumores de grado bajo tienen forma de hojas de helecho recubiertas de epitelio urotelial neoplásico con atipia arquitectónica y citológica mínima (fig. 23-15 A y B). Las células son moderadamente hipercromáticas, con poco pleomorfismo nuclear y actividad mitótica baja. Las papilas son largas y delicadas. La fusión de las papilas es focal y limitada. En un 10% de los casos hay invasión de la lámina propia o del músculo profundo de la vejiga (muscular propia).
- **Carcinoma papilar urotelial de grado alto:** estos tumores presentan hipercromasia nuclear significativa y pleomorfismo. El epitelio está desorganizado (fig. 23-15 C y D) y hay mitosis en todas las capas. Cerca del 80% de todos los tumores de grado alto presentan invasión de la lámina propia y con menor frecuencia de la muscular propia o a través de

**TABLA 23-2**
**ESTADIFICACIÓN TNM DEL CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA URINARIA**

| |
|---|
| **T—Tumor primario** |
| T0 No hay tumor visible a simple vista |
| Ta Carcinoma papilar no invasivo |
| Tis Carcinoma *in situ* |
| T1 Invasión de la lámina propia |
| T2 Invasión de la muscular propia<br>T2a Invasión superficial de la muscular (mitad interna)<br>T2b Invasión profunda del músculo (mitad externa) |
| T3 Invasión del tejido perivesical |
| T4 Diseminación extravesical hacia órganos adyacentes o metástasis distantes |
| **N— Nódulos linfáticos regionales** |
| N0 No hay afectación de nódulo linfático |
| N1 Metástasis a sólo un nódulo linfático |
| N2, N3 Hay más nódulos linfáticos invadidos |
| **M— Metástasis distante** |
| M0 Sin metástasis |
| M1 Metástasis distante |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 970 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



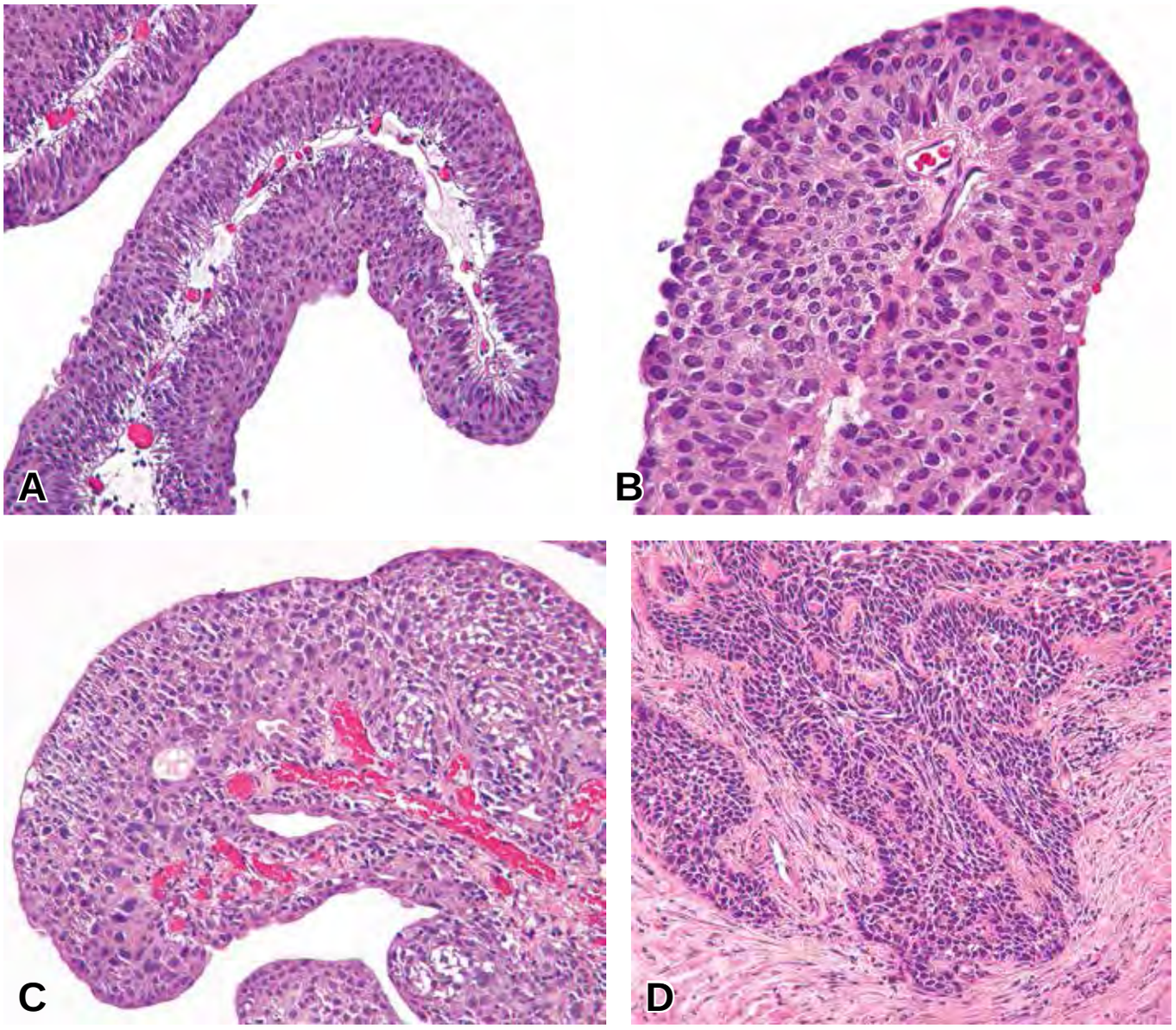



**FIGURA 23-15. Tumores uroteliales de la vejiga urinaria. A.** Un carcinoma papilar urotelial de grado bajo consta de papilas exofíticas que presentan un núcleo de tejido conjuntivo central y están recubiertas por epitelio de transición levemente desorganizado. **B.** El carcinoma papilar urotelial de grado bajo a gran aumento presenta leve atipia arquitectónica y citológica. **C.** El carcinoma papilar urotelial de grado alto presenta desorganización acentuada de la arquitectura del epitelio, que contiene células con núcleos hipercromáticos y pleomórficos. **D.** El carcinoma papilar urotelial invasivo de grado alto consta de nidos irregulares de células hipercromáticas que invaden la muscular.

todo el espesor de la pared de la vejiga. Los nódulos linfáticos regionales contienen tumor metastásico en casi la mitad de todos los pacientes con estos tumores invasivos.

- **Carcinoma urotelial invasivo:** estos tumores de alta malignidad pueden evolucionar a partir de lesiones papilares preexistentes o de un carcinoma plano *in situ*. En muchos casos, la naturaleza del tumor inicial es desconocida. La mayoría, si no todos los carcinomas invasivos, corresponde a tumores de grado alto desde el punto de vista histológico. La profundidad de la invasión hacia la pared de la vejiga o más allá de sus confines determina el pronóstico.

El estadio de los cánceres de vejiga se determina de acuerdo con el sistema de clasificación de tumor-ganglios-metástasis (TNM) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 23-2). Por orden de frecuencia descendente, las metástasis del cáncer de vejiga se verifican en los nódulos linfáticos regionales y periaórticos, el hígado, el pulmón y el hueso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** de manera clásica, el carcinoma urotelial de vejiga se manifiesta por **hematuria** repentina y, con menor frecuencia, por **disuria.** La cistoscopia revela tumores únicos o múltiples. En el momento de la presentación inicial, el 85% de los tumores se encuentra confinado a la vejiga urinaria, y sólo el 15% tiene metástasis regional o distante. Las lesiones papilares limitadas a la mucosa o la lámina propia (estadio T1) se tratan de manera común de forma conservadora por resección transuretral. Se realiza una cistectomía radical en pacientes cuyos tumores presentan la invasión del músculo y, en ocasiones, en tumores de estadio avanzado. En pacientes con cáncer de vejiga, las causas más comunes de muerte son la uremia (por obstrucción del flujo



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 971 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



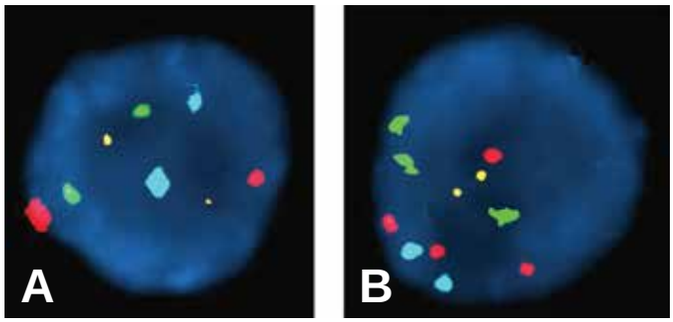



**FIGURA 23-16. Hibridación con fluorescencia *in situ* de un cáncer de la vejiga. A. Normal.** Célula urotelial única recuperada de la orina de una persona normal. La fluorescencia roja representa el cromosoma 3, la verde es el cromosoma 7, la de color azul es el cromosoma 17 y la de color amarillo representa a 9p21. Las señales de la sonda están presentes en dos copias. **B.** Carcinoma urotelial de la vejiga. Hay una aneuplodía del cromosoma 3 y el cromosoma 7. El cromosoma 17 y el locus 9p21 son euploides.

urinario de salida), la extensión hacia órganos adyacentes y los efectos de las metástasis distantes.

La probabilidad de extensión tumoral y recaídas subsecuentes se correlaciona con diversos factores:

- Aumento del tamaño tumoral.
- Estadio elevado.
- Grado elevado.
- Presencia de tumores múltiples.
- Invasión vascular o linfática.
- Displasia urotelial (incluido el carcinoma *in situ*) en otros sitios de la vejiga.

La tasa total de supervivencia a 10 años con tumores uroteliales de grado bajo no invasivos o sólo invasivos de modo superficial es superior al 95%, sin importar el número de recaídas. Sólo el 10% de los tumores de grado bajo progresa hasta tumores de grado alto y, en consecuencia, encierra un peor pronóstico. El tratamiento conservador incluye la fulguración del tumor, la inmunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guérin o la instilación de agentes quimioterápicos convencionales. Los tumores invasores o los tumores refractarios a la terapia conservadora se tratan por cistectomía, y se puede ofrecer al paciente la quimioterapia sistémica adyuvante. Los tumores que invaden la capa muscular de la vejiga tienen una mortalidad total del 25-30%.

La recaída de la enfermedad o su progresión pueden detectarse por diversos métodos, entre los que se incluyen la repetición de la cistoscopia y la biopsia. Técnicas menos invasivas incluyen un análisis de orina para marcadores tumorales, la citología urinaria y el análisis citogenético de células descamadas. Esta última técnica analiza células aisladas de la orina del paciente para valores de ploidía de regiones cromosómicas específicas (v. anteriormente) por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) (fig. 23-16, v. cap. 6). Las sondas actuales permiten detectar aneuploidía para los cromosomas 3, 7 y 17 y pérdida del locus 9p21.

### Los cánceres no uroteliales de la vejiga son raros

El **carcinoma de células escamosas** de la vejiga se desarrolla en focos de metaplasia escamosa que en general se deben a la esquistosomiasis. La invasión de la pared de la vejiga en el momento de la presentación inicial es habitual y, por lo tanto, tienen el peor pronóstico.

El **adenocarcinoma** constituye sólo el 1% de todos los tumores malignos de vejiga. Se origina en focos de cistitis glandular o metaplasia intestinal o de residuos de epitelio uracal. Casi todos los adenocarcinomas de vejiga son muy invasivos en el momento de la presentación inicial y no son curables.

El **carcinoma neuroendocrino,** que se parece al carcinoma pulmonar de células pequeñas, aparece en ocasiones en la vejiga urinaria. El tumor es de gran malignidad y tiene mal pronóstico.

Los **sarcomas vesicales** son raros. Estos tumores muy malignos forman masas voluminosas y a menudo son inoperables. El **leiomiosarcoma** es la forma histológica más habitual en adultos.

El **rabdomiosarcoma,** que de manera típica es de tipo embrionario, se manifiesta de manera más habitual en niños como **sarcomas botrioides** (es decir, masas polipoides, mucosas, edematosas, que se parecen a un racimo de uvas). El tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia ha mejorado en gran medida las tasas de supervivencia.

## Pene, uretra y escroto

### TRASTORNOS CONGÉNITOS DEL PENE

**Las anomalías de desarrollo del pene** incluyen afecciones raras como la agenesia y anomalías ocasionales como la hipoplasia, y también anomalías más frecuentes que afectan a la uretra peniana y el prepucio.

***HIPOSPADIAS: este término se refiere a una anomalía congénita en la cual la uretra se abre por el lado inferior (ventral) del pene, de modo que el meato es proximal a su ubicación glandular normal en la punta del pene.*** Se debe al cierre incompleto de los pliegues uretrales del seno urogenital.

La hipospadia se produce en uno de 350 neonatos de sexo masculino. La mayoría de los casos son esporádicos, pero también se informa de la concurrencia familiar. Asimismo, puede asociarse con otras anomalías urogenitales y síndromes complejos, multisistémicos, del desarrollo. En el 90% de los casos, el meato está ubicado en el lado inferior del glande o la corona (fig. 23-17). Con menor frecuencia se encuentra a lo largo del eje medio del pene, en el escroto, e incluso en el periné. La reparación quirúrgica no suele presentar complicaciones.

***EPISPADIAS: en esta anomalía congénita rara, la uretra se abre en el lado superior (dorsal) del pene.*** En la forma más común de epispadias, la uretra peniana completa se encuentra abierta a lo largo de todo el eje. Una epispadia grave puede acompañar

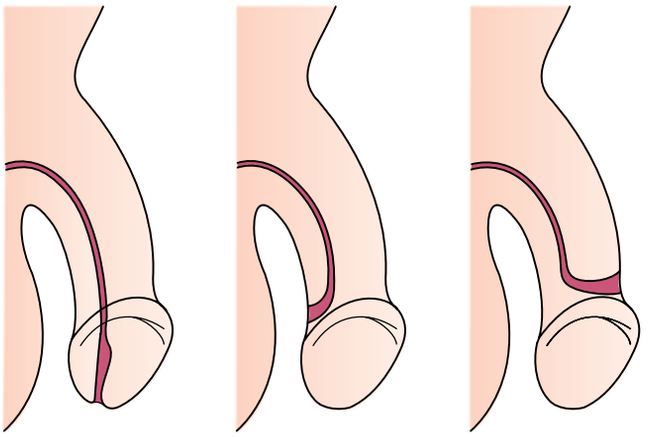



**FIGURA 23-17. Anomalías congénitas del pene. A.** El pene normal tiene una abertura uretral en la punta del glande. **B.** El hipospadias se caracteriza por la abertura uretral en el lado ventral del pene. **C.** El epispadias se caracteriza por la abertura uretral en el lado dorsal del pene.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 972 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



a la extrofia de la vejiga (fig. 23-4). En su forma más leve, el defecto se limita a la uretra glandular. El tratamiento quirúrgico de una epispadia es más complicado que el de una hipospadia.

***FIMOSIS: el orificio del prepucio puede ser demasiado angosto para permitir su retracción sobre el glande del pene.*** La fimosis es congénita o adquirida. Esta última generalmente es una consecuencia de infecciones recurrentes o traumatismo en el prepucio en hombres no circuncidados. La fimosis predispone a las infecciones del pene. Si se retrae a la fuerza un prepucio estrecho, se puede estrangular el glande e impedir el retorno de la sangre venosa, un trastorno denominado **parafimosis.** La circuncisión es curativa.

## MASAS ESCROTALES

Las masas escrotales son afecciones que conducen a la inflamación del escroto o su aumento de tamaño, y a menudo reflejan anomalías del desarrollo testicular, del epidídimo y del escroto. Los problemas clínicos relacionados con estas afecciones se encuentran con mayor frecuencia en niños, pero pueden encontrarse en adultos (fig. 23-18 A-D).

***HIDROCELE:*** este término se refiere a una acumulación de líquido seroso en el saco escrotal entre las dos capas de la túnica vaginal. El hidrocele puede ser congénito o adquirido.

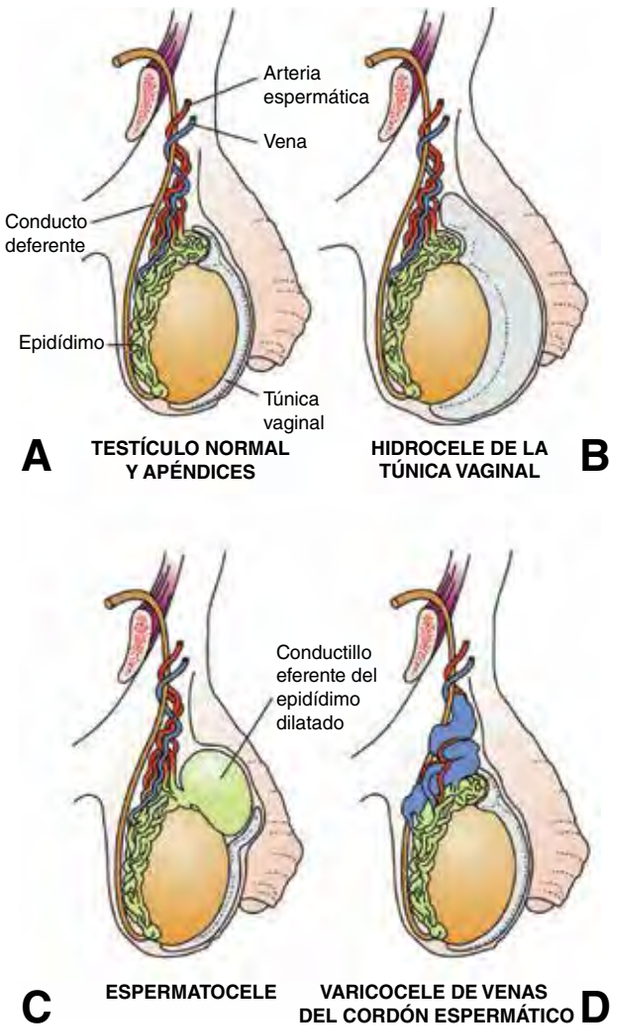



**FIGURA 23-18. Masas escrotales. A.** Testículo normal. **B.** Hidrocele. **C.** Espermatocele. **D.** Varicocele.

El **hidrocele congénito** refleja un proceso vaginal testicular abierto (permeable) o su obliteración incompleta. Es la causa más común de inflamación escrotal en lactantes, y a menudo se asocia con una hernia inguinal.

El **hidrocele adquirido** en adultos es secundario a alguna otra enfermedad que afecta al escroto, como una infección, un tumor o un traumatismo. El diagnóstico se realiza por ultrasonido o por transiluminación del líquido en la cavidad. El hidrocele es una afección benigna que desaparece una vez que se elimina la enfermedad causal. Sin embargo, el hidrocele de larga duración puede provocar atrofia testicular o compresión del epidídimo, o el líquido puede infectarse y conducir a una **periorquitis.**

***HEMATOCELE: la sangre puede acumularse entre las capas de la túnica vaginal tras un traumatismo o una hemorragia para formar un hidrocele.*** Los tumores e infecciones testiculares también pueden conducir a un hematocele.

***ESPERMATOCELE: esta masa es un quiste formado por protrusiones de conductos eferentes ensanchados de la red testicular (rete testis) o el epidídimo.*** Se manifiesta como un nódulo paratesticular hiliar o una masa fluctuante rellena de un líquido lechoso. El quiste está revestido por epitelio cuboideo y contiene espermatozoides en diversas etapas de degeneración.

***VARICOCELE: dilatación de venas testiculares de aspecto nodular en el lado externo del escroto.*** La mayor parte es asintomática y se descubre durante la exploración física en hombres estériles. En textos clínicos se menciona que el varicocele masivo es similar a una «bolsa de lombrices». El varicocele se considera una causa común de esterilidad y oligospermia, aunque no está claro por qué la dilatación venosa produce estos efectos. La atrofia testicular sólo se observa rara vez y únicamente en la enfermedad de larga duración. La resección quirúrgica por ligadura de la vena espermática interna a menudo mejora el funcionamiento reproductivo.

***HERNIA INGUINAL ESCROTAL: protrusión de los intestinos hacia el escroto a través del trayecto inguinal que se reconoce como masa.*** Las asas intestinales pueden ser reposicionadas, pero si la afección no se trata se desarrollan adherencias y la hernia sólo puede repararse mediante cirugía. La hernia de larga duración puede provocar atrofia testicular.

## PERTURBACIONES CIRCULATORIAS

***EDEMA ESCROTAL: puede acumularse líquido linfático o seroso en el escroto debido a la obstrucción del drenaje linfático o venoso.*** El linfedema por obstrucción linfática puede ser provocado por tumores pélvicos o abdominales, cicatrices quirúrgicas o infecciones como la filariosis. La **trasudación** plasmática es común en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca, anasarca secundaria a cirrosis o síndrome nefrótico. El líquido se acumula tanto en el tejido conjuntivo laxo como en la cavidad recubierta por la túnica vaginal testicular.

***DISFUNCIÓN ERÉCTIL:*** también conocida como impotencia, esta afección se define como *la incapacidad para lograr mantener una erección suficiente para un comportamiento sexual satisfactorio.* Su prevalencia aumenta con la edad, desde el 20 % a los 40 años hasta el 50 % a la edad de 70 años.

La erección requiere que el cuerpo cavernoso y cuerpo esponjoso del pene se llenen con el volumen de sangre adecuado. La tumescencia del pene es el resultado final de una interacción compleja de factores mentales, neurales, hormonales y vasculares. El llenado de estos espacios vasculares depende de la relajación mediada por el óxido nítrico (NO•) en las células de músculo liso vascular de los cilindros eréctiles. Como la liberación de NO• se relaciona con monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa que degrada al GMPc (p. ej., sildenafilo, clorhidrato de vardenafilo,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 973 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



**TABLA 23-3**
**DISFUNCIONES ERÉCTILES**

| |
|---|
| **Neuropsiquiátricas** |
| Trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión) |
| Lesión de la médula espinal |
| Lesión nerviosa durante una intervención quirúrgica (p. ej., cirugía pélvica o perineal) |
| **Endocrinas** |
| Hipogonadismo |
| Afecciones hipofisarias (p. ej., hiperprolactinemia) |
| Hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison |
| **Vasculares** |
| Microangiopatía diabética |
| Hipertensión |
| Ateroesclerosis |
| **Fármacos** |
| Antihipertensivos |
| Psicotrópicos |
| Estrógenos, anticancerígenos, etc. |
| **Idiopáticas** |
| «Ansiedad de desempeño» |
| «Impotencia» relacionada con la edad |

**TABLA 23-4**
**LESIONES INFLAMATORIAS DEL PENE**

| |
|---|
| **Enfermedades de transmisión sexual** |
| Herpes genital |
| Sífilis |
| Chancroide |
| Granuloma inguinal |
| Linfogranuloma venéreo |
| Infecciones por virus del papiloma humano |
| **Balanitis infecciosa inespecífica** |
| Bacteriana, micótica, viral |
| **Enfermedades de etiología desconocida** |
| Balanitis xerótica obliterante |
| Balanitis circinada |
| Balanitis de células plasmáticas (balanitis de Zoon) |
| Enfermedad de Peyronie |
| **Dermatitis que afecta al cuerpo del pene y al escroto** |
| Infecciosa (bacteriana, viral, micótica) |
| No infecciosa (p. ej., liquen plano, enfermedades cutáneas ampollosas) |

tadalafilo) se usan para tratar la disfunción eréctil. Los trastornos asociados con la disfunción eréctil se enumeran en la tabla 23-3.

***PRIAPISMO:*** este término se usa para describir una ***erección peniana continua sin relación con la excitación sexual.*** Puede ser primario o secundario. El tratamiento de esta erección dolorosa suele ser ineficaz. El priapismo secundario puede ocurrir en: *1)* enfermedades pélvicas que impiden el flujo de salida de la sangre que se encuentra en el pene (p. ej., tumores pélvicos o hematomas, trombosis de venas pélvicas, infecciones); *2)* trastornos hematológicos (p. ej., anemia de células falciformes, policitemia verdadera, leucemias), y *3)* afecciones cerebrales y de la médula espinal (p. ej., tumores, sífilis).

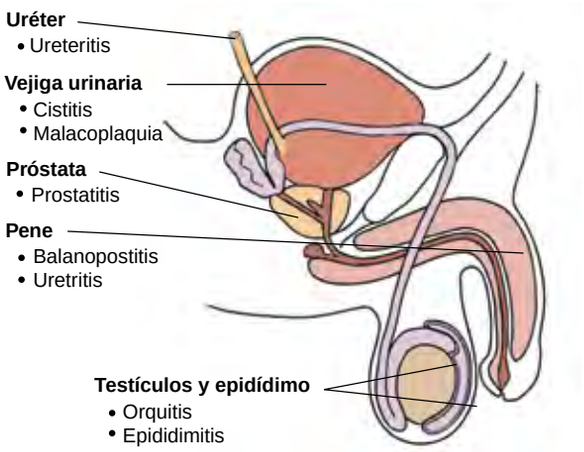
## TRASTORNOS INFLAMATORIOS

Las afecciones inflamatorias más importantes que afectan al pene son: *1)* enfermedades de transmisión sexual; *2)* infecciones inespecíficas; *3)* enfermedades de etiología desconocida, como balanitis xerótica obliterante; *4)* dermatosis, y *5)* dermatitis que afectan al cuerpo del pene y el escroto (tabla 23-4).

### Enfermedades de transmisión sexual que provocan lesiones penianas discretas

A continuación se revisan las enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 9) en el contexto de infecciones de las vías urinarias inferiores (fig. 23-19):

- El **herpes genital** está provocado con mayor frecuencia por el virus de herpes simple tipo 2 (VHS-2), pero también lo puede originar el VHS-1 , pero es menos habitual. El VHS es




**Infecciones de transmisión sexual**
- Virus de herpes simple
- *Chlamydia*
- *Mycoplasma*
- *Treponema pallidum*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- VIH

**Infecciones de las vías urinarias ascendentes**
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella*
- *Proteus*

**Infecciones de transmisión sanguínea**
- Virus de las paperas
- *Streptococcus*
- *Staphylococcus*

**FIGURA 23-19. Infecciones de las vías urinarias inferiores y el sistema reproductor masculino.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 974 11/10/16 14:47

booksmedicos.org

**FIGURA 23-20. Condiloma acuminado del pene. A.** Se observan lesiones elevadas y circunscritas sobre el cuerpo del pene. **B.** Corte de una lesión que muestra hiperqueratosis epidérmica, paraqueratosis, acantosis y papilomatosis.

la enfermedad de transmisión sexual más común de las que afectan el glande y su manifestación característica la constituye un grupo de vesículas que se ulceran y transforman en costras.

- La **sífilis primaria,** causada por la espiroqueta *Treponema pallidum,* se manifiesta como una úlcera solitaria de tipo blando **(chancro),** acompañada por una linfoadenopatía inguinal palpable.
- El **chancroide** está provocado por *Haemophilus ducreyi,* y se manifiesta como una pápula que se transforma en una pústula y acaba por ulcerarse. Las úlceras poco profundas del glande o la piel del cuerpo del pene a menudo se asocian con linfoadenitis inguinal supurativa dolorosa.
- El **granuloma inguinal** es una enfermedad tropical provocada por *Calymmatobacterium granulomatis,* y aparece como úlcera elevada con exudado inflamatorio crónico copioso y tejido de granulación. Este tipo de úlceras tiende a aumentar de tamaño y a cicatrizar muy lentamente.
- El **linfogranuloma venéreo** está provocado por *Chlamydia trachomatis* y se presenta como una vesícula pequeña a menudo inocua que se ulcera. De forma típica, va acompañado de un aumento de tamaño doloroso de los nódulos linfáticos inguinales, que se adhieren a la piel y forman senos que drenan pus y líquido seroso sanguinolento.
- El **condiloma acuminado** está provocado por el virus del papiloma humano tipo 6 y, con menor frecuencia, el tipo 11. Aparece en forma de verrugas de la parte superior aplanada sobre el cuerpo del pene (fig. 23-20), pequeños pólipos del glande y el meato uretral o tumores más grandes similares a coliflores que pueden confundirse con un carcinoma verrugoso.

### La balanitis es una inflamación del glande del pene

En hombres no circuncidados, la balanitis suele extenderse desde el glande hasta el prepucio y se denomina **balanopostitis.** Con mayor frecuencia, es provocada por bacterias, pero en personas con inmunodepresión y en diabéticos también puede ser provocada por un hongo. De manera habitual, la balanitis es resultado de la mala higiene. Complicaciones significativas de la balanopostitis crónica son la constricción del meato, la fimosis y la parafimosis.

***BALANITIS XERÓTICA OBLITERANTE:*** este trastorno de inflamación crónica idiopática es equivalente al liquen escleroso de la vulva (v. cap. 24) y se caracteriza por la fibrosis y la esclerosis de tejido conjuntivo epitelial. La porción afectada del glande queda de color blanco e indurada. La fibrosis puede provocar la constricción del meato de la uretra o causar fimosis.

***BALANITIS CIRCINADA:*** en el curso de **síndrome de Reiter** (v. a continuación), el glande puede presentar decoloraciones circulares lineales o placas confluentes que en ocasiones se acompañan de úlceras superficiales.

***BALANITIS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS:*** esta enfermedad crónica, inocua y de origen desconocido (también denominada balanitis de Zoon) provoca una decoloración macular o pápulas indoloras en el glande. El tejido conjuntivo muestra infiltrados de células plasmáticas y linfocitos, y el epitelio superior se encuentra engrosado.

***DERMATOSIS:*** muchas afecciones cutáneas inflamatorias pueden afectar al pene. Dichas afecciones se describen en el capítulo 28.

### La enfermedad de Peyronie es una induración fibrosa del pene

***Esta enfermedad se caracteriza por una fibrosis focal y asimétrica del cuerpo del pene.*** La incurvación del pene suele acompañarse de dolor durante la erección. El caso típico es una induración imprecisa del cuerpo del pene en un hombre joven o de edad media, sin cambio en la piel suprayacente. En el examen microscópico, la fibrosis densa se asocia con una infiltración inflamatoria crónica, inespecífica y escasa. El colágeno reemplaza en focos al músculo en el tabique del cuerpo cavernoso.

La enfermedad de Peyronie afecta al 1 % de hombres mayores de 40 años. En la mayoría de los casos es leve y no interfiere con la función sexual. La curvatura acentuada del pene puede ser tan incapacitante como para requerir cirugía, aunque el resultado no siempre es satisfactorio.

## URETRITIS Y AFECCIONES RELACIONADAS

***La uretritis es una inflamación de la uretra. Puede ser aguda o crónica.***

***URETRITIS DE TRANSMISIÓN SEXUAL: la uretritis es la manifestación más común de las enfermedades de transmisión sexual en hombres, en quienes se presenta de manera clásica a través de un exudado uretral.*** Las mujeres rara vez notan una secreción uretral diferenciada y suelen quejarse de secreción vaginal.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 975 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



La uretritis **gonocócica** y la **no gonocócica** tienen un inicio agudo y se relacionan con alguna relación sexual reciente. La infección se manifiesta por un exudado uretral que suele ser purulento y amarillo verdoso. Los síntomas incluyen dolor u hormigueo en el meato uretral y dolor durante la micción **(disuria).** Suele observarse enrojecimiento e inflamación del meato en ambos sexos. La uretritis gonocócica y la no gonocócica agudas pueden hacerse crónicas.

El diagnóstico se realiza por identificación del agente etiológico. En la uretritis gonocócica, el exudado contiene *Neisseria gonorrhoeae,* que puede identificarse al microscopio en un frotis del exudado uretral. La uretritis no gonocócica tiene por principal agente causal a *C. trachomatis* o a *Ureaplasma urealyticum,* pero puede relacionarse con diversos agentes patógenos más.

***URETRITIS INFECCIOSA INESPECÍFICA: los uropatógenos como* E. coli *y* Pseudomonas *pueden provocar uretritis.*** De manera típica, la infección se asocia con una cistitis, pero puede estar relacionada con otras enfermedades (p. ej., hiperplasia prostática o cálculos urinarios). En hombres, la uretritis infecciosa puede ser el único signo de prostatitis; en mujeres, puede ser una complicación de una vaginitis y una vulvitis. En pacientes hospitalizados suele presentarse tras una cistoscopia y otros procedimientos urológicos, y casi siempre es inevitable en pacientes con una sonda uretral fija.

En el terreno clínico, la uretritis infecciosa inespecífica se manifiesta por una sensación de micción urgente que al efectuarla produce quemazón. En general no se observa ningún exudado, aunque en el hombre se expulsa cierto líquido lechoso al «ordeñar» la uretra.

***CARÚNCULAS URETRALES: lesiones inflamatorias polipoides cercanas al meato uretral femenino que producen dolor y hemorragia.*** Son exclusivas de la mujer, en particular tras la menopausia. El prolapso de la mucosa uretral y la inflamación crónica asociada se han sugerido como causas.

La carúncula uretral se presenta como una masa polipoide exofítica, a menudo ulcerada, de 1-2 cm de diámetro, en el meato de la uretra o cerca de él. Presencia tejido granular inflamado de manera crónica y aguda y ulceración e hiperplasia de células de transición o de epitelio escamoso. Aunque los patrones complejos de papilomatosis y el epitelio displásico ocasional dan a la lesión inflamatoria un parecido superficial con un carcinoma, no conduce a cáncer. El tratamiento es la resección quirúrgica.

***ARTRITIS REACTIVA (ANTES CONOCIDA COMO SÍNDROME DE REITER): esta afección es una tríada de uretritis, conjuntivitis y artritis en articulaciones que soportan peso (p. ej., rodilla y articulaciones sacroilíacas y vertebrales).*** Otras observaciones clínicas que se encuentran en proporción variable son la balanitis circinada, la cervicitis y las erupciones cutáneas. Tiende a afectar a adultos jóvenes con el haplotipo del antígeno leucocitario humano (HLA)-B-27. Los síntomas suelen aparecer pocas semanas después de una uretritis por clamidias o una infección entérica por agentes patógenos como *Shigella, Salmonella* o *Campylobacter.* Por lo tanto, se cree que representa una reacción inmunitaria inadecuada ante uno o varios antígenos microbianos desconocidos. Los síntomas suelen desaparecer de manera espontánea en un lapso de 3-6 meses, pero la artritis recurre en la mitad de los pacientes.

## TUMORES

### El cáncer de la uretra puede surgir de epitelio escamoso o de transición

El carcinoma uretral es un tumor poco común que suele encontrarse en mujeres de edad avanzada. Algunos cánceres penianos surgen en la parte terminal de la uretra peniana.

**PATOLOGÍA:** la mayor parte de los cánceres uretrales son carcinomas de células escamosas que se originan en la uretra distal. El carcinoma urotelial parecido al de la vejiga surge en la uretra proximal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el cáncer uretral se desarrolla con mayor frecuencia en la sexta y séptima décadas. Los pacientes presentan hemorragia uretral y disuria. La mayoría de los tumores se ha diseminado a tejidos adyacentes o nódulos linfáticos regionales en el momento de la presentación. El tratamiento principal es la cirugía radical.

### El cáncer de pene se produce con más frecuencia en hombres no circuncidados

El cáncer de pene se origina en la mucosa escamosa del glande y el meato uretral contiguo o en el prepucio y la piel que cubre el cuerpo peniano.

**EPIDEMIOLOGÍA:** en EE.UU., el carcinoma invasivo de células escamosas del pene es un tumor poco común que constituye menos del 0,5% de todos los cánceres en hombres. La edad promedio de los pacientes es de 60 años. El cáncer de pene es mucho más común en países poco desarrollados de algunas partes de África, Asia y Sudamérica, y constituye el 10% de los cánceres en hombres. Virtualmente no ocurre en los hombres circuncidados al nacer.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** no se ha identificado un agente único como causa del cáncer de pene. El interés actual se centra en la posible influencia del esmegma, un material blanquecino compuesto por la acumulación de residuos de queratina y la secreción de las glándulas del prepucio (Tyson) que se acumulan debajo del prepucio. El virus del papiloma humano (VPH) se ha encontrado en el 50% de todos los carcinomas invasivos del pene, lo que sugiere que los tipos 16 y 18 tienen un papel en algunos tipos de cáncer de pene. El hábito de fumar también se asocia con un mayor riesgo de cáncer de pene.

**PATOLOGÍA:** existe una forma preinvasiva (carcinoma *in situ*) y una variedad invasiva de carcinoma peniano.

***CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS IN SITU:*** el carcinoma *in situ* del pene es similar al de otros sitios (v. cap. 28). En general, se puede presentar como enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat. La **enfermedad de Bowen** aparece como una placa blanca o grisácea con una demarcación clara y eritematosa sobre el cuerpo del pene. La **eritroplasia de Queyrat** se manifiesta como placas eritematosas solitarias o múltiples, brillante y blandas, en el glande y el prepucio. La mayoría de estas afecciones tiene apariencia de **carcinoma de células escamosas *in situ*** similar al de otros sitios. Las lesiones muestran atipia citológica de los queratinocitos de todas las capas de la epidermis, con paraqueratosis o hiperqueratosis, papilomatosis con papilas epidérmicas amplias y adelgazamiento de la capa granular. Por definición, los queratinocitos atípicos no invaden la dermis subyacente. La progresión a carcinoma invasivo de células escamosas aún no se ha determinado, pero se estima que es inferior al 10% de los casos.

La **papulosis bowenoide** del pene está causada por el VPH y afecta a hombres jóvenes y sexualmente activos. En contraste con la lesión solitaria de la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide tiene aspecto de pápulas múltiples de color marrón o violáceo. Al microscopio, se parece a otras variantes del carcinoma *in situ,* pero en ocasiones se comprueban algunas diferencias. En contraste con el carcinoma *in situ* verdadero, que mezcla sus bordes con el epitelio normal de forma gradual, la papulosis

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 976 11/10/16 14:47

booksmedicos.org

**FIGURA 23-21. Carcinoma de pene.** Este carcinoma verrugoso surge en el glande y tiene apariencia de masa exofítica.

bowenoide muestra una clara demarcación de la epidermis normal y, por lo tanto, se asemeja a las verrugas inducidas por el VPH. La epidermis alterada presenta alguna estratificación superficial y maduración que pueden contener queratinocitos gigantes con núcleos atípicos multinucleados. El VPH tipo 16 se demuestra en el 80% de los pacientes. Casi todas las lesiones de papulosis bowenoide experimentan reducción espontánea y no progresan hasta carcinoma invasivo.

***CARCINOMA INVASIVO DE CÉLULAS ESCAMOSAS:*** el tumor se presenta como *1)* una úlcera; *2)* una úlcera indurada; *3)* una masa hemorrágica friable, o *4)* un tumor papilar exofítico tipo micótico. El carcinoma de células escamosas suele afectar al glande o al prepucio y, de manera menos común, al cuerpo peniano. Se observa la destrucción extensa de tejido peniano, que incluye el meato uretral en los casos en que el tumor no se trata. En el examen directo, es un carcinoma de células escamosas con focos de queratinización y bien diferenciado. Los tumores invasores suelen tener un infiltrado de células inflamatorias crónico y denso en la dermis. A menudo, la epidermis adyacente demuestra cambios displásicos. El tumor puede invadir capas profundas a lo largo del cuerpo peniano y diseminarse a nódulos linfáticos inguinales, después a ganglios ilíacos y en último término a órganos distantes.

***CARCINOMA VERRUGOSO:*** este tumor merece separarse de otros cánceres penianos porque es citológicamente benigno, pero desde el punto de vista clínico es un carcinoma maligno exofítico de células escamosas (fig. 23-21). En el examen directo y citológico, es similar al **condiloma acuminado,** pero a diferencia de este último demuestra invasión local. Este carcinoma de células escamosas de grado bajo no suele experimentar metástasis y la extirpación quirúrgica es curativa.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los cánceres de células escamosas se encuentran confinados en el pene en la presentación inicial, pero con frecuencia hay metástasis oculta en nódulos linfáticos inguinales. Por otra parte, la mitad de los pacientes con aumento de tamaño de nódulos linfáticos regionales no presenta metástasis ganglionares sino sólo cambios reactivos debido a la inflamación asociada con el tumor.

La supervivencia de pacientes con cáncer de pene se relaciona con el estadio clínico y, en menor grado, el grado histológico del tumor. La amputación del pene suele ser necesaria. Los pacientes con cáncer invasivo superficial tienen una tasa de supervivencia de 5 años del 90%; las metástasis a nódulos linfáticos inguinales reducen la supervivencia a 5 años a tan sólo el 20-50%, según la extensión de la diseminación. El VPH tipo 16 se demuestra en el 80% de los pacientes y el tipo 18 ocasionalmente está involucrado. La infección por VPH se observa al menos en la mitad de los casos.

### El cáncer de escroto es poco habitual

*En 1775, Sir Percival Pott identificó el cáncer de escroto como una enfermedad ocupacional en limpiadores de chimeneas, e introdujo así la idea de la carcinogenia química (v. cap. 8).* Se ha encontrado que muchos químicos industriales son los causantes. Las mejorías en la higiene industrial han hecho que este tumor sea raro.

Como hecho típico, el carcinoma de células escamosas del escroto afecta a hombres mayores y casi todos pertenecen a la sexta y séptima décadas. En su presentación inicial, muchos pacientes ya muestran invasión del contenido del escroto y metástasis a ganglios regionales. El tratamiento es la extirpación quirúrgica. Al igual que en el cáncer del pene, a menudo se ha implicado al VPH.

# Testículos, epidídimo y conducto deferente

## CRIPTORQUIDIA

***La criptorquidia, conocida en el terreno clínico como testículos sin descender, es una anomalía congénita en la cual uno o ambos testículos no se encuentran en su posición normal en el escroto.*** Es la afección urológica más común que requiere tratamiento quirúrgico en lactantes. En el 5% de los lactantes de sexo masculino nacidos a término y en el 30% de los nacidos de forma prematura los testículos no se encuentran en el escroto, o se retraen con facilidad hacia el abdomen. En la gran mayoría de estos lactantes, los testículos descienden hacia el escroto durante el primer año de vida. En consecuencia, la prevalencia de criptorquidia desde finales del primer año de vida hasta la etapa adulta es de alrededor del 1%. La criptorquidia suele ser unilateral, pero es bilateral en el 30% de los hombres afectados.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el descenso anormal de los testículos generalmente es un trastorno idiopático aislado del desarrollo. Rara vez puede asociarse con otras anomalías congénitas.

**PATOLOGÍA:** el descenso testicular puede detenerse en cualquier punto desde la cavidad abdominal hasta la parte superior del escroto (fig. 23-22). Los testículos de la criptorquidia se clasifican por su ubicación como **abdominales, inguinales** o **escrotales superiores.** Rara vez los testículos están ubicados en sitios inusuales, como el periné o la pantorrilla.

Los testículos de la criptorquidia son más pequeños de lo normal, incluso en una etapa temprana, y la diferencia entre el

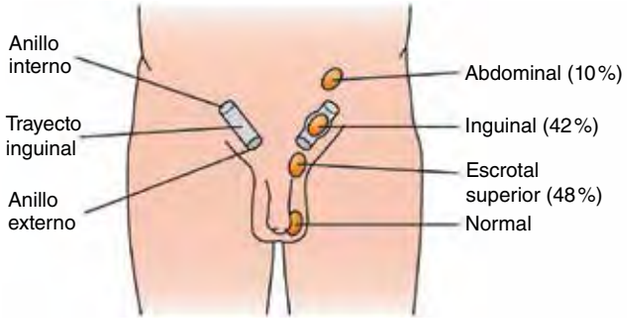



**FIGURA 23-22. Criptorquidia.** En la mayoría de los casos, el testículo tiene una ubicación escrotal superior. Puede quedar retenido también en el trayecto inguinal y, rara vez, en la cavidad abdominal.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 977 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



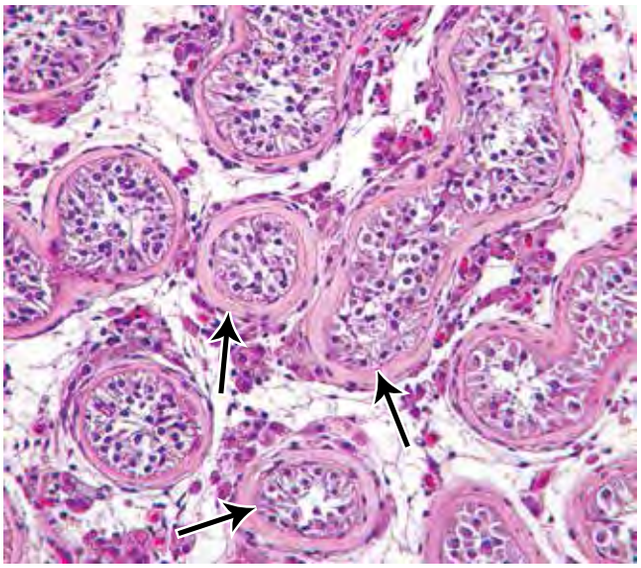


**FIGURA 23-23. Criptorquidia.** Este testículo retirado de un hombre pospuberal muestra una membrana basal hialinizada y muy engrosada de túbulos seminíferos, que no presentan señales de espermatogenia.

testículo afectado y el normal se hace más pronunciada con la edad. Este tipo de testículo tiene apariencia firme debido a la fibrosis del parénquima.

La histología de los testículos criptorquídicos varía con la edad. En la lactancia y la niñez temprana, los túbulos seminíferos de los testículos afectados son más pequeños y tienen menos células germinales de lo normal. Los testículos pospuberales también contienen menos células germinales de lo normal y la espermatogenia está limitada a una minoría de túbulos. Se observa un engrosamiento hialino de las membranas basales tubulares y fibrosis estrómica marcada (fig. 23-23). Tarde o temprano, los túbulos se vacían de células espermatógenas y quedan totalmente hialinizados. La **orquiopexia** (colocación quirúrgica de un testículo en el escroto) realizada en la niñez o tras la pubertad no impide la pérdida de epitelio y túbulos seminíferos; tanto los testículos sin tratamiento como los recolocados no muestran signos de espermatogenia en la mitad de los casos. Algunos testículos criptorquídicos adultos (2%) contienen células germinales atípicas que corresponden a un carcinoma *in situ*.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el significado clínico de los testículos no descendidos no se relaciona con la posición anormal de la gónada en sí (los pacientes son asintomáticos) sino con un aumento de la incidencia de **esterilidad** y **neoplasia de células germinales.** Todos los hombres con testículos criptorquídicos bilaterales presentan **azoospermia** y son estériles. La criptorquidia unilateral se relaciona con la **oligospermia,** que se define como un recuento espermático inferior a 20 millones/ml en el 40% de los casos. Aunque la oligospermia es causa de reducción de la fertilidad, la mayoría de los hombres con un testículo normal tiene probabilidades razonables de ser padre. La orquiopexia realizada en la niñez o tras la pubertad no ejerce efecto sobre el recuento espermático. La mayoría de los urólogos recomienda la orquiopexia entre las edades de 6 meses y 1 año, pero no está claro que este tratamiento mejore el recuento espermático definitivo.

***La criptorquidia se asocia con un riesgo de 20 a 40 veces mayor de lo normal de cáncer testicular.*** Por otra parte, el 10% de los pacientes con neoplasia de células germinales tiene testículos criptorquídicos. Los testículos intraabdominales se encuentran en mayor riesgo que los retenidos en el trayecto inguinal; a su vez, los testículos inguinales corren mayor riesgo que los que ocupan una posición alta en el escroto. El testículo contralateral, que de manera habitual está descendido, también corre riesgo, pero la incidencia de cáncer en este es sólo cuatro veces la de hombres normales. Por desgracia, la orquiopexia no reduce el riesgo de cáncer.

## ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Los trastornos de gonadogenia y la formación de órganos genitales externos, y también el desarrollo de características sexuales secundarias, pueden relacionarse con:

- Sexo genético; presencia o ausencia de los cromosomas X y Y.
- Sexo gonadal; presencia o ausencia de testículos u ovarios.
- Sexo genital; apariencia de órganos genitales externos.
- Orientación sexual psicosocial.

Varias afecciones se enumeran en la tabla 23-5. Algunas de ellas, como los síndromes de Klinefelter y Turner, se desarrollan en el capítulo 6.

***HERMAFRODITISMO: este raro trastorno del desarrollo se caracteriza por genitales ambiguos en una persona que tiene gónadas tanto masculinas como femeninas.*** Las gónadas pueden transformarse en ovotestículos (combinación de ovarios y testículos) o una gónada puede ser un testículo y la otra un ovario. La mitad de estos pacientes tiene un cariotipo femenino (46,XX). Los otros son hombres genéticos (46,XY) o mosaicos, o les falta un cromosoma sexual (45,X).

***SEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO: puede producirse la virilización de genitales externos en hembras genéticas (46,XX) que tienen ovarios normales y órganos genitales femeninos internos.*** La vulva puede presentar fusión en forma de pliegues escrotales. Suele acompañarse de clitoromegalia. Este fenotipo se observa con mayor frecuencia en el síndrome suprarrenogenital provocado por deficiencia de 21-hidroxilasa (v. cap. 27). La falta de la enzima conduce a un exceso de producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales durante la vida fetal, y en el nacimiento se observan genitales ambiguos. El exceso de andrógenos en una mujer embarazada puede tener los mismos efectos sobre los genitales externos del neonato.

**TABLA 23-5**
**TRASTORNOS DE DIFERENCIACIÓN SEXUAL**

| |
|---|
| **Anomalías de los cromosomas sexuales** |
| Síndrome de Klinefelter y sus variantes |
| Síndrome de Turner, varones 46,XX |
| **Defectos de gen único** |
| Síndromes suprarrenogenitales |
| Síndromes de insensibilidad a los andrógenos |
| Deficiencia de sustancia inhibidora mülleriana |
| **Efectos hormonales prenatales** |
| Hormonas exógenas durante el embarazo |
| Tumores maternos no productores de hormona |
| **Afecciones idiopáticas** |
| Hermafroditismo |
| Disgenesia gonadal |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 978 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



El cariotipo 46,XX se encuentra en 1 de 25 cada pacientes con signos clásicos de síndrome de Klinefelter. Estos hombres 46,XX llevan el locus de la región determinante del sexo del cromosoma Y (SRY) sobre uno de sus cromosomas X. Se desconoce cómo se produce esta translocación.

***SEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO: un espectro de trastornos congénitos afecta a personas genéticamente masculinas que presentan el cariotipo normal 46,XY.*** Las gónadas son testículos criptorquídicos, pero los genitales externos tienen apariencia femenina o femenina ambigua con signos de virilización. Se produce seudohermafroditismo masculino con mayor frecuencia en **síndromes de insensibilidad a los andrógenos** debido a una deficiencia congénita del receptor de andrógenos, que también se conoce como **síndrome de feminización testicular.**

## ESTERILIDAD MASCULINA

***De manera empírica, la esterilidad se define como la incapacidad para concebir tras 1 año de actividad coital con el mismo compañero sexual sin anticonceptivos.*** Alrededor del 15% de las parejas en EE.UU. no tiene hijos, pero es difícil evaluar la verdadera prevalencia de la esterilidad porque impera la confusión debido a diversos aspectos culturales y sociales. Las causas de esterilidad pueden encontrarse en el hombre en el 20% de los casos, en la mujer en el 40% y en ambos en el 20%. En el otro 20% restante de parejas estériles resulta imposible identificar la causa. Las causas de esterilidad masculina se enumeran en la tabla 23-6 y se ilustran en la figura 23-24.

**TABLA 23-6**
**CAUSAS DE ESTERILIDAD MASCULINA**

| |
|---|
| **Causas supratesticulares** |
| Trastornos del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal |
| Enfermedad endocrina de la suprarrenal, la tiroides; diabetes |
| Trastornos metabólicos |
| Enfermedades de órgano mayor (p. ej., enfermedades renales, hepáticas y cardiopulmonares) |
| Infecciones crónicas y enfermedades debilitantes (p. ej., tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida) |
| Abuso de drogas y sustancias |
| **Causas testiculares** |
| Idiopáticas: hipoespermatogenia o azoospermia |
| Del desarrollo (criptorquidia, disgenesia gonadal) |
| Afecciones genéticas (p. ej., síndrome de Klinefelter) |
| Orquitis (inmunitaria e infecciosa) |
| Lesión testicular yatrógena (radiaciones, fármacos citotóxicos) |
| Traumatismo de los testículos y lesión quirúrgica |
| Ambientales (¿fitoestrógenos?) |
| **Causas postesticulares** |
| Anomalías congénitas de conductos excretores |
| Inflamación y tejido cicatricial en conductos excretores |
| Lesiones yatrógenas o postraumáticas de conductos excretores |

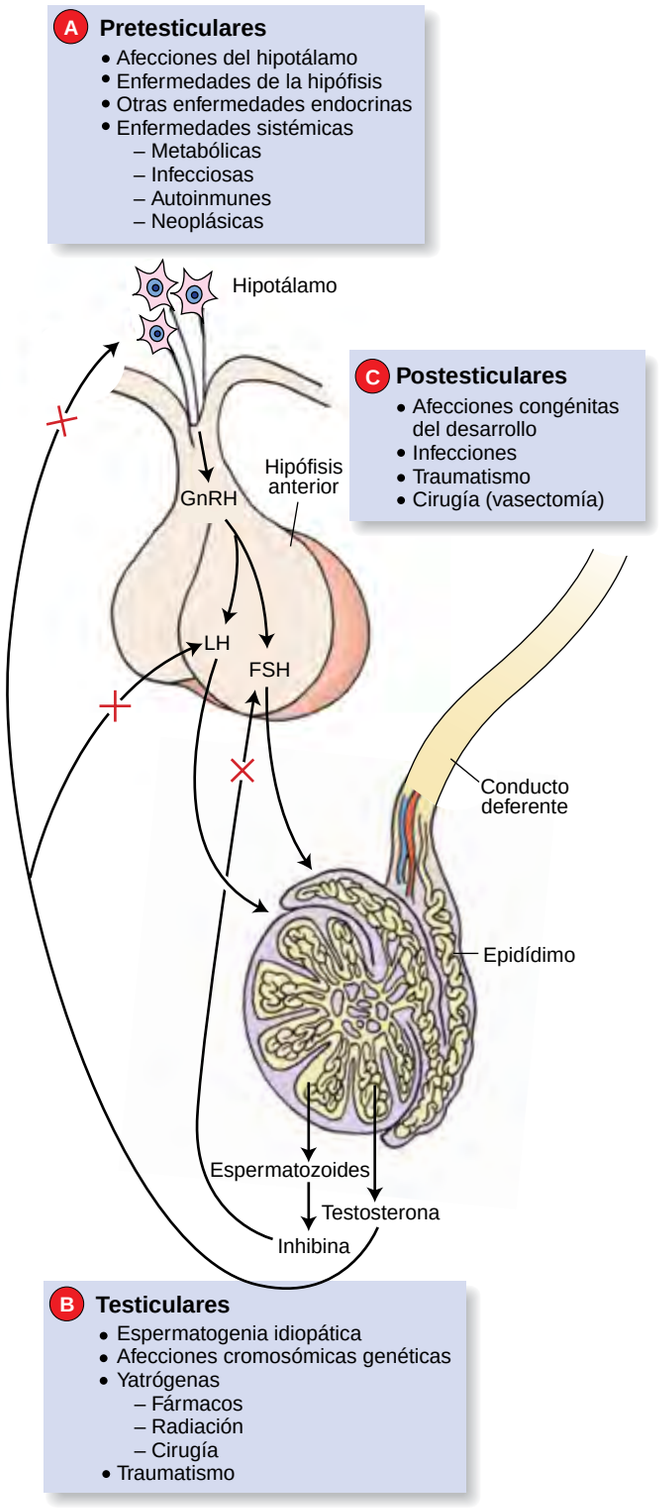



**FIGURA 23-24. Causas de esterilidad masculina. A.** Esterilidad pretesticular. **B.** Esterilidad testicular. **C.** Esterilidad postesticular (obstructiva). FSH, folitropina; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.

Las **causas supratesticulares de esterilidad** son factores que influyen o regulan los aspectos hormonal y metabólico de la espermatogenia. Los mejores ejemplos son las lesiones del área hipotalámica-hipofisaria. La esterilidad puede deberse a la



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 979 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



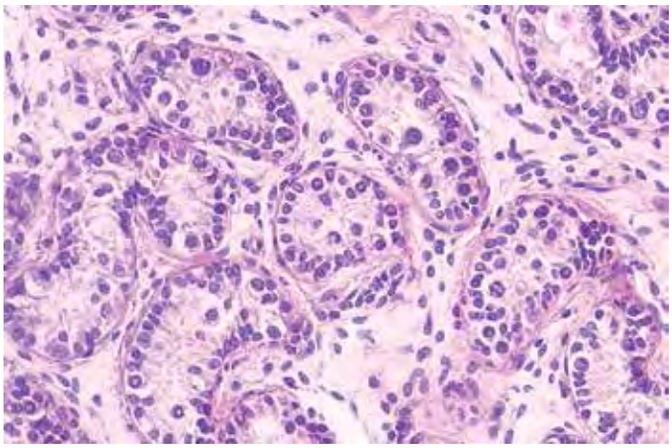


**FIGURA 23-25. Hipogonadismo hipogonadotrópico.** El testículo de este hombre de 25 años está formado por túbulos seminíferos inmaduros similares a los que se ven en jóvenes prepuberales.

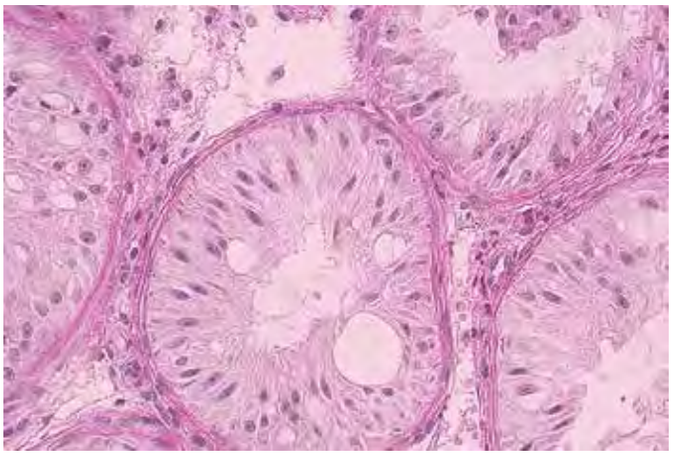


**FIGURA 23-26. Aplasia de células germinales (síndrome de células de Sertoli únicamente).** Los túbulos seminíferos están recubiertos de células de Sertoli y no contienen células germinales.

transección del tallo hipofisario, la destrucción del hipotálamo por un tumor cerebral o a la presión sobre la hipófisis debido a un craneofaringioma. Un tumor hipofisario que secreta prolactina (prolactinoma) también puede actuar como una lesión masiva que destruye las células hipofisarias que secretan gonadotropinas o comprimir el tallo hipofisario. También secreta prolactina, la cual suprime la espermatogenia.

La **esterilidad testicular,** la variedad más común de esterilidad masculina, se relaciona con cambios patológicos en los testículos. Una investigación de esterilidad masculina (andrológica) incluye examen urológico, ecografía, análisis de semen, estudios hormonales y, en algunos casos, biopsia testicular.

La **esterilidad postesticular** se refiere al bloqueo de los conductos excretores a través de los cuales los espermatozoides llegan a la uretra. Las infecciones crónicas del epidídimo o el conducto deferente a menudo son las responsables. Un traumatismo previo o la atresia congénita pueden ser la causa.

**PATOLOGÍA:** las alteraciones morfológicas detectables en un muestra de biopsia testicular que permiten identificar la causa de la esterilidad incluyen:

- **Inmadurez de los túbulos seminíferos,** se observa de manera típica en el hipogonadismo hipogonadotrópico provocado por enfermedades de la hipófisis o el hipotálamo (fig. 23-25). Los túbulos seminíferos no muestran signos de diferenciación espermatógena y se parecen a los de los testículos prepuberales.
- **Reducción de espermatogenia (hipoespermatogenia),** se produce en diversas enfermedades sistémicas y endocrinas, como la desnutrición y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La hipoespermatogenia también se observa en testículos criptorquídicos y tras una vasectomía.
- La **detención de la maduración de las células germinales** suele ser idiopática. Puede producirse a nivel de espermatogonia, espermatocitos o espermátidas.
- La **aplasia de células germinales** (síndrome de «células de Sertoli exclusivas») es sobre todo idiopática (fig. 23-26). Se ha identificado una mutación genética subyacente en algunos pacientes. Puede verse en lesiones inducidas por fármacos y lesiones tóxicas del epitelio seminífero.
- La **orquitis** es provocada por virus (p. ej., paperas) o enfermedades autoinmunes.
- La **fibrosis peritubular** y **tubular** puede relacionarse con afecciones congénitas como la criptorquidia o con infecciones, con isquemia o radiación previas (fig. 23-27).

## EPIDIDIMITIS

***La epididimitis es la inflamación aguda o crónica del epidídimo, en general provocada por bacterias.***

La **epididimitis bacteriana** en hombres jóvenes se produce con mayor frecuencia de forma aguda como complicación de una gonorrea o como una infección por *Chlamydia* adquirida por vía sexual. Se caracteriza por una inflamación supurativa (fig. 23-28). En hombres mayores, el agente causal más común es *E. coli,* que se adquiere a través de infecciones asociadas de las vías urinarias. El paciente presenta dolor y sensibilidad intraescrotales, con o sin fiebre recurrente. La epididimitis de origen reciente muestra los datos característicos usuales de la inflamación aguda. La epididimitis crónica persistente evoluciona con acumulación de células plasmáticas, macrófagos y linfocitos y, en último término, obstrucción fibrótica de los conductos infectados. La epididimitis gonorreica es causa común de esterilidad masculina.

La **epididimitis tuberculosa** es infrecuente en la actualidad y suele vincularse con la tuberculosis pulmonar y renal previamente establecidas. En el terreno clínico, la infección se manifiesta por un aumento de tamaño palpable del epidídimo y la formación de perlas en el conducto deferente. En el examen microscópico, los nódulos consisten en granulomas caseosos confluyentes.

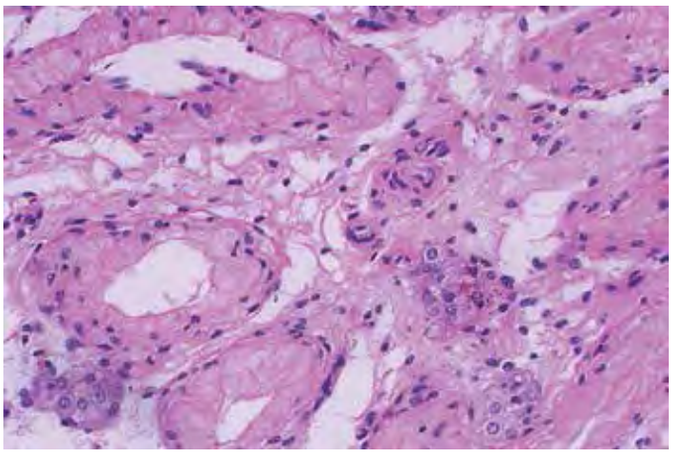


**FIGURA 23-27. Atrofia tubular posradiación testicular.** Los túbulos seminíferos están hialinizados y no hay pruebas de espermatogenia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 980 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



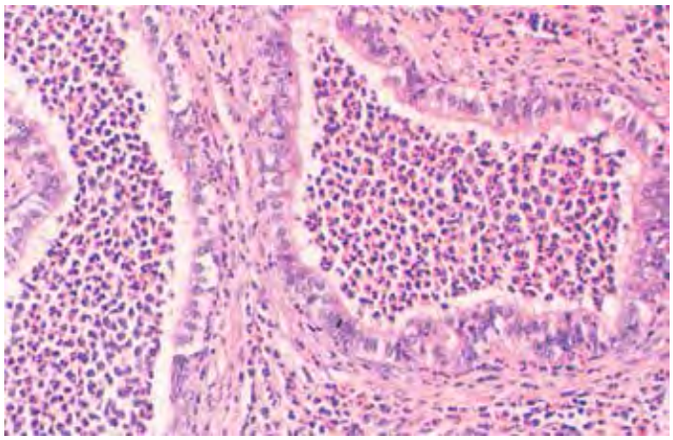


**FIGURA 23-28. Epididimitis bacteriana.** Los conductos epididimarios contienen numerosos leucocitos polimorfonucleares.

Los **granulomas espermáticos** se deben a una respuesta inflamatoria intensa ante los espermatozoides que buscan el camino hacia el intersticio del epidídimo. La rotura traumática de los conductos epididimarios puede desempeñar cierto papel. Los pacientes presentan dolor e inflamación del escroto que con frecuencia dura semanas o meses. El epidídimo presenta un infiltrado mixto de células inflamatorias con numerosos fragmentos de espermatozoides extravasados y fagocitosis de espermatozoides por macrófagos. Finalmente, la inflamación da lugar a una fibrosis intersticial, a la obstrucción de los conductos y a esterilidad.

## ORQUITIS

***La orquitis es una inflamación aguda o crónica de los testículos.*** Puede formar parte de una epididimoorquitis, en general por una infección ascendente o bien puede producirse como una inflamación testicular aislada. La orquitis suele ser provocada por la diseminación hematógena de agentes patógenos, pero en algunos casos puede ser de origen autoinmune.

- La **orquitis por bacterias gramnegativas** es la forma más común de la enfermedad. Suele ser secundaria a una infección de las vías urinarias y se relaciona de manera típica con una epididimitis. La infección también puede manifestarse como un absceso intratesticular o como supuración peritesticular y fibrosis.
- La **orquitis sifilítica** tiene dos formas: *1)* inflamación intersticial perivascular caracterizada por infiltrados de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, o *2)* inflamación granulomatosa de los testículos en forma de gomas.
- La **orquitis por paperas** se produce en el 20% de los hombres adultos que desarrollan paperas, pero la vacunación generalizada contra la enfermedad redujo la incidencia de esta afección. La infección viral se caracteriza por dolor testicular e inflamación gonadal, en general unilateral. Tiene apariencia de inflamación intersticial, que también conduce a la destrucción y la pérdida del epitelio seminífero (fig. 23-29).
- La **orquitis granulomatosa** de causa desconocida es una afección poco frecuente en hombres de edad intermedia, y se presenta de forma aguda con aumento de tamaño doloroso de los testículos o de una forma gradual como una induración testicular. Se caracteriza por granulomas no caseosos que no revelan microorganismos ni residuos de espermatozoides que pudieran actuar como agentes provocadores. Se destruye una cantidad variable de túbulos seminíferos a causa del proceso inflamatorio, que se considera como una reacción de hipersensibilidad de tipo IV (mediada por células).
- La **malacoplaquia** de los testículos tiene las mismas características microscópicas y quizá la misma histogenia que la malacoplaquia de otros sitios. Generalmente se relaciona con la infección por *E. coli*.

## TUMORES DEL TESTÍCULO

Los tumores de los testículos constituyen menos del 1% de todas las afecciones malignas en hombres adultos. Más del 90% de estos tumores se caracteriza por:

- Diagnóstico entre 25 y 45 años de edad.
- Origen en células germinales.
- Afección maligna.
- Curable por combinación de cirugía y quimioterapia.
- Marcador citogenético, es decir, isocromosoma p12.
- En primer lugar, metástasis a nódulos linfáticos abdominales periaórticos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la etiología de los tumores testiculares se desconoce. Hay una variación geográfica en la incidencia de cáncer testicular, que es más alta en Dinamarca, Suecia y Noruega, pero es baja en Finlandia y países de Europa del sur. Los tumores son cinco veces más comunes entre estadounidenses de ascendencia europea que entre los de herencia africana. La incidencia de cáncer testicular en familias, entre hermanos o hijos y padres, ha sido registrada, pero es rara y no brinda apoyo a la teoría genética de la oncogenia. La única anomalía citogenética constante es un fragmento adicional del cromosoma 12 (isocromosoma p12). Como se comentó antes, los únicos factores de riesgo documentados de tumores testiculares son la **criptorquidia** y la **disgenesia gonadal.**

La transformación maligna de las células germinales puede verificarse durante el desarrollo fetal e incluye: *1)* células germinales primordiales migratorias; *2)* células germinales fetales que interactúan con células del estroma en el reborde genital, o *3)* una espermatogonia fetal temprana. Como los tumores de células germinales rara vez se suscitan antes de la pubertad, algunos investigadores creen que la transformación maligna

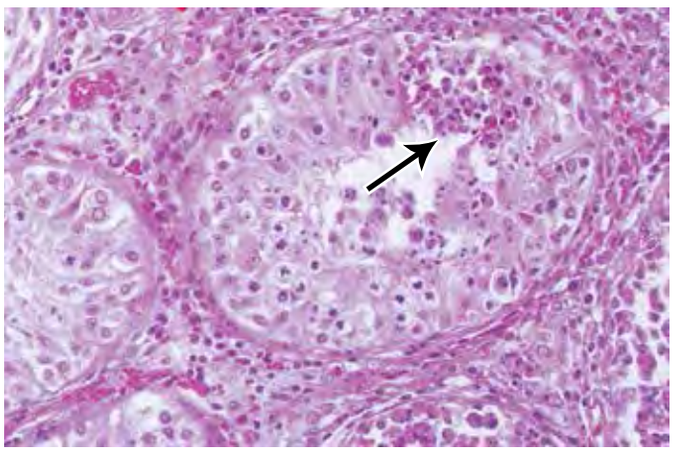


**FIGURA 23-29. Orquitis viral.** Los espacios intersticiales están infiltrados por células mononucleares que se derraman en focos hacia la luz de los túbulos seminíferos *(flecha).* Obsérvese que la inflamación tiene una espermatogenia normal interrumpida y que los túbulos seminíferos no contienen espermatozoides.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 981 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



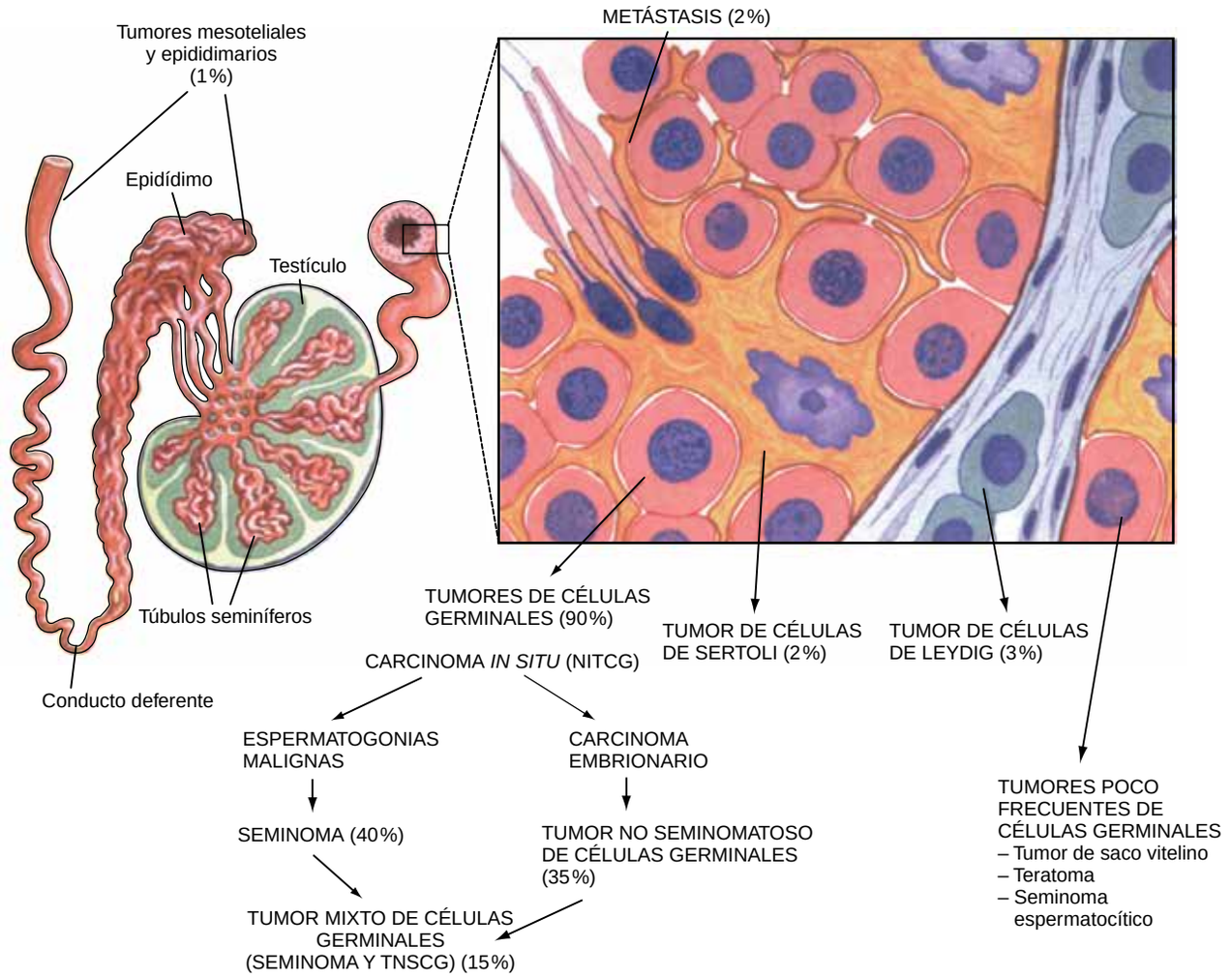



**FIGURA 23-30. Tumores de testículos, epidídimo y estructuras relacionadas.** La mayoría de los tumores testiculares se origina en células germinales y es precedida por una etapa de carcinoma in situ conocida como neoplasia intratubular de células germinales (NITCG). Los tumores de células germinales de testículos adultos pueden clasificarse como seminomas (40 %) o tumores no seminomatosos de células germinales (TNSCG) (35 %). En el 15 % de los casos, los elementos seminomatosos están entremezclados con TNSCG formando tumores mixtos de células germinales. Algunos tumores de células germinales (tumor de saco vitelino en la niñez, teratomas infantiles y seminomas espermatocíticos) se desarrollan sin pasar por una etapa invasiva de NITCG. Los tumores que se originan en células del estroma del cordón sexual (tumores de células de Leydig y Sertoli) constituyen el 5 % de los tumores testiculares. Los tumores del epidídimo, tumores del revestimiento mesotelial de la túnica vaginal (tumores adenomatoides) y las metástasis son poco frecuentes.

tiene lugar en el período prepuberal e incluye espermatogonias que reciben estimulación hormonal para proliferar y diferenciarse en espermatocitos. Aunque hay desacuerdo respecto a los acontecimientos iniciales en la neoplasia testicular, el consenso indica que los tumores de células germinales progresan a través de dos vías (fig. 23-30). De manera común, la etapa de carcinoma *in situ*, también conocida como **neoplasia intratubular de células germinales testiculares** (NITCG), precede y progresa hasta carcinoma invasivo (v. a continuación). Esta vía explica la mayor parte de los tumores de células germinales en adultos, aunque la NITCG no se encuentra en los seminomas espermatocíticos, teratomas de testículos prepuberales o tumores de saco vitelino durante la lactancia, que se desarrollan de forma directa a partir de células germinales sin ninguna fase *in situ*. Es posible que algunas células germinales primordiales migratorias no encuentren el camino hacia los túbulos seminíferos durante la organogenia testicular fetal y que estas células «mal colocadas» sean progenitoras de tumores de saco vitelino y teratomas. Este tipo de células germinales también pueden dar lugar a tumores extragonadales de células germinales en el retroperitoneo, la región sacra, el mediastino anterior y el área epifisaria.

**PATOLOGÍA:** en el terreno histogenético, los tumores testiculares se clasifican de acuerdo con sus células de origen en varios grupos (tabla 23-7).

Las células tumorales de la NITCG se parecen a espermatogonias o células germinales fetales, pero presentan núcleos poliploides de tamaño mucho mayor (fig. 23-30). Igual que las células germinales fetales, estas células expresan una fosfatasa alcalina similar a la placentaria sobre su superficie. En hombres estériles con antecedentes de testículos criptorquídicos, la NITCG puede persistir sin cambio hasta 5-10 años, después de lo cual las células neoplásicas adquieren propiedades invasivas, penetran la membrana basal tubular y dan lugar a tumores malignos infiltrantes.

Las células malignas que retienen las características fenotípicas de las espermatogonias dan lugar a **seminomas.** De manera alterna, las células germinales neoplásicas pueden diferenciarse hasta células embrionarias malignas **(carcinoma embrionario)** por un proceso que se asemeja a la **activación partenogenética** de los ovocitos en las gónadas femeninas de anfibios y reptiles.

En algunos casos, las células de un carcinoma embrionario proliferan de manera indiferenciada. En otros, se diferencian en

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 982 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



**TABLA 23-7**
**TUMORES TESTICULARES**

| |
|---|
| **Tumores de células germinales (90 %)** |
| Seminoma (40 %) |
| Tumores no seminomatosos de células germinales<br>Carcinoma embrionario (5 %)<br>Teratocarcinoma (35 %)<br>Coriocarcinoma (< 1 %) |
| Tumores mixtos de células germinales (15 %) |
| Teratoma (1 %) |
| Seminoma espermatocítico (1 %) |
| Tumor de saco vitelino en la lactancia (2 %) |
| **Tumores de células del cordón sexual (5 %)** |
| Tumores de células de Leydig (60 %) |
| Tumores de células de Sertoli (40 %) |
| **Metástasis (2 %)** |
| **Otros tumores poco frecuentes (3 %)** |

las tres capas germinales embrionarias (ectodermo, mesodermo, endodermo) o tejidos extraembrionarios que forman las membranas fetales y la placenta. La diferenciación posterior de la capa de células germinales conduce a la formación de varios tejidos somáticos. El ectodermo se diferencia en piel, sistema nervioso central, pigmento retiniano y otros tejidos relacionados. El mesodermo da lugar a músculo liso y estriado, cartílago y hueso. El endodermo forma tejido intestinal, epitelio bronquial, glándulas salivales y, así sucesivamente. Los derivados extraembrionarios de las células del carcinoma embrionario dan lugar a epitelio coriónico (citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto) y epitelio similar al saco vitelino. Estos tumores complejos formados por células malignas indiferenciadas de carcinoma embrionario y sus derivados somáticos y extraembrionarios se llaman **teratocarcinomas** o **teratomas malignos.** Cuando las células del carcinoma embrionario proliferan sin diferenciarse más y presentan un patrón histológico único, el tumor recibe el nombre de **carcinoma embrionario.** En casos poco frecuentes, los componentes extraembrionarios de los teratocarcinomas crecen en exceso y destruyen a todos los demás componentes. Este tipo de tumores está compuesto por un solo tipo tumoral y se clasifica como **carcinoma de saco vitelino** o **coriocarcinoma.**

Para fines clínicos, todos los tumores de células germinales con carcinoma embrionario como sus blastocitos malignos reciben el nombre de **tumores no seminomatosos de células germinales** (TNSCG) para diferenciarlos de los seminomas. Los carcinomas puros de saco vitelino en testículos adultos y los coriocarcinomas también se incluyen dentro de este grupo porque se asume que estos tumores deben contener algunas células de carcinoma embrionario que no se reconocen con facilidad.

En el 15 % de los casos, los tumores de células germinales contienen elementos tanto de seminoma como no seminomatosos. Este tipo de **tumores mixtos de células germinales** se trata clínicamente como neoplasia no seminomatosa.

### La neoplasia de células germinales intratubulares es el carcinoma testicular *in situ*

***La NITCG representa una forma preinvasiva de tumores de células germinales.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** la NITCG puede observarse como *1)* un cambio histológico focal aislado en el 2 % de los testículos criptorquídicos o en biopsias testiculares realizadas por esterilidad; *2)* un carcinoma *in situ* diseminado adyacente a casi todos los tumores invasivos de células germinales, y *3)* lesiones en el 5 % de los testículos contralaterales en pacientes que se sometieron a una orquiectomía por un tumor testicular de células germinales.

**PATOLOGÍA:** la NITCG afecta a los testículos como parches, y en general afecta a menos del 10-30 % de los túbulos. Los túbulos seminíferos que albergan una NITCG tienen una membrana basal gruesa y carecen de espermatozoides. Células germinales neoplásicas que se anexan de manera amplia a la lámina basal reemplazan a las células germinales normales (fig. 23-31). Las células neoplásicas tienen un aspecto más grande que las espermatogonias normales. Sus núcleos son grandes, presentan una cromatina dispersa fina y muestran nucléolos prominentes. Los nucléolos son centrales y están rodeados de abundante citoplasma transparente que contiene grandes cantidades de glucógeno. El contenido de ADN nuclear es mayor, lo que sugiere que las células son triploides. Las membranas plasmáticas están bien diferenciadas y se tiñen con anticuerpos contra la fosfatasa alcalina placentaria. El factor de transcripción OCT3/4 es un marcador fiable para los núcleos de las células de la NITCG.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la NITCG es precursora de un carcinoma invasivo que se desarrolla con velocidad impredecible. La mitad de los hombres con NITCG desarrolla un cáncer invasivo en un lapso de 5 años y el 70 % en un lapso de 7 años. El diagnóstico microscópico de NITCG en la biopsia testicular es indicación para una orquiectomía profiláctica.

### Los seminomas contienen células monomorfas que recuerdan a las espermatogonias

**EPIDEMIOLOGÍA:** los seminomas son el cáncer testicular más habitual y representan el 40 % de todos los tumores de células germinales. Su incidencia

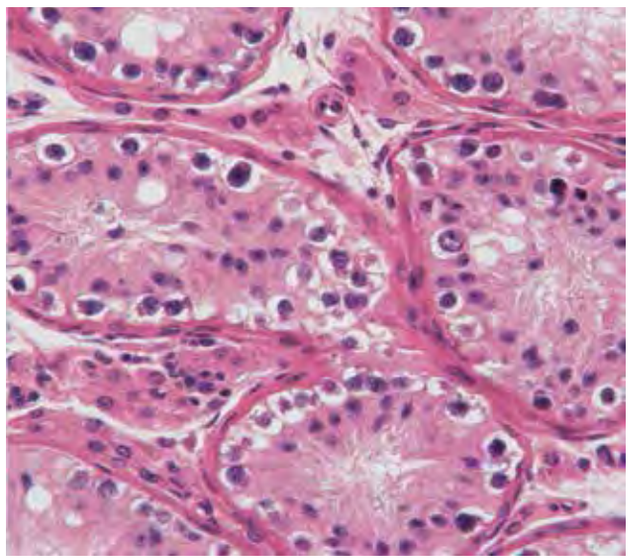


**FIGURA 23-31. Neoplasia intratubular de células germinales.** Los túbulos seminíferos no demuestran signos de espermatogenia y en vez de ello contienen células atípicas de gran tamaño que corresponden a un carcinoma intratubular *in situ.*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 983 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



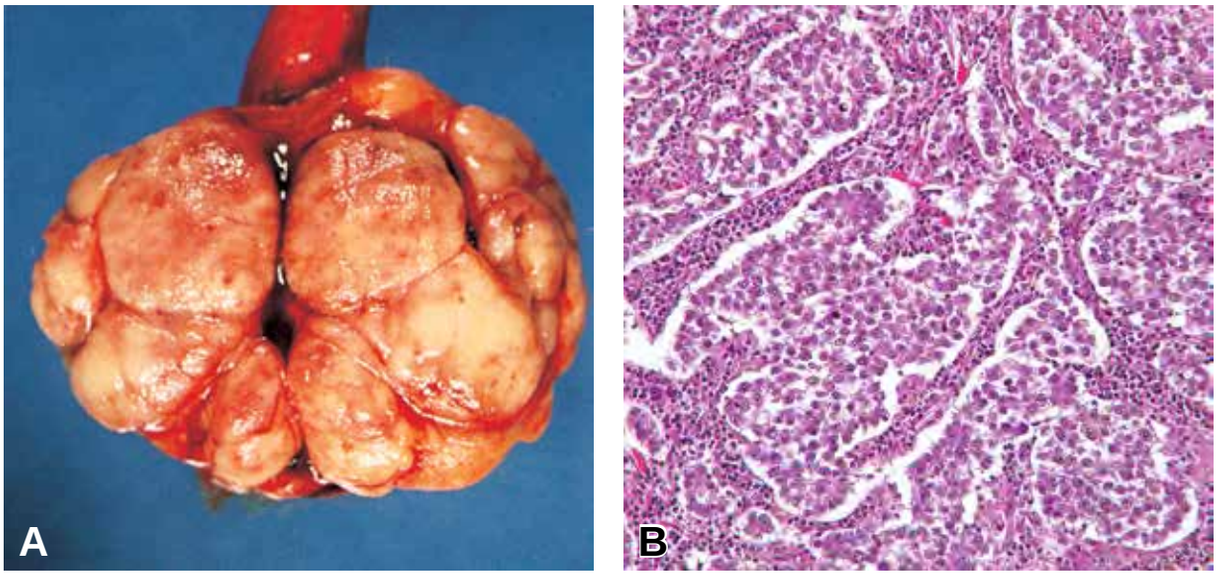



**FIGURA 23-32. Seminoma. A.** La superficie de corte de este tumor nodular es bronceada y abultada, lo cual sugiere que el tumor es firme e impermeable. **B.** Grupos de células tumorales rodeados por tabiques fibrosos infiltrados por linfocitos. Las células tumorales tienen núcleos vesiculares, que son de tamaño mucho mayor que los pequeños núcleos redondos de los linfocitos.

máxima se produce a los 30-40 años de edad. Los seminomas nunca se han encontrado en niños prepuberales, excepto en aquellos con gónadas disgenéticas.

**PATOLOGÍA:** los seminomas son masas sólidas, turgentes y firmes como el caucho que habitualmente están bien delimitadas del tejido normal, que puede estar comprimido, atrófico o fibrótico. Al corte transversal, los tumores son lobulados y tienen un color amarillento bronceado o grisáceo (fig. 23-32). Las áreas de necrosis o hemorragias son infrecuentes, pero pueden presentarse en los tumores grandes.

Al microscopio, un seminoma equivale a un **disgerminoma ovárico** (v. cap. 24). El tumor presenta una sola población de células poligonales uniformes con núcleos vesiculares de ubicación central. El amplio citoplasma puede tener aspecto pálido y eosinófilo o ser transparente en cortes histológicos estándar porque contiene grandes cantidades de glucógeno y algo de lípidos. Las células tumorales están ordenadas como nidos o capas separadas por tabiques fibrosos infiltrados con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En ocasiones, los tabiques contienen granulomas con células gigantes. Las células tumorales invaden el parénquima testicular, pero también se diseminan a través de los túbulos seminíferos hacia el área testicular. En general, la invasión del epidídimo se presenta en etapas posteriores de la enfermedad, a menudo antes de la diseminación a los nódulos linfáticos abdominales.

Las células del seminoma se parecen a espermatogonias inmaduras. Al igual que las espermatogonias fetales y las células germinales primordiales del feto, expresan fosfatasa alcalina placentaria en la membrana plasmática. Inmunohistoquímicamente, las células del seminoma también reaccionan con anticuerpos a c-*KIT* (CD117) y a los factores de transcripción OCT3/4, los cuales son marcadores fiables de este tumor.

Los patólogos reconocen dos subtipos de seminomas: *1)* **seminoma con células sincitiotrofoblásticas gigantes,** y *2)* **seminoma anaplásico.** El primer subgrupo incluye el 20% de los tumores que contienen células sincitiotrofoblásticas. Estas células gigantes multinucleadas se demuestran mejor con anticuerpos a gonadotropina coriónica humana (hCG). Aunque secretan hCG, los niveles sanguíneos de hCG suelen encontrarse por debajo de los límites de detección. Cerca del 5% de los seminomas presenta actividad mitótica rápida y polimorfismo nuclear y se clasifica como seminoma anaplásico. No hay diferencias clínicas entre seminomas clásicos y estas dos variantes microscópicas del tumor.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los seminomas se manifiestan como una masa escrotal que crece de manera progresiva y suelen diagnosticarse cuando aún pueden curarse por orquiectomía, con o sin disección de nódulos linfáticos abdominales. Son muy radiosensibles, y la radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento de tumores que no pueden curarse sólo mediante una intervención quirúrgica. Los que se hallan en un estadio avanzado de diseminación se tratan con quimioterapia adicional. ***La tasa de curación de todos los subtipos histológicos de seminoma es superior al 90%.***

El **seminoma espermatocítico** es un tumor poco frecuente, el cual, a pesar de su nombre, no se relaciona con el seminoma clásico. Se trata de un tumor benigno en hombres de más de 40 años de edad. No guarda relación con la NITCG y no produce una reacción linfocitaria. Los seminomas espermatocíticos contienen tres tipos de células: células de tamaño grande, pequeño e intermedio. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las células de estos tumores no expresan marcadores típicos de seminoma. La orquiectomía es curativa.

### Los tumores no seminomatosos de células germinales derivan de células embrionarias

Los TNSCG del testículo incluyen varias entidades patológicas, dos de las cuales constituyen la mayoría de los casos: *1)* carcinomas embrionarios puros, y *2)* teratocarcinomas, conocidos también como **teratomas malignos** o **tumores mixtos de células germinales.** El **carcinoma coriónico puro, el carcinoma puro de saco vitelino de testículos adultos** y el **teratoma llamado de crecimiento benigno** son TNSCG raros. Los tumores mixtos de células germinales son TNSCG combinados con seminomas.

**EPIDEMIOLOGÍA:** los TNSCG constituyen el 55% de todos los tumores testiculares de células germinales. Los teratocarcinomas representan dos tercios de todos los TNSCG, seguidos por los tumores mixtos de células

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 984 11/10/16 14:47

booksmedicos.org

**FIGURA 23-33. Tumor testicular de células germinales no seminomatoso.** La superficie de corte de este pequeño tumor testicular muestra una considerable heterogeneidad, y varía de blanco a rojo oscuro.

germinales y carcinomas embrionarios puros. Todos los demás tumores de este grupo son de suma rareza. Igual que los seminomas, los TNSCG tienen una incidencia máxima en el grupo de 30-40 años de edad. En el diagnóstico, estos pacientes suelen ser algo más jóvenes que los que presentan seminomas.

**PATOLOGÍA:** los tumores no seminomatosos varían de tamaño y forma y pueden ser sólidos o parcialmente quísticos. Las áreas sólidas varían de blanco a amarillo con rojo, lo cual indica que están compuestos de células tumorales viables, focos de necrosis y hemorragia, respectivamente (fig. 23-33).

La histología de los TNSCG es de gran variabilidad. Los carcinomas embrionarios puros están compuestos de manera exclusiva de células de carcinoma embrionario indiferenciadas similares a células de embriones en el estadio previo al implante (fig. 23-34). Como estas células tumorales tienen poco citoplasma, sus núcleos desproporcionadamente grandes e hipercromáticos

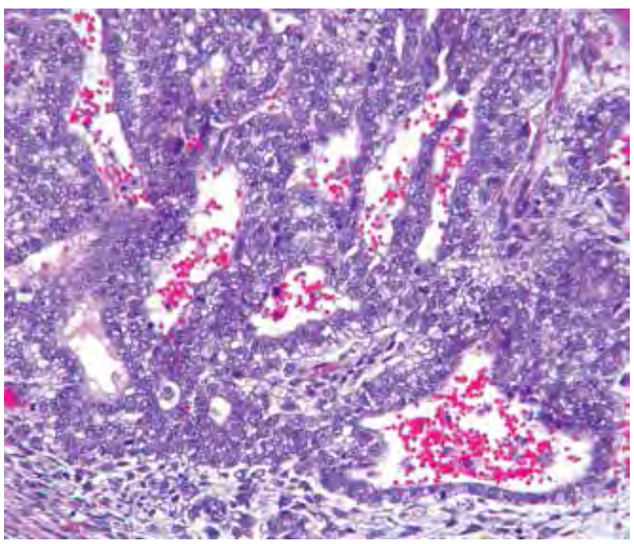


**FIGURA 23-34. Componente de carcinoma embrionario de un tumor no seminomatoso de células germinales.** Como estas células indiferenciadas tienen citoplasma escaso, sus núcleos hipercromáticos proporcionan un color azulado al tumor. Los núcleos aparecen agrupados y muestran apariencia de estar superpuestos. Las células forman cordones y láminas que rodean canales vasculares dilatados rellenos de eritrocitos.

parecen superponerse. Las células del carcinoma embrionario pueden estar ordenadas como capas sólidas amplias, cordones, túbulos similares a glándulas y ácinos, y en ocasiones llegan a recubrir estructuras capilares. Numerosas células en mitosis y apoptóticas son características. El carcinoma embrionario invade testículos, epidídimo y vasos sanguíneos, y experimenta metástasis a nódulos linfáticos abdominales, pulmones y otros órganos.

Las células del carcinoma embrionario se parecen a las células del seminoma porque reaccionan con los anticuerpos a la fosfatasa alcalina placentaria y OCT3/4. Sin embargo, las células del carcinoma embrionario pueden diferenciarse del seminoma y de muchos otros tumores por su expresión de citoqueratinas y de CD30, pero no de c-KIT (CD117).

Las células del carcinoma embrionario son blastocitos de **teratocarcinomas (teratomas malignos),** ya que presentan elementos somáticos diferenciados (es decir, tejidos que de manera usual se encuentran en diversos órganos y elementos extraembrionarios, como células de saco vitelino y células trofoblásticas). Este tipo de tumores no seminomatosos revela focos de carcinoma embrionario y otros tejidos diversos (fig. 23-35). Por ejemplo, un tumor puede estar compuesto de componentes de carcinoma embrionario, saco vitelino y componentes trofoblásticos. Un tumor similar que también contenga células de seminoma se llamaría, sin embargo, **tumor mixto de células germinales.** En la mayoría de los tumores, la enfermedad maligna reside en las células del carcinoma embrionario. Como hecho de interés, cuando estas células producen metástasis, pueden diferenciarse en tejidos somáticos o extraembrionarios, en cuyo caso el tumor metastásico se parecerá al del tipo original.

Los TNSCG también dan lugar a clonas de células citotrofoblásticas y sincitiotrofoblásticas de alta malignidad que crecen más que otros elementos. Los tumores compuestos exclusivamente de epitelio coriónico maligno reciben el nombre de **coriocarcinomas.** Del mismo modo, las clonas de epitelio maligno de saco vitelino producen **carcinoma de saco vitelino.**

En hombres pospuberales, algunos teratomas que por su aspecto histológico son benignos pueden tener un curso clínico maligno, aunque sólo parezcan ser tejido somático no proliferante maduro sin elementos embrionarios (fig. 23-36). En algunos casos, se asume que el tumor en realidad era un teratocarcinoma en el que casi todas las células embrionarias se habían diferenciado en tejidos somáticos maduros, pero en el que existían algunas células malignas que el patólogo no detectó o que experimentaron metástasis antes de la resección. En el terreno clínico, estos tumores se conocen como **síndrome de teratoma en crecimiento.** En otros casos, los tejidos del teratoma permanecen indiferenciados y se asemejan a órganos embrionarios o tumores embrionarios como el neuroblastoma. Estos **teratomas inmaduros** también son tumores malignos en potencia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los TNSCG se manifiesta como masas testiculares. Tienden a crecer más rápido que los seminomas y experimentan metástasis con mayor facilidad y amplitud. Por lo tanto, en algunos TNSCG, la metástasis puede constituir el primer signo de la neoplasia.

En contraste con los seminomas, a menudo los TNSCG contienen componentes de saco vitelino y células sincitiotrofoblásticas. Las células de saco vitelino secretan α-fetoproteína (AFP), una proteína plasmática fetal que de manera habitual no está en la sangre. Las células sincitiotrofoblásticas liberan hCG, una hormona del embarazo que tampoco está en los hombres. ***Hay aumento de AFP o hCG en el suero del 70% de los pacientes que presentan TNSCG y, por lo tanto, constituye un marcador tumoral fiable.*** En todos los pacientes se deben medir AFP sérica, hGC y lactato deshidrogenasa (un marcador tumoral inespecífico que refleja el grado de la masa tumoral total) antes de la orquiectomía y se incluyen en la estadificación clínica del tumor. Estos antígenos son más útiles en el seguimiento



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 985 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



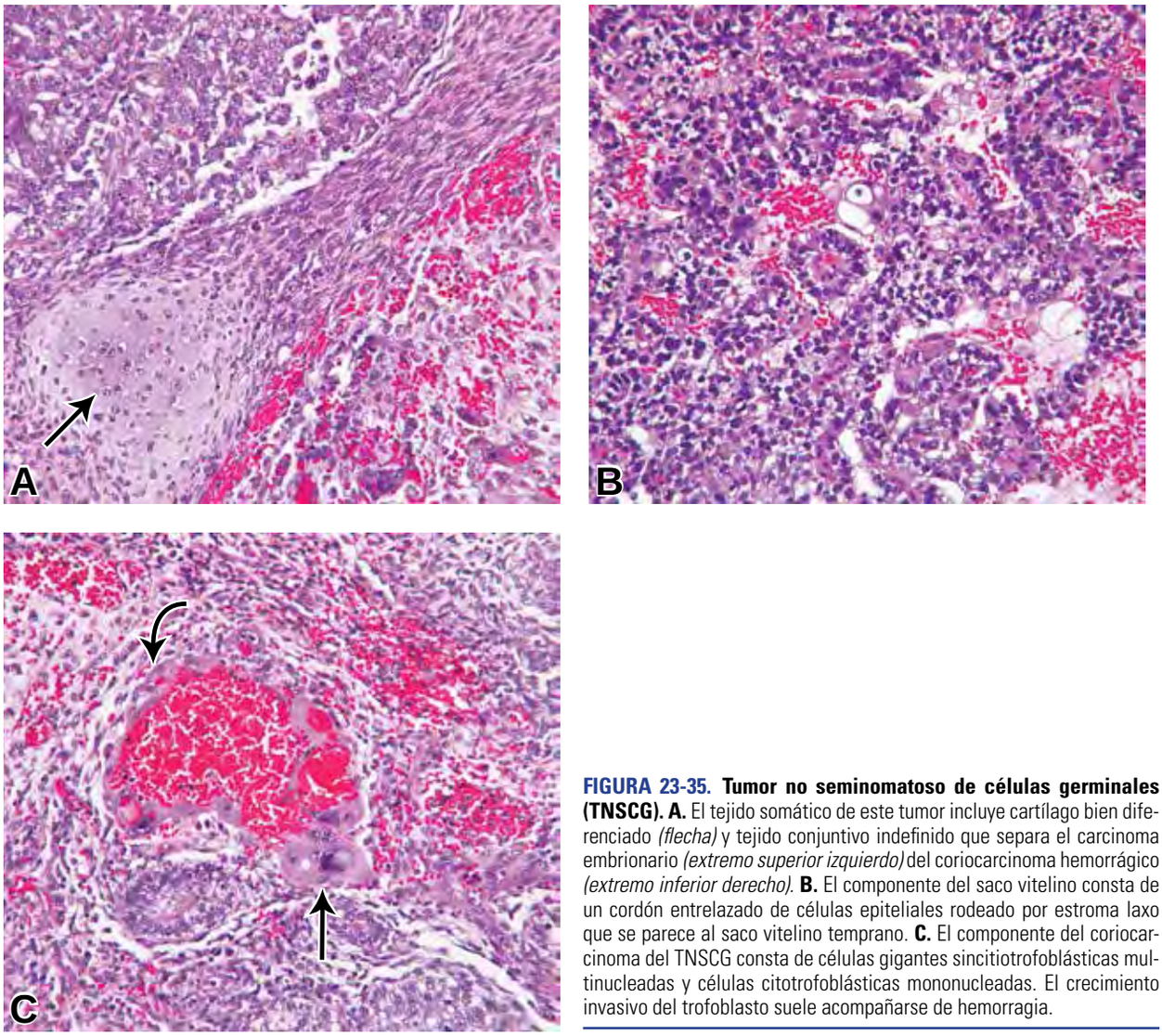



**FIGURA 23-35. Tumor no seminomatoso de células germinales (TNSCG). A.** El tejido somático de este tumor incluye cartílago bien diferenciado *(flecha)* y tejido conjuntivo indefinido que separa el carcinoma embrionario *(extremo superior izquierdo)* del coriocarcinoma hemorrágico *(extremo inferior derecho).* **B.** El componente del saco vitelino consta de un cordón entrelazado de células epiteliales rodeado por estroma laxo que se parece al saco vitelino temprano. **C.** El componente del coriocarcinoma del TNSCG consta de células gigantes sincitiotrofoblásticas multinucleadas y células citotrofoblásticas mononucleadas. El crecimiento invasivo del trofoblasto suele acompañarse de hemorragia.

postoperatorio de pacientes que han recibido tratamiento para TNSCG. Los niveles de AFP, hCG, o ambos, que persisten altos indican que el paciente no está libre de tumor. Si los niveles iniciales altos de AFP y hCG se normalizan tras el tratamiento pero aumentan después, la diseminación metastásica es probable. El AFP es un marcador de recurrencia relativamente insensible, pues el aumento de la AFP en el suero está sólo en el 70% de los pacientes con cáncer recurrente.

El tratamiento del TNSCG incluye la orquiectomía para retirar el tumor primario, después quimioterapia a base de platino y, en caso de que esté indicado, disección quirúrgica de los nódulos linfáticos abdominales. En general, la quimioterapia elimina las células metastásicas del carcinoma embrionario, pero los tejidos diferenciados que se originan de ellas son resistentes. Este tipo de tejidos no crece y tal vez no constituyen un riesgo para el paciente. Sin embargo, es mejor extirpar cualquier tumor residual que correr el riesgo de que haya algunas células tumorales malignas ocultas en los tumores residuales y no hacer nada por no existir la certeza. ***En contraste, en la actualidad se registra la curación completa en más del 90% de los casos.***

## Los tumores testiculares son poco frecuentes en niños prepuberales

Durante los primeros 4 años de vida casi todas las neoplasias testiculares son tumores del saco vitelino. Los teratomas benignos son el tumor del saco vitelino más común en el grupo de edad de 4-12 años.

***TUMORES DEL SACO VITELINO:*** estas neoplasias están compuestas de células dispuestas en estructuras que recuerdan partes del saco vitelino fetal. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de patrones tumorales microscópicos múltiples y de los **cuerpos de Schiller-Duval,** llamados glomeruloides (fig. 23-37). El aspecto de los tumores neonatales es parecido al de los elementos del saco vitelino en los TNSCG. Todos estos tumores secretan AFP en el suero. Los tumores del saco vitelino de la niñez y principios de la infancia se consideran malignos, pero la orquiectomía oportuna y la eliminación del tumor curan a más del 95% de los pacientes.

***TERATOMAS:*** en testículos prepuberales, estos tumores son benignos y están compuestos por tejido somático maduro. La orquiectomía e incluso la operación que preserva los testículos son curativas.

## Los tumores gonadales estrómicos y del cordón sexual están compuestos por células que se asemejan a las células de Sertoli o de Leydig

Los tumores del estroma gonadal y del cordón sexual constituyen el 5% de todos los tumores testiculares.

***TUMORES DE CÉLULAS DE LEYDIG: son neoplasias poco frecuentes que están formadas por células que se parecen a las***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 986 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



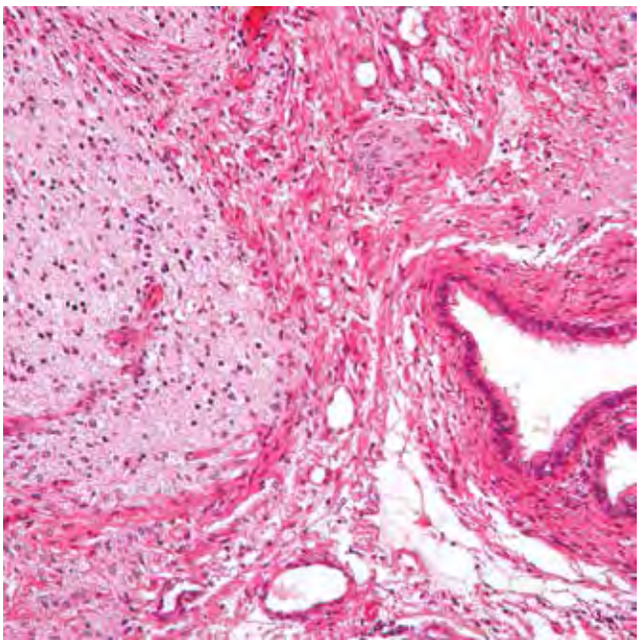


**FIGURA 23-36. Teratoma.** El tumor consta de tejido neural *(izquierda),* tejido conjuntivo y células de músculo liso *(porción media)* y glándulas recubiertas por epitelio columnar *(lado derecho).*

***células intersticiales (de Leydig) del testículo.*** Pueden ser tumores con actividad hormonal y secretar andrógenos, estrógenos o ambos. Los tumores de células de Leydig pueden presentarse a cualquier edad, con dos picos distintivos: uno durante la niñez y otro en la tercera a sexta décadas de la etapa adulta.

**PATOLOGÍA:** los tumores de células de Leydig están bien circunscritos y algunos hasta tienen apariencia encapsulada. Varían de 1-10 cm de diámetro. La superficie de corte es de color amarillento a marrón, y los tumores de mayor tamaño tienen trabéculas fibrosas que les proporcionan una apariencia lobulillar. Los tumores de células de Leydig están compuestos por células uniformes con núcleos redondos y citoplasma eosinófilo o vacuolado bien desarrollado (fig. 23-38). Los **cristales de Reinke,** inclusiones citoplasmáticas, eosinófilas, rectangulares, se observan de manera típica en las células de Leydig normales y están presentes en el 30% de los tumores. Aunque la mayoría (90%) de los tumores de células de Leydig es benigna, es difícil predecir el comportamiento biológico sobre bases histológicas.

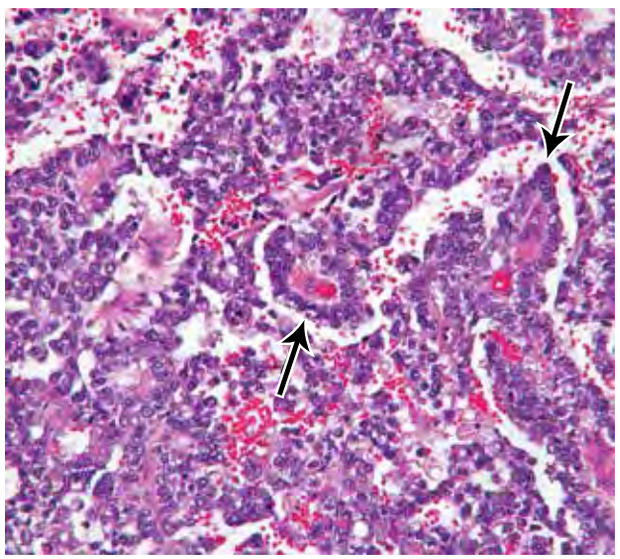


**FIGURA 23-37. Tumor de saco vitelino.** Este tumor infantil está compuesto de tiras entrelazadas de células epiteliales rodeadas por estroma conjuntivo laxo. Las estructuras glomeruloides (cuerpos de Schiller-Duval) están marcadas por *flechas.*

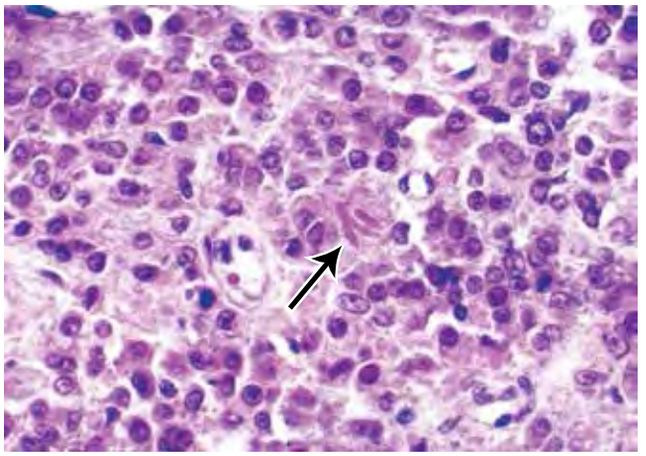


**FIGURA 23-38. Tumor de células de Leydig.** Las células tumorales tienen núcleos redondos uniformes y citoplasma eosinófilo bien desarrollado. Se observan tres cristales citoplasmáticos de Reinke en el centro del campo *(flecha).*

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los efectos androgénicos de los tumores testiculares de células de Leydig en niños prepuberales conducen al desarrollo físico y sexual precoz. En contraste, se observa feminización y ginecomastia en algunos adultos con este tumor. Los niveles de estrógeno o de testosterona pueden estar altos, pero no existe un patrón característico. Todos los tumores de células de Leydig en niños y casi todos los tumores en adultos se curan por orquiectomía.

***TUMORES DE CÉLULAS DE SERTOLI: algunos tumores testiculares del cordón sexual están compuestos por células neoplásicas de Sertoli.*** La mayoría (90%) de los tumores es benigna y produce pocos o ningún síntoma hormonal.

**PATOLOGÍA:** los tumores de células de Sertoli suelen ser nódulos de color amarillo grisáceo, bien circunscritos, sólidos y pequeños (1-3 cm). Al microscopio,

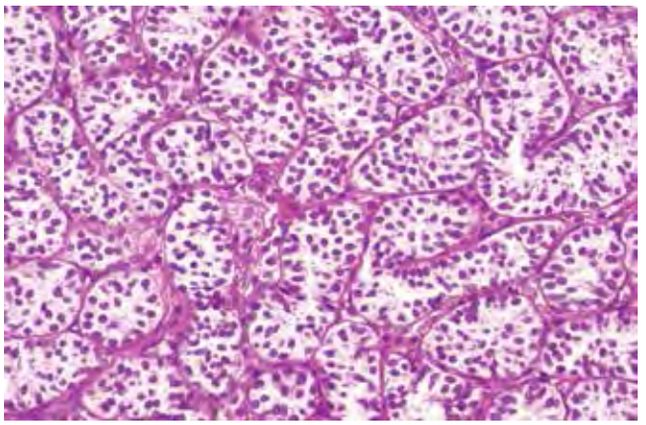


**FIGURA 23-39. Tumor de células de Sertoli.** Las células neoplásicas están ordenadas en túbulos rodeados por membrana basal. Estas estructuras recuerdan túbulos seminíferos que no contienen células germinales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 987 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



contienen células tumorales columnares ordenadas en túbulos o cordones que dan lugar a una red trabecular fibrosa (fig. 23-39). La poco frecuente variante maligna muestra mayor pleomorfismo celular, áreas de necrosis y poca tendencia a la formación de cordones. La mayoría de los pacientes con tumores de células de Sertoli tiene menos de 40 años de edad y solicita atención médica por una masa en el escroto. Los efectos endocrinos son poco comunes y si están presentes son ambiguos. La orquiectomía es curativa.

### Todos los demás tumores de células germinales son poco frecuentes

Los tumores pueden originarse del epitelio o el epidídimo, del estroma de tejido conjuntivo y del mesotelio y la túnica vaginal testicular, pero todos estos tumores son poco frecuentes. Del mismo modo, los tumores metastásicos, incluido el linfoma, son muy poco frecuentes. Todos estos tumores constituyen menos del 5% de las masas intraescrotales.

***TUMOR ADENOMATOIDE: el tumor adenomatoide (mesotelioma benigno) es un tumor benigno que se origina de la capa mesotelial de la túnica vaginal testicular.*** Estas neoplasias suelen observarse en el polo superior del epidídimo, con menos casos que afectan a la túnica vaginal o el cordón espermático. Son nódulos bien demarcados que se descubren durante la palpación testicular y del epidídimo. Al microscopio, están compuestos por células mesoteliales que forman cordones o pequeñas estructuras similares a conductos sumergidos en un estroma fibroso denso.

***METÁSTASIS:*** la mayor parte de los casos se debe a la diseminación de un cáncer primario de la próstata, del intestino grueso o de la vejiga (es decir, órganos ubicados en la pelvis y cercanos a los testículos).

***LINFOMA MALIGNO: este cáncer es la neoplasia más común en los testículos de los hombres mayores de 60 años.*** Puede localizarse en el testículo, pero con mayor frecuencia representa una colonización secundaria de un linfoma que está en otros sitios, o se ve en pacientes con leucemia. El linfoma difuso de células B grandes es el tipo más habitual de linfoma que afecta a los testículos. La mayoría de los pacientes con compromiso linfomatoso de los testículos tiene un mal pronóstico.

# Próstata

Los procesos patológicos que afectan a la próstata pueden simplificarse si sólo se consideran tres procesos: *1)* inflamación; *2)* hiperplasia, y *3)* neoplasia.

## PROSTATITIS

***La prostatitis es la inflamación de la próstata, que sucede de forma crónica y aguda.*** Suele estar provocada por uropatógenos coliformes, pero a menudo la causa es imposible de determinar.

***PROSTATITIS AGUDA: complicación típica de otras infecciones de las vías urinarias, la prostatitis aguda se debe al reflujo de orina infectada hacia la próstata.*** Se observa un infiltrado inflamatorio agudo en los ácinos prostáticos y el estroma. El trastorno provoca malestar intenso durante la micción y a menudo cursa con fiebre, escalofrío y dolor en el periné. La mayor parte de los pacientes responde bien al tratamiento estándar con antibióticos.

***PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA: esta infección es de duración más prolongada y puede ir o no precedida por un episodio de prostatitis aguda.*** La mayoría de los pacientes con prostatitis crónica se queja de disuria y sensación urente en el meato uretral. También puede estar presente un dolor suprapúbico, perineal y en la espalda baja o malestar y nocturia. La orina suele contener bacterias. Además del reflujo de orina, otros factores como cálculos de la próstata y obstrucción local del conducto prostático pueden contribuir al desarrollo de una prostatitis bacteriana crónica. Los infiltrados de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos constituyen la norma. La terapia prolongada con antibióticos es a menudo, pero no de manera forzosa, curativa.

***PROSTATITIS NO BACTERIANA: existe una forma de prostatitis crónica en la cual no se identifica el microorganismo causal.*** Constituye la forma más común de inflamación en especímenes de biopsia prostática o en muestras de prostatectomía o en la autopsia. De manera típica, la prostatitis no bacteriana afecta a hombres mayores de 50 años, pero puede observarse a cualquier edad. Se ha propuesto la hipótesis de que algunos casos pueden deberse a *C. trachomatis, Mycoplasma* o *U. urealyticum.* Sin embargo, en la práctica, es un diagnóstico por exclusión. El patrón histológico más común consta de glándulas dilatadas rellenas de neutrófilos y macrófagos espumosos y rodeados de células inflamatorias. La afección puede ser asintomática o provocar síntomas similares a los de la prostatitis bacteriana crónica. De manera usual, se carece de un tratamiento específico disponible.

***PROSTATITIS GRANULOMATOSA:*** en la mayoría de los casos, la causa de una prostatitis granulomatosa no puede establecerse. Rara vez, la prostatitis granulomatosa puede deberse a agentes causales específicos, como *M. tuberculosis* y bacilo de Calmette-Guérin, o a hongos patógenos, como *Histoplasma capsulatum.* Una lesión granulomatosa parecida a nódulos reumatoides ha sido reconocida y relacionada con la resección transuretral previa de una porción de la próstata. Los síntomas de prostatitis granulomatosa crónica son ambiguos, y el diagnóstico se realiza al examen microscópico. Los granulomas caseificantes o no caseificantes se relacionan con la destrucción localizada de conductos y ácinos prostáticos y, en etapas posteriores, con fibrosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** como se indicó con anterioridad, los síntomas de prostatitis crónica son demasiado variables y el tratamiento puede ser bastante frustrante. Lo más importante es que la prostatitis crónica puede provocar el aumento sérico del antígeno prostático específico (PSA), y así aumentar el espectro de una afección maligna prostática. Con frecuencia, el diagnóstico se realiza por biopsia para excluir un carcinoma.

## HIPERPLASIA NODULAR DE LA PRÓSTATA

***La hiperplasia nodular prostática, también llamada hiperplasia prostática benigna (HPB), es un trastorno común que se caracteriza clínicamente por un aumento de tamaño de la próstata y la obstrucción del flujo urinario de salida, y patológicamente por la proliferación de las glándulas y el estroma.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** la HPB es más frecuente en Europa occidental y en EE.UU. y menos común en Asia. La prevalencia de este trastorno en EE.UU. es mayor entre afroamericanos que entre caucásicos. El prostatismo clínico (es decir, una HPB de suficiente gravedad como para interferir con la micción) alcanza su pico en la séptima década. Sin embargo, la prevalencia de HPB es mucho mayor en la autopsia que lo que sugiere el prostatismo clínicamente aparente. De hecho, el 75% de los hombres de 80 años de edad o mayores tiene algún grado de hiperplasia prostática. El trastorno es poco frecuente en hombres menores de 40 años.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los episodios histogenéticos iniciales de la HPB no acaban por comprenderse. La testosterona es necesaria para el desa-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 988 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



rrollo prostático y para preservar la función secretora. La forma androgénica activa es la dihidrotestosterona (DHT), un producto de la enzima 5α-reductasa. La DHT se enlaza con receptores nucleares en células tanto glandulares como estrómicas. En hombres, la testosterona exógena no induce cambios hiperplásicos, e incluso no estimula glándulas atróficas. La edad avanzada se acompaña de una reducción comparable de testosterona en circulación en los hombres con y sin HPB. Además, no se observa ningún cambio de la DHT sérica en hombres con HPB, aunque la relación circulatoria de la testosterona respecto de la DHT sea anormalmente baja. Por otra parte, los fármacos que bloquean la 5α-reductasa (p. ej., finasterida o dutasterida) reducen el tamaño de la próstata en hombres con HPB. Entre paréntesis, la castración prepuberal impide el desarrollo de la HPB relacionada con la edad y ofrece una protección total contra el cáncer de próstata.

**PATOLOGÍA:** la hiperplasia nodular temprana se inicia en la submucosa de la uretra proximal **(zona de transición).** El aumento de tamaño de los nódulos comprime la luz uretral de ubicación central y la próstata normal ubicada en la parte más periférica (fig. 23-40). En la HPB

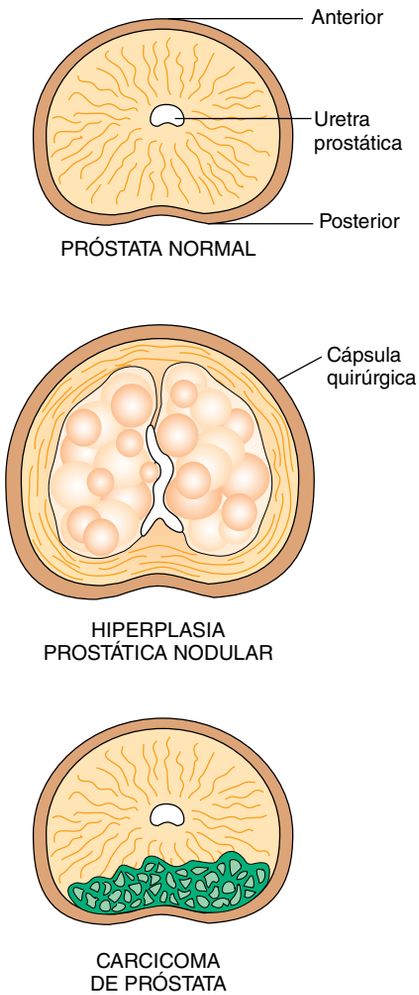



**FIGURA 23-40. Próstata normal, hiperplasia nodular y adenocarcinoma.** En la hiperplasia prostática, que afecta de forma predominante, la región periuretral de la glándula, los nódulos comprimen y distorsionan la uretra. La expansión de las glándulas prostáticas centrales conduce a la compresión de las partes periféricas y a fibrosis, que da lugar a la formación de la llamada cápsula quirúrgica. El carcinoma prostático suele derivarse de las glándulas periféricas y la compresión de la uretra es un hecho clínico tardío.

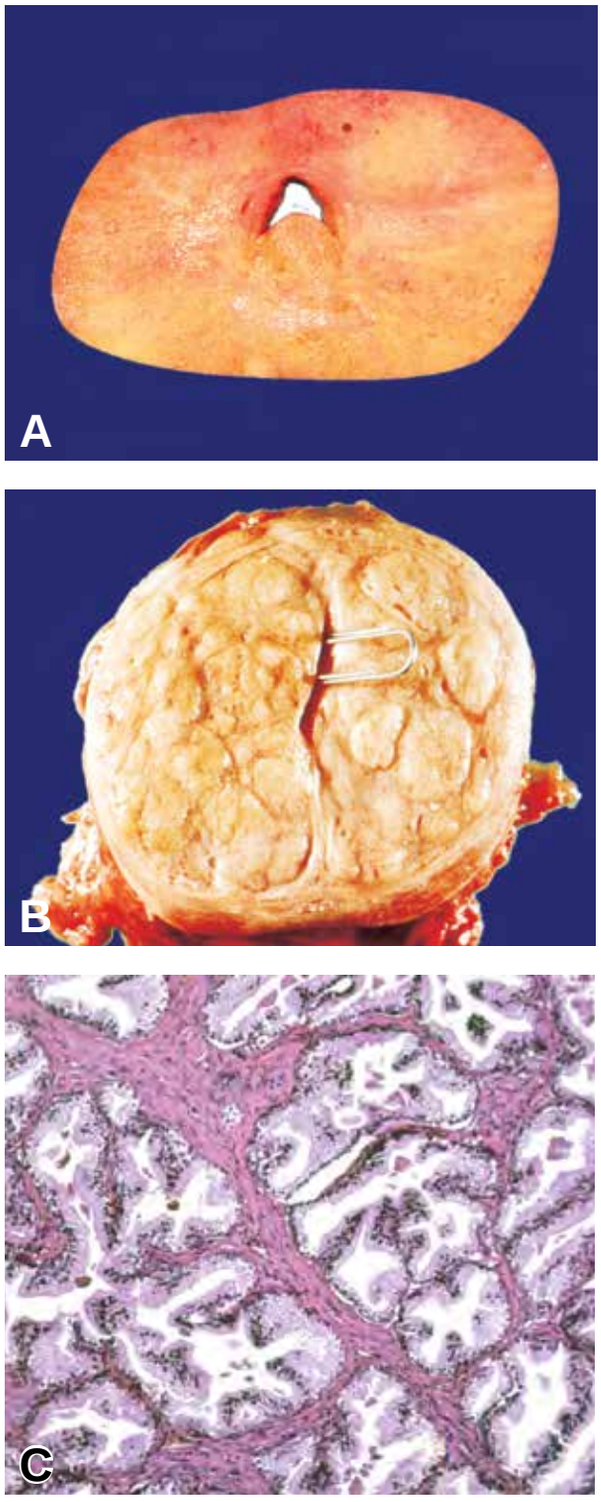



**FIGURA 23-41. Hiperplasia nuclear de próstata. A.** El corte de la superficie de una próstata que aumentó de tamaño debido a una hiperplasia nodular muestra numerosos nódulos bien circunscritos de tejido prostático rodeados por seudocápsulas. La uretra prostática *(clip de papel)* ha quedado comprimida hasta convertirse en un conducto estrecho. **B.** Próstata normal. **C.** Glándulas de próstata hiperplásica en la hiperplasia nodular. El epitelio columnar que recubre los ácinos está formado por dos capas de células: células coloidales transparentes polarizadas que recubren la luz del ácino y células basales aplanadas dispersas entre las células acinares cuboidales y el estroma. Las células hiperplásicas recubren las proyecciones papilares sobresaliendo hacia la luz de los ácinos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 989 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



bien desarrollada, la glándula normal suele limitarse a un borde fino de tejido por debajo de la cápsula. Los nódulos individuales están demarcados por una seudocápsula fibrosa que los recubren (fig. 23-41 B). Pueden estar presentes una hemorragia y un infarto focales en los nódulos más grandes y también se pueden observar pequeños cálculos.

En la HPB, la proliferación de células epiteliales de ácinos y conductillos, células de músculo liso y fibroblastos estrómicos todos aparecen en proporción variable. Los nódulos fibroadenomatosos típicos contienen ácinos prostáticos hiperplásicos de tamaño variable dispersos de forma aleatoria en todo el estroma del nódulo. El componente epitelial (adenomatoso) está formado por una doble capa de células, con células columnares altas que recubren la capa basal (fig. 23-41 C) y a menudo muestran hiperplasia papilar. Suele observarse en los ácinos inflamación crónica y cuerpos amiláceos (concreciones eosinófilas laminadas). Las glándulas de la región periférica indemne de la próstata suelen observarse atróficas y comprimidas por los nódulos en expansión.

Una prostatitis inespecífica se observa con frecuencia en muestras de hiperplasia nodular. Hay un infiltrado intraglandular y periglandular denso de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, a menudo con células inflamatorias agudas y destrucción glandular focal. Se pueden ver infartos focales de antigüedad variable en el 20% de los casos. La metaplasia escamosa del epitelio ductal en la periferia del infarto es típica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas clínicos de la hiperplasia nodular se deben a la compresión de la uretra prostática y la consecuente obstrucción del flujo de salida de la vejiga (fig. 23-42). El antecedente de reducción del vigor del chorro urinario y del aumento de la frecuencia urinaria es típico. El examen rectal revela una próstata nodular firme y de mayor tamaño. Si la duración de la obstrucción grave se prolonga, la presión contraria produce hidrouréter, hidronefrosis y por último insuficiencia renal y muerte.

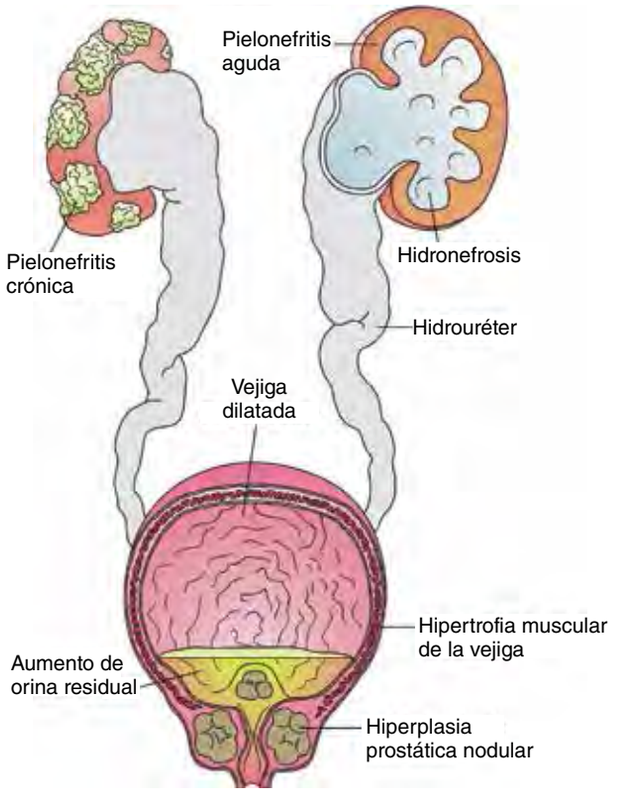



**FIGURA 23-42. Complicaciones de la hiperplasia nodular prostática.**

El tratamiento de la HPB es quirúrgico o farmacológico, con fármacos que bloquean la acción de la 5α-reductasa. Además, algunos pacientes reciben un bloqueador $\alpha_1$-adrenérgico para aumentar el flujo de orina. En el candidato quirúrgico, la ablación por radiofrecuencia transuretral y la crioterapia han suplantado a los métodos tradicionales de resección.

## ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO *IN SITU* E INVASIVO

**EPIDEMIOLOGÍA:** ***en 1990, el adenocarcinoma prostático se convirtió en el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en hombres estadounidenses, con lo cual sobrepasó al cáncer pulmonar por primera vez.*** Se diagnostican alrededor de 220 000 nuevos casos anuales en EE.UU. Alrededor de 30 000 estadounidenses mueren al año por esta causa, cifra que equivale a la del carcinoma colorrectal. El cáncer de próstata es en mayor medida una afección de hombres de edad avanzada: el 75% de los pacientes tiene de 60-80 años de edad. Los estudios en la autopsia confirman la correlación del aumento de la frecuencia del tumor con una mayor edad del paciente. El carcinoma de próstata se identifica en la autopsia en el 20% de los hombres que se encuentran en la década de los 40 años y en el 70% en la década de los 70 años. La probabilidad acumulada de por vida de recibir el diagnóstico de carcinoma prostático latente o sintomático es de 1 en 6 en los hombres estadounidenses. Existe una considerable variación geográfica en las tasas de muerte relacionada con la edad por adenocarcinoma de próstata en el mundo, y la mayor se observa en EE.UU. y países escandinavos, mientras que la más baja se da en México, Grecia y Japón. La mayoría de los países de Europa occidental presenta una tasa intermedia. Los afroamericanos, que presentan una tasa dos veces más alta que los caucásicos estadounidenses, tienen en proporción la mayor tasa de muerte relacionada con carcinoma de próstata en todo el mundo. Los estudios migratorios demuestran que, en EE.UU., los descendientes de emigrantes polacos y japoneses presentan una mayor incidencia de carcinoma de próstata que los hombres en sus países de origen. De manera similar, la mortalidad por carcinoma de próstata entre afroamericanos excede a la de sus pares de África.

Además de las diferencias geográficas, raciales y por edad, la herencia y, tal vez, la dieta influyen en el riesgo de sufrir un cáncer de próstata. Una décima parte de los casos tiene factores familiares con un riesgo significativamente mayor en personas cuyos parientes en primer grado se ven afligidos por un cáncer de próstata. Existen ciertas pruebas de que el contenido de grasa de la dieta puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata, pero no se ha determinado que los factores del entorno o de la dieta sean causales.

Por desgracia, en la actualidad no es posible predecir el curso clínico del cáncer de próstata en muchos casos. Algunos tumores pueden tratarse, mientras que otros son agresivos y mortales a pesar de la intervención. Lo más interesante es que existe un subgrupo amplio de cánceres de próstata que es asintomático (o latente) y quizá no llegue a adquirir importancia clínica en el margen de vida del paciente. Por esta razón, la utilidad del cribado del cáncer de próstata utilizando los niveles séricos de PSA es controvertida.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el control androgénico del desarrollo prostático normal y el hecho de que el cáncer de próstata responda a la castración y los estrógenos exógenos apoyan un papel de las hormonas masculinas. Sin embargo, de manera típica, los pacientes humanos con cáncer de próstata no presentan valores altos de andrógenos en

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 990 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



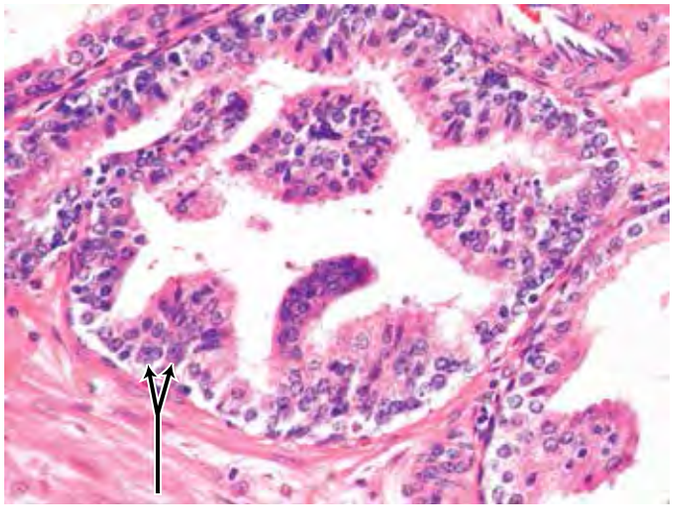
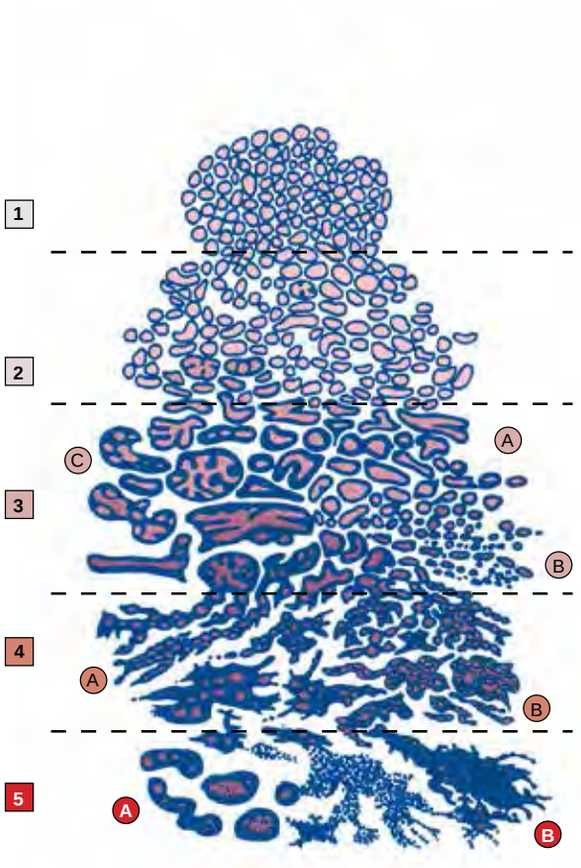


**FIGURA 23-43. Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado.** El conducto grande del centro está revestido por células atípicas con núcleos de mayor tamaño y nucléolos prominentes *(flechas)*.

suero. El aumento de las tasas urinarias de estrógeno respecto a la testosterona ha sido reportada. El gen de andrógeno humano ha mostrado una considerable variación de repeticiones CAG en el exón 1. Los hombres con menor número de repeticiones CAG en el andrógeno corren mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Algunos tumores presentan mutaciones somáticas que colocan al gen del factor de transcripción ETV1 bajo el control del promotor TMPRSS2 regulado por andrógenos. Otros casos demuestran una hipermetilación del gen de la *S*-transferasa del glutatión. La regulación alterada de la familia STAT de factores de transcripción ha sido documentada, igual que una desregulación del gen supresor tumoral PTEN.

Existe consenso de que la proliferación epitelial displásica intraductal llamada **neoplasia prostática intraepitelial** es una lesión precursora del adenocarcinoma prostático. La ***neoplasia prostática intraepitelial se refiere a conductos prostáticos revestidos por células luminales citológicamente atípicas y una reducción concomitante de células basales.*** Los núcleos de la neoplasia prostática intraepitelial de alto grado son de mayor tamaño, contienen nucléolos y muestran un hacinamiento notable (fig. 23-43). Pruebas sustanciales indican que las lesiones de neoplasia prostática intraepitelial son premalignas y progresan a adenocarcinoma. La neoplasia prostática intraepitelial de alto grado podría preceder al cáncer invasivo hasta dos décadas, y su gravedad aumenta a medida que la edad es mayor.

Las pruebas morfológicas que relacionan a la neoplasia prostática intraepitelial con el cáncer invasivo de próstata incluyen: *1)* que ambas lesiones son primordialmente periféricas; *2)* la semejanza citológica de la neoplasia prostática intraepitelial de alto grado con el cáncer invasivo, y *3)* la proximidad topográfica entre la neoplasia prostática intraepitelial de alto grado y el cáncer invasivo. Por último, las lesiones de la neoplasia prostática intraepitelial son más frecuentes en próstatas que albergan cáncer que en aquellas sin tumores. Ciertos marcadores son similares en la neoplasia prostática intraepitelial de alto




GLÁNDULAS

| Diferenciación | Distribución |
|---|---|
| 1 «Redonda», revestida por capa única de células cuboidales | Empaquetamiento cercano en masas redondeadas; borde definido |
| 2 De tamaño y forma más variables | Separadas por una distancia hasta de una glándula de diámetro; borde «flojo» |
| 3a Forma irregular de tamaño mediano a grande<br>3b Glándulas pequeñas a diminutas no fusionadas ni encadenadas<br>3c Masas de epitelio papilar o cribiforme con superficie externa lisa | Espaciadas de manera irregular; «borde» mal definido; rodean estructuras normales<br>Espaciamiento y distribución muy irregulares; sin borde; rodean estructuras normales |
| 4a Masas irregulares de epitelio glandular fusionado; células de tumor desnudas en el estroma<br>4b Igual que 4a; células grandes transparentes | Masas de infiltración irregular que sobrepasan a las estructuras normales<br>No hay superficies lisas contra el estroma |
| 5a Masa lisa cribiforme o sólida, a menudo necrosis central "comedocarcinoma"<br>5b Carcinoma anaplásico con vacuolas y glándulas que sugieren adenocarcinoma | Masas de infiltración irregular que infiltranlas fibras estrómicas |

**FIGURA 23-44. Adenocarcinoma de próstata.** Sistema de gradación de Gleason.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 991 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



grado y el cáncer invasivo (p. ej., aneuploidía, factor de crecimiento transformante α [TGF-α], colagenasa tipo IV y expresión de los oncogenes *bcl*-2 y c-*erb*-2). Es importante reconocer esta neoplasia en la biopsia con aguja porque muchos pacientes que la presentan en la biopsia inicial tienen carcinoma invasivo en la biopsia de seguimiento.

**PATOLOGÍA:** los adenocarcinomas constituyen la gran mayoría de todos los tumores prostáticos primarios. De manera habitual, son multicéntricos y se ubican en las zonas periféricas en más del 70% de los casos. La superficie de corte de la próstata carcinomatosa muestra nódulos subcapsulares indurados, amarillo-blanquecinos e irregulares.

***CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL CARCINOMA INVASIVO:*** la mayoría de los adenocarcinomas es de origen acinoso y presenta glándulas de tamaño pequeño a mediano que carecen de organización e infiltran el estroma. Los tumores bien diferenciados presentan glándulas uniformes de tamaño intermedio o pequeño (fig. 23-44) recubiertas por una sola capa de células de epitelio neoplásico. Los ácinos malignos han perdido sus células basales y ya no crecen de manera lobulillar. La pérdida de diferenciación progresiva de los adenocarcinomas prostáticos se caracteriza por:

- Aumento de la variabilidad del tamaño y la configuración de la glándula.
- Patrones papilares y cribiformes.
- Formación (o ausencia) de una glándula rudimentaria, sólo con cordones sólidos de células tumorales infiltrantes. De manera poco común, el cáncer de próstata está compuesto por células pequeñas indiferenciadas que crecen de manera individual o en capas, sin pruebas de ninguna organización estructural.

***CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS:*** la prominencia de los núcleos pleomórficos e hipercromáticos es muy variable. Uno o dos nucléolos sobresalientes en un fondo de cromatina agrupada cerca de la membrana nuclear suele ser la característica nuclear más frecuente. El citoplasma se tiñe de manera levemente eosinófila o puede estar tan vacuolado que se parezca a las células transparentes del carcinoma de células renales. Los bordes de las células se distinguen con facilidad en tumores mejor diferenciados, pero no están bien demarcados en los que presentan escasa diferenciación.

***ESTADIO:*** en general, el adenocarcinoma prostático se clasifica mediante el **sistema de gradación de Gleason** (figs. 23-44 y 23-45), el cual se basa en cinco patrones histológicos de formación de glándulas tumorales e infiltración. En función de la alta frecuencia de patrones tumorales mixtos, la calificación de Gleason es la suma de los estadios (1 a 5) atribuidos al patrón más destacado y al patrón minoritario. Los tumores mejor diferenciados tienen una calificación de Gleason de 2 (1+1), mientras que los cánceres muy mal diferenciados tienen calificaciones de 10 (5+5). Los patrones de Gleason de 1 y 2 son poco habituales. El más común es el patrón 3 de Gleason. Cuando se combina con el estadio tumoral, el sistema de calificación de Gleason tiene un valor pronóstico: las calificaciones más bajas se relacionan con un mejor pronóstico.

***INVASIÓN Y METÁSTASIS:*** la alta frecuencia de invasión de la cápsula prostática por un adenocarcinoma se relaciona con la ubicación subcapsular del tumor. La invasión perineural del tumor dentro de la próstata y los tejidos adyacentes es usual. Como los nervios periféricos carecen de conductos linfáticos perineurales, este modo de invasión representa la diseminación contigua del tumor a lo largo de un espacio hístico que ofrece el plano de menor resistencia.

Las vesículas seminales casi siempre están afectadas por la extensión directa del cáncer de próstata. La invasión de la vejiga urinaria es menos común hasta que el curso clínico está más avanzado. Las primeras metástasis se producen en el nódulo linfático obturador, con diseminación subsecuente a los nódulos linfáticos ilíacos y periaórticos. Las metástasis pulmonares reflejan una diseminación linfática más amplia a través del conducto torácico y una diseminación a través del plexo venoso prostático a la vena cava inferior. Las metástasis óseas, en especial a la

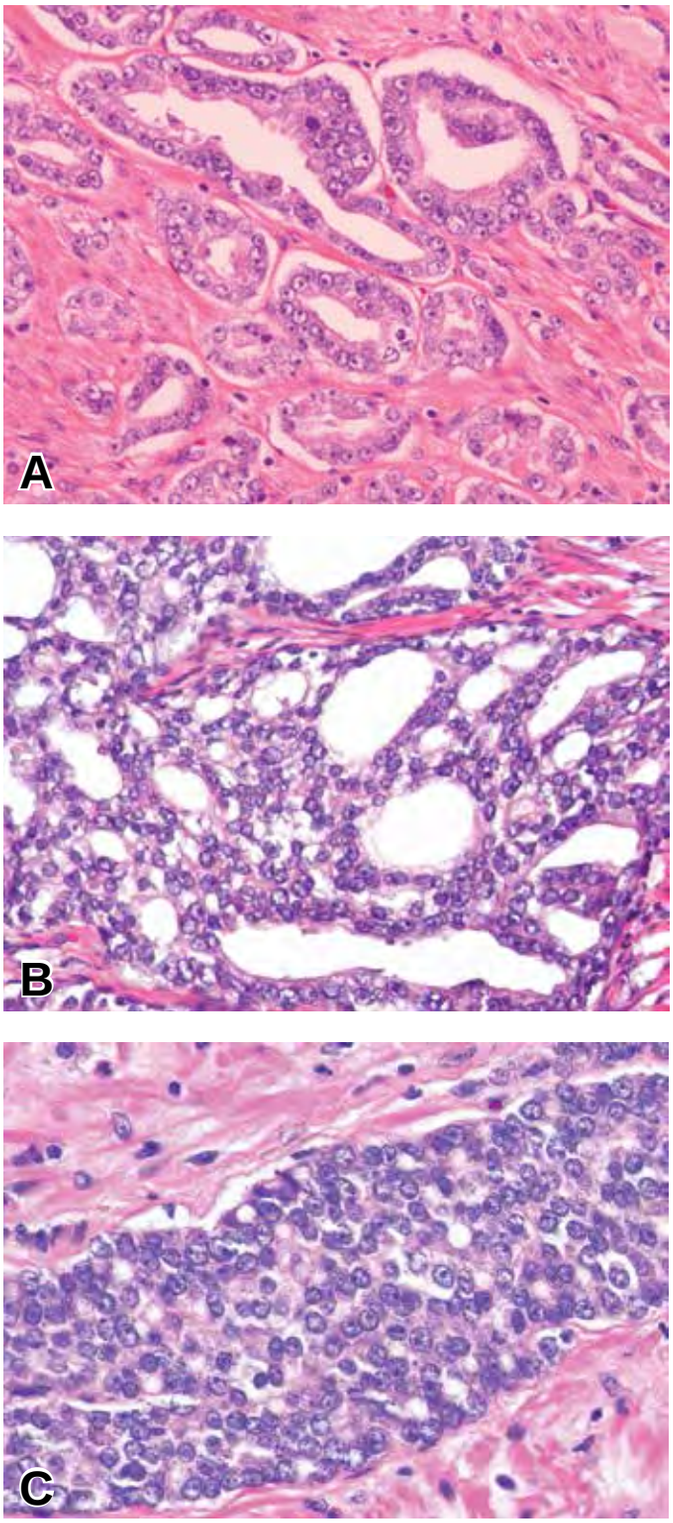



**FIGURA 23-45. Sistema de gradación de Gleason. A.** Grado 1 de Gleason. **B.** Grado 3 de Gleason. **C.** Grado 5 de Gleason.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 992 11/10/16 14:47

booksmedicos.org

**FIGURA 23-46. Adenocarcinoma prostático con metástasis a la columna.** Los cuerpos vertebrales contienen varias metástasis osteoblásticas nodulares.

columna vertebral (fig. 23-46), las costillas y los huesos pélvicos, son dolorosas y difíciles de tratar.

**TABLA 23-8**
**ESTADIO TNM DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA**

| |
|---|
| **T—Tumor primario** |
| T1 Sin tumor clínicamente detectable |
| T1a Se encuentran datos histológicos tumorales en el 5 % o menos del tejido examinado |
| T1b Se encuentran datos histológicos tumorales en más del 5 % del tejido examinado |
| T2 Tumor confinado a la próstata |
| T2a Tumor en un solo lóbulo |
| T2b Tumor en ambos lóbulos |
| T3 Tumor que se extiende a través de la cápsula |
| T3a Sólo extensión extracapsular |
| T3b Tumor que se extiende hasta las vesículas seminales |
| T4 Tumor que invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales |
| **N—Nódulos linfáticos regionales** |
| N0 Sin afectación de nódulo linfático regional |
| N1 Hay metástasis presente a nódulo linfático regional |
| **M—Metástasis distante** |
| M0 Sin metástasis distante |
| M1 Hay metástasis distante presente |

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los programas actuales de detección de cáncer de próstata utilizan la exploración rectal digital combinada con los valores séricos de PSA, una glucoproteína producida por la próstata. Es una proteasa de serina implicada en la licuefacción del eyaculado seminal. Mantiene un nivel basal en el suero de los hombres. Los niveles séricos pueden aumentar en la inflamación prostática, la hipertrofia y la neoplasia. Los pacientes con elevación del PSA sérico se evalúan con mayor profundidad mediante la biopsia con aguja. ***Los niveles postoperatorios de PSA se correlacionan con el volumen del cáncer.*** Debido a que muchos cánceres prostáticos son asintomáticos, el cribado con PSA es el método más habitual de detección. De manera poco habitual, los pacientes con cáncer de próstata presentan obstrucción de la salida vesical o síntomas relacionados con un tumor metastásico.

En la actualidad, las pautas para la detección del cáncer prostático están cambiando. El cribado generalizado conduce a un mayor diagnóstico y tratamiento. Con el tratamiento, se

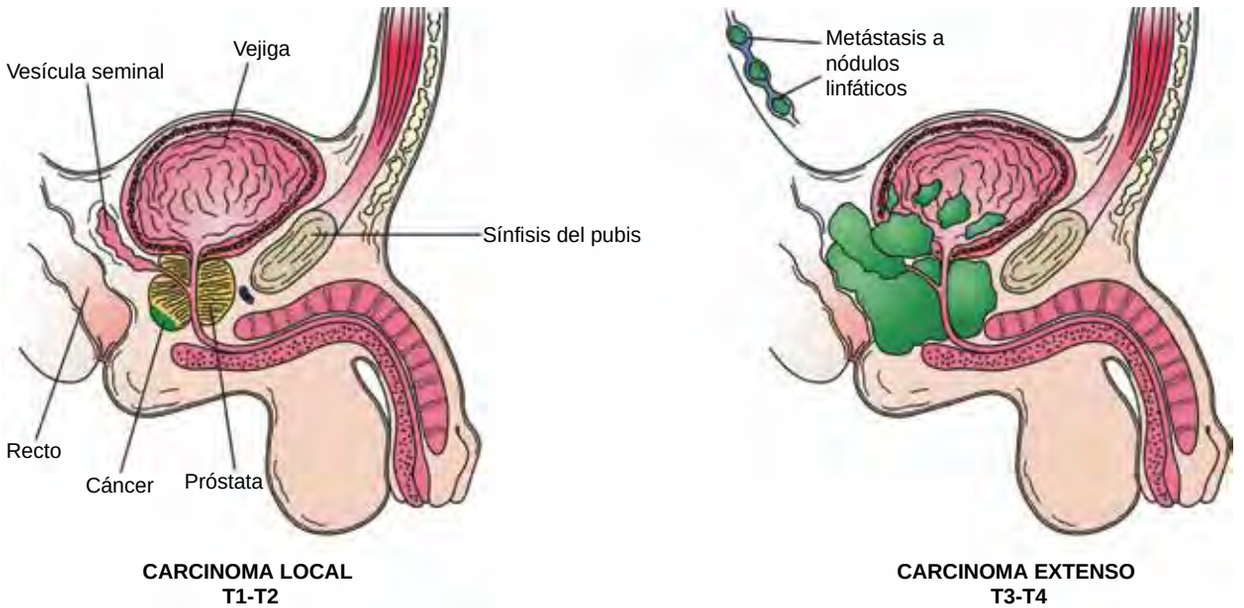



**FIGURA 23-47. Estadio del carcinoma de próstata.** El sistema de tumor-ganglio-metástasis (TNM) se usa de forma extensa para determinar el estadio del carcinoma de próstata. Los tumores en estadio T1 y T2 se localizan en la próstata, mientras que los tumores en estadio T3 y T4 se han diseminado fuera de ella.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 993 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



producen efectos secundarios y problemas sobre la calidad de vida. Teniendo en cuenta que varios estudios epidemiológicos informan de resultados contradictorios en relación con el beneficio del tratamiento activo contra el cáncer de próstata, la frecuencia elevada de efectos secundarios que se presentan con el cribado y el tratamiento agresivo (p. ej., incontinencia, impotencia) no pueden ser ignorados. Con este fin, el U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) se reunió para examinar la literatura publicada recientemente. Se llegó a la conclusión de que no existen pruebas suficientes para recomendar el cribado rutinario del cáncer prostático (y, por defecto, el tratamiento). Esta posición sigue siendo controvertida. Otras organizaciones nacionales como el American College of Physicians y la American Urological Association han adoptado otras pautas menos extremas, recomendando la evaluación individualizada del paciente y el cribado selectivo.

Los principios para determinar el estadio clínico (TNM) del cáncer de próstata se muestran en la figura 23-47 y en la tabla 23-8. En la presentación inicial, un 10% de los cánceres de próstata están en estadio T1. En pacientes con tumores que desde el punto de vista clínico se consideran localizados en la próstata (estadio T2), el 60% muestra pruebas microscópicas de penetración capsular o invasión de las vesículas seminales (estadio T3). Se observan metástasis a nódulos linfáticos, huesos, pulmón e hígado, por orden de reducción de frecuencia. La diseminación amplia del tumor (carcinomatosis) con neumonía o sepsis es la causa más común de muerte.

La demostración inmunohistoquímica de **PSA** en muestras de biopsia de sitios metastásicos ha sido útil para identificar la próstata como lugar principal del tumor. El PSA también se detecta en el suero de pacientes con cáncer de próstata. El PSA sérico es útil para la detección del tumor y como indicador de una recaída de la enfermedad tras la terapia. Un nuevo marcador del carcinoma de próstata, la **racemasa de α-metilacil-CoA,** también es útil para identificar un adenocarcinoma prostático dentro de la glándula, así como en sitios metastásicos. Los valores **séricos de la fosfatasa alcalina** se encuentran elevados en pacientes con metástasis óseas, osteoblásticas, porque esta enzima se libera de los osteoblastos que forman nuevo hueso en el sitio de la metástasis.

El tratamiento del cáncer de próstata ha provocado muchas controversias debido a estudios recientes en los que se sugiere que lo mejor quizá sea no tratar a la mayoría de los tumores y a la considerable dificultad para diferenciar entre tumores que tal vez se beneficien con el tratamiento de aquellos que los que no. Sin embargo, en general, los tratamientos que se emplean dependen del estadio del tumor. Los pacientes con cáncer en estadio T1 y T2 se tratan mediante prostatectomía radical, ablación con radiofrecuencia, procedimientos criogénicos o radioterapia. La radioterapia puede ser con haz externo o por implantación de semillas radiactivas (braquiterapia). En tumores en estadio T3, la radioterapia combinada con la terapia de anulación de andrógenos es el tratamiento de elección, sin dejar de reconocer que la mitad de estos pacientes tiene metástasis ocultas en nódulos linfáticos periféricos (y posiblemente una diseminación sistémica más amplia), que no pueden curarse por métodos quirúrgicos. Los pacientes con tumores de bajo volumen y bajo grado pueden optar por un tratamiento que se limita a una vigilancia activa.

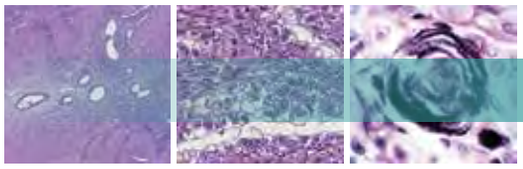
En pacientes con enfermedad metastásica o cuyos tumores muestran progresión clínica, la quimioterapia tradicional combinada con la anulación de andrógenos constituye la estrategia principal. Las metástasis óseas pueden tratarse con radiación local, bisfosfonatos y suplementos de calcio y vitamina D.

Las tasas de supervivencia a 5 años dependen del estadio y de la calificación de Gleason (fig. 23-44). Mediante datos del estadio, la supervivencia es como sigue: estadios T1 y T2, 90%; estadio T3, 40% y estadio T4, 10%.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH023.indd 994 11/10/16 14:47

booksmedicos.org



24

# Aparato reproductor femenino y peritoneo

George L. Mutter ■ Jaime Prat

**Embriología**

**Infecciones genitales**
Infecciones genitales transmitidas por vía sexual
Infecciones genitales que no se transmiten por vía sexual
Síndrome de shock tóxico

**VULVA**

**Anatomía**

**Anomalías y quistes del desarrollo**

**Dermatosis**
Dermatitis vulvar aguda
Liquen crónico simple

**Tumores benignos**

**Tumores malignos y afecciones premalignas**
Neoplasia intraepitelial vulvar
Carcinoma verrugoso
Enfermedad de Paget

**VAGINA**

**Anatomía**

**Afecciones que no son neoplásicas y tumores benignos**
Anomalías congénitas
Vaginitis atrófica
Adenosis vaginal

**Tumores malignos de la vagina**
Carcinoma de células escamosas
Rabdomiosarcoma

**CUELLO UTERINO**

**Anatomía**

**Cervicitis**

**Tumores benignos y afecciones similares a tumores del cuello uterino**
Pólipos endocervicales
Hiperplasia microglandular
Leiomiomas

**Neoplasias de células escamosas**
Lesiones intraepiteliales escamosas
Carcinoma de células escamosas superficial invasivo
Carcinoma de células escamosas invasivo
Adenocarcinoma endocervical

**ÚTERO**

**Anatomía**

**El ciclo menstrual**

**Endometrio del embarazo**

**Anomalías congénitas del útero**

**Endometritis**

**Lesiones traumáticas**

**Adenomiosis**

**Efectos hormonales**
Esteroides anticonceptivos
Sangrado uterino disfuncional
Sangrado anovulatorio
Defecto de la fase lútea

**Tumores endometriales**
Pólipos endometriales
Hiperplasia endometrial
Hiperplasia endometrial atípica
Neoplasia intraepitelial endometrial
Tipos de adenocarcinoma endometrial
Tumores estromales endometriales
Leiomiomas
Leiomiomatosis intravenosa
Leiomiosarcoma

**TROMPA DE FALOPIO**

**Anatomía**

**Salpingitis**

**Embarazo ectópico**

**Tumores de la trompa de Falopio**

**OVARIO**

**Anatomía y embriología**

**Lesiones quísticas de los ovarios**
Quistes foliculares
Quistes del cuerpo lúteo
Quistes luteínicos de la teca

**Síndrome de ovarios poliquísticos**

**Hipertecosis estromal**

**Tumores ováricos**
Tumores epiteliales
Tumores de células germinales
Tumores del cordón sexual/estromales
Tumores metastásicos en el ovario

**PERITONEO**

**Endometriosis**

**Tumores mesoteliales**
Tumores adenomatoides
Mesoteliomas papilares
Mesoteliomas malignos

**Tumores serosos (primario y metastásico)**
Tumores serosos de malignidad limítrofe
Adenocarcinoma seroso

**Seudomixoma peritoneal**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 995 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



## EMBRIOLOGÍA

El esbozo gonadal, el cual forma una tumefacción en el reborde urogenital embrionario, se halla de manera inicial en un estado indiferenciado. La gónada deriva del mesodermo, con excepción de las células germinales, que tienen un origen extraembrionario (del saco vitelino). Ambos cromosomas sexuales y los cromosomas autosómicos de las células estromales gonadales determinan si se habrán de diferenciar en testículos u ovarios. Si el estroma gonadal es masculino, un gen del cromosoma Y (la región Y determinante del sexo [SRY]) interactúa con los componentes somáticos de la gónada primitiva para iniciar el desarrollo de los túbulos seminíferos. El desarrollo es ovárico si el estroma gonadal es femenino y no hay estímulo para formar un testículo. Alrededor del día 40, los ovarios y los testículos son histológicamente distintos.

Los **conductos de Wolff (mesonéfricos)** comienzan a desarrollarse alrededor del día 25, de manera independiente del sexo del embrión. Si la testosterona (secretada por las células de Leydig, que comienzan a hacerlo alrededor del día 70) los estimula, los conductos se diferencian en conducto deferente, epidídimo y vesícula seminal. Si no son estimulados hasta el día 84, los conductos se reabsorben y permanecen como vestigios en la mujer. Dichos vestigios pueden formar quistes en el cuello uterino o la vagina **(quiste mesonéfrico).**

Los **conductos de Müller (paramesonéfricos),** el esbozo de las trompas de Falopio, el útero y la pared vaginal, aparecen alrededor del día 37 como aberturas en forma de embudo del epitelio celómico. Se desarrollan como tubos pareados, indiferenciados, que emplean los conductos de Wolff como «alambres» guía para alcanzar el área del futuro himen. Si un conducto de Müller falta, como en la agenesia renal, la vagina y el cuello uterino son casi siempre anormales o están ausentes. Para el día 54, los conductos de Müller se fusionan en un conducto uterovaginal recto.

***Un principio rector del desarrollo del aparato genital en ambos sexos es que los conductos de Müller se desarrollan en la línea femenina, a menos que factores testiculares embrionarios lo impidan de manera específica.*** En hombres, las células testiculares de Sertoli en desarrollo producen **hormona antimülleriana,** también llamada **sustancia inhibidora de los conductos de Müller,** la cual provoca que dichos conductos involucionen.

Los genitales externos adquieren el aspecto masculino si la testosterona se convierte de manera local en dihidrotestosterona. De otro modo (p. ej., exceso de estrógeno relativo), los genitales externos femeninos persisten. El tubérculo genital se convierte en el clítoris, los pliegues genitales en los labios menores y las tumefacciones genitales de los labios mayores. El esquema básico del aparato genital femenino está completado hacia el día 120.

## INFECCIONES GENITALES

### Las infecciones genitales suelen transmitirse por vía sexual

Las enfermedades infecciosas del aparato genital femenino son comunes y causadas por numerosos microorganismos (tabla 24-1; v. cap. 9). La mayoría de las enfermedades infecciosas importantes del aparato genital femenino se transmiten por vía sexual.

#### Infecciones bacterianas

##### Gonorrea

La gonorrea es causada por *Neisseria gonorrhoeae,* un diplococo gramnegativo exigente. Al año, en EE.UU., se producen un millón de casos. La infección es una causa frecuente de salpingitis aguda y de enfermedad inflamatoria pélvica (fig. 24-1).

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** los microorganismos ascienden a través del cuello uterino hacia la cavidad endometrial, donde causan **endometritis aguda.** Después, pueden atacar las células mucosas de la trompa de Falopio y provocar una inflamación aguda, la cual queda confinada a la superficie mucosa **(salpingitis aguda).** La infección puede diseminarse hacia los ovarios y en ocasiones causar un **absceso tuboovárico.** Las cavidades pélvica y abdominal pueden afectarse y originar abscesos supradiafragmáticos y pélvicos.

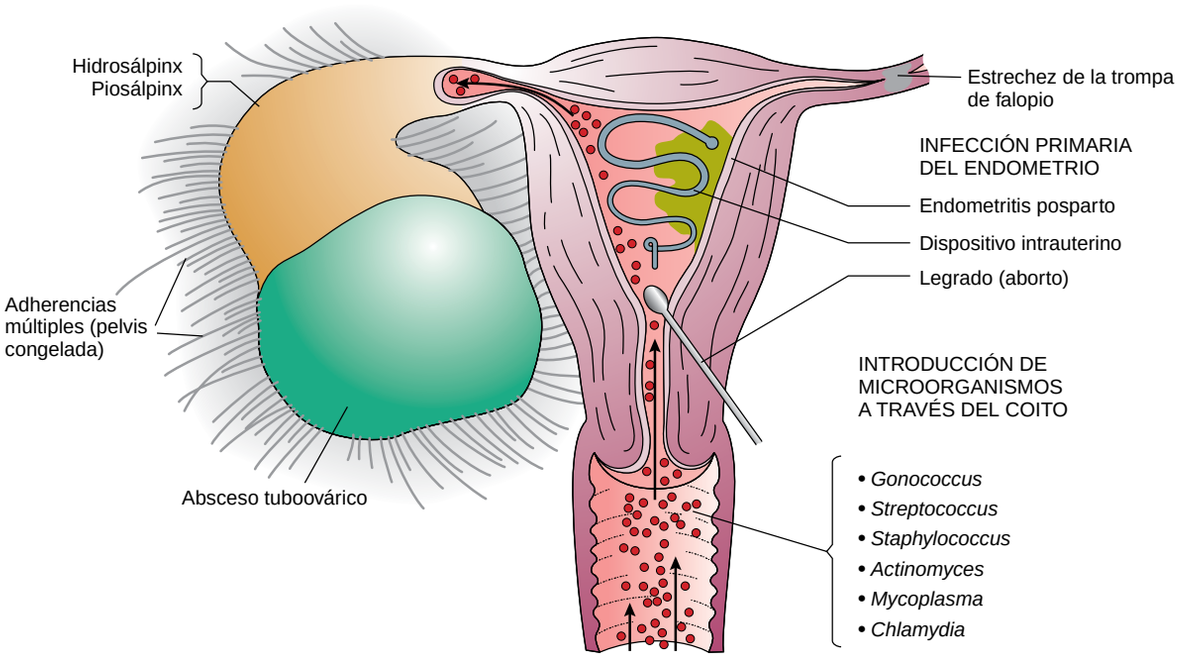



**FIGURA 24-1. Enfermedad inflamatoria pélvica.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 996 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



**TABLA 24-1**
**ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL APARATO GENITAL FEMENINO**

| Microorganismos | Enfermedad | Característica diagnóstica |
|---|---|---|
| **Enfermedades transmitidas por vía sexual** | | |
| Bastones y cocos gramnegativos | | |
| *Calymmatobacterium granulomatis* | Granuloma inguinal | Cuerpo de Donovan |
| *Gardnerella vaginalis* | Infección por *Gardnerella* | Célula pista |
| *Haemophilus ducreyi* | Chancroide (chancro blando) | |
| *Neisseria gonorrhoeae* | Gonorrea | Diplococo gramnegativo |
| Espiroquetas | | |
| *Treponema pallidum* | Sífilis | Espiroqueta |
| Micoplasmas | | |
| *Mycoplasma hominis* | Vaginitis inespecífica | |
| *Ureaplasma urealyticum* | Vaginitis inespecífica | |
| Rickettsias | | |
| *Chlamydia trachomatis* tipos D-K | Formas diversas de enfermedad inflamatoria pélvica | |
| *Chlamydia trachomatis* tipo $L_{1-3}$ | Linfogranuloma venéreo | |
| Virus | | |
| Virus del papiloma humano (VPH) | Condiloma acuminado/plano Neoplásica potencial | Coilocitos |
| Tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 57 | Bajo riesgo | Lesión intraepitelial escamosa de grado bajo |
| Tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66 | Alto riesgo | Lesión intraepitelial escamosa de grado alto |
| Herpes simple tipo 2 | Herpes genital | Células gigantes multinucleadas con homogeneización intranuclear y cuerpos de inclusión |
| Citomegalovirus (CMV) | Enfermedad de inclusión citomegálica | Cuerpo de inclusión intranuclear bulboso |
| *Molluscum contagiosum* | Infección por *Molluscum* | Cuerpo de *Molluscum* |
| Protozoos | | |
| *Trichomonas vaginalis* | Tricomonosis | Tricomonas |
| **Enfermedades seleccionadas que no se transmiten por vía sexual** | | |
| *Actinomyces* y microorganismos relacionados | | |
| *Actinomyces israelii* | Enfermedad inflamatoria pélvica | Gránulos de azufre (uno de muchos microorganismos) |
| *Mycobacterium tuberculosis* | Tuberculosis | Granulomas necrosantes |
| Hongos | | |
| *Candida albicans* | Candidiasis | *Candida* sp. |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 997 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



Las complicaciones sistémicas de la gonorrea incluyen la septicemia y la artritis séptica. En todos los sitios de infección, los microorganismos inducen reacciones inflamatorias purulentas que rara vez se resuelven por completo. Por lo regular, permanecen adherencias fibrosas densas, lo que distorsiona y destruye las capas de las trompas de Falopio, y suele convertirse en una causa de esterilidad.

### Sífilis

La sífilis (v. cap. 9) es causada por *Treponema pallidum,* una bacteria delgada, mótil, de forma helicoidal, denominada espiroqueta. La diseminación es por contacto sexual con una persona infectada, o por diseminación transplacentaria (sífilis congénita). *T. pallidum* penetra por pequeñas abrasiones de la piel o de las superficies mucosas normales. La sífilis que no se trata persiste, con frecuencia con ascensos y descensos, a lo largo de tres etapas.

- En la **etapa primaria,** un **chancro** suele aparecer después de alrededor de 3 semanas en la puerta de entrada bacteriana. Es una pápula indolora, indurada, de 1 a varios centímetros de diámetro, rodeada por un manguito inflamatorio que se cavita para formar una úlcera. La lesión puede persistir durante 2-6 semanas. Luego cicatriza de manera espontánea.
- La **sífilis secundaria** aparece después de un período latente de varias semanas a meses, y se caracteriza por fiebre de grado bajo, cefalea, malestar, linfadenopatía y lesiones sifilíticas importantes, llamadas **condiloma *latum*** (verrugas sifilíticas). Estas lesiones infecciosas secundarias cicatrizan después de 2-6 semanas y los síntomas desaparecen de manera espontánea.
- La **etapa terciaria** se desarrolla en cualquier momento de ahí en adelante y puede incluir daño grave a los sistemas cardiovascular y nervioso.

**PATOLOGÍA:** en los especímenes de biopsia, el hecho distintivo característico de la sífilis es un infiltrado inflamatorio denso con linfocitos y células plasmáticas, en particular adyacente a los vasos sanguíneos. Las técnicas de impregnación con plata (tinción de Warthin-Starry o sus modificaciones) ayudan a demostrar las espiroquetas. Las etapas más avanzadas de la enfermedad muestran endarteritis obliterante notable y destrucción hística subsecuente.

### Granuloma inguinal

El granuloma inguinal es causado por *Calymmatobacterium granulomatis,* un bastón de transmisión sexual, gramnegativo, encapsulado. La enfermedad se produce con frecuencia similar en la mujer y el hombre.

**PATOLOGÍA:** la lesión primaria comienza como un nódulo indoloro, ulcerado que incluye genitales, piel inguinal o perianal. Los microorganismos penetran a través de las abrasiones cutáneas y se diseminan de manera local por extensión directa, durante la cual destruyen la piel y los tejidos subyacentes. La diseminación local extensa y la permeación linfática se producen más tarde. Abundan los macrófagos vacuolados con bacterias intracelulares características **(cuerpos de Donovan).** El microorganismo, que se observa mejor con la tinción de Wright, recuerda a los alfileres de seguridad cerrados. La hiperplasia del epitelio escamoso suprayacente puede ser tan exuberante como para que se confunda con un carcinoma de células escamosas. Las recaídas después del tratamiento antibiótico son comunes.

### Chancroide

El chancroide, también denominado **chancro blando,** es causado por *Haemophilus ducreyi,* un bacilo gramnegativo. Esta enfermedad es rara en EE.UU., pero es común en los países en desarrollo.

**PATOLOGÍA:** lesiones únicas o en ocasiones múltiples lesiones vesicopustulosas pequeñas aparecen en el cuello uterino, vagina, vulva y región perianal 3-5 días después del contacto sexual con un compañero infectado. En esta etapa, los exámenes muestran una inflamación granulomatosa. La lesión puede romperse para formar una úlcera dolorosa, purulenta que sangra con facilidad. También pueden hacer su aparición una linfadenopatía inguinal, fiebre, escalofríos y malestar general. Una complicación importante es la formación de una cicatriz durante la fase de curación, la que puede causar una estenosis uretral.

### *Gardnerella*

La transmisión sexual de *Gardnerella vaginalis,* un cocobacilo gramnegativo, causa muchos casos de «vaginitis inespecífica». Como el microorganismo no penetra la mucosa, no causa inflamación y las biopsias se aprecian normales, una preparación en fresco de la secreción vaginal o un extendido teñido de Papanicolaou (frotis de Papanicolaou) pueden identificar las bacterias. Las **células pista,** células escamosas cubiertas por cocobacilos, son patognomónicas.

### Micoplasma

Los micoplasmas (v. cap. 9) son microorganismos pleomórficos diminutos que recuerdan a las formas bacterianas L, de las que difieren por carecer de pared celular. Son comensales comunes bucofaríngeos y de las vías urogenitales, y colonizan el aparato genital bajo a través del contacto sexual. *Ureaplasma urealyticum* puede ser aislado del aparato genital bajo en el 40% de las mujeres sanas y puede causar infertilidad, efectos adversos del embarazo y también infecciones perinatales. *Mycoplasma hominis* se encuentra en el aparato genital inferior del 5% de las mujeres sanas, y causa una pequeña proporción de los casos de cervicitis y vaginitis sintomática. *M. hominis* se aísla con frecuencia junto con *G. vaginalis* o en la infección por *Trichomonas vaginalis.* Aunque el papel del micoplasma en las infecciones del aparato genital no se comprende del todo, este microorganismo se encuentra en la enfermedad inflamatoria pélvica, la salpingitis aguda, el aborto espontáneo y la fiebre puerperal. El tejido afectado no suele mostrar complicaciones histológicas.

### Infecciones por *Chlamydia*

*Chlamydia trachomatis* es una rickettsia intracelular estricta gramnegativa, común, transmitida por vía venérea. Se conocen aproximadamente 50 serotipos. *C. trachomatis* causa una diversidad de trastornos en la mujer, hombre y niños. Se ha encontrado en el aparato genital de alrededor del 8% de las mujeres asintomáticas y el 20% de las mujeres con síntomas del aparato genital inferior. La clamidia se confunde con facilidad con la gonorrea, debido a que los síntomas de ambas infecciones son similares.

**PATOLOGÍA:** los serotipos D a K causan las infecciones genitales más comunes. La mucosa cervical se encuentra muy inflamada y las células escamosas metaplásicas contienen pequeños cuerpos de inclusión. Al examen citológico, se observan inclusiones intracitoplasmáticas perinucleares con bordes definidos y **cuerpos cocoides** intracitoplasmáticos. Las complicaciones incluyen la infección ascendente del endometrio, la trompa de Falopio y el ovario, la cual puede producir oclusión tubárica e infertilidad. La clamidia también puede infectar las glándulas de Bartholino y causar uretritis aguda. Los lactantes que nacen por un parto vaginal de madres infectadas pueden desarrollar conjuntivitis, otitis media y neumonía.

### Linfogranuloma venéreo

El linfogranuloma venéreo es una infección venérea del hombre y la mujer que es endémica en países tropicales. Es causada

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 998 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



por la forma L de *C. trachomatis,* perteneciente a los serotipos L1 a L3.

**PATOLOGÍA:** después de unos pocos días a 1 mes, se forma una vesícula pequeña e indolora en el sitio de inoculación. Cicatriza con rapidez y con frecuencia ni siquiera se advierte. En la segunda etapa, los nódulos linfáticos inguinales se agrandan y pueden romperse para formar fístulas supurativas. Los nódulos linfáticos perirrectales de la mujer se enmarañan y se vuelven dolorosos. En las pacientes que no reciben tratamiento, puede aparecer una tercera etapa después de un período de latencia de varios años. En esta fase, la cicatrización causa obstrucción linfática, lo que determina la aparición de elefantiasis genital y estrecheces rectales. Los tejidos infectados en las etapas segunda y tercera muestran granulomas necrosantes e infiltrados neutrófilos. Pueden observarse cuerpos de inclusión dentro de los macrófagos.

## Infecciones virales

### Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN que infecta la piel de los genitales y las superficies mucosas para producir lesiones verrugosas conocidas como **condilomas acuminados** o lesiones planas denominadas **lesiones intraepiteliales escamosas** (SIL, *squamous intraepithelial lesions*). Se conocen más de 100 serotipos de VPH, un tercio de los cuales causan lesiones del aparato genital. El tiempo promedio desde la infección a la primera detección del VPH es de 3 meses. En EE.UU., tanto como dos tercios de las mujeres que se gradúan tienen infecciones genitales por VPH a consecuencia del contacto sexual con una persona infectada. Incluso en las que han tenido una sola pareja sexual, el riesgo de VPH en el cuello uterino a los 3 años de su primera relación sexual es del 50%. La prevalencia de VPH entre las mujeres de 14-59 años excede el 25%. Unos 20 millones de personas están infectadas actualmente con VPH en EE.UU.; los serotipos 6 y 11 representan más del 80% de los condilomas visibles.

Varias cepas de VPH son los factores etiológicos principales del cáncer de células escamosas en el aparato genital femenino inferior, así como los cánceres anales y bucofaríngeos en ambos sexos. Los tipos 16, 18, 31 y 45 están más vinculados con la neoplasia intraepitelial escamosa y el cáncer invasivo (v. a continuación). Desde el 2006 están disponibles vacunas para prevenir la infección de los serotipos de VPH de alto riesgo como el 6, 11, 16 y 18, y son la causa de las menores tasas de infección en las adolescentes.

La mayoría de los casos de VPH se diagnostican con la citología cervical de Papanicolaou. Las pruebas recientes detectan directamente el ADN del VPH. El tratamiento está basado en la histología de las lesiones (bajo contra alto grado), que predice aquellos en mayor riesgo de progresión al carcinoma.

**PATOLOGÍA:** las lesiones en la vulva, región perianal, periné, vaginal y cuello uterino causadas por la infección del VPH están separadas en bajo y alto grado de acuerdo con la apariencia del epitelio afectado, que puede ser plano o exofítico. La forma verrugosa de la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL, *low-grade squamous intraepithelial lesion*) se conoce como condiloma acuminado. Las verrugas acuminadas generalmente están causadas por subtipos virales con bajo riesgo de cáncer y pueden presentarse como pápulas, placas o nódulos, que eventualmente se convierten en excrecencias espigadas o similares a una coliflor (fig. 24-2 A). La LSIL se caracteriza por coilocitos (del griego *koilos,* 'hueco'), que son células epiteliales con un halo perinuclear y núcleo arrugado que producen partículas de VPH (fig. 24-2 B). El ADN viral generalmente es un episoma. La replicación extensa del virus causa la lesión citoplasmática, creando coilocitos (fig. 24-2 C). Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL, *high-grade squamous intraepithelial lesions*) se discuten a continuación.

### Virus del herpes

El ***tipo 2 del virus del herpes*** simple es un virus ADN de doble hebra muy grande que de manera habitual causa infecciones genitales transmitidas por vía sexual. Después de un período de incubación de 1-3 semanas, se desarrollan pequeñas vesículas en la vulva que evolucionan hasta convertirse en úlceras dolorosas. Lesiones similares se producen en la vagina y el cuello uterino. Las células epiteliales adyacentes a las vesículas intraepiteliales muestran degeneración en balón y muchas contienen grandes núcleos con inclusiones eosinófilas.

Las infecciones con el virus herpes siguen un curso de recaídas y remisiones. Mientras están latentes, los virus residen en los ganglios locales (en este caso, sacros). Se reactivan durante el embarazo, y al pasar a través del canal del parto pueden contagiar al recién nacido, lo que con frecuencia tiene consecuencias mortales. Las lesiones herpéticas activas de la vagina en el momento del parto son indicación para una cesárea.

### Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de doble hebra, ubicuo de la familia Herpesvirus. Más del 80% de las personas mayores de 35 años tiene anticuerpos contra el CMV. Muchas líneas de evidencias sugieren que numerosos casos son de transmisión sexual: *1)* la seroprevalencia del CMV se eleva en los adultos jóvenes; *2)* el virus se recupera con más frecuencia de secreciones cervicales y del semen que de cualquier otro lugar del cuerpo, y *3)* los títulos virales en el semen son 100 000 veces más altos que en la orina. Más aún, el CMV rara vez causa infecciones genitales en la mujer. La infección del endometrio puede producir aborto espontáneo o infección del neonato. Las células infectadas muestran grandes inclusiones eosinófilas, intranucleares características y, en ocasiones, inclusiones citoplasmáticas.

### *Molluscum contagiosum*

*Molluscum contagiosum* (v. cap. 28) es un virus ADN de doble hebra muy contagioso. La infección lleva a la aparición de múltiples nódulos blandos, de color gris claro, que presentan una umbilicación central y exudan un material caseoso. Las lesiones se producen de manera predominante en la región genital, pero pueden encontrarse en cualquier sitio. Grandes inclusiones virales, citoplasmáticas **(cuerpos del molusco)** se aprecian en las células epiteliales infectadas. La mayoría de las lesiones se recupera de manera espontánea, pero aquellas que no se tratan pueden persistir durante años.

### Tricomonosis

***T. vaginalis*** es un protozoo grande, en forma de pera, flagelado, que de manera habitual causa bartholinitis. Se transmite por vía sexual, y el 25% de las mujeres infectadas es portador asintomático. La infección se manifiesta como un exudado espeso, de color gris amarillento, con prurito acentuado, dispareunia (coito doloroso) y disuria (micción dolorosa). Las tricomonas móviles se identifican en preparaciones en fresco y también pueden mostrarse en frotis de Papanicolaou.

### Enfermedad inflamatoria pélvica

La enfermedad inflamatoria pélvica hace referencia a la infección de los órganos pélvicos debido a la extensión de cualquiera de una gran variedad de microorganismos más allá del cuerpo uterino (fig. 24-1). El ascenso de la infección da como resultado una salpingitis aguda bilateral, piosálpinx y abscesos tuboováricos. **N. gonorrhoeae *y* Chlamydia *son los principales***



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 999 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



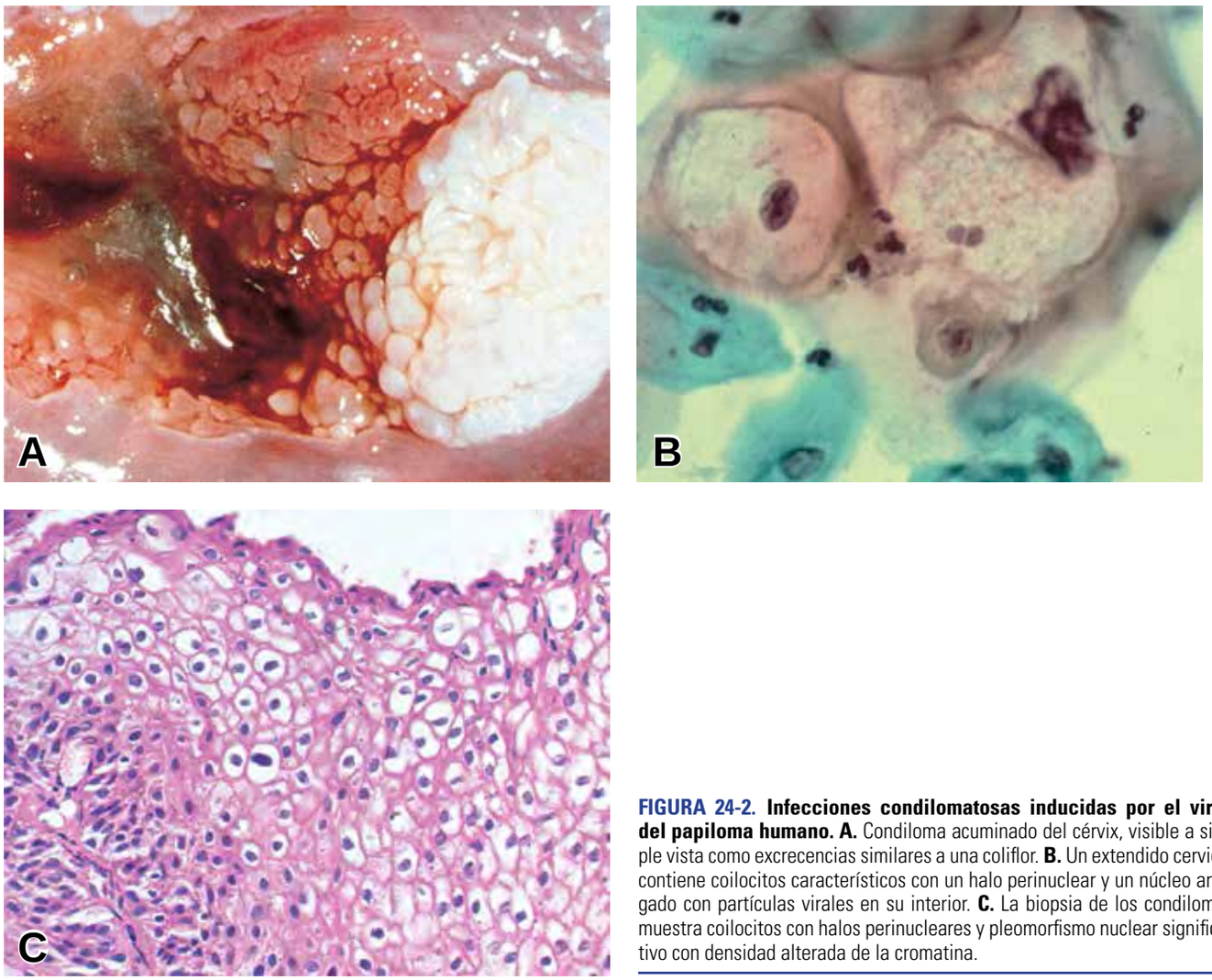



**FIGURA 24-2. Infecciones condilomatosas inducidas por el virus del papiloma humano. A.** Condiloma acuminado del cérvix, visible a simple vista como excrecencias similares a una coliflor. **B.** Un extendido cervical contiene coilocitos característicos con un halo perinuclear y un núcleo arrugado con partículas virales en su interior. **C.** La biopsia de los condilomas muestra coilocitos con halos perinucleares y pleomorfismo nuclear significativo con densidad alterada de la cromatina.

***microorganismos causales de la enfermedad inflamatoria pélvica, pero la mayoría de las infecciones es polimicrobiana.*** La enfermedad inflamatoria pélvica es mucho más común en mujeres sexualmente promiscuas que en las monogámicas. En ocasiones, se produce después de una endometritis posparto o como una complicación de un legrado endometrial.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica presentan de manera típica dolor abdominal bajo. La exploración revela sensibilidad bilateral en los anexos y malestar marcado cuando se manipula el cuello uterino (signo de la candela). Las complicaciones de la enfermedad inflamatoria pélvica incluyen: *1)* rotura de un absceso tuboovárico, que puede producir una peritonitis que pone en riesgo la vida; *2)* infertilidad a causa de la cicatrización de las placas tubáricas; *3)* tasas incrementadas de embarazo ectópico, y *4)* obstrucción intestinal a causa de bandas fibrosas y adherencias.

## Algunas infecciones genitales no son de transmisión sexual

### Tuberculosis

*Mycobacterium tuberculosis* puede afectar cualquier parte del aparato genital femenino. La tuberculosis genital se encuentra en el 1% de las mujeres infértiles de EE.UU. y en más del 10% de tales mujeres en los países con menor desarrollo. La identificación de bacilos resistentes al ácido (BAAR) confirma el diagnóstico.

**PATOLOGÍA**

***SALPINGITIS TUBERCULOSA:*** la salpingitis suele ser la lesión inicial de la infección genital tuberculosa debida a la diseminación hematógena de la infección de las vías respiratorias. La salpingitis tuberculosa produce adherencias fibrinosas y cicatrización de las trompas de Falopio. Estas complicaciones conducen a múltiples anomalías funcionales (p. ej., infertilidad, gestación ectópica, dolor pélvico). Las trompas pueden volverse nodulares. El **piosálpinx** (trompa de Falopio distendida con pus) y el **hidrosálpinx** (trompa llena de líquido) son secuelas tardías y el ovario adyacente puede infectarse.

***ENDOMETRITIS TUBERCULOSA:*** la endometritis complica la mitad de los casos de salpingitis tuberculosa. Los granulomas no caseosos, deficientemente formados, con escasas células gigantes son típicos. Aunque otras áreas afectadas pueden mostrar granulomas formados con necrosis caseosa y las células gigantes de Langhans características, la descamación menstrual limita el tiempo durante el cual tales granulomas maduros pueden desarrollarse.

### Candidiasis

El 10% de las mujeres es portador asintomático de hongos en la vulva y la vagina, y *Candida albicans* es el agente agresor más

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1000 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



común. Sólo un 2% de las mujeres se presenta con vulvovaginitis candidiásica aparente en el terreno clínico. No obstante, la diabetes mellitus, el uso de anticonceptivos orales y el embarazo hacen a las mujeres mucho más susceptibles a la candidiasis vaginal. La infección se manifiesta como prurito vulvar y un exudado blanco. La exploración clínica revela pequeñas placas blancas, adheridas con firmeza a la membrana mucosa («algodoncillo»). La biopsia muestra edema submucoso e inflamación crónica. Los hongos no penetran el epitelio y las placas blancas corresponden a focos de células epiteliales descamadas y necróticas, restos celulares, flora bacteriana, esporas candidiásicas y seudohifas. Las esporas y las seudohifas características en una preparación en fresco o con un extendido de Papanicolaou son diagnósticas. Las infecciones que no se tratan cursan con altibajos, y con frecuencia desaparecen después del parto.

### Actinomicosis

La actinomicosis de la vía genital es rara, pero se reporta cada vez más en relación con el uso de dispositivos intrauterinos (DIU). *Actinomyces israelii,* el microorganismo causal, es un bastón grampositivo que se encuentra en el 4% de los aparatos genitales normales. El agente entra a la cavidad uterina a través de la cola de un DIU, asciende hacia las trompas de Falopio, el ovario y los ligamentos anchos, y acaba por formar un absceso tuboovárico. Las lesiones supurativas muestran tractos de drenaje que contienen microcolonias densas del microorganismo («gránulos de azufre»). La actinomicosis produce fibrosis extensa y cicatrización del aparato genital femenino.

### El síndrome de shock tóxico se relaciona con una infección estafilocócica vaginal

El síndrome de shock tóxico en un trastorno agudo, a veces mortal, que se caracteriza por fiebre, shock y exantema eritematoso descamativo. De manera adicional, son comunes vómito, diarrea, mialgia, signos neurológicos y trombocitopenia. Ciertas cepas de *Staphylococcus aureus* liberan una exotoxina denominada **toxina 1 del síndrome de shock tóxico,** la cual altera la función de los fagocitos mononucleares, lo que les impide realizar la depuración de otras sustancias con potencial tóxico como las endotoxinas. Las alteraciones patológicas características de shock y las lesiones de la coagulación intravascular diseminada suelen ser acentuadas. El síndrome de shock tóxico se reconoció en primer lugar cuando se introdujeron los tampones de larga duración, lo que otorgó el tiempo suficiente para que los estafilococos proliferasen. También se relacionó a las «esponjas» anticonceptivas con este cuadro. La incidencia del síndrome de shock tóxico ha disminuido de manera marcada desde el reconocimiento del papel de los tampones como promotores de la colonización de la vagina por *S. aureus.*

# Vulva

## ANATOMÍA

La vulva se compone del monte púbico, los labios mayores y menores, el clítoris y el vestíbulo. En la pubertad, el monte del pubis y los bordes laterales de los labios mayores adquieren abundante grasa subcutánea así como pelo abundante y tosco. Las glándulas sebáceas y apocrinas de estas regiones se desarrollan de manera paralela. Las aberturas externas pareadas de las glándulas parauretrales **(glándulas de Skene)** flanquean el meato uretral. Las **glándulas de Bartholino,** situadas inmediatamente por detrás y hacia fuera del introito, son glándulas tubuloalveolares ramificadas secretoras de moco que drenan mediante un conducto corto revestido por epitelio de transición. Además, hay glándulas mucosas microscópicas diseminadas a través de la vía que limitan los labios menores. Los nódulos linfáticos inguinales y femorales proporcionan rutas de drenaje linfático primarias, excepto para el clítoris (el homólogo del pene), el cual comparte su drenaje linfático con la uretra.

## ANOMALÍAS Y QUISTES DEL DESARROLLO

***TEJIDO MAMARIO ECTÓPICO:*** pequeños nódulos aislados de tejido mamario ectópico pueden extenderse a lo largo de la «línea de la leche» hasta la vulva y agrandarse durante el embarazo.

***QUISTES DE LAS GLÁNDULAS DE BARTHOLINO:*** las glándulas pareadas de Bartholino producen una secreción mucoide clara que lubrica de manera continua la superficie vestibular. Los conductos tienden a obstruirse y en consecuencia a formar quistes (fig. 24-3). La infección del quiste puede condicionar la **formación de un absceso.** El absceso de la glándula de Bartholino se relacionó de manera formal con la gonorrea, pero estafilococos, clamidias y anaerobios son ahora la causa más frecuente. El tratamiento consiste en la incisión, drenaje, marsupialización y administración de antibióticos apropiados.

***QUISTES FOLICULARES:*** los quistes foliculares se parecen a la porción más distal del folículo piloso. También se denominan **quistes de inclusión epitelial** o **quistes queratínicos,** y son quistes foliculares que aparecen con frecuencia en la vulva, en especial sobre los labios mayores. Contienen un material caseoso blanquecino y de manera típica están revestidos por epitelio escamoso estratificado.

***QUISTES MUCINOSOS:*** las glándulas mucinosas de la vulva, un dato normal que por lo regular permanece sin reconocerse, en ocasiones se obstruyen y de manera subsecuente

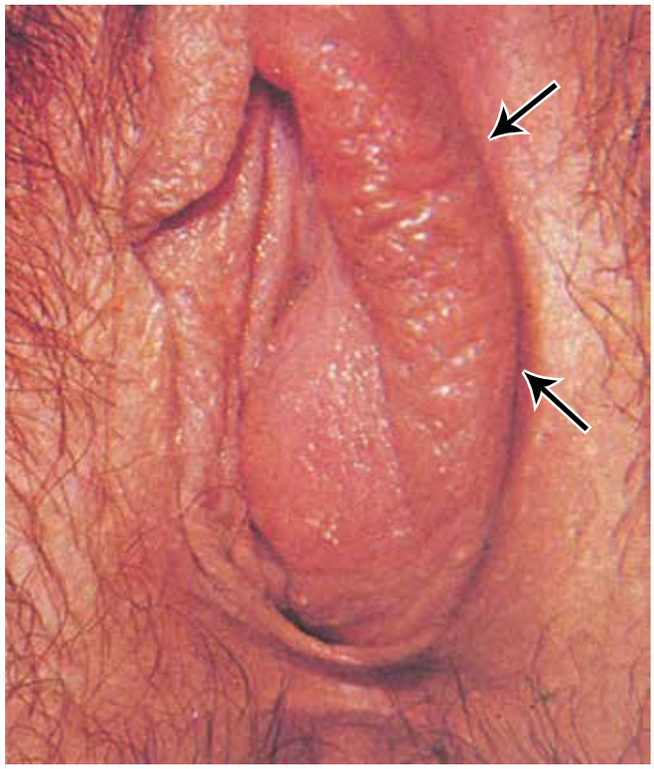


**FIGURA 24-3. Quiste de la glándula de Bartholino.** La lesión de 4 cm *(flechas)* es posterior al introito vaginal.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1001 11/10/16 14:49

booksmedicos.org

**FIGURA 24-4. Dermatitis aguda vulvar (eccema).** Están presentes eritema, edema y vesículas que gotean *(flecha).*

forman quistes. Las células columnares mucinosas que revisten el quiste pueden infectarse.

## DERMATOSIS

### La dermatitis vulvar aguda aparece como piel vesicular y enrojecida

**PATOLOGÍA:** cuando las vesículas se rompen (fig. 24-4) en la superficie, el líquido forma una costra sobre la superficie de la piel. La epidermis muestra un espectro de células inflamatorias y las áreas espongióticas forman vesículas espongióticas que se rompen para producir lesiones exudativas. La dermis muestra un infiltrado linfocitario perivascular y edema, con separación de las fibras colágenas. Los vasos linfáticos telagiectásicos y los capilares dilatados son típicos.

Los tipos más comunes de dermatitis aguda endógena son la **dermatitis atópica (hipersensibilidad)** y la **dermatitis seborreica,** las cuales se observan como erosiones maculares escamosas. Las dermatitis con causas exógenas incluyen la dermatitis irritante (orina sobre la piel vulvar) y la dermatitis alérgica por contacto (una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo 4), que se manifiesta como dermatitis aguda o crónica.

### La dermatitis crónica, o liquen crónico simple, es la etapa final de muchas enfermedades inflamatorias vulvares

La dermatitis crónica vulvar (fig. 24-5) sigue a muchas enfermedades que desde el punto de vista clínico son pruriginosas y por lo tanto sujetas a rascado repetido en su fase activa. Puede producirse en otros trastornos como el liquen plano, la psoriasis y el liquen escleroso (v. cap. 28). La piel está engrosada con marcas cutáneas exageradas («liquenificación») y blancas como consecuencia de la hiperqueratosis marcada. La formación de escamas suele estar presente y las excoriaciones debidas al rascado reciente también pueden verse con frecuencia.

***LIQUEN ESCLEROSO:*** el liquen escleroso es una enfermedad inflamatoria que se relaciona con trastornos autoinmunitarios como el vitíligo, la anemia perniciosa y la tiroiditis. La etiología autoinmunitaria del liquen escleroso sugiere de manera adicional la presencia de linfocitos T activados en la dermis.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** esta afección está representada por placas blancas, piel atrófica, un aspecto apergaminado o arrugado y, en ocasiones, contractura marcada de los tejidos vulvares (fig. 24-6 A). Se observa hiperqueratosis, pérdida de crestas interpapilares, adelgazamiento epitelial con aplanamiento de las clavijas interpapilares, vacuolización citoplasmática de la capa basal y una zona homogénea, acelular en la dermis superior (fig. 24-6 B). Una banda de células inflamatorias crónicas, linfocitos con unas pocas células plasmáticas, se encuentra por lo regular por debajo de esta capa. Los síntomas más comunes son prurito y dispareunia. La enfermedad se desarrolla de manera gradual y es progresiva. Las mujeres con liquen escleroso sintomático tienen un 15% de probabilidad de desarrollar carcinoma de células escamosas.

## TUMORES BENIGNOS

***HIDROADENOMA:*** este tumor benigno de la glándula sebácea apocrina aparece sobre todo en los labios mayores como un nódulo de piel circunscrito rara vez mayor de 1 cm. Al microscopio, está compuesto por túbulos papilares y ácinos recubiertos por dos capas de células: una capa interna de células columnares apocrinas y otra externa de células mioepiteliales.

***SIRINGOMA:*** un adenoma de las glándulas ecrinas, el siringoma, se manifiesta como una pápula de color carnoso dentro de la dermis de los labios mayores. Este tumor asintomático está compuesto por una proliferación de conductos pequeños

**FIGURA 24-5. Liquen crónico simple en el labio mayor derecho.** Se observa un engrosamiento y acentuación de las marcas cutáneas, con excoriación superficial debida al rascado reciente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1002 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



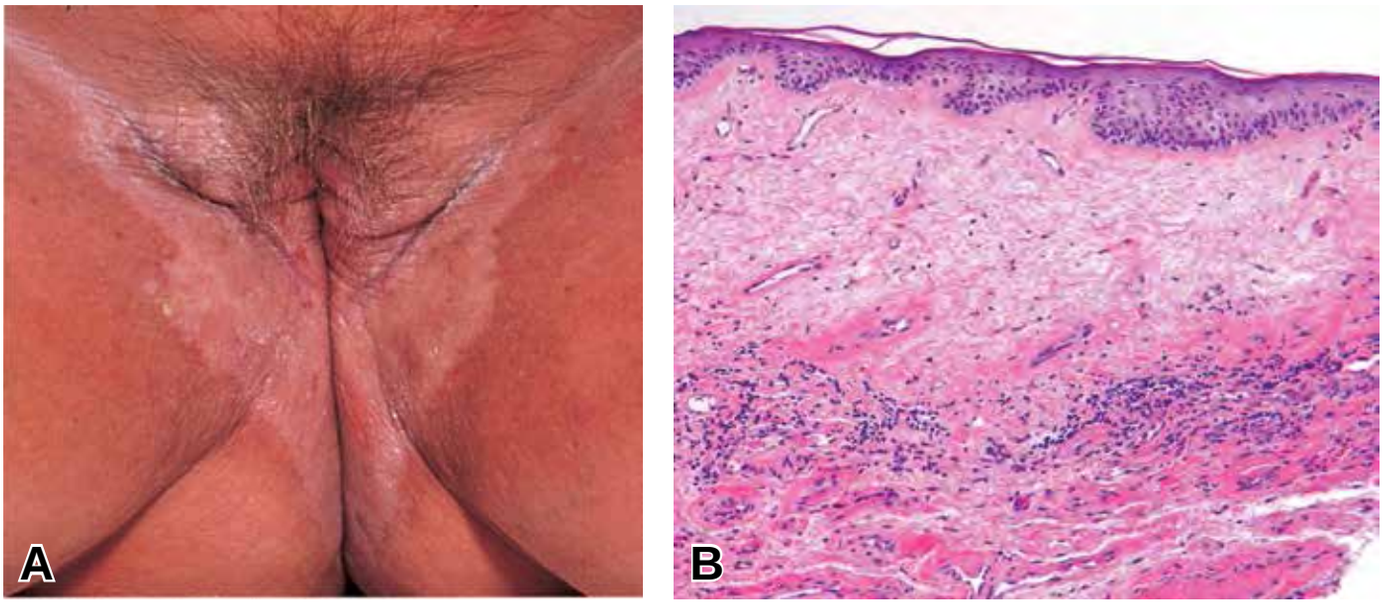



**FIGURA 24-6. Liquen escleroso de la vulva. A.** La lesión blanca demarcada con claridad afecta la vulva y el periné. **B.** La epidermis es delgada y muestra hiperqueratosis y carencia del patrón normal con invaginaciones. La dermis muestra una zona acelular, homogénea superpuesta a un infiltrado inflamatorio crónico.

incrustados en un estroma fibroso denso y esclerótico (v. cap. 28). Las paredes de los conductos tienen dos capas celulares: una capa interna de células serosas y una externa de células mioepiteliales. La luz contiene material eosinófilo y restos amorfos.

***TUMORES DE TEJIDO CONJUNTIVO:*** los **hemangiomas seniles** (hemangiomas en cereza) son pápulas pequeñas, de color púrpura, que pueden sangrar en caso de un traumatismo en su superficie. El **hemangioma capilar lobulillar** (denominado de manera formal granuloma piógeno), que se pensaba que era una reacción a una infección de una herida superficial, es una variante del hemangioma. La infección secundaria se produce porque la superficie de la lesión es frágil y se traumatiza con facilidad. Los tumores de tejidos blandos que se encuentran en cualquier sitio del cuerpo también se producen en la vulva, como el tumor de célula granular, el leiomioma, el fibroma, el lipoma y el histiocitoma.

***LESIONES VULVARES PIGMENTADAS:*** el **lentigo** se suscita en alrededor de 10% de las mujeres y se presenta como máculas pequeñas. Los **nevos** y la **queratosis seborreica** también se producen en esta área (v. cap. 28).

## TUMORES MALIGNOS Y AFECCIONES PREMALIGNAS

### La neoplasia intraepitelial vulvar es un precursor del carcinoma de células escamosas invasivo

El carcinoma vulvar, principalmente el carcinoma de células escamosas, representa el 3% de todos los cánceres del aparato genital femenino y ocurre sobre todo en mujeres mayores de 60 años. Estos tumores se dividen en carcinomas de células escamosas queratinizantes no relacionados con el VPH (>70% de los casos) y los carcinomas basaloides verrugosos asociados con el VPH de alto riesgo (<25% de los casos). Las lesiones de la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) clásica también se conocen como lesiones vulvares intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL vulvares).

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los carcinomas de células escamosas queratinizantes se desarrollan con frecuencia en mujeres mayores (edad media, 76 años), a veces en el contexto de líquenes esclerosos de larga duración. La lesión precursora se refiere como **NIV o NIV simple** (fig. 24-7 A), la cual es portadora de un cáncer en desarrollo de alto riesgo. Los carcinomas se desarrollan como nódulos o masas en una lesión antecesora de «**leucoplaquia**» (*placas blancas*, un término descriptivo inespecífico). Se han notificado casos de liquen escleroso de NIV diferenciada y de carcinoma de células escamosas invasivo con mutaciones idénticas del gen *p53.* La mutación del gen *p53,* sin embargo, es un hecho tardío y casual en la carcinogenia vulvar.

En contraste, la verruga menos común relacionada con el VPH y los carcinomas basaloides se desarrollan a partir de una lesión precursora denominada **NIV indiferenciada o clásica** (fig. 24-7 B). Desde 1980, ha habido un incremento de 5 a 10 veces en la frecuencia de NIV clásica en la mujer menor de 40 años, de manera típica relacionada con el **VPH-16.** Las lesiones NIV relacionadas con el VPH tienen un riesgo bajo de progresión a carcinoma invasivo (alrededor del 6%), excepto en la mujer mayor o inmunodeprimida. En general, las lesiones relacionadas con los tipos de VPH oncógenos muestran un p16 activado. Las mujeres con NIV pueden tener neoplasias escamosas similares a la NIV en cualquier sitio dentro del aparato genital inferior.

**PATOLOGÍA:** la NIV refleja un espectro de cambios neoplásicos desde la atipia celular mínima a la grave. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples, y también maculares, papulares o tipo placa. Los grados histológicos que califican a la NIV son I, II y III, que corresponden a displasia leve, moderada y grave, respectivamente. Sin embargo, el grado III (que incluye al carcinoma *in situ* de células escamosas [CIS]) es de lejos el más común. La NIV diferenciada muestra atipia nuclear grave de la capa basal, con maduración epitelial sorprendente en las capas superficiales (fig. 24-7A). Los queratinocitos de esta última contienen núcleos redondeados con nucléolos agrandados y citoplasma eosinófilo abundante con puentes intercelulares prominentes. Las clavijas dérmicas contienen por lo general perlas de queratina.

La terminología para las lesiones relacionadas con el VPH ha sido estandarizada recientemente en todo el aparato genital, siguiendo las líneas que se han aplicado para el cuello uterino: LSIL y HSIL. Esto no ha sido adoptado de forma universal, y



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1003 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



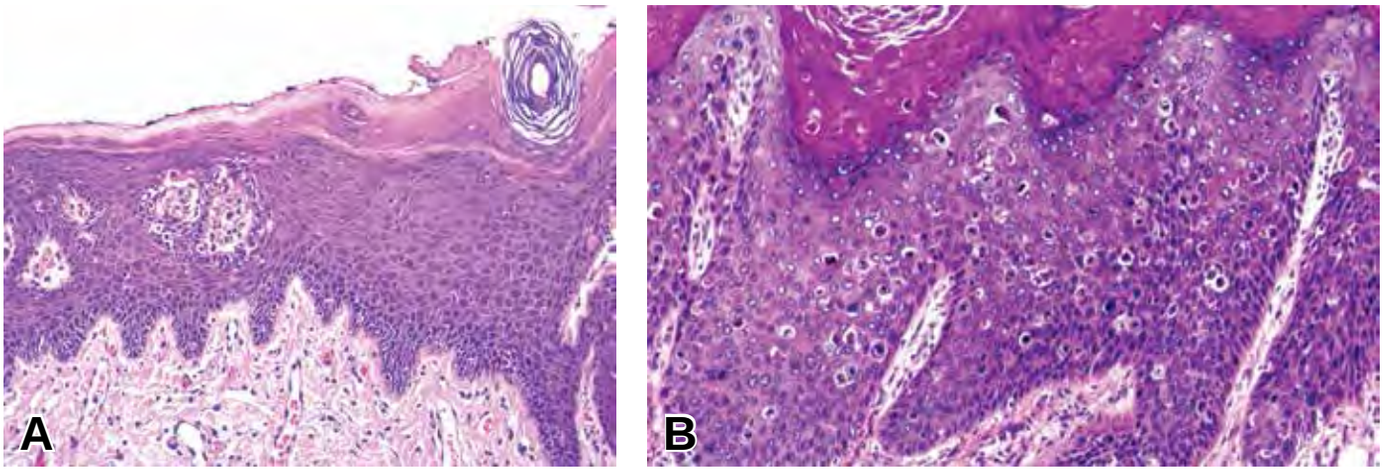



**FIGURA 24-7. Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). A.** Tipo bien diferenciado (simple) no relacionado con el virus del papiloma humano (VPH), que muestra atipia que se acentúa en las capas basal y parabasal. Se observa maduración epitelial llamativa en las capas superficiales. **B.** NIV indiferenciada (clásica) relacionada con el virus del papiloma humano (VPH). Debajo de la superficie hiperqueratósica, las células epiteliales son displásicas. Se aprecian numerosas mitosis.

existe la complicación adicional que la mayoría de las lesiones escamosas vulvares precancerosas no están relacionadas con el VPH (NIV diferenciada). En la vulva, las LSIL incluyen a las verrugas acuminadas y las lesiones planas blandas que sólo en raras ocasiones pueden tener coilocitos diagnósticos. Como sucede con las lesiones comparables del cuello uterino (v. a continuación), los criterios utilizados para establecer el grado de NIV clásico incluyen: *1)* tamaño y atipia nuclear; *2)* número y grado de mitosis atípicas y *3)* falta de diferenciación citoplasmática hacia la superficie epitelial. En la forma indiferenciada que se observa en las mujeres más jóvenes, el epitelio completo consiste en células con núcleos muy atípicos y citoplasma escaso. Las mitosis, atípicas por lo regular, son comunes (fig. 24-7 B). La **enfermedad de Bowen,** un término que todavía se utiliza en la literatura dermatológica, es sinónimo de NIV III.

Por lo general, los carcinomas queratinizantes de células escamosas siguen a la NIV diferenciada (NIV simple). Dos terceras partes de los tumores más grandes son exofíticas (fig. 24-8 A); el resto muestra un comportamiento ulcerativo y endofítico. Al microscopio, el tumor está compuesto de nidos invasivos de epitelio escamoso maligno con perlas de queratina centrales (fig. 24-8 B). Los tumores crecen en forma lenta mientras se ex-

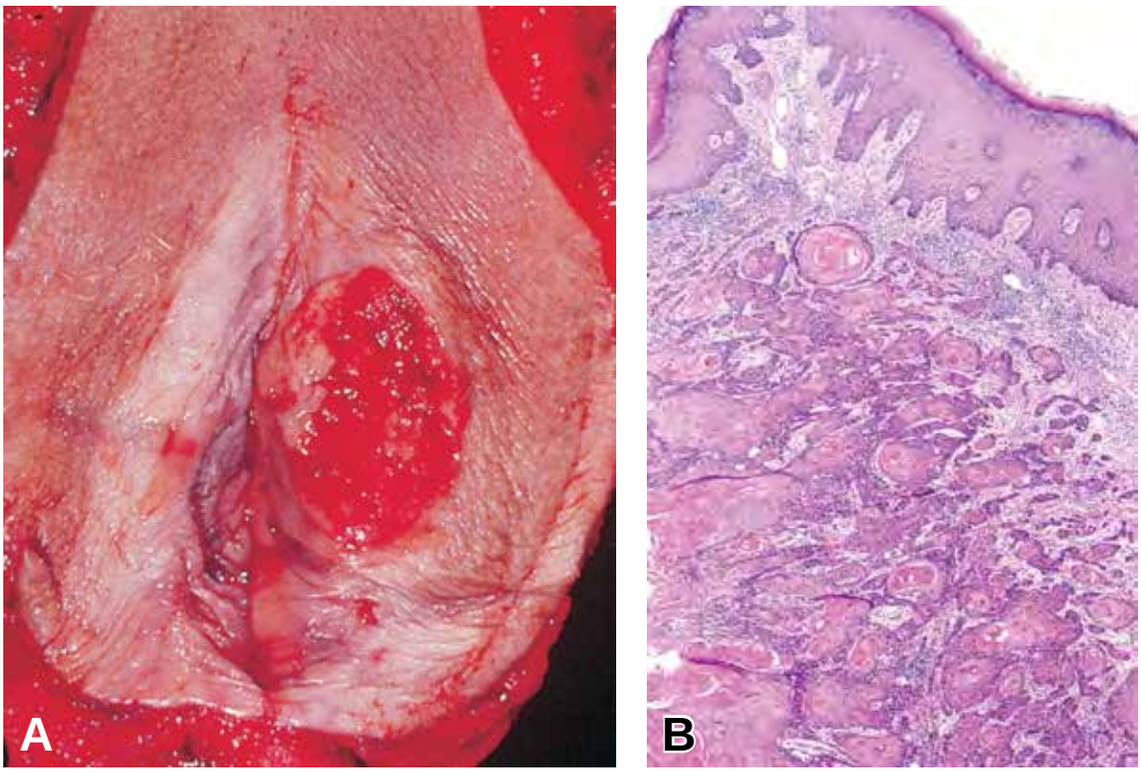



**FIGURA 24-8. Carcinoma de células escamosas de la vulva. A.** El tumor está situado en un área extensa de liquen escleroso *(blanca).* **B.** En este tumor bien diferenciado, son evidentes nidos de células escamosas neoplásicas, algunas con perlas de queratina.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1004 11/10/16 14:49

booksmedicos.org



tienden a la piel, vagina y recto contiguos. De manera inicial, hacen metástasis en los nódulos linfáticos inguinales superficiales, y luego en los nódulos linfáticos inguinales profundos, femorales y pélvicos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de las pacientes con NIV se presenta con prurito vulvar, sensación urente y lesiones en la piel elevadas y bien definidas, de tamaños variables, que pueden ser rosadas, rojas, café o blancas. Los carcinomas, pero no la NIV, pueden ulcerarse, sangrar e infectarse en forma secundaria. Asimismo, se ha informado de la regresión espontánea de la NIV, con frecuencia en las mujeres más jóvenes.

El pronóstico de los pacientes con cáncer vulvar generalmente es bueno, con una supervivencia global a 5 años del 70%. El grado del tumor, el tamaño, la localización y, de forma más importante, el número de metástasis a los nódulos linfáticos predicen la supervivencia. Dos tercios de las mujeres con metástasis de los ganglios inguinales sobreviven 5 años, pero sólo un cuarto de las que tienen metástasis en los ganglios inguinales viven tanto tiempo. Los tumores mejor diferenciados tienen una mejor supervivencia promedio, que se acerca al 90% si los ganglios son negativos.

### El carcinoma verrugoso es un cáncer escamoso bien diferenciado

El carcinoma verrugoso vulvar es una variedad diferente de carcinoma de células escamosas que se manifiesta como una masa fungosa grande que recuerda a un condiloma acuminado gigante. El VPH, por lo regular de tipo 6 u 11, se identifica de manera frecuente. El tumor es muy bien diferenciado, con nidos grandes de células escamosas con abundante citoplasma y núcleos pequeños, difusos y centrales. Las perlas escamosas son comunes y las mitosis raras. El tumor invade con amplias lenguas y la interfaz estromal muestra con frecuencia un infiltrado grueso de linfocitos y células plasmáticas. Los carcinomas verrugosos rara vez producen metástasis. La escisión quirúrgica local amplia es el tratamiento de elección, pero otras formas de tratamiento (criocirugía y retinoides) se han utilizado con éxito.

### Carcinoma de células basales

Los carcinomas de células basales de la vulva son idénticos a sus contrapartes de la piel. No se relacionan con el VPH, rara vez producen metástasis y suelen curarse mediante escisión quirúrgica.

### Melanoma maligno

Aunque es excepcional, el melanoma maligno es el segundo cáncer más frecuente de la vulva (5%). Se presenta en la sexta y séptima décadas de la vida, pero en ocasiones se encuentra en mujeres más jóvenes. El tumor tiene las características biológicas y microscópicas del melanoma que surge en cualquier sitio del cuerpo. Es muy agresivo y el pronóstico, malo.

### La enfermedad de Paget extramamaria recuerda a tumores similares de la mama y otros sitios

El trastorno suele presentarse en los labios mayores de mujeres ancianas. La mujer con enfermedad de Paget de la vulva se queja de prurito o de una sensación urente durante muchos años.

**PATOLOGÍA:** la lesión de la enfermedad de Paget es grande, roja, húmeda y demarcada de manera precisa. El origen de las células diagnósticas (células de Paget) es controvertido: pueden originarse en la epidermis o derivar de estructuras epidérmicas anexas. Las células de Paget tienen citoplasma pálido y vacuolado (fig. 24-9) con abundantes glucosaminoglucanos; se tiñen con la coloración ácida peryódica de Schiff (PAS) y con el mucicarmín y expresan el antígeno carcinoembrionario (ACE). Aparecen como células únicas grandes o, con menor frecuencia, como agrupamientos de células que pierden los puentes intercelulares y en general están confinadas a la epidermis.

La enfermedad de Paget intraepidérmica puede haber estado presente por muchos años y con frecuencia se extiende a través de la epidermis más de lo que las biopsias preoperatorias indican. A diferencia de la enfermedad de Paget de la mama, la cual casi siempre se relaciona con un carcinoma subyacente

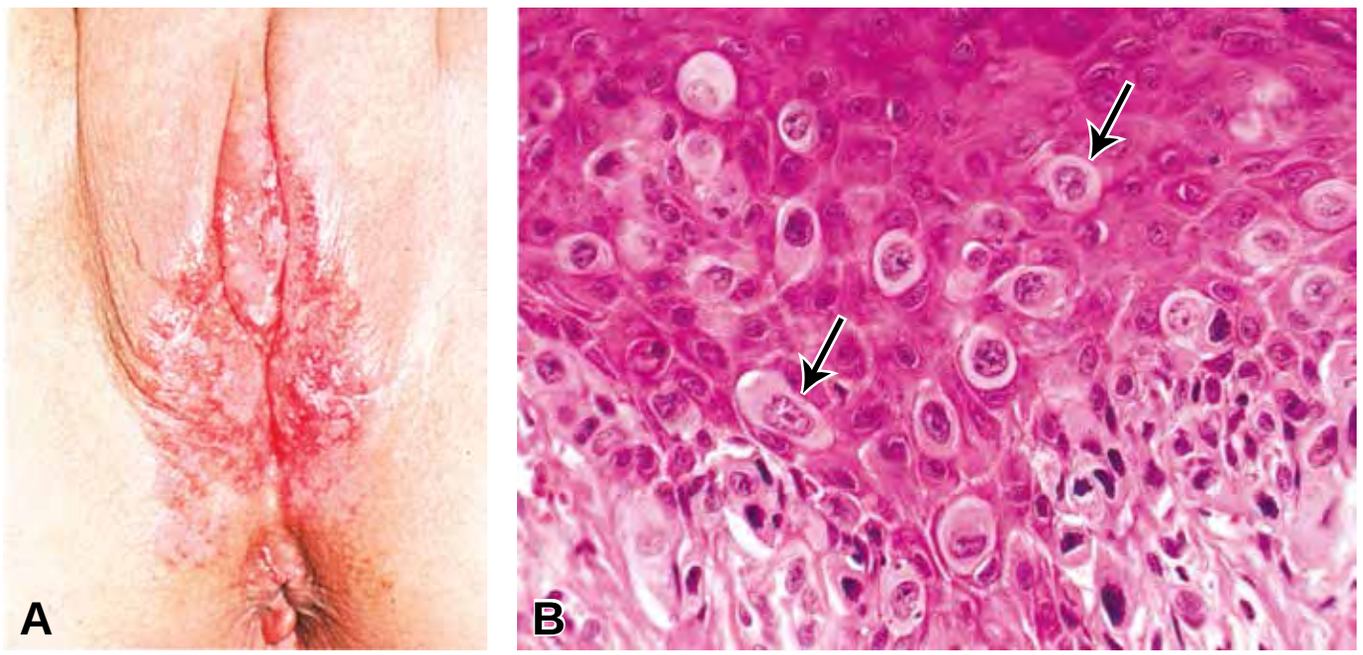



**FIGURA 24-9. Enfermedad de Paget de la vulva. A.** La lesión es roja, húmeda y claramente demarcada. **B.** Las células de Paget *(flechas)*, que se caracterizan por un citoplasma abundante y pálido, infiltran el epitelio y están intercaladas entre los queratinocitos normales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1005 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



de un conducto, la enfermedad de Paget extramamaria rara vez se relaciona con un carcinoma de los anexos de la piel. Las metástasis se producen con poca frecuencia, de manera que el tratamiento requiere tan sólo la escisión local amplia o una vulvectomía simple.

# Vagina

## ANATOMÍA

La vagina se extiende desde el útero al vestíbulo de la vulva y está revestida por un epitelio escamoso dependiente de hormonas. Los estrógenos estimulan, y los progestágenos inhiben, la proliferación y maduración de las células epiteliales de la vagina. Por consiguiente, durante la fase secretora del ciclo menstrual o durante el embarazo, cuando los niveles de progesterona son altos, las células intermedias, más que las células superficiales, predominan en los frotis vaginales. Las células epiteliales en maduración acumulan glucógeno, lo que suministra a su citoplasma un aspecto claro.

Los conductos linfáticos drenan a través del plexo perivaginal lateral. Los conductos linfáticos de la cúpula vaginal y de la vagina superior se comunican con ramas del cuello uterino que drenan en los ganglios pélvicos y luego en los paraaórticos. La vagina baja también drena en los ganglios inguinales y femorales.

## AFECCIONES QUE NO SON NEOPLÁSICAS Y TUMORES BENIGNOS

### Las anomalías congénitas de la vagina son raras

Por lo general, **la ausencia congénita de la vagina** se relaciona con anomalías del útero y de la vía urinaria. Si hay un útero funcional, la ausencia de vagina puede condicionar que la sangre menstrual se acumule en el útero.

La **vagina tabicada** es resultado de que los conductos embrionarios de Müller no se fusionen de manera apropiada, con lo que la pared mediana resultante no se reabsorbe.

La **atresia vaginal** y el **himen imperforado** evitan la transformación del revestimiento embrionario vaginal de los conductos de Müller en epitelio escamoso, un efecto que es causa de adenosis vaginal.

### La disminución del estímulo estrogénico causa vaginitis atrófica

La vaginitis atrófica es un adelgazamiento con atrofia del epitelio vaginal. El epitelio adelgazado es una barrera deficiente a las infecciones o las abrasiones. Esto se produce con más frecuencia en la mujer posmenopáusica con niveles de estrógeno bajos. La dispareunia y las manchas vaginales son síntomas habituales.

### La adenosis vaginal se produce en mujeres que se exponen al dietilestilbestrol mientras están en el útero

En la adenosis vaginal, el epitelio glandular que de manera habitual reviste la vagina embrionaria falla en ser reemplazado por epitelio escamoso durante la vida embrionaria. El uso de dietilestilbestrol (DES) para prevenir el aborto en mujeres que muestran tendencia a abortos repetitivos produjo, en la década de los años 70, un incremento sustancial en las cifras de este trastorno en tales mujeres. Entre las semanas 10 y 18 de la gestación, el desarrollo de un epitelio escamoso derivado de los senos urogenitales reemplaza al revestimiento glandular (de Müller) de la vagina y el exocérvix. La exposición al DES durante este tiempo crítico detiene el proceso de transformación y parte del tejido glandular permanece (es decir, se produce una adenosis).

La adenosis se manifiesta como placas rojas, granulares de mucosa vaginal, que a la observación microscópica están compuestas de células columnares mucinosas (similares a las que revisten el endocérvix) y células ciliadas (como aquellas que revisten el endometrio y las trompas de Falopio). Muchas de estas lesiones desaparecen a medida que la mujer joven crece y se hace mayor. También se han dado casos raros de **adenocarcinoma de células claras** de la vagina (fig. 24-10) en las hijas de las mujeres tratadas con DES. Los adenocarcinomas de células claras son casi siempre curables cuando son pequeños y asintomáticos, pero en etapas más avanzadas pueden diseminarse por vía hematógena o linfática.

### Pólipo fibroepitelial

Los pólipos vaginales son crecimientos benignos raros con un centro de tejido conjuntivo y un revestimiento externo de epitelio escamoso vaginal. Son por lo general únicos, de color gris claro y menores de 1 cm de diámetro. La escisión suele ser curativa.

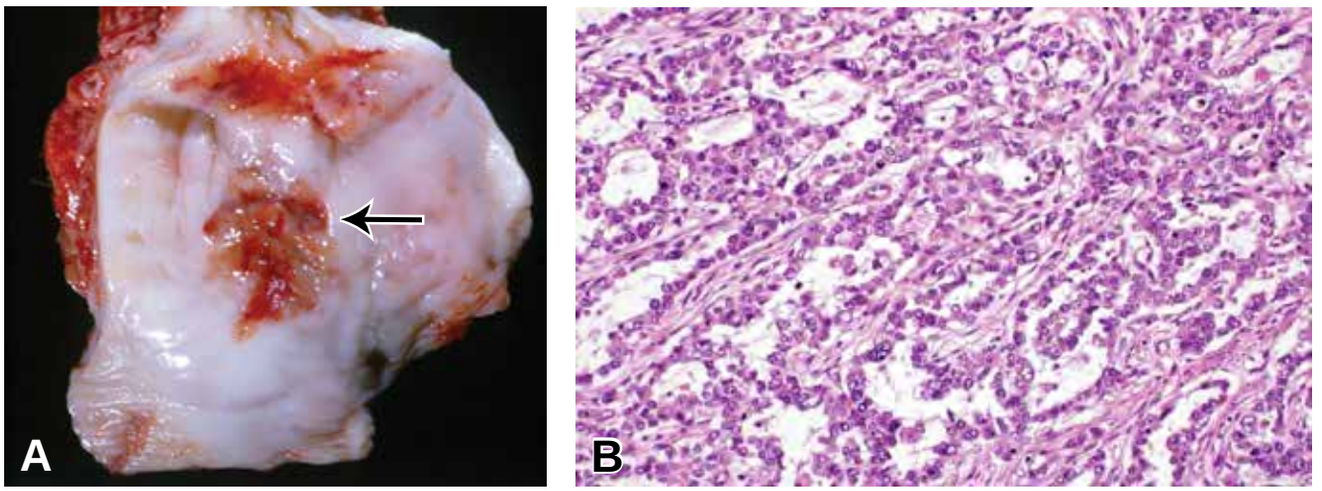



**FIGURA 24-10. Adenocarcinoma de células claras de la vagina (exposición en el útero al dietilestilbestrol). A.** El tumor se ha originado en el tercio superior de la pared anterior *(flecha),* que corresponde al sitio más frecuente de adenosis. **B.** Al examen microscópico, las glándulas tubulares están revestidas por células en tachuela.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1006 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



### Tumores mesenquimatosos benignos

La mayor parte de los tumores vaginales benignos recuerda a los que se localizan en cualquier sitio del aparato genital femenino (p. ej., leiomiomas, rabdomiomas y neurofibromas). Son tumores submucosos sólidos, por lo general menores de 2 cm de diámetro.

## TUMORES MALIGNOS DE LA VAGINA

Los tumores malignos primarios de la vagina son raros, constituyen alrededor del 2% de todos los tumores genitales. **La mayoría (80%) de las enfermedades malignas vaginales representan diseminación metastásica.** Los síntomas más comunes son exudados vaginales y sangrado durante el coito, pero los tumores avanzados pueden causar dolor pélvico o abdominal y edema de las piernas. Los tumores confinados a la vagina suelen tratarse mediante histerectomía radical y vaginectomía.

### Más del 90% de los cánceres vaginales primarios son carcinomas epidermoides

Es en general una enfermedad de la mujer mayor, con una incidencia pico entre las edades de 60 y 70 años. Es más común en la pared anterior del tercio superior de la vagina, donde suele manifestarse como una masa exofítica. La **neoplasia intraepitelial vaginal,** un término que reemplaza a «displasia vaginal» y a «carcinoma *in situ*», precede con frecuencia al carcinoma invasivo. El carcinoma de células escamosas vaginal puede desarrollarse algunos años después de un carcinoma cervical o vulvar, lo que sugiere que puede ser un efecto carcinógeno de campo en el aparato genital inferior relacionado con una infección por el VPH.

Como la mayoría de los cánceres preinvasivos e invasivos iniciales son clínicamente silentes, el uso rutinario de la citología vaginal es el método más efectivo para detectar al carcinoma epidermoides de la vagina. El pronóstico se relaciona con la extensión de la diseminación tumoral en el momento de su descubrimiento. La tasa de supervivencia a 5 años es del 80% para los tumores confinados a la vagina (etapa I), mientras que es sólo del 20% para aquellos que presentan diseminación extensa (etapas III/IV).

### El rabdomiosarcoma es un tumor vaginal raro en los niños

Con frecuencia, este tumor se parece a masas polipoides confluentes que recuerdan a un racimo de uvas, y por lo tanto se justifica llamarlo sarcoma botrioides (de la palabra griega *botrys*, 'uvas') (fig. 24-11). Se produce casi de manera exclusiva en niñas menores de 4 años de edad. Se origina en la lámina propia de la vagina y consiste en rabdomioblastos fusiformes primitivos

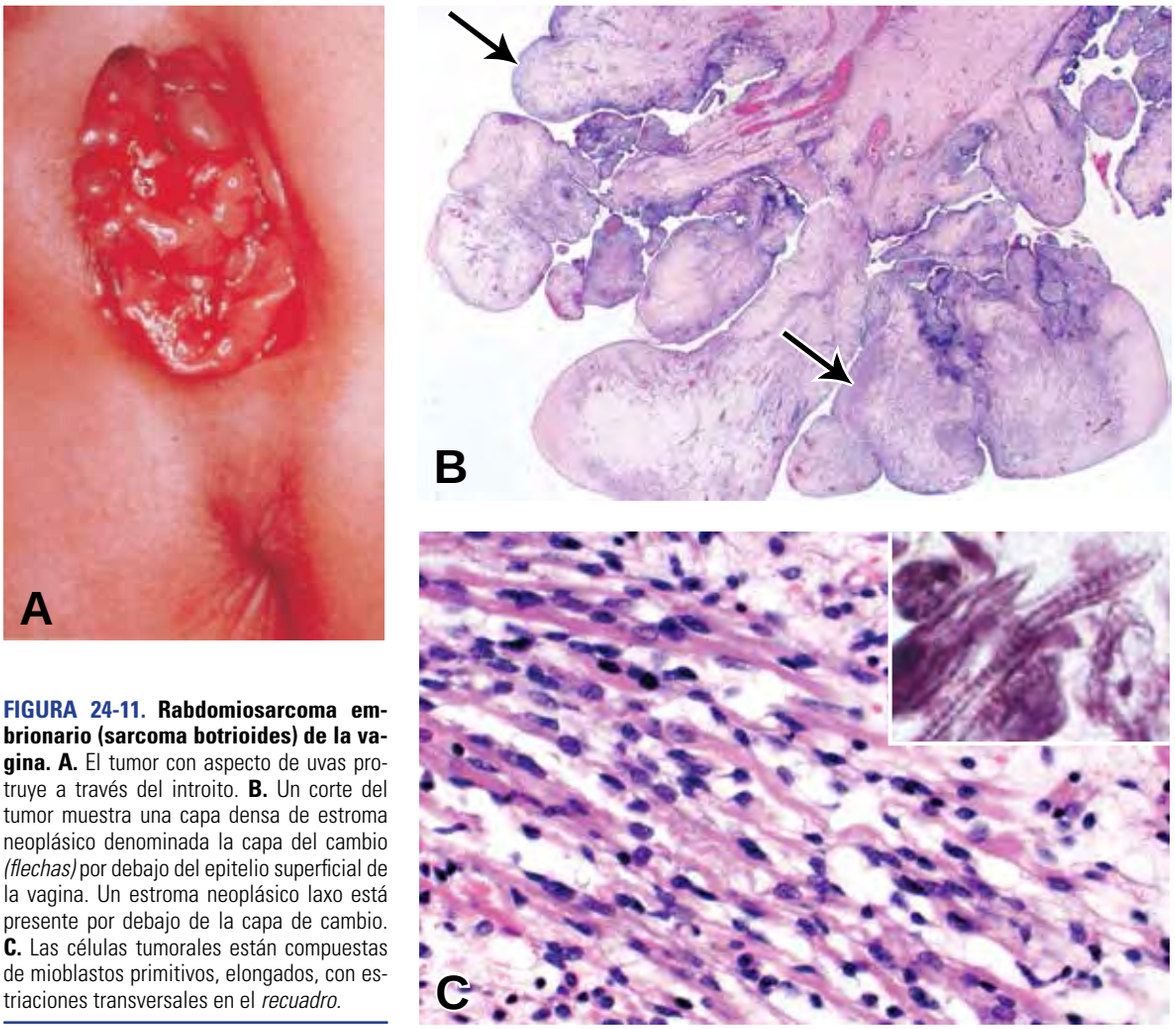



**FIGURA 24-11. Rabdomiosarcoma embrionario (sarcoma botrioides) de la vagina. A.** El tumor con aspecto de uvas protruye a través del introito. **B.** Un corte del tumor muestra una capa densa de estroma neoplásico denominada la capa del cambio *(flechas)* por debajo del epitelio superficial de la vagina. Un estroma neoplásico laxo está presente por debajo de la capa de cambio. **C.** Las células tumorales están compuestas de mioblastos primitivos, elongados, con estriaciones transversales en el *recuadro.*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1007 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



(fig. 24-11 C), algunos de los cuales muestran estriaciones transversales. Las miofibrillas de miosina y actina pueden aparecer con frecuencia. Una zona densa de rabdomioblastos redondeados (la capa cambio) está presente debajo del epitelio vaginal (fig. 24-11 B). En la profundidad de esta capa, el estroma es mixomatoso y muestra unos pocos rabdomioblastos neoplásicos. En general, el tumor se detecta debido al manchado que muestran los pañales. Los tumores menores de 3 cm en su dimensión mayor tienden a ser localizados y pueden curarse mediante escisión amplia y quimioterapia. Los tumores más grandes presentan con frecuencia diseminación a las estructuras adyacentes, a los nódulos linfáticos regionales o a sitios más distantes. Incluso en los casos avanzados, la mitad de las pacientes sobrevive con cirugía radical y quimioterapia.

# Cuello uterino

## ANATOMÍA

El cuello uterino (o cuello del útero) (de la palabra latina *collare*, 'cuello') es la porción inferior del útero que conecta al cuerpo de este con la vagina (fig. 24-12). Su porción expuesta (también denominada **exocérvix, ectocérvix** o **porción vaginal**) protruye en la vagina alta y es cubierta por epitelio escamoso rico en glucógeno. El **endocérvix** es el conducto que conduce a la cavidad endometrial. Está revestido por rebordes mucosos longitudinales integrados por centros fibrovasculares revestidos por una capa única de células columnares mucinosas. En ocasiones, la salida de una glándula endocervical se bloquea y la mucina se retiene, lo que produce dilataciones quísticas de estas glándulas, denominadas **quistes de Naboth.** El orificio externo es la unión *macroscópica* entre el exocérvix y el endocérvix. La **unión escamocolumnar** es la unión *microscópica* del epitelio escamoso con el epitelio columnar mucinoso. El área situada entre el endocérvix y la cavidad endometrial se denomina **istmo** o **segmento uterino inferior.**

El exocérvix se remodela de manera continua a lo largo de la vida. Durante el desarrollo embrionario, la migración superior de las células escamosas se encuentra con el epitelio columnar del endocérvix para formar la unión escamocolumnar inicial (fig. 24-13). En algunas mujeres jóvenes, está unión escamocolumnar «original» se localiza a nivel del orificio interno. En la mayoría de las mujeres jóvenes, sin embargo, el epitelio columnar se extiende hacia el exocérvix. En este último caso, las áreas del exocérvix revestidas por epitelio columnar se denominan **ectropión endocervical** y aparecen al examen colposcópico como decoloraciones rojizas. Con la edad, el epitelio columnar del ectropión sufre metaplasia escamosa y se encuentra una nueva unión escamocolumnar a nivel del orificio interno.

El área entre la unión escamocolumnar más distal y el orificio externo se denomina **zona de transformación.** El epitelio escamoso inmaduro de esta zona muestra maduración nuclear progresiva y el incremento de citoplasma sin glucógeno hacia la superficie. La colposcopia revela el desarrollo de una delgada membrana blanca, la cual termina por volverse más gruesa y más blanca a medida que el epitelio escamoso madura (figs. 24-13 y 24-14). De manera subsecuente, las células acumulan glucógeno y son indistinguibles del epitelio escamoso normal que reviste el exocérvix. La zona de transformación es el sitio del carcinoma epidermoide cervical (v. a continuación).

El examen de la zona de transformación mediante tinciones con yodo es la base de la **prueba del yodo de Schiller.** Si las células escamosas que revisten el exocérvix están maduras (ricas en glucógeno), como es normal, se tiñen con el yodo y el exocérvix se ve marrón caoba. Si son inmaduras (deficientes en glucógeno), no se produce la tinción con el yodo y el exocérvix es pálido.

## CERVICITIS

La inflamación del cuello uterino es común y se relaciona con la exposición constante a la flora bacteriana de la vagina. La cervicitis aguda y la crónica son causadas por muchos microorganismos, en particular aerobios y anaerobios vaginales endógenos, *Streptococcus, Staphylococcus* y *Enterococcus*. Otros microorganismos específicos son *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae* y, en ocasiones, el herpes simple tipo 2. Algunos agentes se

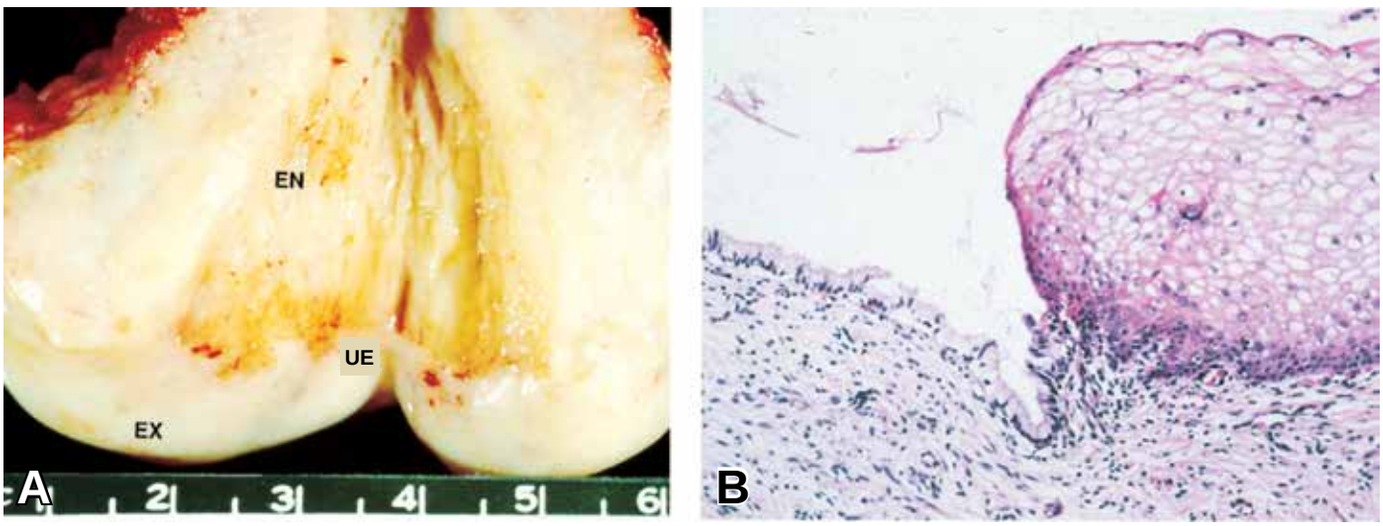



**FIGURA 24-12. Anatomía del cuello uterino. A.** El cuello uterino ha sido abierto para mostrar el endocérvix (EN), la unión escamocolumnar (UE) y el exocérvix (EX). La capa gruesa de células escamosas que cubre el exocérvix le otorga su color blanco. **B.** Vista microscópica de la unión escamocolumnar. El endocérvix está revestido por una capa de células columnares productoras de moco que de manera abrupta se encuentra con el exocérvix revestido por células escamosas maduras. *Nota:* en los especímenes en los cuales la unión escamocolumnar está sobre el ectocérvix o en el conducto endocervical, la región entre este y el orificio externo se denomina *zona de transformación* (fig. 24-13).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1008 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



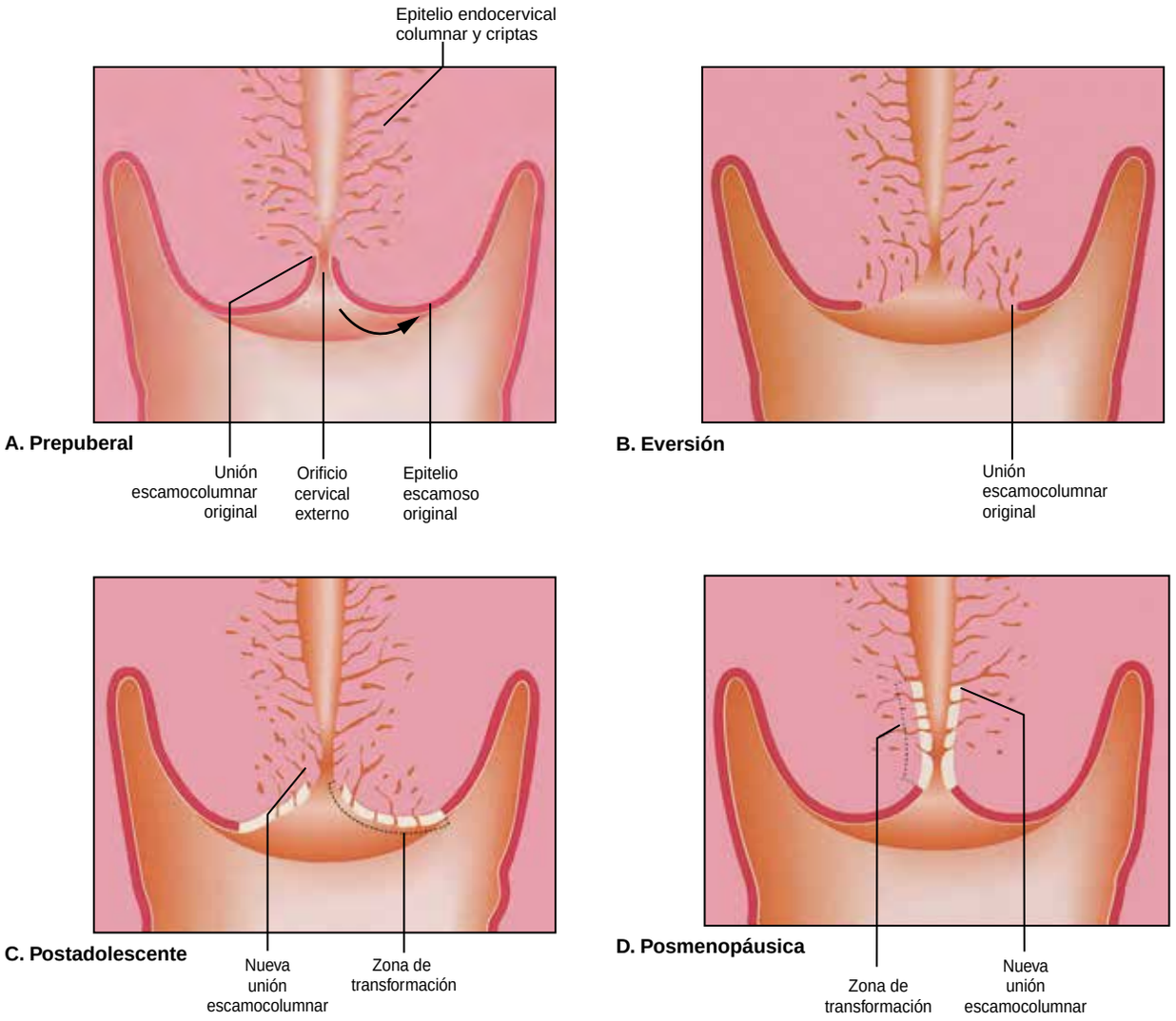



**FIGURA 24-13. Zona de transformación del cuello uterino. A. Cuello uterino prepuberal.** La unión escamocolumnar está situada en el orificio cervical externo. La *flecha* muestra la dirección del movimiento que tiene lugar como consecuencia del incremento en el tamaño del cuello uterino durante la adolescencia. **B. Proceso de eversión.** Al completarse, el tejido columnar endocervical se halla sobre la superficie vaginal del cérvix y se expone al ambiente vaginal. **C. Cuello uterino postadolescente.** La acidez del ambiente vaginal es uno de los factores que estimula el cambio metaplásico escamoso, lo que reemplaza al epitelio columnar expuesto por epitelio de tipo escamoso. **D. Cuello uterino posmenopáusico.** En este momento, se produce la inversión cervical. Este fenómeno es lo contrario de la eversión, la cual es muy importante en la adolescencia. La zona de transformación se establece ahora dentro del conducto cervical, lo que la vuelve inaccesible al examen colposcópico.

transmiten por vía sexual; otros pueden ser introducidos por cuerpos extraños, como fragmentos residuales de tampones y pesarios.

**PATOLOGÍA:** en la **cervicitis aguda,** el cuello uterino está ostensiblemente rojo, hinchado y edematoso a simple vista, con «goteo» de pus copioso por el orificio externo. Al microscopio, los tejidos muestran un infiltrado extenso de leucocitos polimorfonucleares y edema estromal.

La **cervicitis crónica** es más común. La mucosa cervical se encuentra hiperémica (fig. 24-15) y puede mostrar erosiones epiteliales verdaderas. El estroma está infiltrado, sobre todo por linfocitos y células plasmáticas. El epitelio escamoso metaplásico de la zona de transformación puede extenderse hacia las glándulas endocervicales, donde forma agrupamientos de epitelio escamoso, que deben diferenciarse del carcinoma.

## TUMORES BENIGNOS Y AFECCIONES SIMILARES A TUMORES DEL CUELLO UTERINO

### Los pólipos endocervicales suelen ser benignos

Los pólipos endocervicales son los crecimientos cervicales más comunes (fig. 24-16). Aparecen como masas únicas blandas o lobuladas, por lo general menores de 3 cm en su diámetro mayor. De manera típica, se manifiestan por sangrado o exudado vaginal. El epitelio de revestimiento es mucinoso, con metaplasia escamosa variable, pero puede mostrar erosiones y tejido de granulación si la mujer es sintomática. La escisión simple o el legrado son curativos. El cáncer rara vez se origina en un pólipo endocervical (0,2 % de los casos).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1009 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



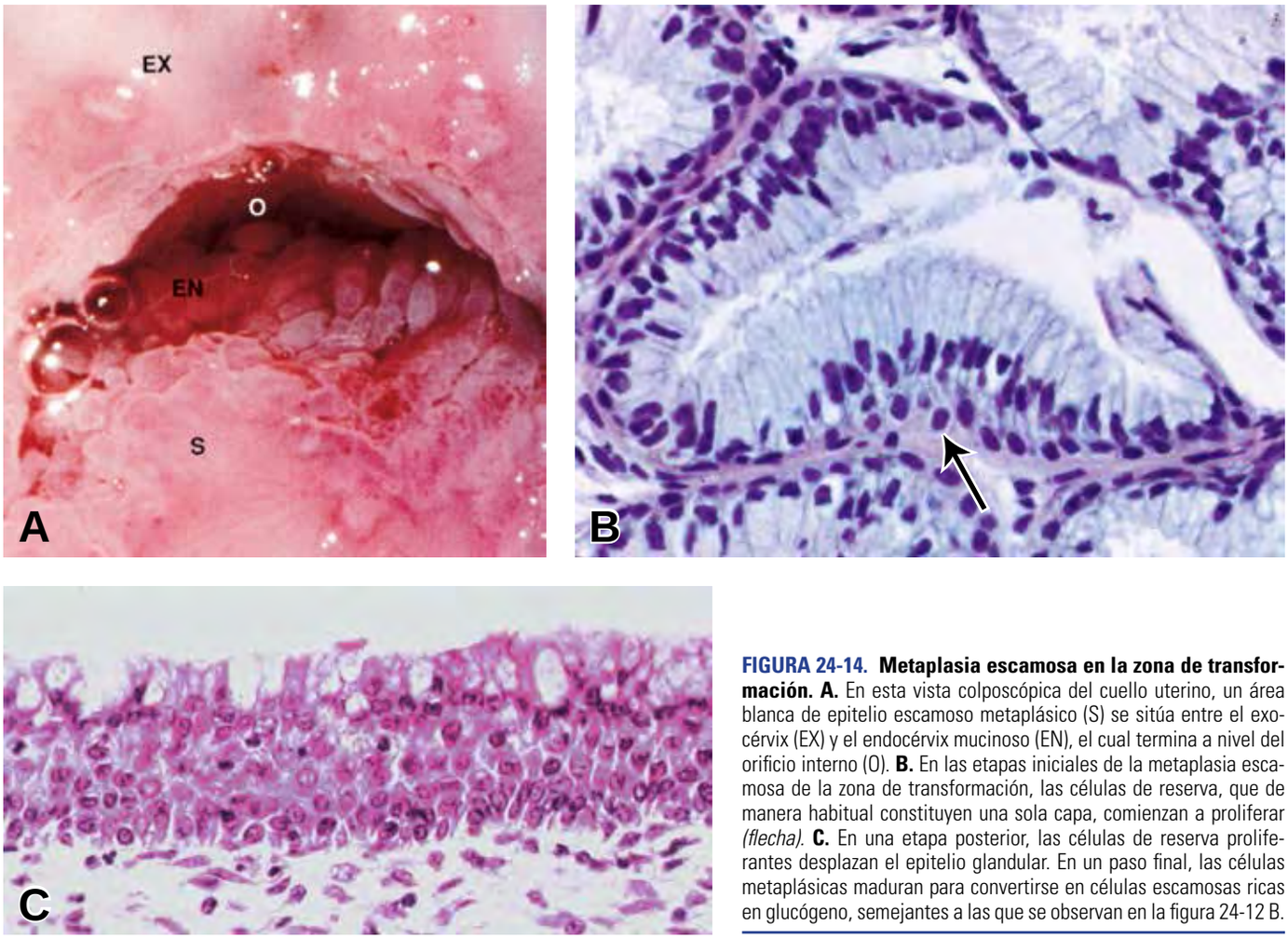



**FIGURA 24-14. Metaplasia escamosa en la zona de transformación. A.** En esta vista colposcópica del cuello uterino, un área blanca de epitelio escamoso metaplásico (S) se sitúa entre el exocérvix (EX) y el endocérvix mucinoso (EN), el cual termina a nivel del orificio interno (O). **B.** En las etapas iniciales de la metaplasia escamosa de la zona de transformación, las células de reserva, que de manera habitual constituyen una sola capa, comienzan a proliferar *(flecha).* **C.** En una etapa posterior, las células de reserva proliferantes desplazan el epitelio glandular. En un paso final, las células metaplásicas maduran para convertirse en células escamosas ricas en glucógeno, semejantes a las que se observan en la figura 24-12 B.

### La hiperplasia microglandular refleja la estimulación progestacional

La hiperplasia microglandular cervical es una afección benigna en la que se observan glándulas vacuoladas apretadas sin estroma y mezcladas con un infiltrado neutrófilo. Las glándulas varían en tamaño y están revestidas por un epitelio plano a cuboideo (fig. 24-17). Los núcleos son uniformes y las mitosis raras. La metaplasia escamosa y la hiperplasia de las células de reserva son comunes. No debe confundirse con un adenocarcinoma bien diferenciado. La hiperplasia microglandular suele ser asintomática y, como de manera típica se relaciona con estimulación de progestina, suele presentarse durante el embarazo, en el período posparto y en mujeres que toman anticonceptivos orales.

### Los leiomiomas pueden causar hemorragia cervical

Los leiomiomas del cuello uterino pueden sangrar o prolapsarse en el conducto endocervical, lo que produce contracciones uterinas y dolor que recuerdan a las fases iniciales del parto. El aspecto es similar al de los leiomiomas uterinos (v. a continuación).

## NEOPLASIAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Hace 50 años, el cáncer cervical era la principal causa de muerte por cáncer en la mujer estadounidense. La introducción y el uso amplio de la detección citológica redujeron el carcinoma cervical en un 50-85% en los países occidentales. Es el sexto cáncer femenino más común en EE.UU. y la tasa de mortalidad se redujo en un 70%. Sin embargo, alrededor del mundo, el cáncer cervical se mantiene como el segundo cáncer más común en la mujer.

### Las lesiones intraepiteliales escamosas son precursoras del cáncer invasivo

***Las SIL del cuello uterino son los efectos del VPH y se indican de bajo grado (LSIL) o alto grado (HSIL) según el subtipo viral infectante correspondiente y el riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas invasivo*** (fig. 24-18). La terminología de las lesiones escamosas precancerosas fue estandarizada en todos los sitios anogenitales en 2012 por el grupo *Lower Anogenital Squamous Terminology* (LAST) con el patrocinio del College of American Pathologists, aunque los términos existentes de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), displasia y CIS se utilizan habitualmente de forma indistinta.

*La LSIL representa un riesgo de* ***transformación maligna*** que varía entre los subtipos bajo y alto grado (figs. 24-18 y 24-19). El espectro de la enfermedad es impulsado principalmente por la naturaleza del virus infectante, con cada clase que demuestra su propio espectro de la enfermedad. Los grados de SIL son los siguientes:

- LSIL: NIC-1: displasia leve.
- HSIL: NIC-2: displasia moderada; NIC 3; displasia grave, carcinoma *in situ.*

Las LSIL reflejan afecciones que rara vez progresan en gravedad y de manera habitual desaparecen (NIC-1, displasia leve).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1010 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



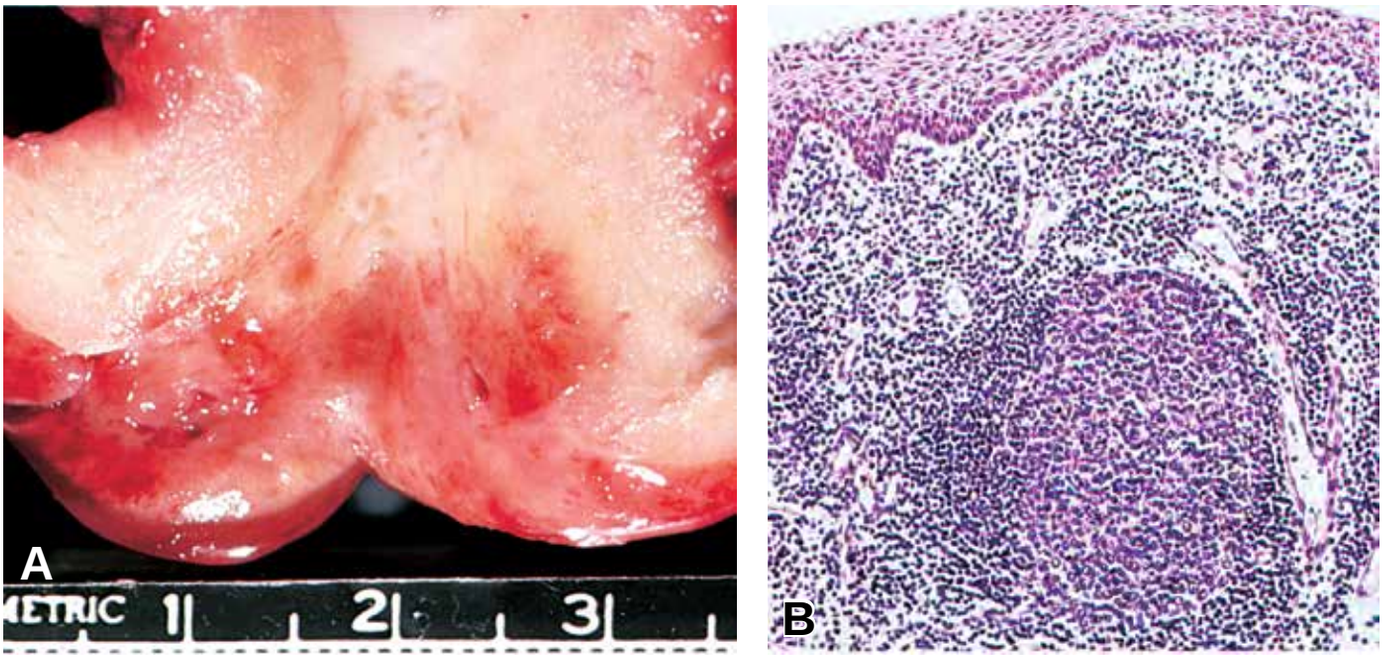



**FIGURA 24-15. Cervicitis crónica. A.** El cuello uterino ha sido abierto para revelar el enrojecimiento del exocérvix. **B.** El examen microscópico descubre una inflamación crónica y la formación de un folículo linfoide.

La HSIL describe lesiones histológicas más graves (NIC-2 y NIC-3), las cuales tienden a progresar y requieren tratamiento. Las fases iniciales de la infección con todos los tipos de VPH probablemente muestran la diseminación episómica viral a través de un campo epitelial policlonal, con una citología de LSIL. Los tipos oncógenos de VPH tienden al crecimiento monoclonal de estas células, con integración genómica del virus, elaboración de proteínas virales transformantes (E6/E7) y progresión a HSIL.

**EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR:** las características epidemiológicas de la SIL y el cáncer invasivo son similares. Por lo regular, el cáncer cervical se manifiesta entre los 40 y los 60 años de edad (media, 54), pero por lo general la SIL aparece antes de los 40 años. ***El factor crítico es la infección por el VPH, la cual está relacionada con múltiples compañeros sexuales y edad de iniciación sexual joven.*** Por consiguiente, la SIL es en esencia una **enfermedad de transmisión sexual.** Fumar incrementa la incidencia de cáncer de cuello uterino, pero el mecanismo que subyace a ello no se comprende.

La infección por el VPH conduce a una SIL y al cáncer cervical (fig. 24-19). En la LSIL, el VPH es episómico y se replica con libertad causando la muerte celular. Números inmensos de virus deben acumularse en el citoplasma antes de hacerse visibles como un coilocito. En la mayoría de los casos de HSIL, el ADN viral se integra en el genoma de las células. Los genes *E6* y *E7* del VPH-16 codifican proteínas que se unen e inactivan respectivamente a las proteínas p53 y Rb, lo que anula sus funciones supresoras tumorales (v. cap. 5). Una vez que el VPH se integra en el ADN del huésped, las copias del virus completo no se acumulan y los coilocitos están ausentes en muchos casos de displasia de alto grado y en todos los cánceres invasivos.

Cerca del 85% de las lesiones LSIL tienen VPH de riesgo bajo. Muchas verrugas genitales (condiloma acuminado) del cuello uterino contienen VPH-6 u 11, los cuales se consideran

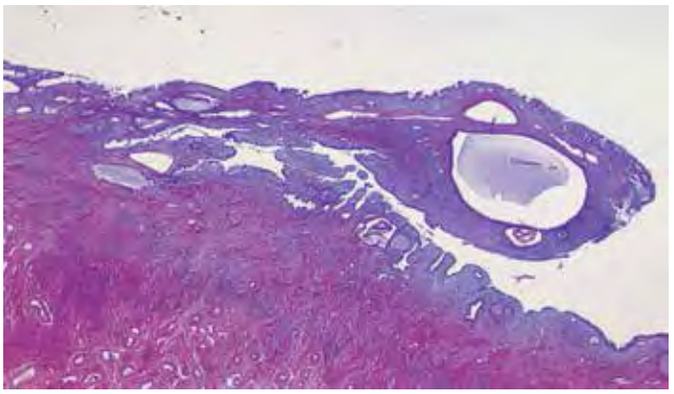


**FIGURA 24-16. Pólipo endocervical.** Un revestimiento epitelial cubre un centro fibrovascular.

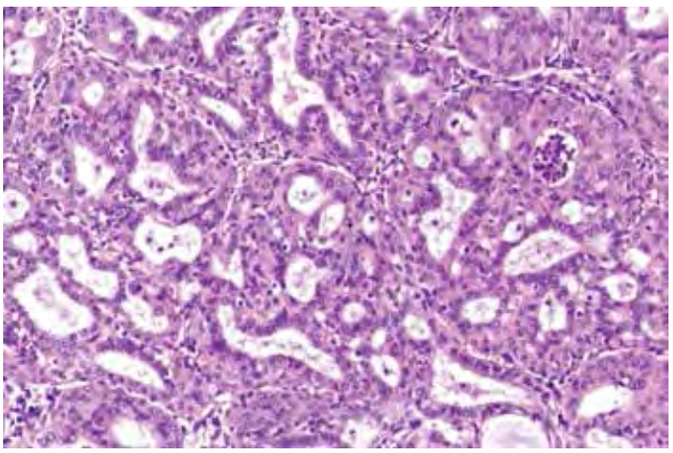


**FIGURA 24-17. Hiperplasia microglandular.** Glándulas proliferadas pequeñas se encuentran entremezcladas con un infiltrado neutrófilo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1011 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



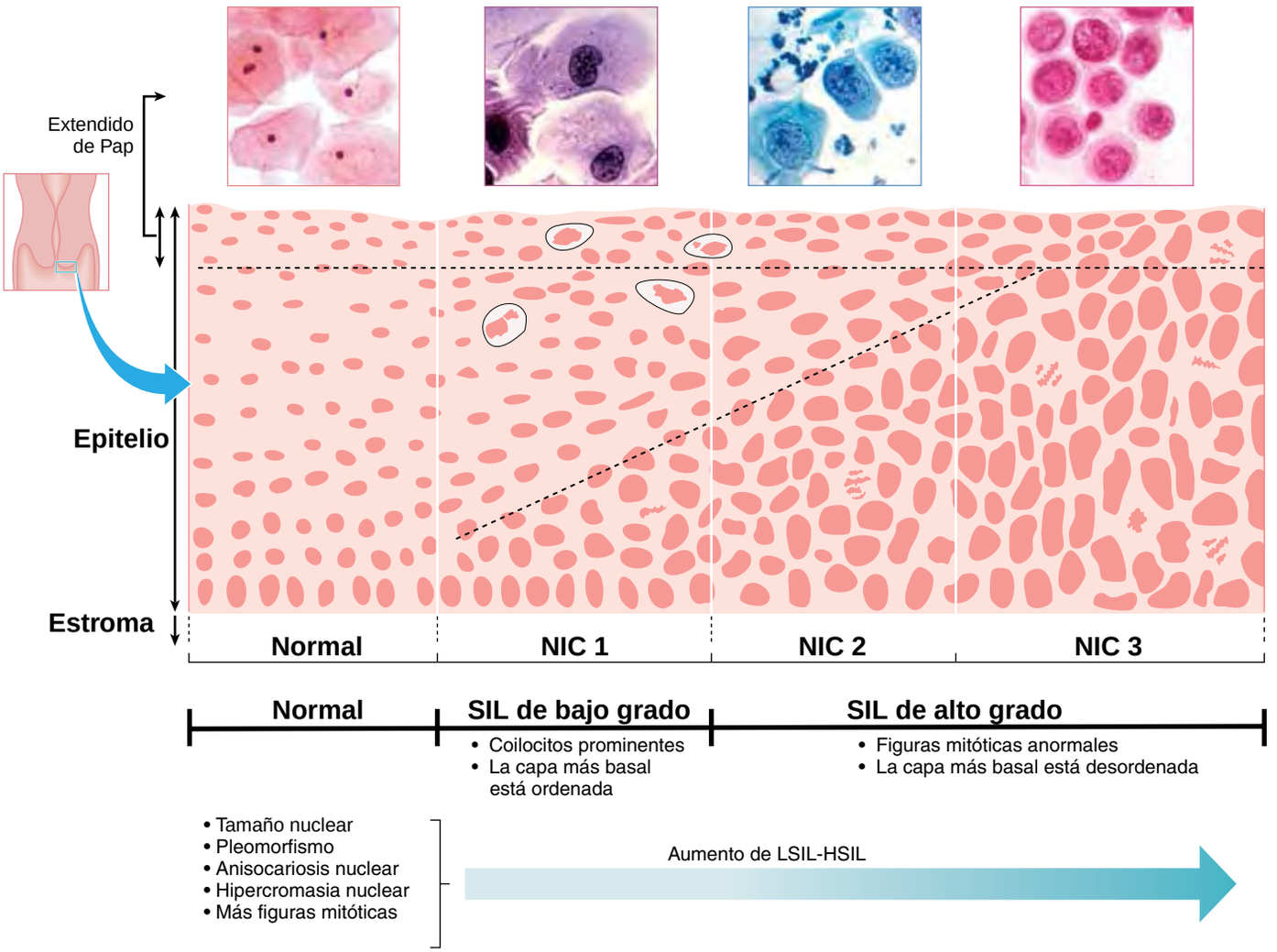



**FIGURA 24-18. Interrelaciones de sistemas de nomenclatura en las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL).** Este gráfico integra múltiples aspectos de las interfaces normal-LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) y LSIL-HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado), que corresponden a los umbrales terapéuticos. Lista las características cualitativas y cuantitativas que distinguen el cáncer de bajo riesgo (LSIL) a partir de lesiones de cáncer de alto riesgo (HSIL), que generalmente son causadas por diferentes subtipos de virus del papiloma humano. También ilustra las equivalentes aproximadas del sistema de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que se basa en un modelo de progresión continua en lugar de subtipos virales dicotómicos. Para finalizar, el esquema ilustra el extendido citológico correspondiente resultado de la exfoliación de las células más superficiales, lo que indica que incluso en el estado de enfermedad más leve, las células anormales alcanzan la superficie y se descaman.

como tipos de VPH de riesgo bajo. En contraste, las HSIL suelen contener los tipos de VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Los **tipos 16 y 18 del VPH** se encuentran en el 70% de los cánceres invasivos; los otros tipos de alto riesgo representan el restante 25%.

La eversión del cuello uterino inducida por medios hormonales y un ambiente vaginal ácido incentivan el desarrollo de la zona de transformación. Sin VPH, la metaplasia escamosa benigna es el resultado final. En la presencia de VPH u otros agentes carcinógenos, los blastocitos de la zona de transformación se convierten en SIL y pueden progresar a carcinoma invasivo, dependiendo del subtipo y los factores desconocidos del huésped.

**PATOLOGÍA:** el tipo celular susceptible al VPH ha sido identificado como el blastocito que expresa citoqueratina 7, localizada en la región de la zona de transformación cervical entre el endocérvix columnar y el exocérvix escamoso. ***Esta es la ubicación de la zona de transformación y los tipos celulares que componen la porción expuesta del cuello uterino que determinan la distribución de la SIL y, por tanto, del cáncer del cuello uterino.***

El proceso normal mediante por el que madura el epitelio escamoso cervical es alterado en todo el espesor completo de la SIL, como se evidencia por los cambios en al celularidad, diferenciación, polaridad, características nucleares y actividad mitótica. Mientras que la altura a la que las células basaloides se extienden hacia arriba en el epitelio generalmente difiere entre la LSIL y la HSIL, esto es una simplificación excesiva. Por ejemplo, los cambios más dramáticos en la **LSIL (NIC-1)** no ocurren en la base, sino en los coilocitos del epitelio superficial, que muestran un citoplasma globoso y núcleos grandes e irregulares originados por la propagación episomal del virus en las células escamosas diferenciadas que están ausentes en la base. Las características en la región basal relacionadas con la integración genómica del virus en las células basales en propagación son prominentes en la **HSIL (NIC-2/3).** Estas incluyen la desorganización de la alineación basal a lo largo de la membrana basal y los cambios nucleares que persisten conforme las células son empujadas hacia la parte superior del epitelio. En

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1012 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



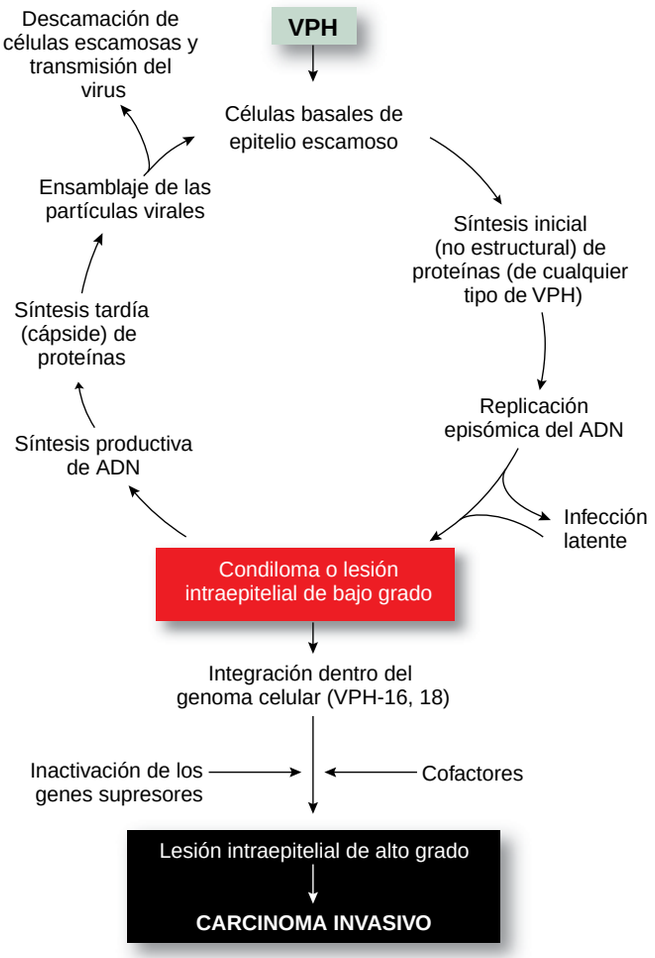



**FIGURA 24-19. Papel del virus del papiloma humano (VPH) en la patogenia de la neoplasia cervical.**

las HSIL también pueden estar presentes las figuras mitóticas anormales, patognomónicas de la aneuploidía cromosómica. Por lo tanto, la clasificación de las lesiones individuales como LSIL y HSIL requiere considerar todas las características descritas en la figura 24-18. Los cambios histológicos que distinguen a la LSIL y la HSIL se muestran en la figura 24-20.

Dado que las células anormales están presentes en todo el epitelio de las mujeres con SIL, se desprenden en la citología de Papanicolaou. Las anomalías nucleares y el grado de diferenciación citoplasmática en las células anormales exfoliadas se utilizan para identificar la SIL y subclasificarla como LSIL o HSIL. Que esta distinción habitualmente se pueda hacer en las células exfoliadas indica que las diferencias morfológicas entre la LSIL y la HSIL se reflejan tanto en la porción superficial del epitelio como en la profunda. Mientras que la citología de Papanicolaou es un estudio sumamente sensible para las SIL, sólo es un cribado. Es mejor realizar la clasificación definitiva en el espécimen histológico donde se puede evaluar el epitelio completo.

La vasculatura alterada y los cambios epiteliales en la SIL cervical puede observarse en la exploración colposcópica. El mosaicismo (la superficie irregular se parece a la madera con incrustaciones) (fig. 24-21) y el punteado vascular son los dos patrones que se observan con mayor frecuencia en la HSIL. El proceso oncogénico se produce más a menudo en el labio cervical anterior que en el posterior y suele afectar a las glándulas endocervicales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la edad promedio a la que las mujeres desarrollan SIL ha disminuido en las últimas décadas y ahora es de 25-30 años. El 70% de los casos de LSIL retrocede, el 6% progresa a HSIL y menos del 1% se vuelve cáncer invasivo. La progresión de la HSIL al carcinoma epidermoide invasivo ocurre con mayor frecuencia y durante un intervalo más corto, pero las cifras exactas varían con la intervención del tratamiento. ***El 10-20% de los casos de HSIL progresan a carcinoma epidermoide invasivo si no son tratados.***

La biopsia está indicada cuando la SIL se descubre en una citología de Papanicolaou. Las biopsias dirigidas pueden ser orientadas visualmente mediante la colposcopia, o bien toda la zona de transformación puede ser extirpada mediante un procedimiento de escisión electroquirúrgica en asa de alambre (LEEP). La LEEP puede cumplir con funciones tanto diagnósticas como terapéuticas. El legrado endocervical diagnóstico también ayuda a determinar la extensión de la afección endocervical. A las mujeres con LSIL a menudo se les ofrece el tratamiento conservador (p. ej., repetir la citología de Papanicolaou junto con el seguimiento estrecho), aunque algunos ginecólogos abogan por el tratamiento con ablación local. Las lesiones de alto grado son tratadas con métodos de ablación de acuerdo con su distribución anatómica. La LEEP puede ser suficiente si los márgenes son negativos. También se puede hacer la conización cervical (extracción de un cono de tejido alrededor del orificio externo), la criocirugía y (rara vez) la histerectomía. La citología de seguimiento y la exploración clínica debe continuar de por vida, pues más tarde pueden desarrollarse el cáncer vaginal o vulvar escamoso.

## El carcinoma de células escamosas superficial invasivo es la etapa más temprana del cáncer invasor del cuello uterino

En este contexto, la invasión del estroma generalmente surge de una HSIL superpuesta. Un 7% de los especímenes extirpados por CIS muestra un cáncer invasivo focal superficial. La enfermedad invasiva superficial se basa en el espesor y la profundidad de la invasión, definida por la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) como sigue (tabla 24-2):

- Invasión menor a 3 mm del punto de origen en la membrana basal.
- Extensión lateral máxima menor o igual a 7 mm.

Los cambios invasivos más tempranos que pueden reconocerse son diminutas papilas epiteliales irregulares que emanan de la base de las HSIL (fig. 24-22), antes conocido como «microinvasivo» (fig. 24-23). Estas pequeñas lengüetas (<1 mm) de células epiteliales neoplásicas no afectan al pronóstico de las HSIL; por lo tanto, ambas pueden ser tratadas del mismo modo con cirugía conservadora. El consenso del grupo LAST limita aún más el término «carcinoma de células escamosas superficialmente invasivo» para los tumores que no son macroscópicamente visibles. La conización o la histerectomía simple generalmente cura los carcinomas de células escamosas superficialmente invasivos.

Si las dimensiones máximas descritas anteriormente se exceden, la lesión ya no se considera «superficialmente invasiva», sino carcinoma de células escamosas del cuello uterino «invasivo» (fig. 24-22; v. más adelante). Los criterios clínicos de estadificación de la FIGO (tabla 24-2) son ampliamente utilizados para guiar el tratamiento de las neoplasias ginecológicas.

## El carcinoma de células escamosas invasivo conserva su alta frecuencia alrededor del mundo

**EPIDEMIOLOGÍA:** el carcinoma de células escamosas es de lejos el tipo más habitual de cáncer cervical. Incluso en EE.UU. (tabla 24-3) se producen unos 12 000



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1013 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



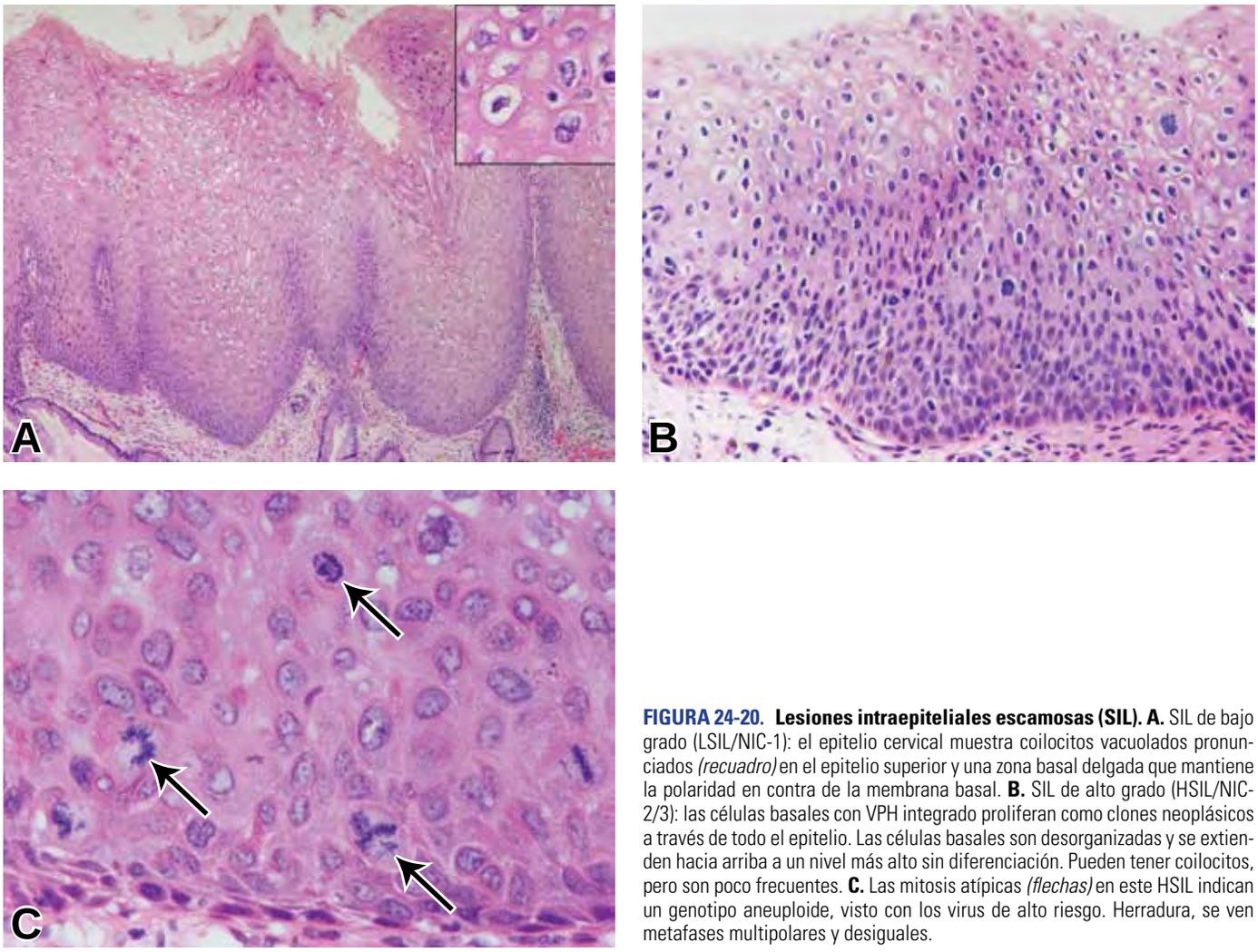



**FIGURA 24-20. Lesiones intraepiteliales escamosas (SIL). A.** SIL de bajo grado (LSIL/NIC-1): el epitelio cervical muestra coilocitos vacuolados pronunciados *(recuadro)* en el epitelio superior y una zona basal delgada que mantiene la polaridad en contra de la membrana basal. **B.** SIL de alto grado (HSIL/NIC-2/3): las células basales con VPH integrado proliferan como clones neoplásicos a través de todo el epitelio. Las células basales son desorganizadas y se extienden hacia arriba a un nivel más alto sin diferenciación. Pueden tener coilocitos, pero son poco frecuentes. **C.** Las mitosis atípicas *(flechas)* en este HSIL indican un genotipo aneuploide, visto con los virus de alto riesgo. Herradura, se ven metafases multipolares y desiguales.

**FIGURA 24-21. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado en el cuello uterino.** La exploración en la colposcopia muestra un patrón de mosaico que se parece a la madera con incrustaciones.

nuevos casos todos los años, una cifra menor que la del cáncer endometrial ovárico. Sin embargo, en áreas de bajo desarrollo, donde la detección citológica está menos disponible, el cáncer escamoso cervical es todavía una causa principal de muerte por cáncer. La vacuna contra el VPH (con frecuencia denominada la **vacuna contra el cáncer cervical)** redujo el riesgo de cáncer cervical en el 97%. La mujer vacunada no desarrolla precáncer ni cáncer cervical invasivo relacionado con el VPH.

**PATOLOGÍA:** a menudo, las etapas iniciales del cáncer cervical corresponden a lesiones con escasa definición, granulares, erosionadas o a masas nodulares y exofíticas (fig. 24-24 A). Si el tumor predomina dentro del conducto endocervical, puede ser una masa endofítica, infiltrar el estroma y causar agrandamiento y endurecimiento difuso del cuello. La mayoría de los tumores pertenece al tipo no queratinizante, con nidos sólidos de grandes células escamosas malignas y no más que la queratinización de cada célula. La mayoría de los cánceres restantes muestra nidos de células queratinizadas en espirales concéntricos, llamados perlas de queratina (fig. 24-24 B). El tumor menos común y más agresivo es el carcinoma de células pequeñas. Consiste en masas infiltrantes de células malignas pequeñas, cohesivas, no queratinizadas, y tiene el peor pronóstico.

El cáncer cervical se disemina por extensión directa, a través de los vasos linfáticos (fig. 24-25) y sólo rara vez por vía hematógena. La extensión local a los tejidos circundantes (parametrios)

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1014 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



**TABLA 24-2**
**ESTADIFICACIÓN DE LA FIGO DE LOS TUMORES DEL CUELLO UTERINO (2009)**

| Etapa | Distribución anatómica |
|---|---|
| **Etapa I** | Carcinoma confinado al útero |
| **IA** | El carcinoma invasivo sólo puede ser diagnosticado mediante el microscopio, con la invasión más profunda ≤5 mm y la extensión mayor ≤7 mm |
| IA1 | La medida de la invasión del estroma ≤3,0 mm de profundidad y tiene una extensión de ≤7,0 mm |
| IA2 | La medida de la invasión del estroma >3,0 mm y <5,0 mm con una extensión no mayor a 7,0 mm |
| **IB** | Lesiones clínicamente visibles limitadas al cuello uterino o cánceres preclínicos superiores a la etapa IA |
| **Etapa II** | El tumor invade más allá del útero, sin afectar a la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina |
| **IIA** | Sin invasión de parametrios |
| **IIB** | Con invasión evidente de parametrios |
| **Etapa III** | El tumor se extiende a la pared pélvica y/o afecta al tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional |
| **IIIA** | El tumor invade el tercio inferior de la vagina, sin extenderse a la pared pélvica |
| **IIIB** | El tumor se extiende a la pared pélvica y/o hidronefrosis o riñón no funcional |
| **Etapa IV** | El tumor se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha invadido la mucosa (corroborado con biopsia) de la vejiga o el recto |
| **IVA** | Diseminación a órganos adyacentes |
| **IVB** | Diseminación a órganos distantes |

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

**TABLA 24-3**
**INCIDENCIA DE CÁNCER GINECOLÓGICO EN EE.UU. (ESTIMACIÓN EN 2013)**

| | Casos nuevos | | Muerte | |
|---|---|---|---|---|
| | Casos | %[a] | Casos | % |
| Endometrio | 49 560 | 6 | 8 190 | 3 |
| Ovario | 22 240 | 3 | 14 030 | 5 |
| Cuello uterino, invasivo | 12 340 | 2 | 4 030 | 2 |
| Vulva, invasivo | 4 700 | <1 | 990 | <1 |
| Vagina y otros, invasivo | 2 890 | <1 | 840 | <1 |

%, porcentaje de todos los casos de cáncer en mujeres.
American Cancer Society Statistics.

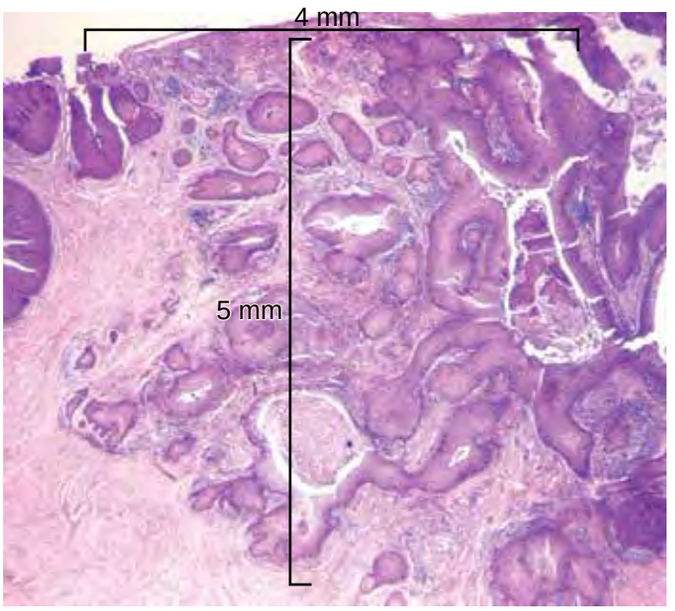



**FIGURA 24-22. Carcinoma invasivo de células escamosas.** El tumor invade 5 mm de profundidad y 4 mm de extensión, excediendo el límite de 3 mm de profundidad asignado a tumores superficialmente invasivos.

(etapa IIIB) produce una **compresión ureteral;** las complicaciones clínicas correspondientes son el hidrouréter, hidronefrosis y la insuficiencia renal, que es la causa más común de muerte (50% de las pacientes). El compromiso vesical y rectal (etapa IVA) puede conducir a la formación de fístulas. Las metástasis a los nódulos linfáticos regionales incluyen a los nódulos linfáticos paracervicales, hipogástricos e ilíacos externos. En total, el crecimiento y la diseminación tumoral son relativamente lentos, ya que la edad promedio de las pacientes con el tumor en etapa 0 (HSIL) es de 35-40 años; para la etapa IA, 43 años, y para la etapa IV, 57 años.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en las etapas iniciales del cáncer cervical, las pacientes se quejan con más frecuencia de sangrado vaginal después del coito

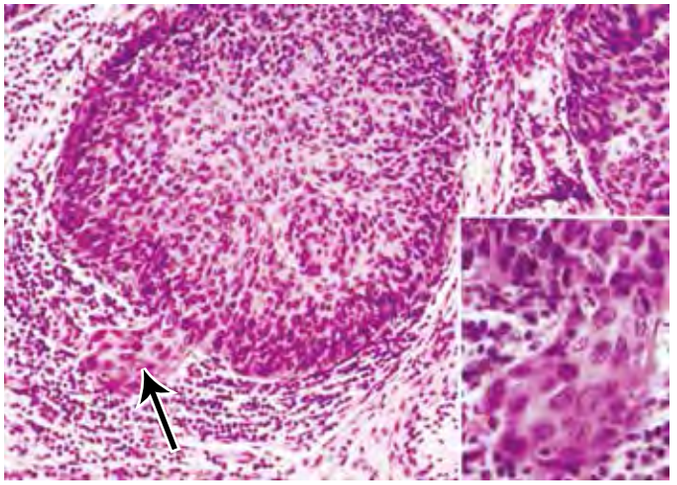


**FIGURA 24-23. Invasión temprana del estroma («microinvasiva») en un carcinoma de células escamosas superficialmente invasivo.** El corte del cuello uterino muestra que una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) en una glándula endocervical que ha atravesado la membrana basal *(flecha)* para invadir el estroma. *Recuadro:* imagen de alta resolución del foco invasivo temprano.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1015 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



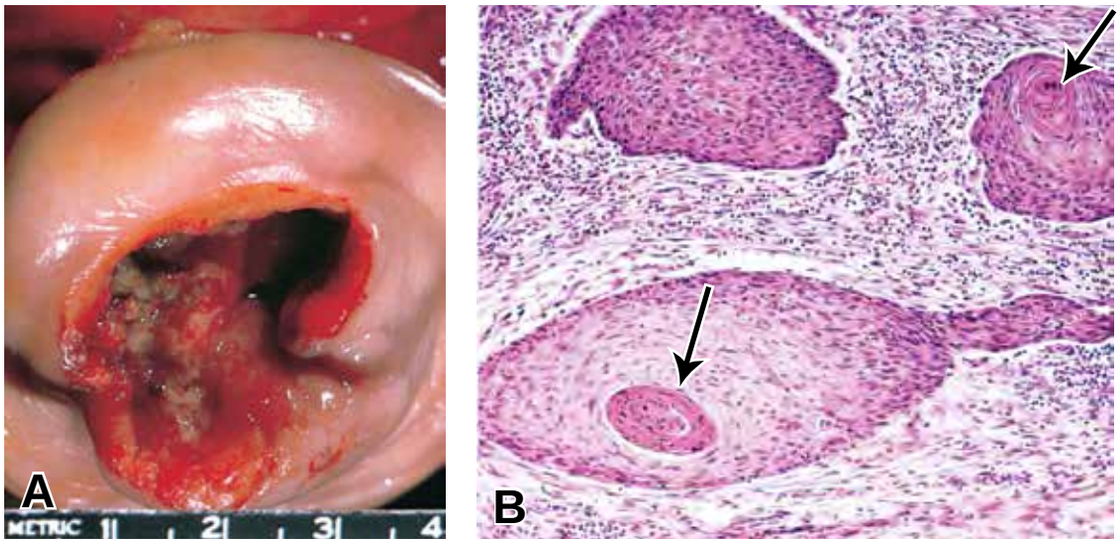



**FIGURA 24-24. Cáncer de células escamosas. A.** El cuello uterino está distorsionado por la presencia de un carcinoma de células escamosas exofítico, ulcerado. **B.** El patrón queratinizante del tumor se manifiesta como remolinos de células queratinizadas («perlas de queratina») *(flechas).*

y de las duchas vaginales. Cuando los tumores están más avanzados, los síntomas se refieren a la ruta y el grado de diseminación. El frotis de Papanicolaou permanece como la prueba de detección más fiable para descubrir un cáncer cervical.

La etapa anatómica del cáncer del cuello uterino es el mejor predictor de supervivencia (tablas 24-2 y 24-3); la supervivencia a 5 años es del 90% en etapa I; 75% en la II; 35% en la III, y 10% en la VI, para una supervivencia global del 60%. Alrededor del 15% de las pacientes desarrolla recurrencias en la pared vaginal, vejiga, pelvis o recto en los 2 años que siguen al tratamiento. La histerectomía radical está favorecida por un tumor localizado, en especial en las mujeres más jóvenes. La radioterapia o las combinaciones de las dos se usan en los casos de tumores más avanzados.

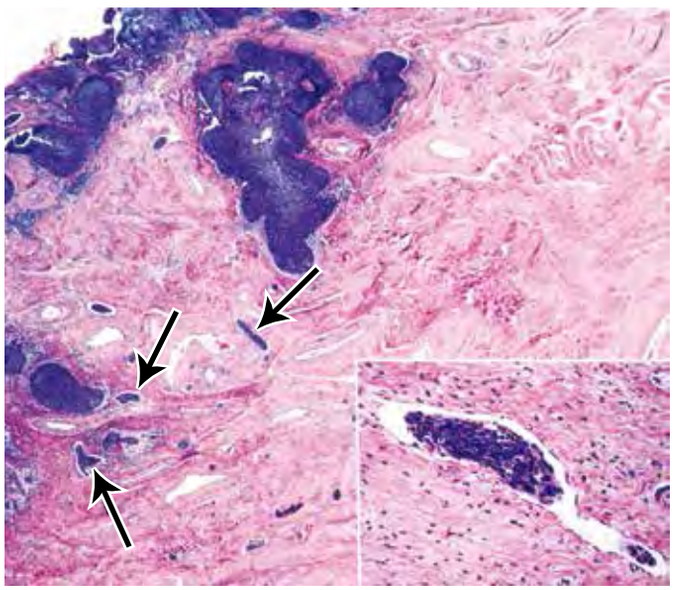


**FIGURA 24-25. Cáncer de células escamosas del cuello uterino con invasión linfática.** La imagen con poco aumento muestra un carcinoma de células escamosas que ha invadido el estroma y permeado los linfáticos *(flechas). Recuadro:* vista con gran aumento de la invasión linfática.

## El adenocarcinoma endocervical produce hasta un 20% de los tumores cervicales malignos

La incidencia de adenocarcinoma cervical se ha incrementado en tiempos recientes, con una edad media de 56 años en el momento de la presentación. La mayoría de los tumores es de células endocervicales (mucinosas), pero los diferentes subtipos tienen poca importancia en la supervivencia total. El adenocarcinoma comparte factores epidemiológicos con el carcinoma de células escamosas del cuello uterino y se disemina de manera similar. Estos tumores se relacionan con frecuencia con adenocarcinomas *in situ* y es frecuente que estén infectados con los tipos 16 y 18 del VPH.

### PATOLOGÍA

***ADENOCARCINOMA* IN SITU:** también llamado **neoplasia intraepitelial glandular cervical,** esta lesión se origina por lo general en la unión escamocolumnar y se extiende de dentro del conducto endocervical. Muestra células columnares altas con citoplasma eosinófilo o mucinoso, que a veces recuerdan a las células caliciformes. El patrón de diseminación y compromiso de las glándulas endocervicales recuerda a las de la SIL cervical. El adenocarcinoma *in situ* es intraepitelial de manera típica, con mantenimiento de la arquitectura glandular endocervical normal. Las células muestran agrandamiento leve, núcleos hipercromáticos atípicos, relación entre núcleo y citoplasma aumentada y mitosis variables. Las transiciones abruptas ayudan a distinguir las neoplasias de las células endocervicales normales vecinas. La HSIL escamosa se produce en el 40% de los casos de adenocarcinoma *in situ.*

***ADENOCARCINOMA INVASIVO:*** este tumor suele presentarse como un pólipo fungoide (fig. 24-26 A) o una masa papilar. Con frecuencia, los tumores exofíticos tienen un patrón papilar (fig. 24-26 B), mientras que los endofíticos muestran patrones tubular o glandular. Los tumores con escasa diferenciación están compuestos de manera predominante por láminas sólidas de células.

El adenocarcinoma del endocérvix se disemina por invasión local y metástasis linfática, pero la supervivencia total es a veces peor que la del carcinoma de células escamosas. El tumor se trata en forma similar al carcinoma de células escamosas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1016 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



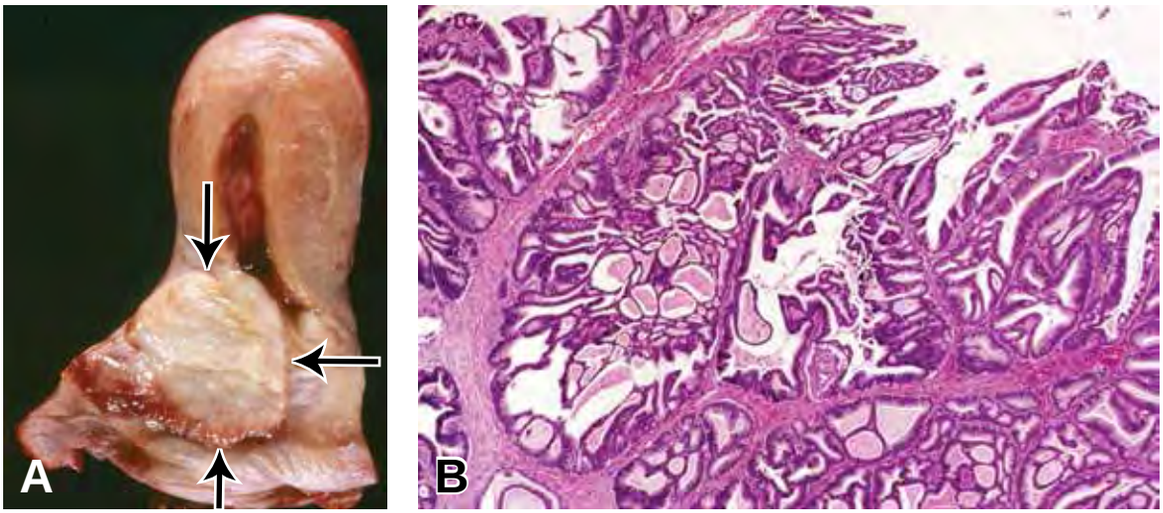



**FIGURA 24-26. Adenocarcinoma endocervical. A.** El tumor endocervical aparece como una masa polipoide *(flechas).* **B.** Vista microscópica de un adenocarcinoma endocervical en el que se muestra un patrón papilar de crecimiento.

# Útero

## ANATOMÍA

El cuerpo uterino es más pequeño que el cuello uterino al nacer y durante la infancia, pero incrementa con rapidez su tamaño después de la pubertad. El endometrio está compuesto de glándulas y estroma. Es delgado al nacer, cuando consiste en una superficie continua de epitelio cuboideo que se sumerge para alinear algunas escasas glándulas tubulares diseminadas. Después de la pubertad, se engruesa. Los dos tercios superficiales, la «zona funcional», responden a las hormonas y se descaman con cada fase menstrual. El tercio más profundo, la capa basal, es la porción germinativa y con cada ciclo regenera una nueva zona funcional.

El endometrio es irrigado por las arterias arqueadas, que atraviesan el miometrio externo y dan origen a dos grupos de vasos, uno para el miometrio y el otro, las arterias radiales, para el endometrio. A su vez las arterias radiales se ramifican en dos tipos de vasos. Las arterias basales riegan el endometrio basal y las arterias espirales nutren los dos tercios superficiales.

## EL CICLO MENSTRUAL

El endometrio normal sufre una serie de cambios secuenciales que dan sostén al crecimiento del huevo fertilizado implantado (cigoto) (fig. 24-27). Si la concepción no sucede, el endometrio se descama y luego se regenera para apoyar a un huevo fertilizado en el siguiente ciclo.

***FASE MENSTRUAL:*** sin embarazo (es decir, la falta de un blastocisto que secrete gonadotropina coriónica humana [hCG]), la granulosa ovárica y las células tecales degeneran y los niveles de progesterona caen. El endometrio se deseca, las arterias espirales colapsan y el estroma se desintegra. La menstruación comienza en el día 28, dura 3-7 días y produce un flujo de alrededor de 35 ml de sangre. Acto seguido, el epitelio glandular residual se extiende para reepitelizar la superficie denudada.

***FASE PROLIFERATIVA:*** en los días 3-15 del ciclo menstrual, el endometrio se encuentra bajo estimulación estrogénica. En la zona funcional, las glándulas tubulares a helicoidales se distribuyen de manera uniforme y se apoyan en un estroma celular monomórfico (fig. 24-27 A). Al principio de la fase proliferativa, las glándulas son estrechas, pero se vuelven helicoidales e incrementan ligeramente de calibre a medida que transcurre el tiempo. Las células columnares que revisten los túbulos se incrementan desde un grosor de una capa a un epitelio seudoestratificado activo en el terreno mitótico. Las glándulas producen una secreción acuosa alcalina que facilita el paso de los espermatozoides a través de la cavidad endometrial hacia las trompas de Falopio. El estroma también muestra actividad mitótica. Las arterias espirales son estrechas y sobre todo discretas.

***FASE SECRETORIA:*** la ovulación se produce alrededor de 14 días después del último período menstrual. Entonces, el folículo de De Graaf que descargó el huevo se convierte en un cuerpo lúteo. Las células granulosas del cuerpo lúteo comienzan a secretar progesterona, la cual transforma el endometrio de un estado proliferativo a uno secretor.

- **Días 17-19 (días 3-5 postovulatorios):** las glándulas endometriales se agrandan, dilatan y vuelven más helicoidales, las células de revestimiento desarrollan abundantes y prominentes vacuolas subnucleares ricas en glucógeno (día 17). Durante los siguientes días, estas células producen secreciones copiosas que pueden dar sostén a un cigoto mientras se desarrollan las vellosidades coriónicas iniciales capaces de invadir el endometrio.
- **Días 20-22 (días postovulatorios 6-8):** el endometrio muestra edema estromal marcado y las glándulas tienen unas pocas vacuolas discretas, pero predomina un citoplasma homogéneo. Las glándulas se dilatan y son más tortuosas.
- **Día 23 (día 9 postovulatorio):** las células estromales se agrandan y muestran grandes núcleos redondeados, vesiculares y citoplasma eosinófilo abundante en una distribución específica: circundan a las arteriolas espirales (forman «manguitos vasculares»). Con el tiempo, estas células se distribuyen en forma más extensa hasta que cubren la capa funcional. Estas son las precursoras de las células deciduas del embarazo y se refieren como «predeciduas».
- **Día 27 (día 13 postovulatorio):** ahora, el estroma completo se predecidualiza y prepara para la menstruación. Las glándulas tubulares continúan su dilatación y desarrollan bordes aserrados (dientes tipo sierra).

***ENDOMETRIO ATRÓFICO:*** después de la menopausia, el número de glándulas y la cantidad de estroma se reducen de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1017 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



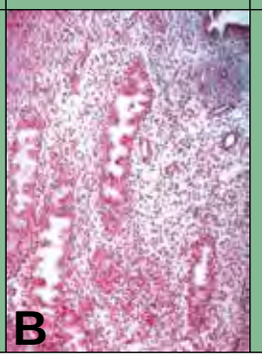
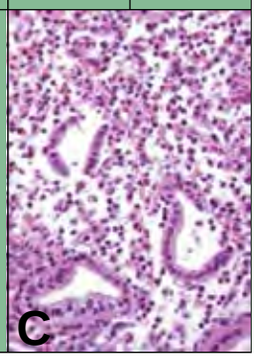
| *Día del ciclo* | | 3-15 | 15-16 | 17 | 18 | 19-22 | 23 | 24-25 | 26–27 | 1-2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Día postovulatorio* | | | 1-2 | 3 | 4 | 5-8 | 9 | 10-11 | 12-13 | 14+ |
| *Fases del ciclo* | | Proliferativa | Intervalo | Secretoria inicial | | Secretoria media | | | Secretoria tardía | Menstrual |
| *Característica clave* | | Mitosis | Mitosis y vacuolas subnucleares | Vacuolas subnucleares máximas | Vacuolas subnucleares presentes | Edema estromal | Predecidua focal alrededor de las arterias espirales | Predecidua irregular | Predecidua extensa | Desmorona-miento del estroma |
| Características microscópicas de la zona funcional | Estroma | Estroma suelto. Mitosis | Igual a la proliferativa | Estroma suelto. Mitosis escasas | Estroma suelto | Edema estromal | Focal predecidua alrededor de las arterias espirales. Edema prominente | Predecidua en todo el estroma. Algo de edema | Predecidua extensa. Numerosos linfocitos granulados | Desmorona-miento del estroma. Hemorragias |
| | Glándulas | Túbulos rectos a muy enrollados. Mitosis | Algunas vacuolas subnucleares, y lo demás como la proliferativa | Numerosas vacuolas subnucleares | Glándulas dilatadas. Algunas vacuolas subnucleares | Glándulas dilatadas, con límites irregulares. Secreción luminal | | Glándulas en «dientes de sierra» simples | Glándulas en «dientes de sierra» prominentes | Glándulas destruidas. Secreción máxima. Regeneración del epitelio |
| Aspectos | | | | | |   | | |   | |

**FIGURA 24-27. Principales características histológicas de las fases endometriales del ciclo menstrual normal. A.** Fase proliferativa. Las glándulas tubulares rectas están embebidas en un estroma celular monomórfico. **B.** Fase secretoria, día 24. Glándulas tortuosas, dilatadas con bordes aserrados están situadas en un estroma predecidual. **C.** Endometrio menstrual. Son evidentes las glándulas fragmentadas, la disolución del estroma y numerosos neutrófilos.

manera progresiva. Con frecuencia, las glándulas restantes se orientan de manera paralela a la superficie y el estroma contiene colágeno abundante. Las glándulas del endometrio atrófico están por lo general dilatadas de manera notoria, un aspecto que se denomina **atrofia quística senil del endometrio.**

## ENDOMETRIO DEL EMBARAZO

El cuerpo lúteo del embarazo requiere estimulación continua por la hCG secretada por el trofoblasto placentario del embrión en desarrollo. El trofoblasto comienza a desarrollarse alrededor del día 23. Bajo estimulación de la hCG, el cuerpo lúteo incrementa su producción de progesterona, lo que estimula la secreción de líquidos por las glándulas endometriales. En el endometrio hipersecretor del embarazo, las glándulas muy dilatadas están revestidas por células con abundante glucógeno. Estas características pueden persistir hasta por 8 semanas después del parto.

La respuesta hipersecretora puede volverse exagerada con el embarazo intrauterino, el embarazo ectópico o la enfermedad trofoblástica. Los núcleos de las células glandulares pueden agrandarse y aparecer bulbosos y poliploides, debido a que su ADN se replica, pero las células no se dividen. Sus núcleos se proyectan más allá de los límites citoplasmáticos celulares aparentes dentro de la luz glandular, un aspecto referido como **fenómeno de Arias-Stella** (fig. 24-28). Los núcleos agrandados son poliploides, y no deben confundirse con aneuploidía, una complicación que a veces surge en el adenocarcinoma.

## ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL ÚTERO

Las anomalías congénitas del útero son raras.

- **La ausencia congénita del útero (agenesia)** refleja la falta de desarrollo de los conductos de Müller. Como la elongación de estos conductos durante la vida embrionaria requiere los conductos de Wolff como guías, la agenesia uterina casi siem-

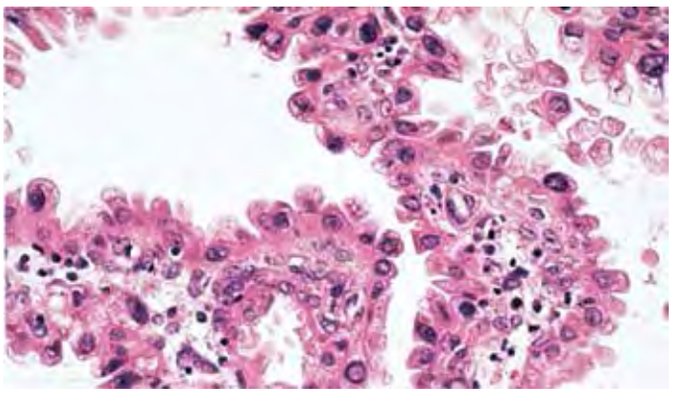


**FIGURA 24-28. Reacción de Arias-Stella del embarazo debida a la estimulación con gonadotropina coriónica humana.** Una sección del endometrio muestra núcleos agrandados, bulbosos que protruyen en la luz glandular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1018 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



pre se acompaña de otras anomalías del tracto urogenital, así como de una vagina o de las trompas de Falopio ausentes.

- El **útero didelfo** se refiere a un útero doble, y se debe a un fallo en la fusión de los dos conductos de Müller en la vida embrionaria temprana. Por lo regular, una vagina doble acompaña a esta anomalía.
- El **útero doble bicorne** es un útero con una pared fusionada común entre dos cavidades endometriales diferentes. La pared común entre los conductos de Müller no pueden desintegrarse para formar una sola cavidad uterina.
- El **tabique uterino** es un útero único con un tabique parcial debido a la reabsorción incompleta de la pared de los conductos de Müller fusionados. Estas pacientes tienen un riesgo mayor de sufrir aborto habitual.
- El **útero bicorne** se refiere a un útero con dos cuernos (astas) y un cuello uterino común. Los defectos de fusión uterinos didelfo y bicorne incrementan ligeramente el riesgo de parto prematuro.

## ENDOMETRITIS

***En la endometritis, o endometrio inflamado, hay un infiltrado inflamatorio anormal en el endometrio.*** Esto debe distinguirse de la presencia normal de leucocitos polimorfonucleares durante la menstruación y un infiltrado linfocitario leve en cualquier otro momento. En la mayoría de los casos de endometritis los hallazgos son inespecíficos y rara vez apuntan a una causa determinada.

***ENDOMETRITIS AGUDA:*** esta afección se define como la presencia anormal de leucocitos polimorfonucleares en el endometrio. La mayoría de los casos es resultado de una infección ascendente desde el cuello uterino (p. ej., después que la barrera cervical impermeable usual es interrumpida por un aborto, parto o instrumentación médica). El legrado es diagnóstico y con frecuencia curativo, debido a que elimina el tejido necrótico que ha servido de nido a la infección en curso. Hoy en día, esta afección es de poca importancia, aunque fue muy peligrosa antes de los antibióticos.

***ENDOMETRITIS CRÓNICA:*** aunque en ocasiones los linfocitos y los folículos linfoideos están dispersos en un endometrio normal, las células plasmáticas en el endometrio son diagnósticas de endometritis crónica (fig. 24-29). Este trastorno se relaciona con el DIU, la enfermedad inflamatoria pélvica y productos retenidos de la concepción después de un aborto o parto. Sin un cultivo, los hallazgos patológicos solos no distinguen entre causas infecciosas y no infecciosas. Las pacientes suelen quejarse de sangrado, dolor pélvico o ambos. Esta afección es por lo regular autolimitada.

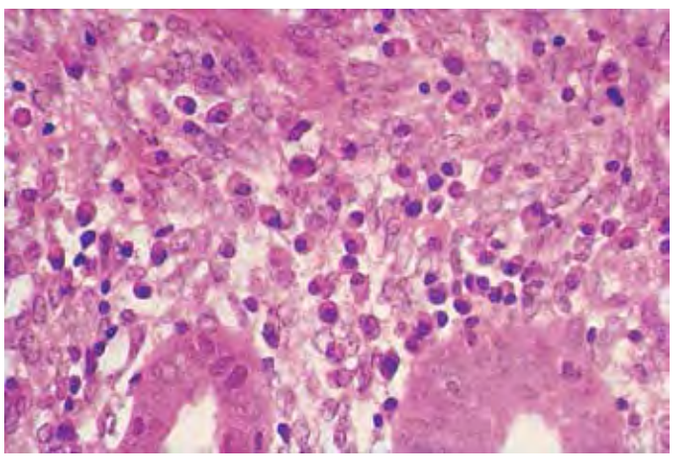


**FIGURA 24-29. Endometritis crónica.** El infiltrado inflamatorio está compuesto en gran medida por linfocitos y células plasmáticas.

***PIOMETRIO:*** se define como pus en la cavidad endometrial, donde el endometrio se relaciona con defectos anatómicos groseros como trayectos fistulosos entre el intestino y la cavidad uterina, enfermedades malignas voluminosas o perforadas, o estenosis cervical. El piometrio de larga duración puede asociarse muy rara vez con el desarrollo de cáncer de células escamosas endometrial.

## LESIONES TRAUMÁTICAS

***DISPOSITIVO INTRAUTERINO:*** el DIU predispone a las portadoras a *1)* flujo menstrual mayor; *2)* perforación uterina y *3)* aborto espontáneo si la concepción se produce con el DIU en su lugar. Sin embargo, el uso de este dispositivo reduce a la mitad el riesgo de cáncer endometrial. Gran parte de la publicidad adversa acerca del DIU se relaciona con los dispositivos iniciales, y sólo un 1% de las mujeres que desean anticoncepción usan en la actualidad un DIU.

***ADHERENCIAS INTRAUTERINAS (SÍNDROME DE ASHERMAN):*** a veces, se desarrollan adherencias fibrosas intrauterinas después de un legrado uterino, en particular por complicaciones posparto o por un aborto terapéutico. Estas bandas atraviesan, pero no obliteran por fuerza, la cavidad endometrial. Las complicaciones adicionales incluyen amenorrea o, en el caso de un embarazo subsecuente, tasas de aborto mayor, parto pretérmino y placenta adherida.

## ADENOMIOSIS

La adenomiosis es la presencia de glándulas endometriales y estroma dentro del endometrio. La mayor parte de la correlación con significación clínica entre síntomas de dolor, dismenorrea o menorragia y los hallazgos patológicos de adenomiosis se verifica si las glándulas se ubican cuando menos a 1 mm o más de la unión entre endometrio y miometrio. Es más probable que la adenomiosis sea sintomática cuanto más profundamente penetre en el miometrio. El dolor se produce en la medida que los focos de adenomiosis se agrandan cuando la sangre queda atrapada durante la menstruación. Una quinta parte de todos los úteros extirpados por vía quirúrgica muestran algún grado de adenomiosis.

**PATOLOGÍA:** el útero puede estar agrandado. El miometrio muestra áreas pequeñas, blandas, pronunciadas, algunas de las cuales son quísticas (fig. 24-30). El examen microscópico revela glándulas revestidas por endometrio proliferativo o inactivo y rodeadas por estroma endometrial con grados variables de fibrosis. Los cambios secretorios son raros, excepto durante el embarazo o en pacientes tratadas con progestinas. Con frecuencia, el miometrio cercano se hipertrofia y vuelve nodular. A lo largo del tiempo, el útero también puede agrandarse a causa del sangrado cíclico de estos focos. La extensión de endometrio hiperplásico o neoplásico desde el endometrio funcional dentro de focos adenomióticos se puede producir.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchas pacientes con adenomiosis son asintomáticas, pero son comunes los grados variables de dolor pélvico, sangrado uterino disfuncional, dismenorrea y dispareunia. Estos síntomas aparecen en mujeres en edad reproductiva que tuvieron hijos y desaparecen después de la menopausia. La causa de la adenomiosis se desconoce.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1019 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



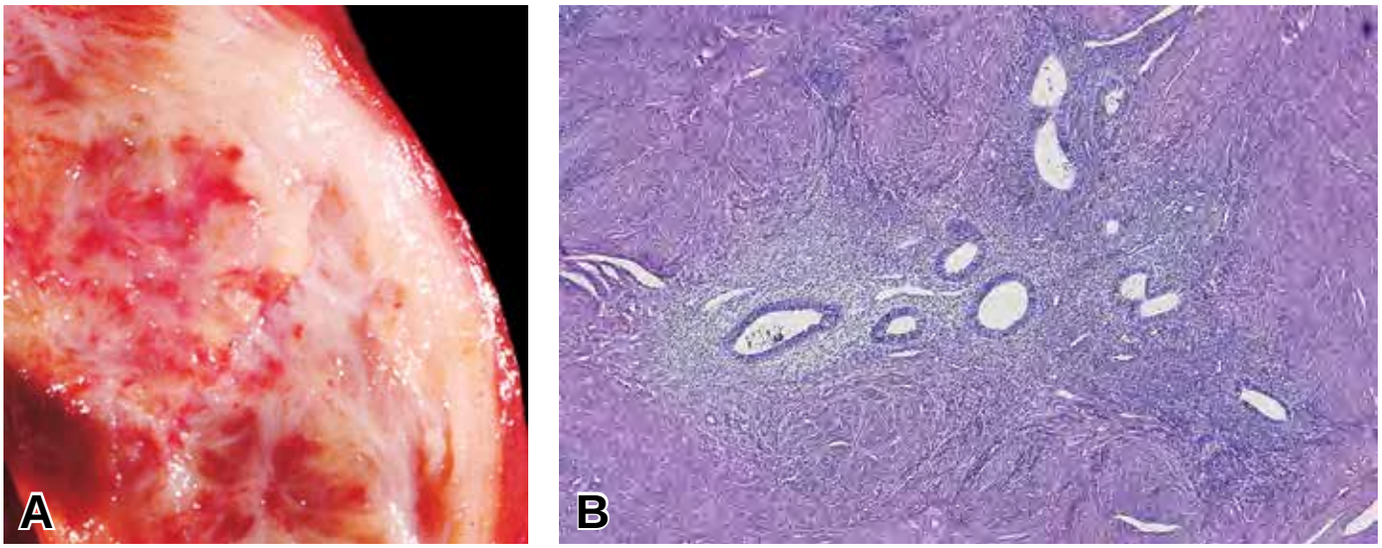



**FIGURA 24-30. Adenomiosis. A.** La superficie de corte del útero revela áreas pequeñas, rojas, que corresponden a las glándulas endometriales en el endometrio. **B.** Una vista microscópica muestra una glándula endometrial con su estroma en el miometrio.

## EFECTOS HORMONALES

### Los esteroides anticonceptivos evitan el embarazo y muchos cánceres ginecológicos

Los agentes anticonceptivos orales inducen cambios endometriales que reflejan los tipos, potencias y dosificaciones de los estrógenos y las progestinas en formulaciones individuales. En general, las preparaciones combinadas contienen progestinas potentes y estrógenos débiles. Luego, aparece el cambio seudodecidual temprano que sobrepasa el débil crecimiento glandular. Después de numerosos ciclos, las glándulas endometriales se atrofian. Novedosas combinaciones anticonceptivas contienen dosis más bajas de hormonas y de manera correspondiente provocan menos cambios. Las mujeres que usan esteroides anticonceptivos que incluyen agentes progestacionales tienen tasas significativamente más bajas de cáncer endometrial y ovárico, lo que refleja las propiedades inhibidoras del crecimiento de la progesterona, y en el ovario, una reducción en el número de ovulaciones (v. a continuación).

### El sangrado uterino disfuncional se produce durante los períodos menstruales o entre estos

Las causas del sangrado disfuncional se localizan fuera del útero. Este es uno de los trastornos ginecológicos más comunes de la mujer en edad reproductiva pero que todavía se comprende poco. La mayoría de los casos se relaciona con una perturbación que afecta algún aspecto del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico (tabla 24-4). La disfunción ovárica es usual, en especial en presencia de anovulación.

Algunas causas de la irregularidad menstrual son intrínsecas del útero y no se consideran disfuncionales. Entre estas se incluyen *1)* crecimientos (p. ej., carcinoma, neoplasia intraepitelial endometrial [NIE], leiomiomas y pólipos submucosos); *2)* inflamación (p. ej., endometritis), y *3)* embarazo (p. ej., complicaciones de un embarazo intrauterino o ectópico) y *4)* los efectos del DIU (tabla 24-4).

### El sangrado anovulatorio es la forma más común de sangrado disfuncional

***El sangrado anovulatorio es un síndrome complejo de muchas causas que se manifiesta por falta de ovulación durante los***

**TABLA 24-4**
**CAUSAS DE SANGRADO UTERINO ANORMAL (INCLUIDAS LAS CAUSAS UTERINAS Y EXTRAUTERINAS)**

| Recién nacido | Estrógeno materno |
|---|---|
| Infancia | Yatrógena (traumatismo, cuerpo extraño, infección de la vagina)<br>Neoplasias vaginales (sarcoma botrioides)<br>Tumores ováricos (funcional) |
| Adolescencia | Inmadurez hipotalámica<br>Problemas psíquicos y nutricionales<br>Función lútea inadecuada |
| Edad reproductiva | Anovulatoria<br>Central: psicógena, estrés<br>Sistémica: nutricional y enfermedad endocrina<br>Gonadal: tumores funcionales<br>Órgano final: hiperplasia endometrial benigna<br>Embarazo: ectópico, placenta retenida, aborto, mola<br>Ovulatoria<br>Orgánica: neoplasia, infecciones (EIP), leiomiomas<br>Polimenorrea: fases folicular o lútea cortas<br>Yatrógena: anticoagulantes, DIU |
| Menopausia | Desprendimiento irregular |
| Posmenopausia | Carcinoma, NIE, hiperplasias benignas, pólipos, leiomioma<br>Carcinoma, NIE, pólipos, leiomioma |

DIU, dispositivo intrauterino; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica, NIE, neoplasia intraepitelial endometrial.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1020 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



***años reproductivos.*** Con más frecuencia, se nota al inicio o en la parte final de la vida reproductiva (es decir, menopausia).

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** en un ciclo anovulatorio, el fallo en ovular conduce a una estimulación excesiva y prolongada de estrógenos, sin un aumento postovulatorio de la progesterona. En consecuencia, el endometrio permanece en un estado proliferativo en el que domina un aspecto desordenado, glandular quístico y de crecimiento excesivo. Al faltar la progesterona, las arterias espirales del endometrio no se desarrollan de manera normal. El «sangrado intermenstrual» puede suscitarse a causa del daño de estas frágiles arteriolas espirales. Las trombosis resultantes determinan que la rotura del tejido local recuerde a la del endometrio menstrual pero con la adición de trombos intravasculares, los cuales experimenta la paciente como sangrado sintomático carente de sincronía con otras áreas del endometrio. Los niveles altos de estrógenos acaban por reducirse, a través de una ovulación retrasada o de la involución del folículo estimulante. Si la disminución del estrógeno es rápida, el endometrio sufre un flujo menstrual abundante y sincronizado.

### El defecto de la fase lútea es causado por progesterona inadecuada

El defecto de la fase lútea produce un ciclo menstrual anormalmente corto: las menstruaciones tienen lugar 6-9 días después del pico de la hormona luteinizante (LH) relacionado con la ovulación. Un defecto de la fase lútea se produce cuando el cuerpo lúteo se desarrolla de manera inadecuada o desaparece en forma prematura. Los defectos de la fase lútea son la causa del 3% de los casos de infertilidad, por lo que deben tenerse en mente en la valoración de la infertilidad o en el análisis del sangrado uterino anormal. El diagnóstico se confirma mediante una biopsia que muestra un endometrio con una falta de sincronía de 2 días con respecto al día cronológico del ciclo menstrual.

## TUMORES ENDOMETRIALES

### Los pólipos endometriales son neoplasias benignas del estroma

Los pólipos se producen sobre todo en el período perimenopáusico y no antes de la menarquia. Los pólipos son sobrecrecimientos monoclonales de células estromales endometriales alteradas por translocaciones cromosómicas, con inducción secundaria de elementos glandulares policlonales. El estroma y las glándulas de los pólipos endometriales responden de manera deficiente a la estimulación hormonal y no se desprenden con la menstruación.

**PATOLOGÍA:** la mayor parte de los pólipos endometriales se origina en el fondo (fig. 24-31), pero se encuentran en cualquier otro sitio del endometrio. Varían desde varios milímetros a crecimientos que llenan toda la cavidad endometrial. Casi todos son solitarios, pero el 20% son múltiples. El centro del pólipo está compuesto de *1)* glándulas endometriales, con frecuencia con dilataciones quísticas e hiperplásicas; *2)* estroma endometrial fibroso, y *3)* vasos sanguíneos engrosados, helicoidales, dilatados, derivados de una arteria recta que de manera normal debería irrigar la zona basal del endometrio. Están cubiertos por un epitelio endometrial que por lo regular se encuentra en una etapa del ciclo diferente del que muestra el endometrio normal adyacente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** de manera típica, los pólipos endometriales se presentan con un sangrado intermenstrual debido a ulceraciones superficiales o infartos hemorrágicos. Como un sangrado en una mujer mayor puede deberse a un cáncer endometrial, este signo debe valorarse con todo cuidado. De manera habitual, los pólipos endometriales no son precancerosos, pero hasta un 0,5% de estos puede albergar un adenocarcinoma.

### La hiperplasia endometrial consiste en dos enfermedades, una de ellas es neoplásica

La clasificación de las hiperplasias endometriales según la OMS en el 2014 divide a las lesiones en subgrupos etiológicos de acuerdo con el riesgo de cáncer y las opciones de tratamiento. La **hiperplasia endometrial típica** es un endometrio funcionalmente normal que responde a un estado hormonal anormal con estrógeno excesivo; la **neoplasia endometrial intraepitelial** (también conocida como **hiperplasia endometrial atípica**) está compuesta de células precancerosas mutadas que crecen como un clon neoplásico.

- **Hiperplasia típica:** la hiperplasia endometrial típica es un espectro de cambios que dependen de la duración y la dosis de exposición a los estrógenos. Las glándulas están distribui-

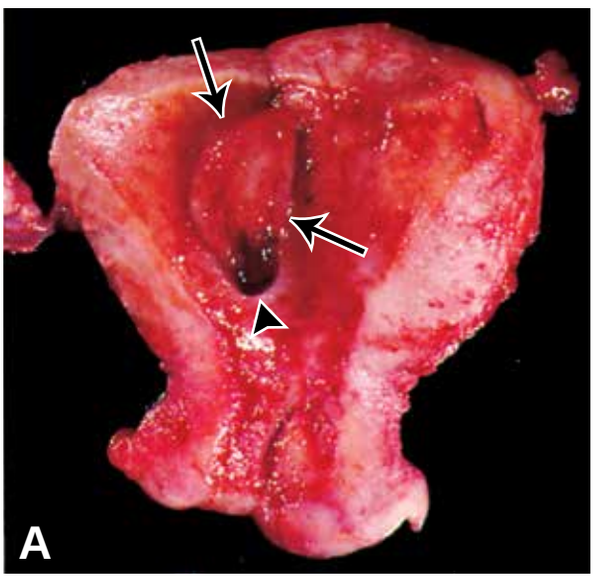


**FIGURA 24-31. Pólipo endometrial. A.** Un pólipo *(flecha)* se extiende en la cavidad endometrial. La punta de la necrosis *(punta de flecha)* es responsable de la hemorragia clínica. **B.** A la observación microscópica, un pólipo exhibe glándulas endometriales algo dilatadas embebidas en un estroma marcadamente fibroso.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1021 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



das de forma irregular y marcadas por quistes, aumentando de forma variable la relación entre las glándulas y el estroma. El cambio citológico, cuando ocurre, es más probable que sea metaplásico y que se distribuya de un modo aleatorio, no geográfico o disperso. El adenocarcinoma se desarrolla en 1-3%.

- **Neoplasia intraepitelial endometrial (hiperplasia atípica):** la NIE, o hiperplasia endometrial atípica, es una excrecencia clonal de glándulas endometriales genéticamente alteradas con un aumento del riesgo de un futuro carcinoma endometrial endometrioide mediante la transformación maligna. La NIE se compone de agregados concurridos de glándulas tubulares o ligeramente ramificadas con citología alterada. Dentro de los límites geográficos de la lesión, el área de las glándulas excede la del estroma, con una citología alterada en comparación con el fondo residual de glándulas normales, que pueden ser adyacentes y/o estar entremezcladas con la lesión. El 37% de los pacientes con NIE desarrollarán adenocarcinoma, casi siempre de tipo endometrioide.

## La hiperplasia endometrial atípica es causada por el estímulo estrogénico anormal

***Se caracteriza por su arquitectura difusa y la distribución aleatoria de los cambios citológicos*** (fig. 24-32). La estimulación estrogénica del endometrio más allá de la fase proliferativa normal de 2 semanas causa cambios progresivos asociados con un aumento del riesgo endometrial de 2 a 10 veces. Aparte de las mujeres con NIE coexistente (v. más adelante), no es posible estimar el riesgo de cáncer en estas pacientes con una sola exploración histológica. La histopatología endometrial varía de manera importante en función de la secuencia y el momento de la estimulación hormonal.

**PATOLOGÍA:** la hiperplasia endometrial típica afecta a todo el endometrio, donde la remodelación de las glándulas y el estroma crea una densidad irregular de glándulas entremezcladas, ligeramente ramificantes y tubulares. Los cambios más tempranos son la expansión quística aislada de glándulas proliferativas dispersas sin un cambio sustancial en la densidad glandular, a menudo designado como **endometrio proliferativo persistente** o **proliferativo desordenado.** La transición morfológica hacia la **hiperplasia endometrial típica** es gradual y se define arbitrariamente, pero se puede decir que ocurre cuando la densidad glandular se vuelve irregular en todas partes, y algunas regiones tienen más glándulas que estroma.

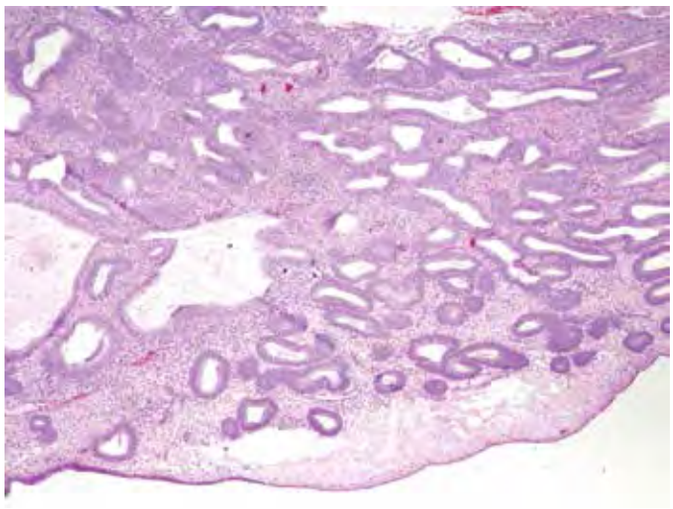


**FIGURA 24-32. Hiperplasia endometrial benigna.** Las glándulas endometriales proliferativas están distribuidas de manera irregular y dilatadas al azar. La densidad glandular varía por regiones, pero las áreas congestionadas y las descongestionadas tienen una citología consistente en cualquier sitio. Este es un endometrio benigno alterado por la presencia de estrógeno sin oposición.

Si los estrógenos circulantes persisten, las glándulas continúan siendo proliferativas. Algunas glándulas dispersas pueden desarrollar diferenciación tubárica con formación de cilios. Con el incremento en la exposición a los estrógenos se produce la rotura del estroma y el colapso glandular, a menudo asociado con trombos de fibrina vascular. Aunque se trata de la lesión estrogénica prototípica, los cambios metaplásicos y en la arquitectura pueden persistir después de la interrupción gradual del estado hiperestrogénico. La pérdida súbita de estrógeno causa el desprendimiento masivo con fuertes menstruaciones concomitantes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hiperplasia endometrial típica puede ser el resultado de los ciclos anovulatorios, el síndrome de ovario poliquístico, un tumor productor de estrógenos, la administración de estrógenos o la obesidad. En esos casos, el tratamiento para la causa primaria puede aliviar la estimulación estrogénica. Las dosis elevadas de progestinas pueden producir un alivio sintomático temporal o la remisión objetiva, dependiendo de la persistencia de la condición hormonal subyacente. El riesgo de cáncer endometrial a corto plazo es bajo, siempre que el muestreo amplio del endometrio demuestre que no hay NIE. Los riesgos a largo plazo de la hiperplasia endometrial típica se evalúan mejor repitiendo la biopsia.

## La neoplasia intraepitelial endometrial es una lesión precancerosa clonal

***La NIE es un crecimiento neoplásico monoclonal de células genéticamente alteradas con un gran aumento del riesgo de convertirse en un adenocarcinoma endometrial de tipo endometrioide*** (fig. 24-33), que muestra una continuidad de marcadores genéticos adquiridos después de la transformación en una fase maligna. La NIE y la hiperplasia endometrial típica coexisten en muchas pacientes, pero tienen histologías diferentes. Los factores hormonales sistémicos son relevantes para ambos, que pueden ser factores de selección positivos o negativos para las células mutadas en la lesión de NIE.

**PATOLOGÍA:** las lesiones de NIE comienzan en un solo punto y luego se expanden de forma centrípeta porque las glándulas neoplásicas proliferan, desplazando y separando a las glándulas normales. Las glándulas de la NIE densamente aglomeradas difieren citológicamente del fondo endometrial y tienen áreas que superan las áreas estromales y miden más de 1 mm de dimensión en un solo fragmento. Una característica diagnóstica clave es la coordinación de los cambios citológicos dentro de la región topográfica de las glándulas aglomeradas. Estos cambios son evidentes al comparar las glándulas normales colindantes y en general comprenden alteraciones del tamaño nuclear, la forma y la textura, además de una diferenciación citoplasmática alterada. Eventualmente, las lesiones de NIE invaden todo el compartimento endometrial, pero el carcinoma puede surgir en cualquier momento. La transformación maligna es evidente cuando las glándulas desarrollan los patrones sólidos, cribiforme o laberínticos característicos del adenocarcinoma.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las mujeres recién diagnosticadas con NIE tienen una probabilidad del 37% de tener cáncer de endometrio diagnosticado en 1 año. En la mayoría de los casos, el cáncer probablemente está presente en el momento de la biopsia inicial, dando crédito

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1022 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



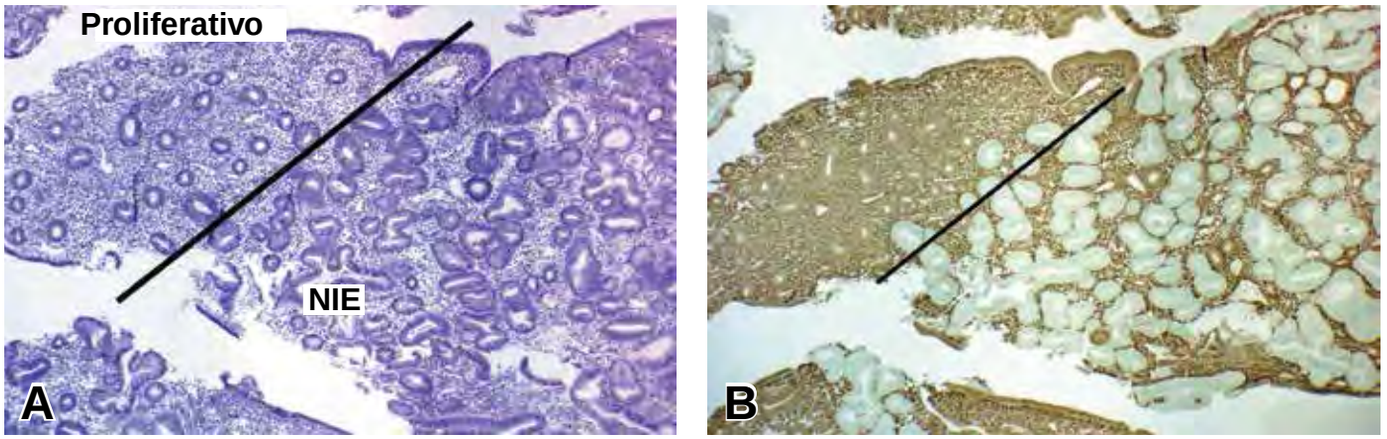



**FIGURA 24-33. Neoplasia intraepitelial endometrial (NIE; hiperplasia atípica). A.** Conjuntos apiñados de glándulas endometriales neoplásicas, en las que se aprecian alteraciones citológicas que consisten en citoplasma abundante y núcleos redondeados *(derecha),* están desplazadas del plano del endometrio *(izquierda)* en este foco geográfico de NIE. Las mediciones a través del perímetro de este agregado de glándulas tubulares individuales excede de 1 mm, y faltan las características arquitectónicas cribiforme, laberíntica y sólida del adenocarcinoma. **B.** Las glándulas afectadas por la NIE muestran pérdida de expresión de PTEN cuando se recurre a técnicas inmunohistoquímicas (pérdida de tinción café).

al adagio clínico «no es cáncer, pero mejor extraerlo». Después de excluir a las mujeres con cáncer concurrente y observando sólo a las que tienen un intervalo libre de cáncer mayor a 1 año, las pacientes positivas a NIE tienen un riesgo 45 veces mayor de desarrollar cáncer de endometrio.

Los objetivos del tratamiento son descartar el cáncer concurrente y prevenir el futuro. La histerectomía, que habitualmente es el tratamiento de elección, cumple con ambas metas si la mujer no desea tener más hijos. Aquellas que sí lo desean o que tienen un riesgo quirúrgico elevado pueden ser tratadas con progestinas.

## Existen dos tipos principales de adenocarcinoma endometrial

**EPIDEMIOLOGÍA:** el carcinoma endometrial es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres estadounidenses y el cáncer ginecológico más habitual (tabla 24-5). En 2013, causó 8 200 muertes en EE.UU. (3 % de todos los cánceres en la mujer). La incidencia de este cáncer se mantuvo estable de 1950 a 1970, pero en 1975 aumentó un 40 %, posiblemente en relación con el uso de estrógenos para aliviar los síntomas de la menopausia. En 1985, las tasas volvieron casi a los niveles de 1950, una tendencia que se correlacionó con el uso de dosis más bajas de estrógeno, la incorporación de las progestinas (antagonistas de estrógenos) a las pautas de reemplazo estrogénico y al aumento en la vigilancia de las mujeres tratadas con estrógenos.

La incidencia de cáncer endometrial varía con la edad, de 12 casos por cada 100 000 mujeres a los 40 años hasta 7 veces más en mujeres de 60 años. Tres cuartos de las mujeres con cáncer endometrial están en la posmenopausia. La edad promedio del diagnóstico es de 63 años.

El carcinoma endometrial se agrupa ampliamente en dos tipos histológicos (fig. 24-34 y tabla 24-5). Los tumores de tipo I (un 80 %), los carcinomas endometrioides, a menudo surgen de precursores de NIE y están asociados con la estimulación estrogénica. Se presentan principalmente en mujeres pre o perimenopáusicas y están asociados con obesidad, hiperlipidemia, anovulación, infertilidad y menopausia tardía. La mayoría de los carcinomas endometrioides están confinados en el útero y siguen un curso favorable. En contraste, los tumores tipo II (un 10 %) no son endometrioides, sino grandes carcinomas serosos papilares, que surgen ocasionalmente en los pólipos endometriales. Una forma preinvasiva de la enfermedad, el carcinoma intraepitelial endometrial seroso (CIE seroso, que no debe confundirse con la NIE) puede metastatizar al peritoneo por exfoliación y propagación superficial. Aunque el CIE seroso puede mostrar un comportamiento maligno, generalmente no se considera una lesión precancerosa. Los tumores tipo II no están asociados con la estimulación estrogénica o la hiperplasia, invaden con facilidad el miometrio y los espacios vasculares y son altamente mortales. Las alteraciones moleculares de los carcinomas endometrioides (tipo I) son diferentes de las que ocurren en los carcinomas no endometrioides (tipo II).

Estos tumores se superponen en cuanto a sus características clínicas, patológicas, inmunohistoquímicas y moleculares. Algunos carcinomas no endometrioides (tipo II) pueden surgir de carcinomas endometrioides preexistentes y comparten características patológicas y moleculares de los carcinomas endometriales tipo I y II. La categoría de tumores tipo II consiste principalmente en carcinomas serosos, pero también comprende a los tipos histológicos más raros como el carcinoma de células claras y el carcinosarcoma que tienen características moleculares y clínicas distintas.

**TABLA 24-5**
**CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DEL CARCINOMA ENDOMETRIAL**

| | Tipo I: carcinoma endometrioide | Tipo II: carcinoma seroso |
|---|---|---|
| Edad | Premenopausia y perimenopausia | Posmenopausia |
| Estrógeno sin oposición | Presente | Ausente |
| Precursor de hiperplasia | Presente | Ausente |
| Grado | Bajo | Alto |
| Invasión del miometrio | Superficial | Profunda |
| Comportamiento del crecimiento | Estable | Progresivo |
| Alteraciones genéticas | Inestabilidad del microsatélite, PTEN, PIK3CA, β-catenina | Mutaciones de *p53,* pérdida de la heterocigosidad |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1023 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



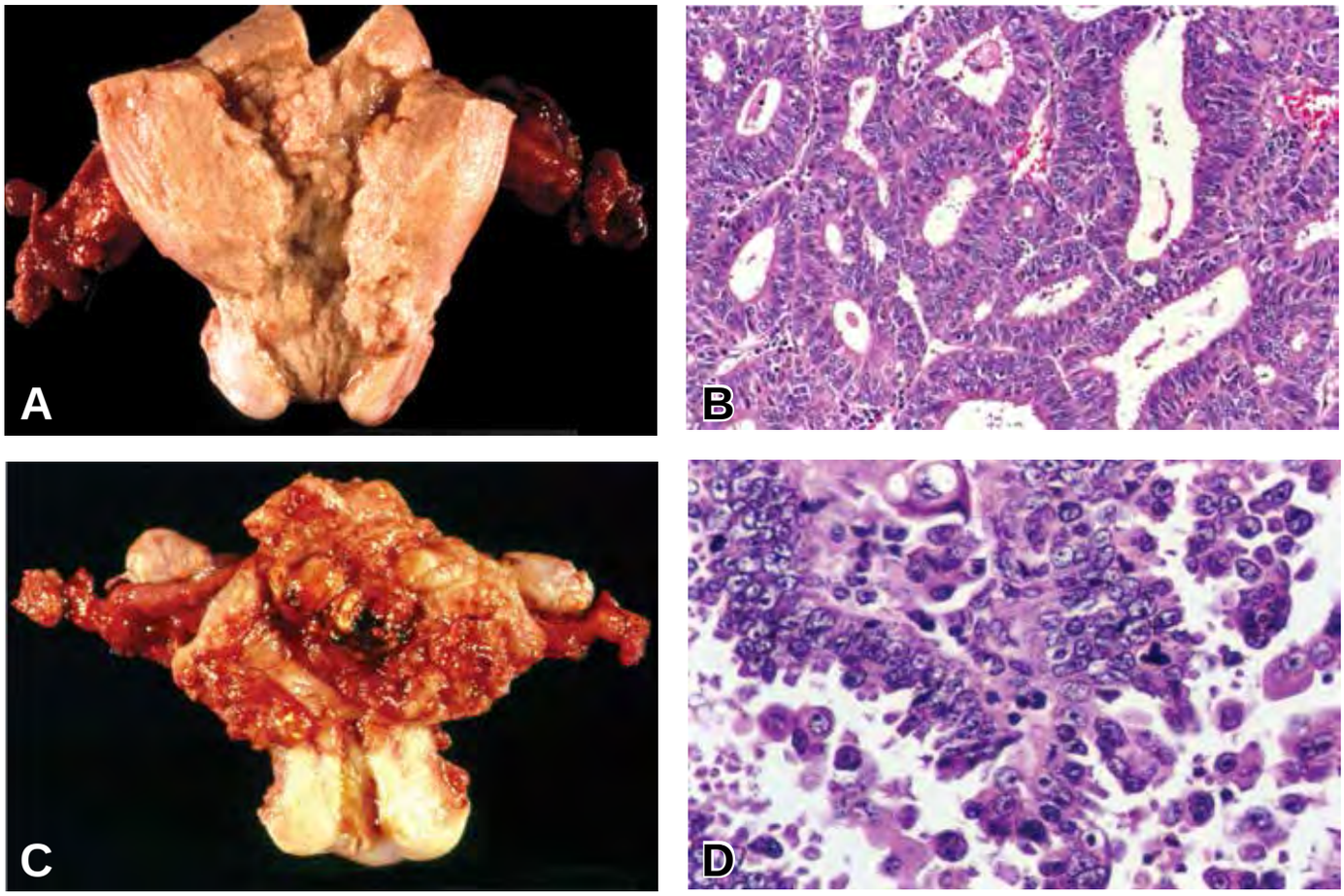



**FIGURA 24-34. Adenocarcinoma del endometrio. A** y **B. Carcinoma endometrioide.** Tumor polipoide sólo con invasión superficial del miometrio. Adenocarcinoma bien diferenciado (grado 1). Las glándulas neoplásicas se parecen a las glándulas endometriales normales. **C** y **D. Carcinoma no endometrioide.** Gran tumor hemorrágico y necrótico con invasión profunda del miometrio. Carcinoma seroso (atipia citológica grave) que exhibe estratificación de células tumorales aplásicas y mitosis anormales.

El cáncer endometrial se asocia con una mayor incidencia tanto de cáncer mamario como de cáncer ovárico en las mujeres estrechamente relacionadas, lo que sugiere una predisposición genética. También es el cáncer extracolónico más habitual en las mujeres con síndrome de cáncer de colon no polipoide, un defecto en la reparación del apareamiento inadecuado de ADN (v. cap. 19) que también está asociado con cánceres de mama y de ovario.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se ha propuesto un modelo dual de la carcinogenia endometrial, donde las células endometriales normales se transforman en carcinoma endometrioide al acumular mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor. Los genes más comúnmente afectados y los mecanismos del daño genético difieren entre los cánceres endometrioide (tipo I) y no endometrioide (tipo II).

Las alteraciones genéticas se acumulan en la vía del carcinoma tipo I durante la transición de la NIE al carcinoma endometrioide (fig. 24-35). Estas pueden ocurrir durante un período de años y comprenden la combinación de deleciones a pequeña escala, mutaciones puntuales y modificaciones epigenéticas de células que mantienen cariotipos normales o casi normales. *PTEN* es el gen supresor de tumores que se inactiva con mayor frecuencia en la tumorogénesis endometrial (2/3 de los casos), que resultan de la deleción, la mutación y/o la hipermetilación de promotores (figs. 24-33 y 24-35). *PIK3CA* es el gen supresor de tumores que se activa más habitualmente (por mutación, en más del 39% de los casos) en el carcinoma endometrial. La inactivación de *PTEN* libera la vía PI3K-Akt, evadiendo la apoptosis y propiciando el crecimiento del tumor; las mutaciones de *PIK3CA* rara vez se observan en esos casos. Otros genes a menudo mutados incluyen a *KRAS* (10-30%) y β-catenina *(CTNNB1)* con la acumulación de proteína nuclear

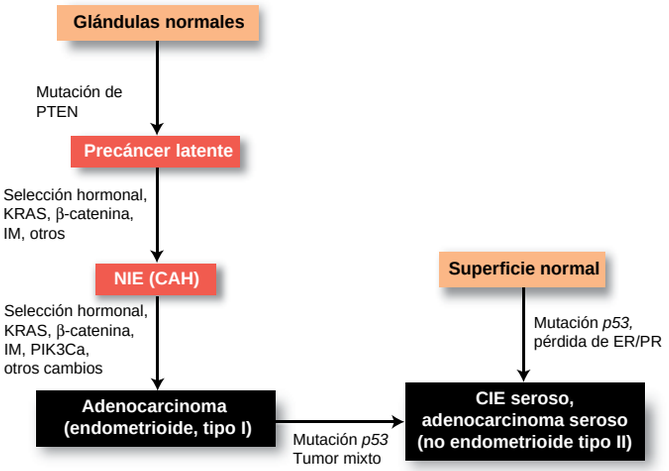



**FIGURA 24-35. De la hiperplasia endometrial al carcinoma endometrioide: acontecimientos moleculares y genéticos.** IM, inestabilidad del microsatélite.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1024 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



(25-38%). Las mutaciones de *TP53* son raras (5-10%). En un cuarto de los tumores esporádicos, la inestabilidad de microsatélites (IMS), un tipo específico de daño genético, está causado por la hipermetilación del promotor *MLH1*, produciendo inestabilidad de microsatélites y mutación acelerada en varios genes diana importantes involucrados en la apoptosis, la proliferación celular y la diferenciación. El amplio rango de mutaciones resultantes, tanto en los tumores endometrioides con estabilidad de microsatélites y aquellos que no la tienen, crea tumores genéticamente heterogéneos.

Más del 90% de los carcinomas no endometrioides de tipo II tienen mutaciones en *p53*, y 80% pierden los receptores de estrógeno y progesterona. Los mecanismos de daño en el ADN son diferentes de los tumores endometrioides. La IMS es rara (<5%) y las anomalías cromosómicas macroscópicas a nivel estructural y numérico son más habituales. Los carcinomas no endometrioides también pueden desarrollarse a partir de los tumores endometrioides a través de las mutaciones en *p53* y otras vías.

**PATOLOGÍA:** el cáncer endometrial crece con un patrón difuso o exofítico (fig. 24-34). Sin relación con su sitio de origen, el tumor tiende con frecuencia a comprometer múltiples áreas. Los tumores grandes suelen ser hemorrágicos y necróticos.

***ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE DEL ENDOMETRIO:*** este tipo de cáncer endometrial está compuesto por completo por células glandulares y es la variante histológica más común (80-85% de los casos). El sistema FIGO divide este tumor en tres grados según la relación entre elementos glandulares con respecto a los sólidos, donde esto último implica poca diferenciación (fig. 24-36).

- **Grado 1:** bien diferenciado; casi solo glándulas neoplásicas, con áreas sólidas mínimas (<5%).
- **Grado 2:** diferenciación moderada; 5-50% de epitelio maligno forma glándulas.
- **Grado 3:** escasa diferenciación; áreas grandes (más del 50%) de tumor sólido.

Los núcleos de los adenocarcinomas endometriales tienen un espectro que va de pleomorfismo escaso a marcado, de manera habitual con nucléolos prominentes. Las figuras mitóticas son abundantes y pueden ser anormales en los tumores menos diferenciados. Las células tumorales que crecen en láminas sólidas tienen en general escasa diferenciación. El sistema FIGO también define las etapas del cáncer endometrial (tabla 24-6).

***ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE CON DIFERENCIACIÓN ESCAMOSA:*** una tercera parte de los carcinomas endometriales contiene células escamosas y glándulas. Si el elemento escamoso solo muestra atipia mínima, el tumor es un **adenocarcinoma bien diferenciado con diferenciación escamosa** (antes llamado **adenoacantoma**) (fig. 24-37). Si el elemento escamoso parece maligno, el tumor es un **adenocarcinoma con escasa diferenciación y diferenciación escamosa** (también conocido como **carcinoma adenoescamoso**). Estas variantes representan el 22% y el 7% de todos los cánceres endometriales, respectivamente.

***ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE DE TIPO SECRETOR:*** en general, esta variante se produce en la mujer premenopáusica. Es un adenocarcinoma endometrial típico, y por otra parte presenta una muy buena diferenciación. En algunos casos, las grandes vacuolas subnucleares de glucógeno se deben a la estimulación progestacional y pueden verse en solo uno de varios especímenes seriados. El carcinoma secretor, quizá debido a que es muy bien diferenciado, tiene el pronóstico más favorable.

***OTROS TIPOS (NO ENDOMETRIOIDES) DE CARCINOMA ENDOMETRIAL:*** los tipos no endometrioides de car-

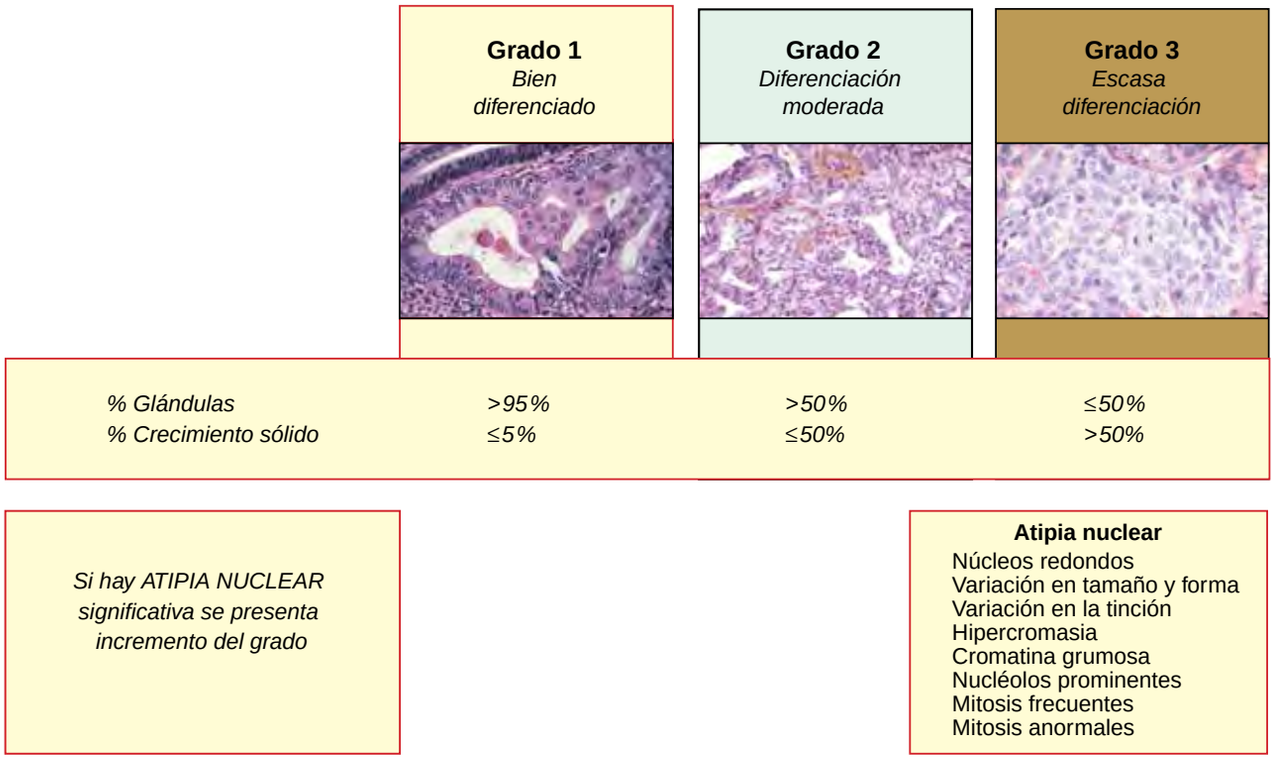



**FIGURA 24-36. Gradación del adenocarcinoma endometrial.** En primer lugar, el grado depende del patrón arquitectónico, pero la atipia nuclear significativa cambia de un grado tumoral 1 a uno de grado 2, y de un grado tumoral 2 a un grado 3. La atipia nuclear se caracteriza por núcleos redondeados; variaciones en la forma, tamaño y tinción; la hipercromasia; la coloración grumosa; los nucléolos prominentes, y las mitosis frecuentes y anormales. Se considera atipia nuclear significativa si presenta incremento en el grado tumoral.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1025 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



**TABLA 24-6**
**ESTADIFICACIÓN DE LA FIGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO (2009)**

| Etapa | Distribución anatómica |
|---|---|
| **Etapa I** | Carcinoma confinado al cuerpo del útero |
| **IA** | Sin invasión miometrial o invasión < 50 % del grosor del miometrio |
| **IB** | El tumor invade ≥ 50 % del grosor del miometrio |
| **Etapa II** | El tumor invade el estroma cervical pero no se extiende más allá del útero |
| **Etapa III** | Diseminación local y/o regional del tumor |
| **IIIA** | El tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o los anexos |
| **IIIB** | Invasión vaginal y/o en parametrios |
| **IIIC** | Metástasis a nódulos linfáticos pélvicos y/o paraaórticos |
| **Etapa IV** | El tumor invade la mucosa de la vejiga y/o el intestino, y/o metástasis a distancia |
| **IVA** | El tumor invade la mucosa de la vejiga y/o el intestino |
| **IVB** | Metástasis a distancia, incluyendo las metástasis intraabdominales y/o a nódulos linfáticos |

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

cinoma endometrial son menos habituales y no se relacionan con la exposición a estrógenos. Son agresivos como grupo y la gradación histológica no es de utilidad clínica ni se diagnostica de manera independiente. Todos los casos se consideran de alto grado.

- El **adenocarcinoma seroso** recuerda al adenocarcinoma seroso del ovario por su aspecto histológico y comportamiento parecido (fig. 24-34 D). Con frecuencia, muestra diseminación transtubárica hacia las superficies peritoneales. Una forma *in situ* se ha denominado «carcinoma intraepitelial endometrial seroso» (CIE seroso), y no debe confundirse con la NIE descrita antes.

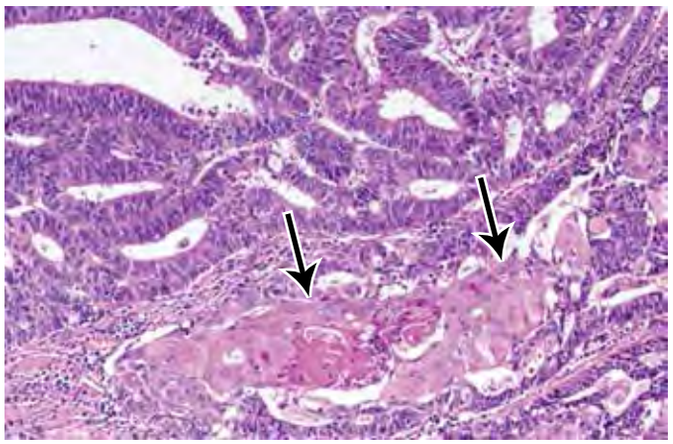


**FIGURA 24-37. Diferenciación escamosa en el adenocarcinoma endometrioide del endometrio.** Las células escamosas bien diferenciadas *(flechas)* muestran atipia mínima. El patrón se denomina adenoacantoma cuando las células escamosas forman nidos y mórulas escamosas entre las glándulas.

- El **adenocarcinoma de células claras** es un tumor de la mujer mayor. Contiene grandes células con abundante glucógeno citoplasmático («células claras») o células con núcleos bulbosos que revisten la luz glandular («células en tachuelas») (fig. 24-38 A). Los carcinomas seroso y de células claras tienen el peor pronóstico.
- El **carcinosarcoma (tumor mesodérmico mixto maligno):** en este tumor de gran malignidad (fig. 24-38 B), las células epiteliales pleomórficas se entremezclan con áreas que muestran diferenciación **mesenquimatosa** (fig. 24-38 C). Esta neoplasia mixta deriva de un clon común que se cree es de origen epitelial. El pronóstico está determinado por la presencia de un componente mesenquimatoso mezclado con el componente epitelial maligno, más que por el tipo específico de histología mesenquimatosa mostrada. La supervivencia total a 5 años es del 25 %.

Aunque la mayoría de los carcinomas endometriales se origina en el cuerpo del útero, una pequeña proporción se origina en el segmento uterino inferior (istmo). Con frecuencia, estos tumores aparecen en mujeres menores de 50 años y suelen ser de alto grado y muy invasivos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** de forma habitual, los cánceres endometriales se desarrollan en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La queja principal es el sangrado uterino anormal, en especial si el tumor se encuentra en etapas iniciales de crecimiento (es decir, confinado al endometrio). Por desgracia, la detección citológica cervicovaginal no muestra al cáncer endometrial temprano. El legrado fraccional es necesario para valorar la diseminación hacia el cuello uterino, mientras que el lavado peritoneal detecta el reflujo tubárico y la contaminación abdominal. La ultraecografía transvaginal es una modalidad diagnóstica valiosa; un endometrio mayor de 5 mm de grosor se considera sospechoso. A diferencia del cáncer cervical, el cáncer endometrial puede diseminarse directamente hacia los nódulos linfáticos paraaórticos, lo que implica que se salta a los ganglios pélvicos. Las pacientes con cánceres avanzados también pueden desarrollar metástasis pulmonares (40 % de los casos con metástasis).

Las mujeres con cánceres bien diferenciados confinados en el endometrio suelen tratarse mediante histerectomía simple. La irradiación postoperatoria se considera si el tumor muestra escasa diferenciación o es de tipo no endometrioide; el miometrio presenta invasiones profundas; el cuello uterino está afectado o los nódulos linfáticos contienen metástasis.

La supervivencia del carcinoma endometrial depende de la etapa y el tipo histológico. En el caso de los tumores endometrioides, algunos factores pronósticos adicionales incluyen el grado histológico y la edad. Los niveles tumorales altos de receptores de estrógeno y progesterona y las tasas mitóticas bajas se correlacionan con un mejor pronóstico. La supervivencia actual de todas las pacientes con cáncer endometrial que siguen tratamiento es de 80 % después de 2 años, para reducirse a 65 % después de 10 años. Es más probable que los tumores que han penetrado el miometrio o invadido los nódulos linfáticos se hayan diseminado más allá del útero. Los cánceres endometriales que afectan el cuello uterino tienen un peor pronóstico. La diseminación fuera del útero supone el peor panorama (tabla 24-7).

### Los tumores estromales endometriales representan menos del 2 % de todos los cánceres uterinos

Algunos tumores estromales endometriales son sarcomas puros; en otros, los elementos sarcomatosos (estromales) y epiteliales están entremezclados. La nomenclatura de estos tipos tumorales, el espectro de sus componentes histológicos y la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1026 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



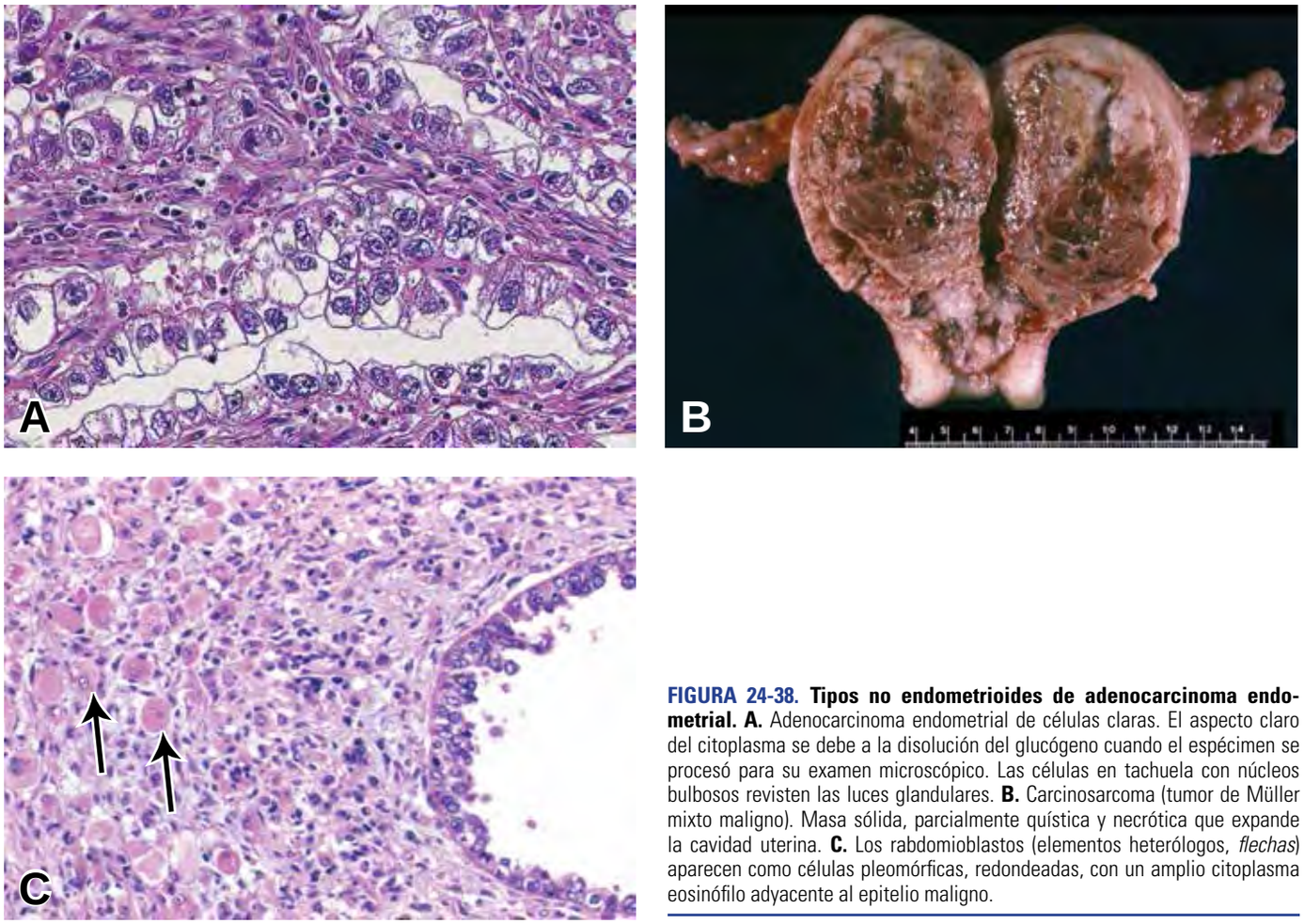



**FIGURA 24-38. Tipos no endometrioides de adenocarcinoma endometrial. A.** Adenocarcinoma endometrial de células claras. El aspecto claro del citoplasma se debe a la disolución del glucógeno cuando el espécimen se procesó para su examen microscópico. Las células en tachuela con núcleos bulbosos revisten las luces glandulares. **B.** Carcinosarcoma (tumor de Müller mixto maligno). Masa sólida, parcialmente quística y necrótica que expande la cavidad uterina. **C.** Los rabdomioblastos (elementos heterólogos, *flechas*) aparecen como células pleomórficas, redondeadas, con un amplio citoplasma eosinófilo adyacente al epitelio maligno.

correlación de cada tipo tumoral con su potencial para mostrar un comportamiento maligno se presentan en la tabla 24-8.

### Sarcoma estromal endometrial

Los tumores estromales puros se dividen en dos categorías principales basados en si el borde tumoral se expande o es infiltrante. Las lesiones expansivas que no invaden son **nódulos estromales benignos**, los cuales tienen poca importancia clínica. Los tumores con márgenes infiltrantes se denominan **sarcomas estromales** y se clasifican en las categorías de bajo grado (más habituales) y alto grado.

**TABLA 24-7**
**ETAPA, GRADO Y SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER ENDOMETRIAL**

| | Supervivencia a 5 años (%) | | |
|---|---|---|---|
| **Etapa** | **G-1[a]** | **G-2** | **G-3** |
| I | 90 | 69 | 52 |
| II | 80 | 42 | 12 |
| III, IV | 25 | 33 | 17 |

[a]G, grado FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics).

**PATOLOGÍA:** los sarcomas estromales endometriales pueden ser polipoides y llenar la cavidad endometrial, o pueden invadir de manera difusa el miometrio. Grandes masas de células fusiformes con escaso citoplasma disecan el miometrio e invaden los conductos vasculares (fig. 24-39). Las células tumorales se parecen a las células estromales endometriales en la fase de proliferación y muestran poca o ninguna atipia citológica y baja actividad mitótica. La expresión de CD-10 y de receptores de estrógeno y progesterona

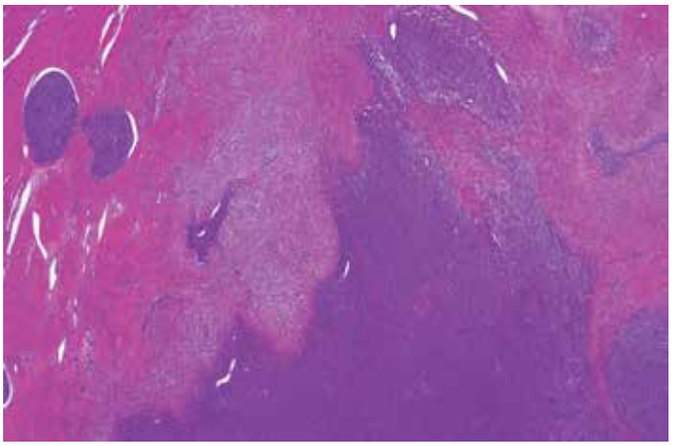


**FIGURA 24-39. Sarcoma estromal endometrial de grado bajo.** El miometrio está irregularmente invadido por el tumor, el cual invade los espacios vasculares.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1027 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



**TABLA 24-8**
**NOMENCLATURA DE LOS TUMORES UTERINOS**

| Tumor | Epitelio | Estroma | Conducta clínica |
|---|---|---|---|
| **Epitelio y estroma** | | | |
| Pólipo endometrial | Policlonal benigno | Neoplásico | Benigna |
| Hiperplasia endometrial benigna | Policlonal benigno | Policlonal benigno | Benigna |
| Neoplasia intraepitelial endometrial | Neoplásico | — | Premaligna |
| Adenocarcinoma endometrial | Neoplásico | — | Maligna |
| Nódulo estromal endometrial | — | Neoplásico | Benigna |
| Sarcoma estromal endometrial | — | Neoplásico | Maligna de bajo grado |
| Sarcoma indiferenciado | — | Neoplásico | Maligna |
| Adenosarcoma | Desconocido | Neoplásico | Maligna de bajo grado |
| Carcinosarcoma | Neoplásico | Neoplásico, células epiteliales transformadas | Maligna |
| **Músculo liso** | | | |
| Leiomioma | — | Neoplásico | Benigna |
| Leiomioma celular | — | Neoplásico | Benigna |
| Leiomiomatosis intravenosa | — | Neoplásico | Agresiva localmente |
| Leiomiosarcoma | — | Neoplásico | Maligna |

(RE y RP) ayuda a confirmar el diagnóstico. Los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado albergan t(7;17)(p21;q15), que son causadas por la fusión entre JAZF1 y SUZ12. Por contra, los sarcomas del estroma endometrial de alto grado, caracterizados por la aberración recurrente t(10;17)(q22;p13), muestran células redondas atípicas (de modo predominante) y un componente de células fusiformes de bajo grado. El CD10, los RE y los RP son negativos, pero la ciclina D1 es fuertemente positiva. El sarcoma de alto grado que se origina en el endometrio pierde todo parecido antigénico y morfológico con el estroma endometrial y, por lo tanto, se designa como **sarcoma endometrial indiferenciado.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** pueden transcurrir muchos años antes de que los sarcomas estromales endometriales recurran clínicamente, y las metástasis pueden suscitarse incluso si el tumor original estaba confinado en el útero en la operación inicial. De manera habitual, las recurrencias afectan la pelvis, en primer lugar, seguidas por las metástasis pulmonares. La supervivencia prolongada e incluso la cura son factibles, pese a las metástasis. En contraste, los sarcomas endometriales indiferenciados recurren pronto, por lo general con amplia diseminación de metástasis, incluso si produjeron poca invasión miometrial. Los sarcomas estromales endometriales pueden tratarse con éxito mediante cirugía y tratamiento con progestinas, con una expectativa del 90% de supervivencia 10 años después del diagnóstico.

### Adenosarcoma uterino

El adenosarcoma uterino (de Müller) es un tumor de bajo grado diferente con epitelio glandular benigno y estroma maligno (fig. 24-40). Debe distinguirse del carcinosarcoma, en el cual los elementos epiteliales y estromales son malignos y que es altamente agresivo.

De manera típica, el adenosarcoma se presenta como una masa polipoide dentro de la cavidad endometrial. El epitelio glandular se parece a la fase proliferativa de las glándulas endometriales, pero en ocasiones pueden reconocerse el epitelio escamoso y el epitelio de tipo mucinoso. El estroma es celular, puede mostrar actividad mitótica, es con frecuencia más denso con respecto al epitelio glandular (manguitos periglandulares) y recuerda a las células estromales endometriales en la fase

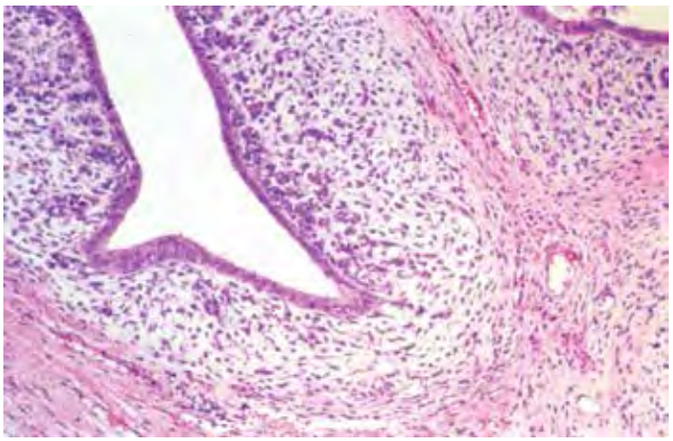


**FIGURA 24-40. Adenosarcoma.** Hay manguitos periglandulares de células estromales atípicas con actividad mitótica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1028 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



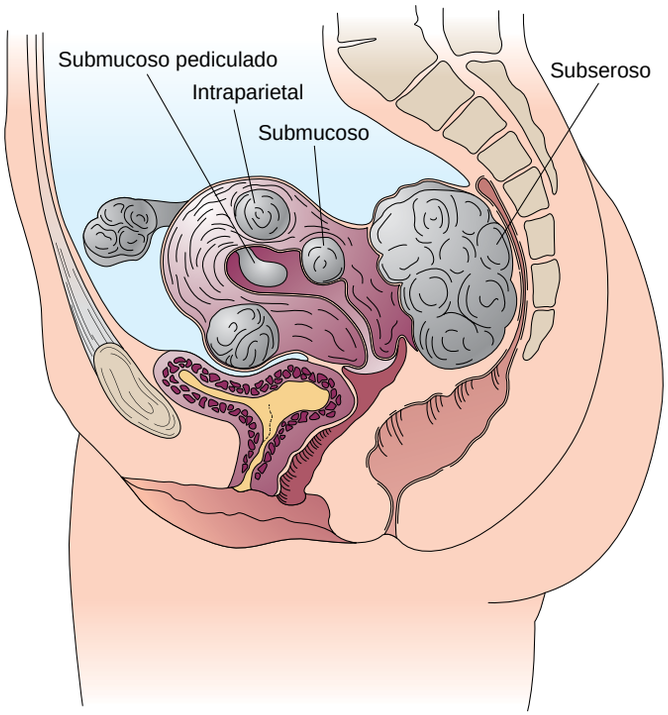



**FIGURA 24-41. Leiomiomas en el útero.** Los leiomiomas son intraparietales, submucosos (uno pediculado aparece en la forma de un pólipo endometrial) y subserosos (uno comprime la vejiga y otro, el recto).

proliferativa del ciclo. Una cuarta parte de las pacientes con adenosarcoma termina por sucumbir a la recurrencia local o a la diseminación metastásica. En estas pacientes, suele presentarse la invasión miometrial y/o el sobrecrecimiento sarcomatoso de alto grado.

## Los leiomiomas son los tumores más habituales del aparato genital femenino

***Los leiomiomas, tumores benignos que se originan en el músculo liso, se conocen de manera coloquial como «miomas» o «fibroides».*** Si se incluyen los tumores diminutos, los leiomiomas aparecen en el 75% de las mujeres mayores de 30 años de edad. Son raros antes de los 20 años, y la mayoría se retrae o involuciona después de la menopausia. Aunque con frecuencia son múltiples, cada tumor es monoclonal (v. cap. 5). Los estrógenos promueven su crecimiento, pero no lo inician.

**PATOLOGÍA:** a simple vista, los leiomiomas son firmes, de color gris pálido, verticilados y carentes de cápsula (fig. 24-41 y 24-42). Pueden variar desde 1 mm a más de 30 cm de diámetro. Su superficie de corte es abultada y los bordes son blandos y se diferencian del miometrio cercano. La mayoría de los leiomiomas es intraparietal, pero algunos son submucosos, subserosos o pediculados. Muchos, en especial los más grandes, muestran áreas de hialinización degenerativa que está claramente demarcada del miometrio normal adyacente. Los leiomiomas muestran poca actividad mitótica (menos de cuatro mitosis por un aumento de 10 campos de alto poder, pérdida o falta de atipia nuclear y necrosis geográfica y tienen escaso potencial maligno o ninguno. «**El leiomioma activo desde el punto de vista mitótico**» es uno que muestra actividad mitótica vigorosa pero es relativamente pequeño, muestra una demarcación clara del miometrio normal adyacente y carece de necrosis geográfica y atipia celular significativa. Suele ser benigno.

Al examen microscópico, los leiomiomas muestran fascículos entrelazados de células en forma de huso uniformes, en las cuales se observan núcleos alargados y extremos romos (fig. 24-42 B). El citoplasma es abundante, eosinófilo y fibrilar. Las células de los leiomiomas y del miometrio adyacente son idénticas desde el punto de vista citológico, pero los leiomiomas son fáciles de distinguir por su circunscripción, nodularidad y celularidad más densa.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los leiomiomas submucosos pueden causar hemorragias debido a ulceración o adelgazamiento, superposición al endometrio o a que se vuelven pediculados y protruyen a través del orificio cervical, lo que provoca dolores tipo calambre. Muchos leiomiomas intraparietales son sintomáticos debido a su propia masa, y los grandes pueden interferir con la función intestinal o vesical o causar distocia durante el parto. Los leiomiomas pediculados que se extienden sobre la serosa uterina pueden interferir con la función de las vísceras cercanas. Los leiomiomas también pueden infectarse y volverse dolorosos si sufren torsión.

Los leiomiomas suelen mostrar un crecimiento lento, pero en ocasiones crecen con rapidez durante el embarazo. Los grandes leiomiomas sintomáticos se resecan mediante miomectomía o histerectomía. Su ablación mediante trombosis arterial también ha sido usada en tiempos recientes.

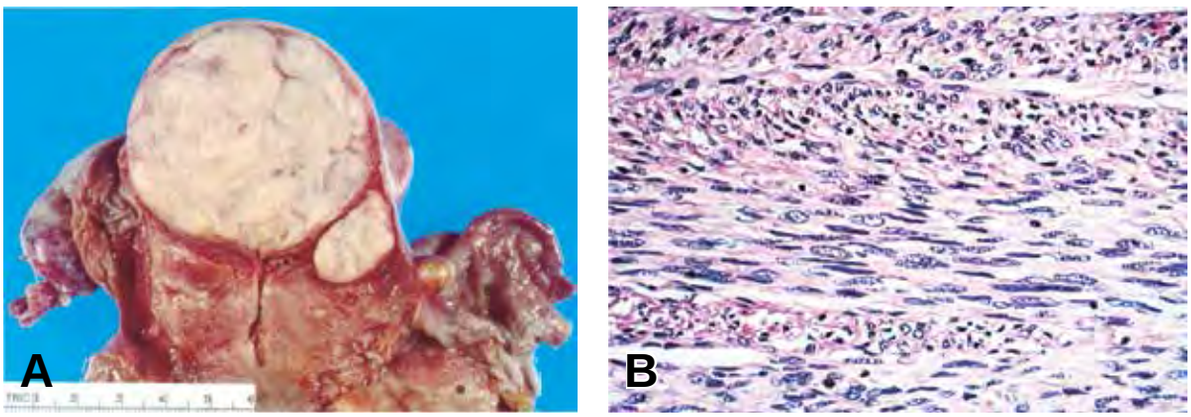



**FIGURA 24-42. Leiomioma del útero. A.** Un útero seccionado en dos partes muestra un tumor prominente, claramente delimitado, voluminoso. **B.** Al examen microscópico, las células de músculo liso se organizan en fascículos, algunos de los cuales se cortaron de manera longitudinal (núcleos elongados) y otros en forma transversal.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1029 11/10/16 14:50

booksmedicos.org



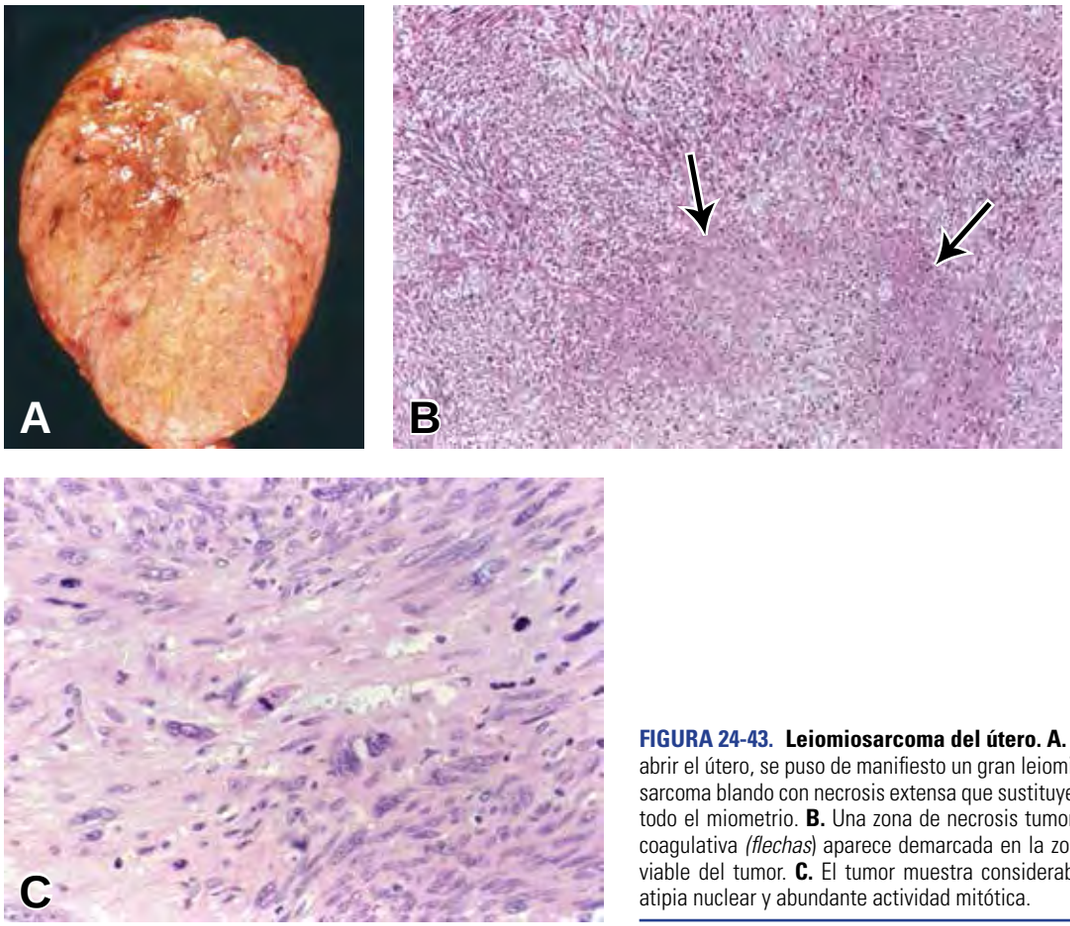



**FIGURA 24-43. Leiomiosarcoma del útero. A.** Al abrir el útero, se puso de manifiesto un gran leiomiosarcoma blando con necrosis extensa que sustituye a todo el miometrio. **B.** Una zona de necrosis tumoral coagulativa *(flechas)* aparece demarcada en la zona viable del tumor. **C.** El tumor muestra considerable atipia nuclear y abundante actividad mitótica.

### La leiomiomatosis intravenosa no metastatiza

La leiomiomatosis intravenosa es una rara afección en la que el músculo liso benigno crece dentro de las venas uterinas y pélvicas. Esta afección puede originarse tras la invasión vascular de un leiomioma uterino preexistente o debida al crecimiento del músculo liso venoso. Durante la operación puede aparecer como extensiones agusanadas cercanas a la superficie uterina externa o como proyecciones que se introducen dentro de las venas uterinas en los ligamentos anchos. Aunque pueden crecer de manera extensa dentro de los vasos sanguíneos, estas neoplasias no metastatizan. Han resultado pocos casos mortales de la extensión directa de los leiomiomas desde las venas pélvicas a la vena cava inferior y a la aurícula derecha. El tratamiento consiste en una histerectomía abdominal total.

### El leiomiosarcoma es muy raro comparado con el leiomioma

El leiomiosarcoma es una enfermedad maligna del músculo liso cuya incidencia es sólo una milésima parte de su contraparte benigna. Representa el 2% de las enfermedades malignas uterinas. Su patogenia es incierta, pero cuando menos algunos parecen originarse dentro de los leiomiomas. Las mujeres con leiomiosarcomas tienen en promedio 10 años más (edad por encima de 50 años) que aquellas con leiomiomas, y los tumores malignos son más grandes (10-15 cm comparados con 3-5 cm) (fig. 24-43 A).

**PATOLOGÍA:** el leiomiosarcoma debe sospecharse si un aparente leiomioma es blando, muestra áreas de necrosis durante el examen directo, tiene bordes irregulares (invasión del miometrio adyacente) o no protruye por arriba de la superficie cuando se corta. La evidencia de que un tumor de músculo liso uterino es un leiomiosarcoma incluye: *1)* presencia de necrosis geográfica con una transición brusca de tumor viable (fig. 24-43 B); *2)* 10 o más mitosis con un aumento de 10 campos de alto poder (fig. 24-43 C), si el tumor es mayor de 5 cm de diámetro; *3)* cinco o más mitosis con un aumento de 10 campos de alto poder, con necrosis geográfica y atipia citoplasmática/nuclear difusa, y *4)* tumores de músculo liso mixoide y epitelioide con cinco o más mitosis con un aumento de 10 campos de alto poder.

El tamaño es importante: los tumores menores de 5 cm de diámetro casi nunca recurren. Sin embargo, la mayoría de los leiomiosarcomas son grandes y están avanzados cuando se detectan. Por lo tanto, suelen ser mortales a pesar de las combinaciones de operación, radioterapia y quimioterapia. Cerca de la mitad de las recurrencias se presenta primero en el pulmón y la supervivencia a 5 años es de alrededor del 20%.

## Trompa de Falopio

### ANATOMÍA

Las trompas de Falopio se extienden desde el fondo uterino a los ovarios. Una porción intersticial, el **istmo,** se localiza dentro del cuerno del útero y conecta la cavidad uterina con la porción recta de la trompa. A medida que la trompa se extiende hacia el ovario, se incrementa su diámetro para formar la **ampolla,** la cual se fusiona con el **infundíbulo.** El extremo fimbriado se

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1030 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



abre como la campana de una trompeta y tiene muchas extensiones similares a dedos que envuelven el ovario. Las células de revestimiento son ciliadas, y son importantes para el transporte del huevo.

## SALPINGITIS

***La salpingitis es la inflamación de las trompas de Falopio, de manera típica, debida a infecciones ascendentes desde la parte inferior del aparato genital.*** Los microorganismos causales más comunes son *N. gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Chlamydia* y *Mycoplasmas*, y la mayoría de las infecciones es polimicrobiana. Los episodios agudos de salpingitis (en particular si se relacionan con clamidia) pueden ser asintomáticos. Una trompa de Falopio dañada por una infección previa es particularmente susceptible de reinfección en la mayoría de los casos. La salpingitis crónica se desarrolla sólo después de episodios repetidos de salpingitis aguda.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la salpingitis aguda, hay infiltrado polimorfonuclear marcado, edema pronunciado y congestión de los pliegues mucosos (plicas). En la salpingitis crónica, el infiltrado inflamatorio predominante es de linfocitos y células plasmáticas; el edema y la congestión suelen ser mínimos. En etapas tardías, las trompas de Falopio pueden cerrarse y distenderse con pus **(piosálpinx)** o trasudado **(hidrosálpinx).**

Las trompas de Falopio permiten que las infecciones del aparato genital inferior asciendan hacia la cavidad peritoneal y produzcan peritonitis y enfermedad inflamatoria pélvica. Las adherencias fibrinosas entre la serosa de la trompa y las superficies peritoneales circundantes se organizan en adherencias fibrosas delgadas (adherencias tipo «cuerda de violín»). El ovario adyacente también puede quedar incluido, y a veces dar origen a un **absceso tuboovárico.** La destrucción del epitelio o el depósito de fibrina sobre la mucosa conducen a la formación de puentes de fibrina que causan la adherencia de las plicas entre sí. En la salpingitis crónica grave, las adherencias son densas y determinan la formación de un extremo romo, en palillo de tambor, en la trompa. La consecuencia de una luz bloqueada puede ser un hidrosálpinx o un piosálpinx. El daño causado por salpingitis crónica puede alterar la motilidad general y el pasaje de los espermatozoides, en cuyo caso resulta un cuadro de **infertilidad.** La salpingitis crónica es una causa común de **embarazo ectópico,** ya que las plicas mucosas adherentes crean bolsas en las cuales queda atrapado el huevo.

## EMBARAZO ECTÓPICO

El embarazo ectópico implica la implantación de un huevo fertilizado fuera del endometrio. La frecuencia del embarazo ectópico en EE.UU. se ha incrementado tres veces, al 1,5% de los nacidos vivos, en las pasadas dos décadas, aunque la mortalidad disminuyó de manera acentuada. **Más del 95% de los embarazos ectópicos tiene lugar en la trompa de Falopio, la mayoría de estos en los tercios distal y medio.**

**PATOLOGÍA:** se produce un embarazo ectópico cuando el paso de un producto de la concepción a lo largo de la trompa es impedido, por ejemplo, por adherencias mucosas o por una motilidad tubárica anormal debida a una enfermedad inflamatoria o endometriosis. El trofoblasto penetra con facilidad en la mucosa tubárica y en la musculatura. La sangre que se origina a causa de la implantación tubárica ingresa a la cavidad peritoneal y causa dolor abdominal. El embarazo ectópico también se relaciona con sangrado uterino anómalo después de un período de amenorrea y con las células de Arias-Stella en el endometrio. La delgada pared tubárica suele romperse alrededor de la semana 12 de gestación. ***La rotura tubárica pone en riesgo la vida ya que puede causar una rápida exsanguinación.***

La rotura de la porción intersticial de la trompa produce una hemorragia intraabdominal mayor que la rotura en otras localizaciones debido a que la vasculatura en ese sitio es mayor y la rotura se produce en una etapa de la gestación más avanzada. En el istmo, la trompa se rompe pronto (dentro de las primeras 6 semanas) debido a que su gruesa pared muscular no permite mucha distensión. Los embarazos tubáricos en la ampolla tienden a ser de duración más prolongada debido a que la pared tubárica distensible puede acomodar a un embarazo en crecimiento por un período de tiempo mayor.

El embarazo ectópico debe tratarse con celeridad mediante una intervención quirúrgica o quimioterapia. La administración de metotrexato acaba con el embarazo ectópico y se usa cuando el producto de la concepción es menor de 4 cm.

## TUMORES DE LA TROMPA DE FALOPIO

Los tumores de la trompa de Falopio son raros. El más común es el **tumor adenomatoide,** el cual es de origen mesotelial y es pequeño, circunscrito. Se origina en el mesosálpinx y muestra células mesoteliales benignas que revisten los espacios en forma de hendidura.

La evaluación completa de las trompas de Falopio en las mujeres con mayor riesgo de cáncer hereditario para cáncer «ovárico» (mutación de *BRCA*) ha demostrado que muchos cánceres resultantes surgen en las fimbrias tubáricas, como el **carcinoma intraepitelial tubárico seroso** (CITS). Las fimbrias tubáricas también han demostrado ser un sitio temprano de afección en algunos adenocarcinomas serosos esporádicos (no hereditarios). Las lesiones del CITS son físicamente pequeñas, a menudo imperceptibles a nivel macroscópico y compuestas de regiones mitóticamente activas de un epitelio atípico que expresa *TP53* mutante. Una proporción desconocida de adenocarcinomas pélvicos serosos de alto grado anteriormente clasificados como tumores primarios ováricos o peritoneales pueden ser de hecho carcinomas tubáricos metastásicos a estos sitios. Este modelo biológico revisado de la carcinogenia pélvica serosa ha identificado nuevos objetivos para la prevención (la trompa de Falopio). La estadificación clínica del tumor en estos sitios ha sido revisada para considerar los carcinomas ováricos y tubáricos de un modo integrado (tabla 24-9).

También se puede producir la afección de la trompa de Falopio por metástasis o implantes del ovario adyacente o neoplasias uterinas. La mayoría de las enfermedades malignas primarias corresponde al adenocarcinoma, con una incidencia máxima entre los 50-60 años de edad.

# Ovario

## ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

Los ovarios son órganos pares que flanquean el útero. Están fijos a la superficie posterior del ligamento ancho en una fosa peritoneal superficial entre los vasos ilíacos externos y el uréter. Cada ovario consta de una superficie epitelial, un estroma mesenquimatoso que contiene células productoras de esteroides y células germinales. Tiene una corteza externa y una médula interna.

Los ovarios aparecen en una etapa temprana de la vida fetal como tumefacciones de la cresta genital. En el día gestacional 19, las células germinales migran desde el saco amniótico primitivo



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1031 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



**TABLA 24-9**
**ESTADIFICACIÓN DE LA FIGO DEL CÁNCER DE OVARIO, TROMPA DE FALOPIO Y PERITONEO (2012)**

| Etapa | Distribución anatómica |
|---|---|
| **Etapa I** | Tumor confinado a los ovarios o trompa(s) de Falopio |
| **IA** | Tumor limitado a uno ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio<br>Superficie libre de tumor y lavados negativos |
| **IB** | Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas de Falopio<br>Superficie libre de tumor y lavados negativos |
| **IC** | Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, con cualquiera de los siguientes: |
| IC1 | Diseminación durante la cirugía |
| IC2 | Cápsula rota antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario o la trompa de Falopio |
| IC3 | Células malignas en la ascitis o los lavados peritoneales |
| **Etapa II** | El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (debajo del reborde pélvico) o cáncer peritoneal primario |
| **IIA** | Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/u ovarios |
| **IIB** | Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales |
| **Etapa III** | Confirmación citológica o histológica al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a los nódulos linfáticos retroperitoneales |
| **IIIA** | Metástasis a los nódulos linfáticos retroperitoneales con o sin invasión peritoneal microscópica más allá de la pelvis |
| **IIIA1** | Sólo nódulos linfáticos retroperitoneales positivos (con confirmación citológica o histológica) |
| IIIA1 (i) | Metástasis ganglionar con una dimensión máxima ≤ 10 mm |
| IIIA1 (ii) | Metástasis ganglionar con una dimensión máxima > 10 mm |
| IIIA2 | Invasión peritoneal microscópica extrapélvica (arriba del reborde pélvico) con o sin nódulos linfáticos retroperitoneales positivos |
| **IIIB** | Metástasis peritoneales macroscópicas más allá del reborde pélvico con una dimensión máxima ≤ 2 cm con o sin ganglios retroperitoneales positivos |
| **IIIC** | Metástasis peritoneales macroscópicas más allá del reborde pélvico con una dimensión máxima > 2 cm con o sin ganglios retroperitoneales positivos |
| **Etapa IV** | Metástasis a distancia excluyendo las metástasis peritoneales |
| **IVA** | Derrame pleural con citología positiva |
| **IVB** | Metástasis a órganos extraabdominales (incluyendo los nódulos linfáticos inguinales y nódulos linfáticos fuera de la cavidad abdominal) |

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

hacia las gónadas y se multiplican por división mitótica. Para el día 40, los ovarios y los testículos ya muestran diferencias histológicas. Hacia el tercer trimestre de la vida fetal, las células germinales detienen su multiplicación y en su lugar continúan su desarrollo a través de la meiosis. De 1 millón de folículos primordiales presentes al momento de nacer, sólo el 70% permanece para la época de la pubertad y apenas un 15% persisten para la edad de 25 años. Sólo unos 450 huevos se liberan en realidad durante la vida reproductiva promedio de 35 años de la mujer.

El mesénquima de la corteza ovárica consiste en células similares a los fibroblastos con forma fusiforme. Estas dan origen a las células de la granulosa y de la teca, las cuales forman una unidad funcional alrededor de cada huevo (teca interna y teca externa). El complejo de una célula germinal y las células granulosas de apoyo se conoce primero como un **folículo primordial.** Durante el período reproductivo, cada mes se desarrolla un folículo dominante para convertirse en un **folículo de De Graaf,** el cual se rompe durante la ovulación. La ovulación en sí se relaciona con frecuencia con un dolor de tipo calambre leve, el cual, si es más acentuado, se llama ***mittelschmerz*** (es decir, dolor en la parte media del ciclo). Con frecuencia se lo confunde con apendicitis. Después de la ovulación, las células de la granulosa folicular se luteinizan, con hipertrofia y acumulación de lípidos. Entonces secretan progesterona además de estrógenos. El folículo colapsado se vuelve de color amarillo brillante y se convierte en **cuerpo lúteo** (cuerpo amarillo).

Las células ováricas de origen estromales incluyen a las células del hilio y a aquellas que recuerdan a las células luteinizadas de la teca interna, que son células que responden a las hormonas hipofisarias. Estas células especializadas producen y secretan andrógenos y estrógenos, los cuales estimulan la proliferación en los órganos finales (p. ej., útero). También inhiben la función hipotalámica por asas de retroalimentación negativas.

## LESIONES QUÍSTICAS DE LOS OVARIOS

Los quistes son la causa más común de ovarios agrandados. Los que se originan en el epitelio superficial invaginado (quistes serosos) son muy comunes. Casi todos los demás derivan de los folículos ováricos.

### Los quistes foliculares tienden a ser asintomáticos

Los quistes foliculares son estructuras de pared delgada llenas de líquido, revestidas por células de la granulosa y recubiertas por células de la teca interna. Aparecen a cualquier edad hasta la menopausia, son uniloculares y pueden ser únicos o múltiples, unilaterales o bilaterales. Estos quistes se originan en los folículos ováricos y guardan una relación probable con anomalías en la liberación hipofisaria de gonadotropinas.

**PATOLOGÍA:** rara vez los quistes foliculares exceden los 5 cm de diámetro. Sin estímulos, las células de la granulosa de los quistes tienen núcleos uniformes, redondos y escaso citoplasma. Las células de la teca son pequeñas y en forma de huso. En ocasiones, las capas pueden luteinizarse y la pared de la luz contener grandes cantidades líquidas de estrógeno o progesterona. Si el quiste persiste, la producción hormonal puede causar pubertad precoz en una niña e irregularidad menstrual en una adulta. La única complicación significativa es el sangrado intraperitoneal leve (fig. 24-44).

### El quiste del cuerpo lúteo puede sangrar

Un quiste del cuerpo lúteo es resultado de la resolución retardada de la cavidad central de un cuerpo lúteo. La síntesis continua de progesterona por el quiste lúteo provoca irregularidades

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1032 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



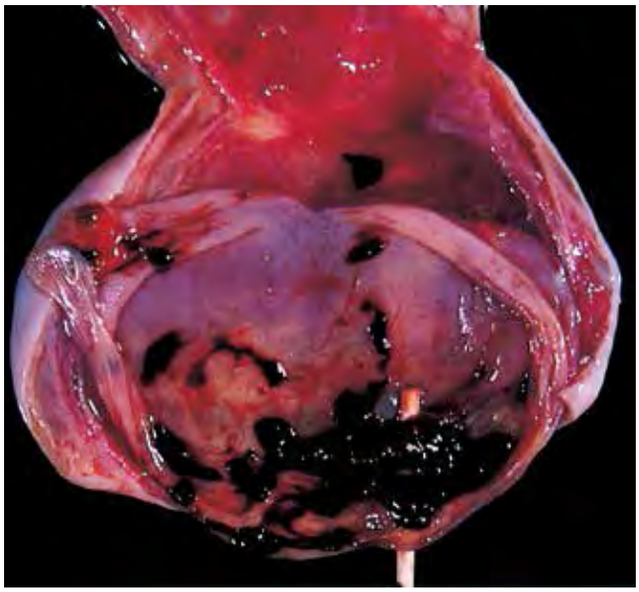


**FIGURA 24-44. Quiste folicular del ovario.** La rotura de este quiste folicular de paredes delgadas (palillo) produce una hemorragia intraabdominal.

menstruales. La rotura de un quiste puede causar hemorragia leve en la cavidad abdominal. De manera habitual, un quiste del cuerpo lúteo es unilocular, de 3-5 cm de tamaño y cuenta con una pared amarilla. El contenido del quiste varía desde un líquido serosanguinolento a sangre coagulada. El examen microscópico muestra numerosas células de la granulosa grandes y luteinizadas. Esta afección es autolimitada.

### Los quistes luteínicos de la teca se relacionan con niveles altos de gonadotropina

Los quistes luteínicos de la teca también se conocen como *hiperreacción luteínica* y por lo regular son múltiples y bilaterales. Se relacionan con niveles altos de gonadotropina circulante (como en el embarazo, en la mola hidatidiforme, el coriocarcinoma y el tratamiento con gonadotropina exógena) o con impedimentos físicos (adherencias densas, fibrosis cortical) para la ovulación. Los niveles excesivos de gonadotropina conducen a una estimulación exagerada de la teca interna y a la formación quística extensa.

**PATOLOGÍA:** múltiples quistes de pared delgada llenos con un líquido claro y una capa marcadamente luteinizada de la teca interna reemplazan ambos ovarios. El parénquima ovárico muestra edema y focos de células estromales luteinizados. La hemorragia intraabdominal debida a la torsión o rotura del quiste puede requerir una intervención quirúrgica.

## SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

El síndrome de ovario poliquístico, o **síndrome de Stein-Leventhal,** refleja *1)* secreción excesiva de hormonas androgénicas; *2)* anovulación persistente y *3)* ovarios que contienen muchos quistes subcapsulares pequeños. De manera inicial, fue descrito como un síndrome de **amenorrea secundaria, hirsutismo** y **obesidad.** Sin embargo, ahora se sabe que la presentación clínica es muy variable e incluye a mujeres amenorreicas que por otra parte son normales e, incluso más raro, carecen de características de ovarios poliquísticos. ***Esta afección es una causa común de infertilidad: hasta el 7% de las mujeres experimenta el síndrome de ovarios poliquísticos.***

**FISIOPATOLOGÍA:** el síndrome de ovario poliquístico es un estado de hiperandrogenismo ovárico funcional con niveles altos de LH, aunque este último incremento tal vez sea una consecuencia más que una causa de la disfunción ovárica (fig. 24-45).

1. Se piensa que la anomalía central es la producción ovárica aumentada de andrógenos, aunque la hipersecreción suprarrenal de andrógenos también puede estar presente. La enzima limitante de la velocidad biosintética de andrógenos, el citocromo $P450_{c17\alpha}$ (17α-hidroxilasa), la cual se expresa en el ovario y en la glándula suprarrenal, tiene alterada su regulación.
2. El exceso de andrógenos ováricos actúa de manera local para causar *1)* atresia folicular prematura, *2)* quistes foliculares múltiples y *3)* un estado anovulatorio persistente. La maduración folicular afectada causa secreción disminuida de progesterona. En la periferia, el hiperandrogenismo condiciona hirsutismo, acné y un patrón alopécico masculino (dependiente de andrógeno). Estas pacientes pueden presentar niveles altos de andrógenos séricos, como testosterona, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona. Pero, hay variaciones individuales y algunas pacientes tienen niveles de andrógeno normales.
3. El exceso de andrógenos se convierte en estrógenos en el tejido adiposo periférico, un efecto que se exagera en la obesidad. La producción acíclica de estrógeno y la deficiencia de progesterona incrementan la secreción hipofisaria de LH.
4. Las mujeres con el síndrome de ovario poliquístico muestran marcada resistencia periférica a la insulina, desproporcionada con respecto al grado de obesidad. El mecanismo parece incluir un defecto posterior al receptor de la insulina, quizás relacionado con la expresión disminuida de un transportador de la glucosa. En cualquier caso, se ve que la hiperinsulinemia resultante contribuye a incrementar la hipersecreción ovárica de andrógenos y a la estimulación directa de la producción hipofisaria de LH.

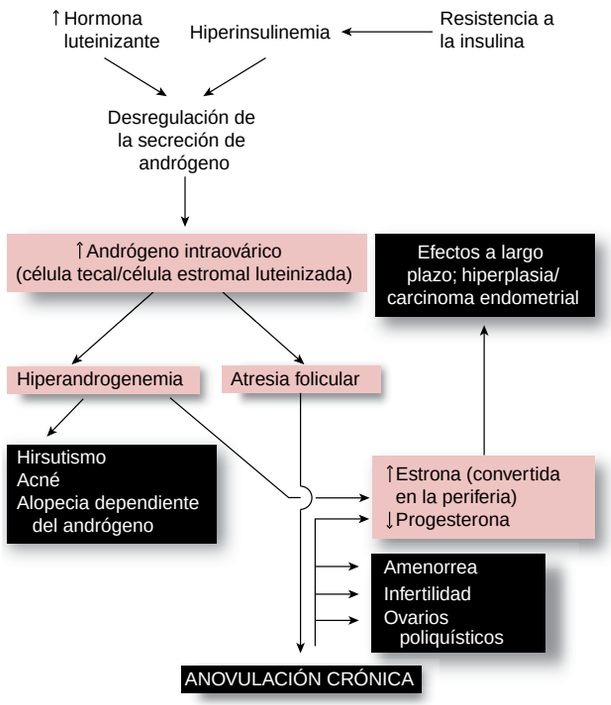



**FIGURA 24-45. Patogenia del síndrome de ovarios poliquísticos.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1033 11/10/16 14:51

booksmedicos.org

**FIGURA 24-46. Enfermedad poliquística del ovario.** Secciones de corte de un ovario muestran numerosos quistes embebidos en un estroma esclerótico.

**PATOLOGÍA:** ambos ovarios están agrandados. La superficie es lisa debido a la falta de ovulación. En un corte, la corteza está engrosada y muestra numerosos quistes luteínicos de la teca, que de manera característica miden 2-8 mm de diámetro, dispuestos en la periferia, alrededor de un centro denso de estroma, o dispersos a través de una cantidad mayor de estroma (fig. 24-46). Las características microscópicas incluyen *1)* numerosos folículos en etapas iniciales del desarrollo; *2)* atresia folicular; *3)* estroma incrementado, en ocasiones con células luteinizadas (hipertecosis), y *4)* signos de falta de ovulación (cápsula gruesa, lisa, y ausencia de cuerpo lúteo y cuerpo *albicans*). Muchos quistes subcapsulares muestran zonas engrosadas de la teca interna, en las cuales algunas células pueden estar luteinizadas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***unas tres cuartas partes de las mujeres con infertilidad anovulatoria tienen síndrome de ovario poliquístico.*** Las pacientes se encuentran en la década de los 20 años y manifiestan obesidad temprana, problemas menstruales e hirsutismo. La mitad de las mujeres con el síndrome de ovario poliquístico es amenorreica y muchas otras tienen menstruaciones irregulares. En realidad, sólo el 75% de las mujeres afectadas es infértil, lo que indica que algunas ovulan de manera ocasional. La actividad estrogénica acíclica sin oposición aumenta la incidencia de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma.

El tratamiento del síndrome de ovario poliquístico abarca dos problemas comunes de la endocrinología reproductiva: hirsutismo y anovulación. El tratamiento predominante es hormonal y busca interrumpir el exceso constante de andrógenos. La resección en cuña del ovario proporciona la remisión temporal del síndrome, pero rara vez se usa hoy en día.

## HIPERTECOSIS ESTROMAL

La hipertecosis estromal es la luteinización focal de las células del estroma ovárico. Estas células estromales son funcionales con frecuencia y causan **virilización.** Esta afección es más común en la mujer posmenopáusica y, en una forma microscópica, se encuentra en una tercera parte de los ovarios posmenopáusicos.

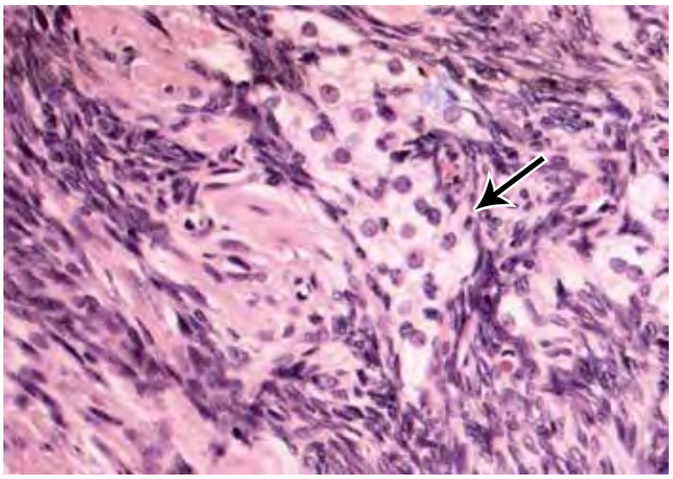


**FIGURA 24-47. Hipertecosis del ovario.** Están presentes *(flecha)* nidos de células estromales luteinizadas (ricas en lípidos).

**PATOLOGÍA:** si se detecta hipertecosis estromal clínica, por lo general debido a signos de masculinización, ambos ovarios están agrandados, a veces hasta una dimensión mayor de 8 cm. La serosa es lisa, y la superficie de corte es homogénea, firme y café a amarilla. En la corteza o la médula se observan (fig. 24-47) nidos solitarios o nódulos de células estromales hialinizadas con eosinofilia profunda, y con frecuencia con citoplasma vacuolado. Las células luteinizadas tienen un gran núcleo central con un nucléolo prominente, una característica que comparten con todas las células estromales con actividad hormonal del ovario.

## TUMORES OVÁRICOS

Hay muchos tipos de tumores ováricos, entre los que se incluyen los benignos, los limítrofes y los malignos. Alrededor de dos terceras partes surgen en mujeres en edad reproductiva; menos del 5% se desarrolla en niñas. Alrededor del 80% de los tumores ováricos es benigno. Casi el 90% de los tumores malignos y limítrofes se diagnostica después los 40 años de edad.

Los tumores ováricos se clasifican por el tipo de célula ovárica de origen (fig. 24-48). La mayoría son **tumores epiteliales comunes** (un 60%) y se origina en el epitelio seroso. Otros grupos importantes son tumores de células germinales (30%), del cordón sexual/estromales (8%) y tumores metastásicos del ovario. En el mundo occidental, los tumores epiteliales comunes representan alrededor del 90% de las enfermedades malignas del ovario, con el adenocarcinoma seroso como el más común de todos.

El cáncer ovárico es la segunda enfermedad maligna ginecológica más frecuente detrás del cáncer endometrial y representa una tasa de mortalidad más alta que la de todos los otros cánceres genitales femeninos combinados (tabla 24-3). Como es difícil de detectar al principio de su evolución donde todavía es curable, más de tres cuartas partes de las pacientes tienen tumores extraováricos diseminados en la pelvis o en el abdomen en el momento del diagnóstico. Hay 22000 nuevos casos de cáncer ovárico diagnosticados cada año en EE.UU., y en ese mismo tiempo más de 14000 mujeres mueren de la enfermedad (tabla 24-3). El riesgo de desarrollar cáncer ovárico a lo largo de la vida es del 2%. Estos tumores predominan en mujeres mayores de 60 años de edad, pero pueden presentarse en mujeres más jóvenes con antecedentes familiares de la enfermedad.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1034 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



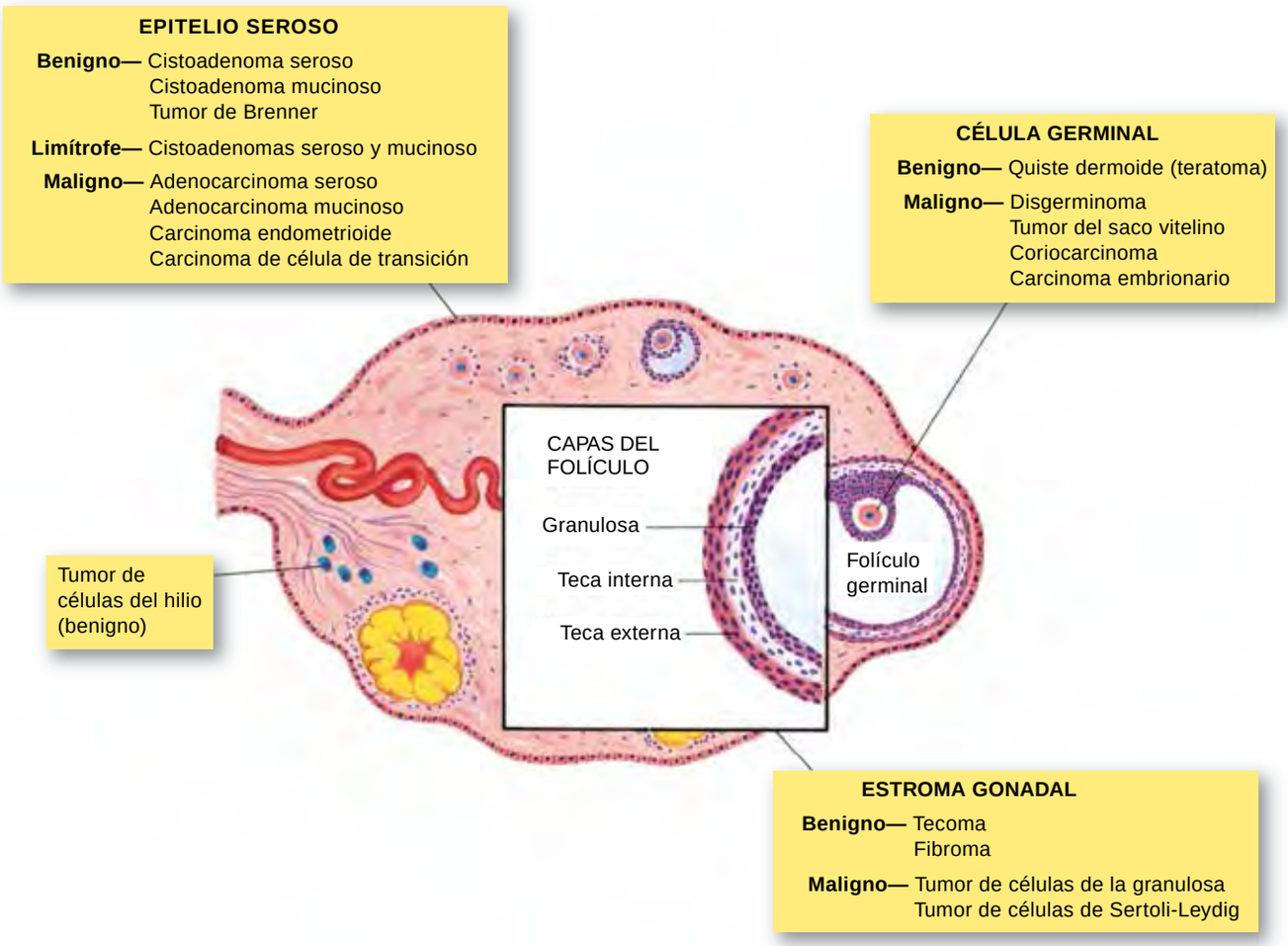



**FIGURA 24-48. Clasificación de las neoplasias ováricas basada en la célula de origen.**

## Los tumores epiteliales representan más del 90% de los cánceres ováricos

Los tumores de origen epitelial común pueden clasificarse en forma amplia de acuerdo con la proliferación celular, grado de atipia nuclear y presencia o ausencia de invasión estromal: *1)* **benigno**; *2)* de **malignidad limítrofe** (también llamado de **potencial maligno bajo**) y *3)* **maligno** (fig. 24-49).

**PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** los estudios epidemiológicos sugieren que las neoplasias epiteliales comunes se relacionan con la rotura y reparación repetida de la superficie epitelial que proviene la ovulación cíclica o «incesante». Por consiguiente, los tumores afectan en mayor medida a la mujer nulípara y, al contrario, se producen con menos frecuencia en mujeres en quienes la ovulación está suprimida (p. ej., por el embarazo o por el uso de anticonceptivos orales). También, después de la menopausia, las concentraciones altas persistentes de gonadotropinas hipofisarias pueden estimular a las células de la superficie epitelial y conducirlas a la acumulación de cambios genéticos y carcinogenia. Las sustancias irritantes como el talco o los asbestos también han sido implicadas.

Se cree que los tumores epiteliales comunes, particularmente los carcinomas serosos, surgen del epitelio superficial del ovario (mesotelio) o serosa. Durante la vida embrionaria, la cavidad celómica está recubierta por mesotelio y una parte de este se especializa para formar el epitelio seroso que cubre la cresta gonadal. El mismo recubrimiento mesotelial da origen a los conductos müllerianos, de donde surgen las trompas de Falopio, el útero y la vagina (fig. 24-50). Por lo tanto, a medida que se desarrolla el ovario, el epitelio superficial puede extenderse hacia el estroma ovárico para formar glándulas y quistes y, en algunos casos, los quistes de inclusión se vuelven neoplásicos y muestran una variedad de diferenciaciones müllerianas (fig. 24-49).

Aproximadamente el 10% de pacientes con carcinoma seroso de alto grado (CSAG) tienen antecedentes familiares de cáncer ovárico. Si un familiar en primer grado tiene cáncer ovárico, el riesgo de cualquier mujer de desarrollar este cáncer se incrementa 3,5 veces. Las mujeres con un antecedente de carcinoma ovárico están también en un riesgo mayor de cáncer mamario y viceversa. Los defectos en la reparación de los genes implicados en los cánceres de mama hereditarios, *BRCA1* y *BRCA2*, se incriminan asimismo en los cánceres de ovario familiares. Los carcinomas ováricos que surgen en pacientes con mutaciones en la línea germinal *BRCA1* o *BRCA2* casi siempre son serosos de alto grado. Las mujeres con mutaciones de *BRCA1* suelen desarrollar cáncer ovárico a edades más tempranas que aquellas que desarrollan tumores ováricos esporádicos, aunque los tumores relacionados con *BRCA1* tienen mejor pronóstico. Recientemente, se ha puesto en duda el concepto tradicional que los CSAG surgen exclusivamente del epitelio ovárico superficial o



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1035 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



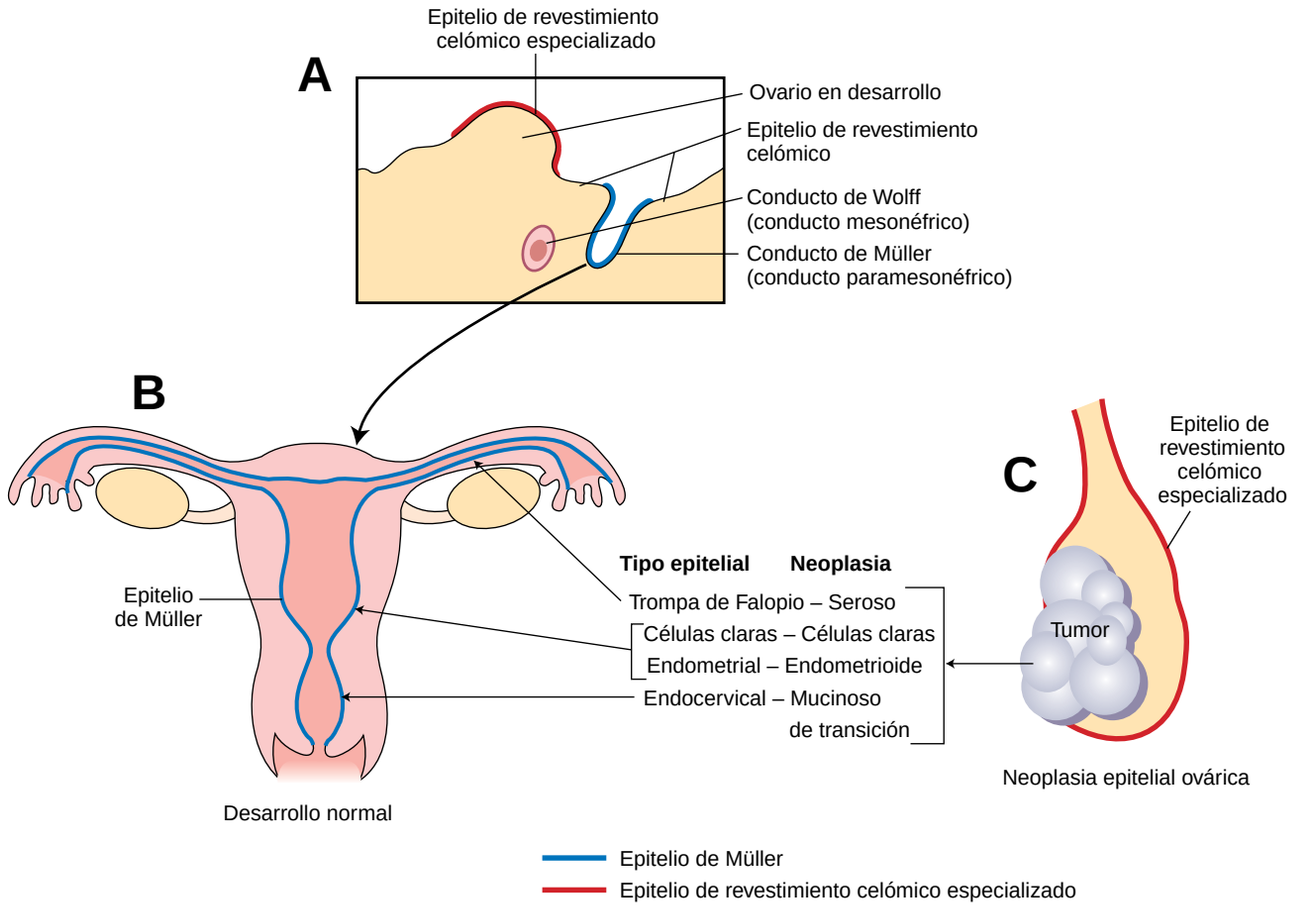



**FIGURA 24-49. Histogénesis de los tumores ováricos epiteliales/estromales.**

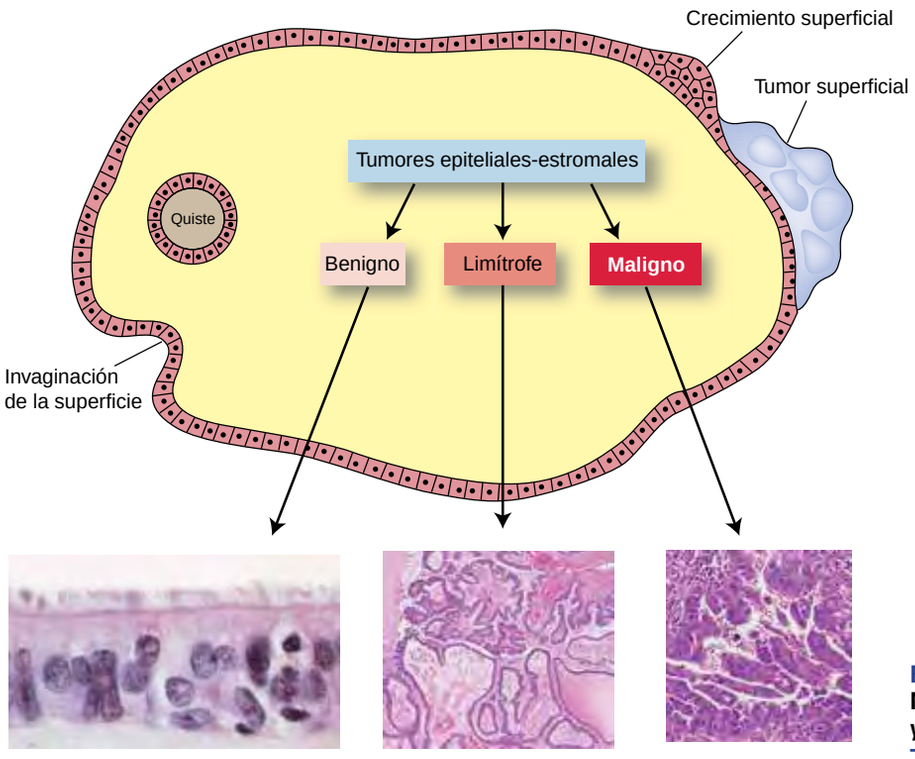



**FIGURA 24-50. Relaciones del conducto de Müller con los tumores ováricos epiteliales y estromales.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1036 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



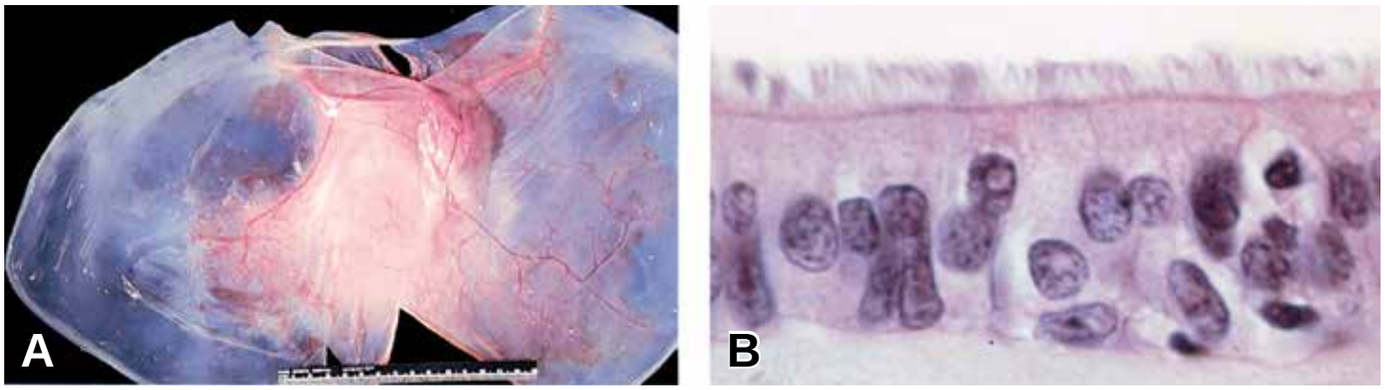



**FIGURA 24-51. Cistoadenoma seroso del ovario. A.** Aspecto macroscópico del cistoadenoma seroso del ovario. El líquido se eliminó de este enorme cistoadenoma seroso unilocular. La pared es delgada y translúcida. **B.** Al examen microscópico, el quiste está revestido por una capa simple de epitelio ciliado de tipo tubario.

de los quistes de inclusión epiteliales, pues en las mujeres con mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* o *BRCA2*, se han identificado carcinomas tubáricos intraepiteliales serosos (CTIS) en el extremo distal de las fimbrias de las trompas de Falopio como una lesión maligna relacionada con el CSAG avanzado. Actualmente, la proporción relativa de CSAG en origen ovárico o tubárico se desconoce, principalmente porque se desconoce el sitio primario en los cánceres de etapa avanzada. En cuanto al carcinoma endometrial, las mujeres con cáncer de colon hereditario no polipoide también tienen mayor riesgo de cáncer ovárico. Se cree que la mayoría de los carcinomas endometrioides y de células claras del ovario se originan a partir de la endometriosis ovárica.

**PATOLOGÍA:** por orden de frecuencia decreciente, los **tumores epiteliales habituales** son:

- **Tumores serosos** que se parecen al epitelio de las trompas de Falopio.
- **Tumores mucinosos** que se parecen a la mucosa del endocérvix.
- **Tumores endometrioides** similares a los de las glándulas del endometrio.
- **Tumores de células claras** con células ricas en glucógeno similares a las de las glándulas endometriales del embarazo.
- **Tumores de células de transición** que se parecen a la mucosa de la vejiga.
- **Tumores mixtos.**

### Cistoadenomas

***Los tumores epiteliales benignos comunes son casi siempre adenomas serosos o mucinosos y por lo general se originan en mujeres de 20-60 años de edad.*** Estos tumores suelen ser grandes, con frecuencia de 15-30 cm de diámetro. Algunos, en particular los mucinosos, alcanzan proporciones masivas, que exceden los 50 cm de diámetro, y pueden presentar un aspecto similar al de un embarazo a término. Los tumores epiteliales benignos son de manera típica quísticos, de ahí el término c**istoadenoma.** Los cistoadenomas serosos son bilaterales con mayor frecuencia (15%) que los cistoadenomas mucinosos y tienden a ser uniloculares (fig. 24-51). En contraste, los **tumores mucinosos** suelen mostrar cientos de quistes pequeños (lóculos) (fig. 24-52). En oposición a su contraparte maligna, los tumores epiteliales benignos del ovario tienden a presentar paredes delgadas y carecen de áreas sólidas. Una sola capa de epitelio columnar alto reviste los quistes. Las papilas, si están presentes, tienen un centro fibrovascular cubierto por una capa de epitelio columnar alto idéntico al que reviste el quiste.

### Tumor de célula de transición (tumor de Brenner)

***El tumor típico de Brenner es benigno y se produce a todas las edades. La mitad de los casos se presenta en mujeres mayores de 50 años.*** El tamaño varía desde focos microscópicos a masas de 8 cm o más de diámetro. Los tumores de Brenner son adenofibromas, y de manera típica muestran nidos sólidos de células

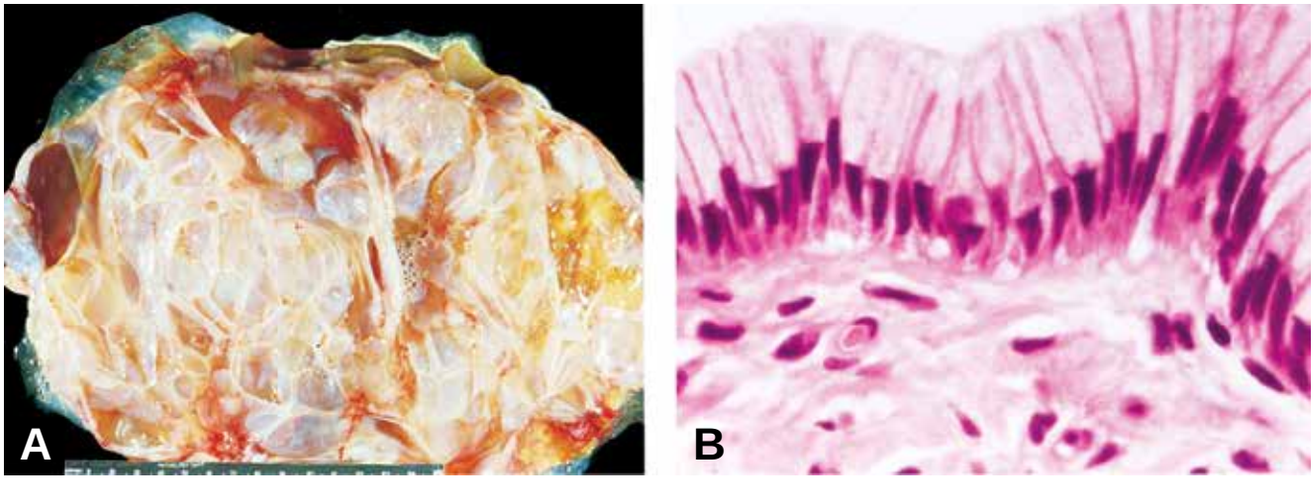



**FIGURA 24-52. Cistoadenoma mucinoso del ovario. A.** El tumor se caracteriza por numerosos quistes llenos de un líquido espeso, viscoso. **B.** Una capa de células epiteliales mucinosas reviste el quiste.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1037 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



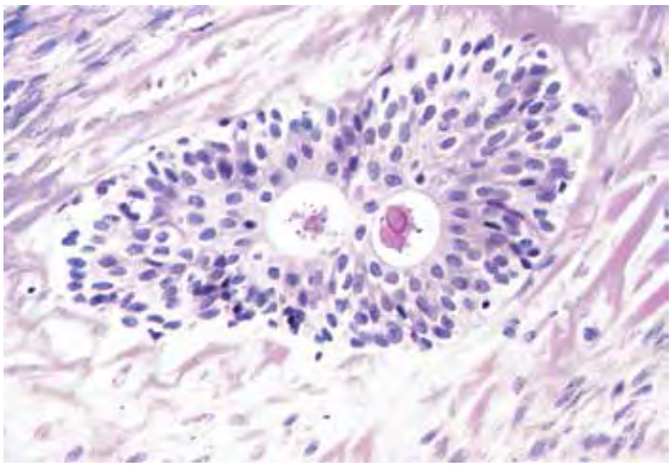


**FIGURA 24-53. Tumor de Brenner.** Un nido de células similares a las de transición está incrustado en un estroma denso, fibroso.

similares a las de transición (parecidas a las del urotelio) encerradas en un estroma denso y fibroso (fig. 24-53). Los nidos epiteliales son cavitados con frecuencia y la mayoría de las células epiteliales superficiales puede mostrar diferenciación mucinosa.

### Tumores limítrofes (tumores de bajo potencial maligno)

«***Los tumores limítrofes» son un grupo de tumores ováricos bien definido que se caracteriza por proliferación de células epiteliales y atipia nuclear, pero no invasión estromal destructiva. Pese a sus características histológicas de agresividad, presentan un pronóstico excelente.*** En general, los tumores limítrofes serosos se producen en mujeres de 20-50 años de edad (promedio, 46 años), pero también se observan en mujeres mayores. La cura quirúrgica es casi siempre posible si el tumor está confinado a los ovarios. Incluso si se ha diseminado a la pelvis o el abdomen, un 80% de las pacientes está viva después de 5 años. Aunque existe una tasa significativa de recurrencia tardía, los tumores rara vez recurren después de los 10 años. La progresión tardía a carcinoma seroso de grado bajo ha sido reportada en casi el 7% de los casos.

Los tumores serosos de malignidad limítrofe suelen ser más bilaterales (34%) que los mucinosos (6%) o los de otros tipos. Los tumores varían de tamaño, aunque los mucinosos pueden ser gigantes. En los tumores serosos de malignidad limítrofe, las proyecciones papilares, que varían desde finas y exuberantes a conjuntos parecidos a uvas que se originan en la pared del quiste, son comunes (fig. 24-54). Estas estructuras se parecen a las frondas papilares de los cistoadenomas benignos, pero muestran *1)* estratificación epitelial; *2)* atipia nuclear moderada y *3)* actividad mitótica. El mismo criterio se aplica a los tumores mucinosos limítrofes, aunque las proyecciones papilares son menos obvias. ***Por definición, la presencia de otros datos además de la microinvasión focal (es decir, nidos discretos de células epiteliales < 3 mm dentro del estroma ovárico) identifica a un tumor como carcinoma seroso invasivo de bajo grado más que como un tumor limítrofe.*** Sin embargo, los tumores limítrofes con metástasis ganglionares o implantes peritoneales (fig. 24-55), invasivos o no, todavía se consideran «limítrofes», lo que refleja que esta categoría está bien definida y conduce a un pronóstico bastante mejor que el del adenocarcinoma usual. La presencia de excrecencias superficiales ováricas no parece predecir progresión de la enfermedad.

### Tumores epiteliales malignos

Los carcinomas del ovario son más comunes en mujeres de 40-60 años de edad y son raros en menores de 35 años. Basados en el microscopio de luz y en la genética molecular, los carcinomas ováricos se clasifican en cinco subtipos principales (tabla 24-10), que, en orden descendente de frecuencia, son los carcinomas serosos de alto grado (>70%), carcinomas endometrioides (10%), carcinomas de células claras (10%), carcinomas mucinosos (3-4%) y carcinomas serosos de grado bajo (<5%). Estos subtipos, que representan 98% de los carcinomas ováricos, pueden diagnosticarse en forma reproducible y son de manera inherente enfermedades distintas, como lo indican las diferencias en los factores de riesgo epidemiológico y genético, las lesiones precursoras, los patrones de diseminación, los acontecimientos moleculares durante la oncogénesis, las respuestas a la quimioterapia y los resultados. Con el progreso hacia el manejo del cáncer de ovario de acuerdo con el subtipo específico, la asignación precisa del subtipo ha adquirido una importancia cada vez mayor.

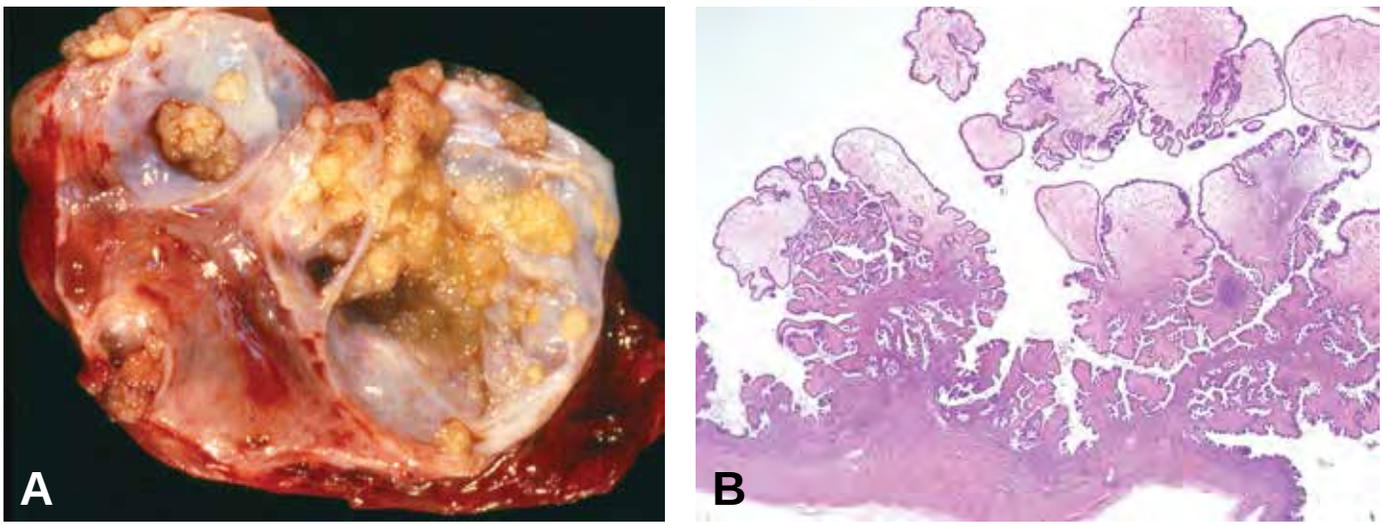



**FIGURA 24-54. Tumor limítrofe quístico seroso. A.** La superficie interna del quiste está cubierta de manera parcial por papilas agrupadas en forma estrecha (crecimiento endofítico). **B.** Vista microscópica del tumor papilar. La papila muestra ramificaciones jerárquicas y complejas sin invasión estromal. Algunas papilas tienen tallos fibroedematosos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1038 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



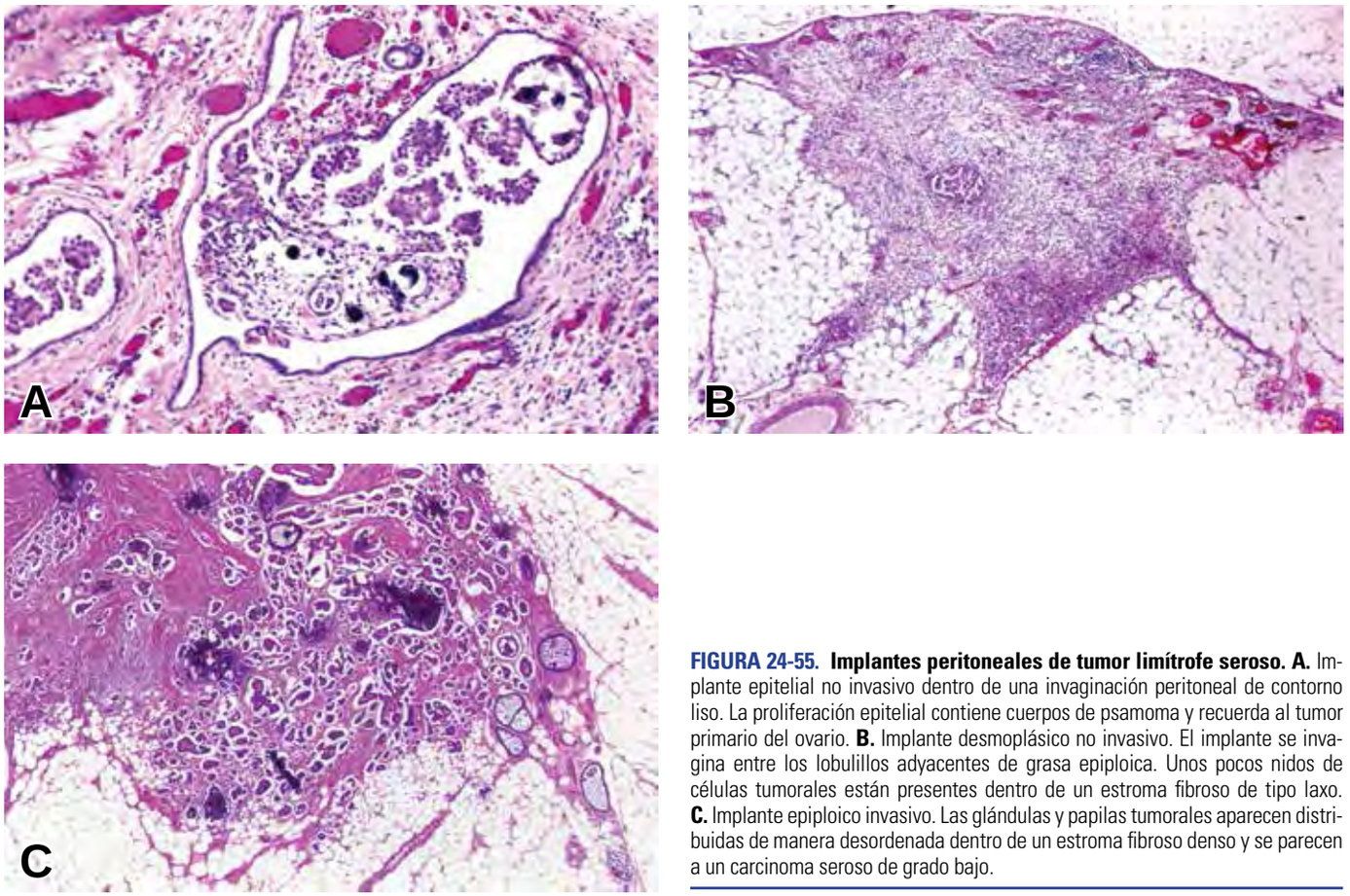



**FIGURA 24-55. Implantes peritoneales de tumor limítrofe seroso. A.** Implante epitelial no invasivo dentro de una invaginación peritoneal de contorno liso. La proliferación epitelial contiene cuerpos de psamoma y recuerda al tumor primario del ovario. **B.** Implante desmoplásico no invasivo. El implante se invagina entre los lobulillos adyacentes de grasa epiploica. Unos pocos nidos de células tumorales están presentes dentro de un estroma fibroso de tipo laxo. **C.** Implante epiploico invasivo. Las glándulas y papilas tumorales aparecen distribuidas de manera desordenada dentro de un estroma fibroso denso y se parecen a un carcinoma seroso de grado bajo.

*ADENOCARCINOMAS SEROSOS:*

**PATOGENIA MOLECULAR:** los carcinomas serosos de grado alto y bajo son ante todo tumores diferentes. Mientras los tumores de grado bajo se relacionan con frecuencia con tumores limítrofes serosos y tienen mutaciones de los oncogenes *KRAS* o *BRAF*, los carcinomas serosos de alto grado parecen originarse *de novo* sin lesiones precursoras identificables y tienen una alta frecuencia de mutaciones en el *p53*, pero no en *KRAS* o *BRAF*. Como hecho interesante, los

**TABLA 24-10**
**PRINCIPALES SUBTIPOS DE CARCINOMA OVÁRICO**

| | Seroso de grado bajo | Seroso de grado alto | Células claras | Endometrioide | Mucinoso |
|---|---|---|---|---|---|
| **Etapa usual en el momento del diagnóstico** | Inicial o avanzado | Avanzada | Inicial | Inicial | Inicial |
| **Presunto tejido de origen/ lesión precursora** | Tumor limítrofe seroso | Trompa de Falopio o metaplasia tubaria en inclusiones del epitelio | Endometriosis, adenofibroma | Endometriosis, adenofibroma | Secuencia adenoma-limítrofe-carcinoma; teratoma |
| **Riesgo genético** | ? | BRCA1/2 | ? | HNPCC | ? |
| **Anomalías moleculares significativas** | BRAF o K-ras | Vías p53 y pRb | HNF-1β | PTEN, β-catenina, K-ras MI | K-ras |
| **Proliferación** | Baja | Alta | Baja | Baja | Intermedio |
| **Respuesta a la quimioterapia primaria** | 26-28 % | 80 % | 15 % | ? | 15 % |
| **Pronóstico** | Favorable | Mala | Intermedio | Favorable | Favorable |

HNF-1β, factor nuclear de hepatocitos; HNPCC *(hereditary nonpolyposis colon cancer)*, cáncer de colon hereditario no polipoide.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1039 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



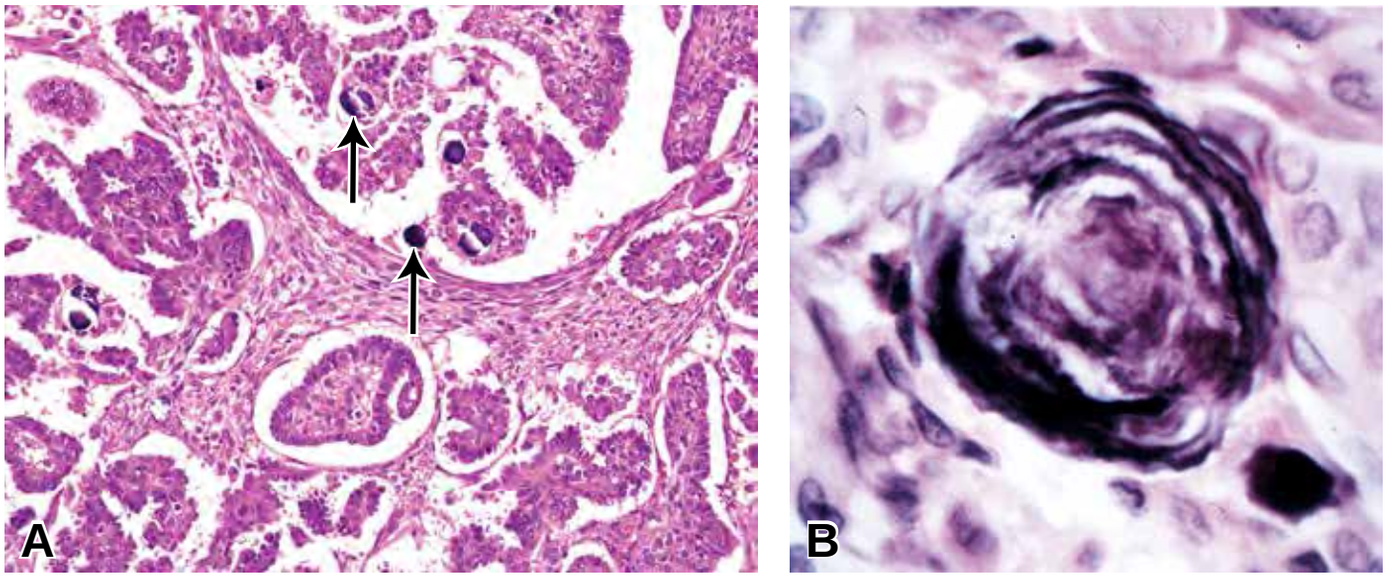



**FIGURA 24-56. Carcinoma seroso de grado bajo. A.** Los nidos de células tumorales están distribuidos de manera desordenada y aparecen rodeados por hendiduras. En contraste con el carcinoma seroso de grado alto, los núcleos son de grado bajo. También se ven cuerpos de psamoma *(flechas).* **B.** Una vista con gran aumento muestra la estructura laminada de un cuerpo de psamoma.

carcinomas que se originan en pacientes con mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* de la línea germinal (cánceres hereditarios del ovario) son casi de manera invariable del tipo seroso de alto grado y por lo regular tienen mutaciones del *p53.* Un número significativo de tumores relacionados con *BRCA1* o *BRCA2* se originan en el epitelio del extremo fimbriado de la trompa de Falopio, lo que sugiere que cuando menos algunos carcinomas ováricos de alto grado esporádicos y carcinomas serosos peritoneales «primarios» pueden en realidad desarrollarse de la parte distal de la trompa de Falopio y «extenderse» sobre los tejidos adyacentes.

**PATOLOGÍA:** los **carcinomas serosos de grado bajo** se caracterizan por la invasión irregular del ovario por nidos pequeños y estrechos de células tumorales dentro de una desmoplasia variable (fig. 24-56). La uniformidad de los núcleos es el principal criterio para distinguir a los carcinomas serosos de grado bajo de los de grado alto, con una variabilidad tres veces menor. Los carcinomas serosos de grado bajo rara vez progresan a tumores de alto grado.

Los **carcinomas serosos de alto grado** (denominados por lo regular «cistoadenocarcinomas») son sobre todo masas sólidas, multinodulares, que por lo regular presentan necrosis y hemorragia (fig. 24-57 A). En el momento en que el tumor alcanza 10 a 15 cm, con frecuencia se ha diseminado más allá del ovario y ha sembrado el peritoneo. Dos terceras partes de los cánceres serosos con diseminación extraovárica son bilaterales. Los cánceres serosos de alto grado muestran de manera típica invasión estromal evidente. La mayoría de los tumores tiene un grado nuclear alto con ramificaciones irregulares, papilas celulares abundantes, con estroma de apoyo escaso o sin él y luces glandulares parecidas a hendiduras dentro de áreas más sólidas (fig. 24-57 B). La tasa mitótica es muy alta. Los cuerpos de psamoma suelen estar presentes.

*ADENOCARCINOMA MUCINOSO:*

**PATOGENIA MOLECULAR:** con frecuencia, los tumores ováricos mucinosos son heterogéneos. Dentro del mismo tumor pueden coexistir componentes de un tumor benigno, uno limítrofe, uno no invasivo y de un carcinoma invasivo. Tal continuo morfológico sugiere que la pro-

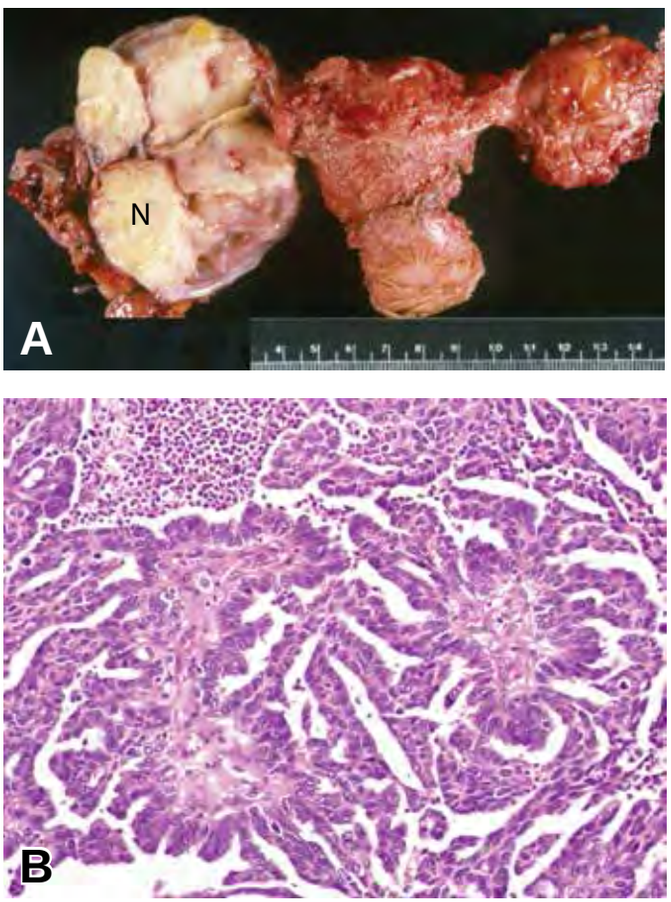



**FIGURA 24-57. Cistoadenocarcinoma seroso de grado alto. A.** Además de los quistes *(izquierda),* el ovario está agrandado a raíz de un tumor sólido que exhibe necrosis extensa (N). **B.** El examen microscópico muestra papilas complejas, revestidas por núcleos atípicos, todo lo cual forma estructuras glomeruloides.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1040 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



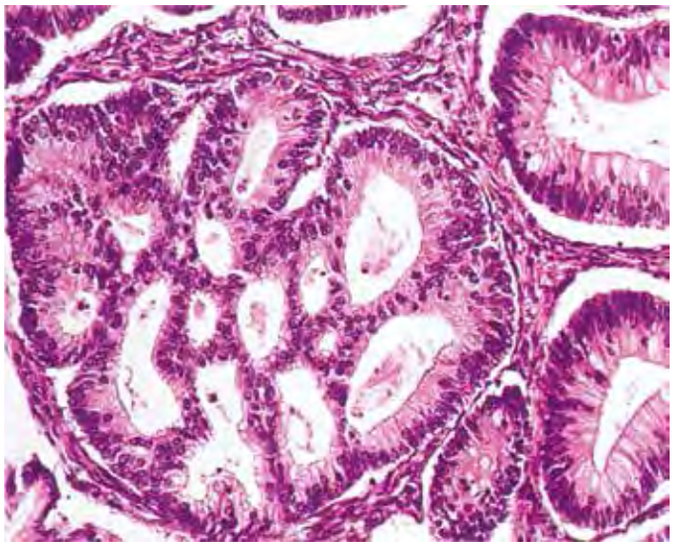


**FIGURA 24-58. Cistoadenocarcinoma mucinoso.** Las glándulas malignas están ordenadas en un patrón cribiforme y están compuestas por células columnares productoras de mucina.

gresión tumoral se produce desde el cistoadenoma y el tumor limítrofe a los carcinomas no invasivo, microinvasivo e invasivo. Esta hipótesis se apoya en las mutaciones *KRAS* de los tumores mucinosos: el 56% de los cistoadenomas y el 85% de los carcinomas expresan el *KRAS* mutado, con los tumores limítrofes en una situación intermedia.

**PATOLOGÍA:** los carcinomas mucinosos suelen ser masas quísticas multiloculares y uniloculares que contienen un líquido mucinoso. Con frecuencia, contienen áreas papilares y sólidas que pueden ser blandas y mucoides o firmes, hemorrágicas y necróticas. Dado que estos tumores son bilaterales en sólo el 5% de los casos, los datos bilaterales o unilaterales en tumores mucinosos menores de 10 cm deben causar sospecha de metástasis de un carcinoma mucinoso situado en otros sitios.

La categoría de tumor limítrofe mucinoso con carcinoma intraepitelial se reserva para tumores que pierden las características arquitectónicas del carcinoma invasivo pero, que de manera focal, muestran espacios glandulares revestidos por células malignas en forma inequívoca. Los tumores limítrofes mucinosos con carcinoma intraepitelial tienen una probabilidad muy baja de recurrencia.

Propuestas recientes subdividen de manera adicional a los adenocarcinomas mucinosos en aquellos que tienen *1)* un **patrón glandular expansible** o **confluente,** donde la invasión estromal destructiva está ausente (fig. 24-58) pero hay glándulas malignas consecutivas o complejas con estroma mínimo o sin este, y en los que son *2)* **infiltrativos,** es decir, donde se demuestra una invasión estromal glandular evidente. El primero parece tener un pronóstico más favorable que el tipo infiltrativo. La combinación de invasión estromal infiltrativa extensa, grado nuclear alto y rotura tumoral debe considerarse un predictor poderoso de recurrencia para los adenocarcinomas mucinosos en etapa I.

El **seudomixoma peritoneal** es una afección clínica con ascitis gelatinosa o mucinosa abundante en el peritoneo, adherencias fibrosas y con frecuencia tumores mucinosos que incluyen a los ovarios. El apéndice también está comprometido por tumores mucinosos similares en el 60% de los casos y parece normal en el restante 40%. Datos actuales sugieren que en la mayoría de los casos los tumores ováricos son metástasis de lesiones del apéndice. Se ha encontrado concordancia con el patrón mutacional de *KRAS* en los tumores del apéndice y el ovario de cada paciente.

***ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE:*** por su aspecto histológico, el adenocarcinoma endometrioide recuerda a su contraparte endometrial (fig. 24-59 A), puede tener áreas de diferenciación escamosa y en frecuencia sólo está detrás del adenocarcinoma seroso. Representa al 10% de todos los cánceres ováricos. Estos tumores se producen con más frecuencia después de la menopausia. A diferencia de las neoplasias serosas y mucinosas, la mayoría de los tumores endometrioides es maligna. Hasta una mitad de estos cánceres es bilateral y, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los tumores está confinada a los ovarios o dentro de la pelvis.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se cree que los carcinomas endometrioides se originan por la transformación maligna de la endometriosis y no del epitelio superficial del ovario (fig. 24-59 B). Se han propuesto las mutaciones en el gen del dominio de interacción rico en AT de la proteína 1A *(ARID1A)* no sólo en los carcinomas endometrioides y de células claras, sino en la endometriosis adyacente. El gen *ARID1A* se

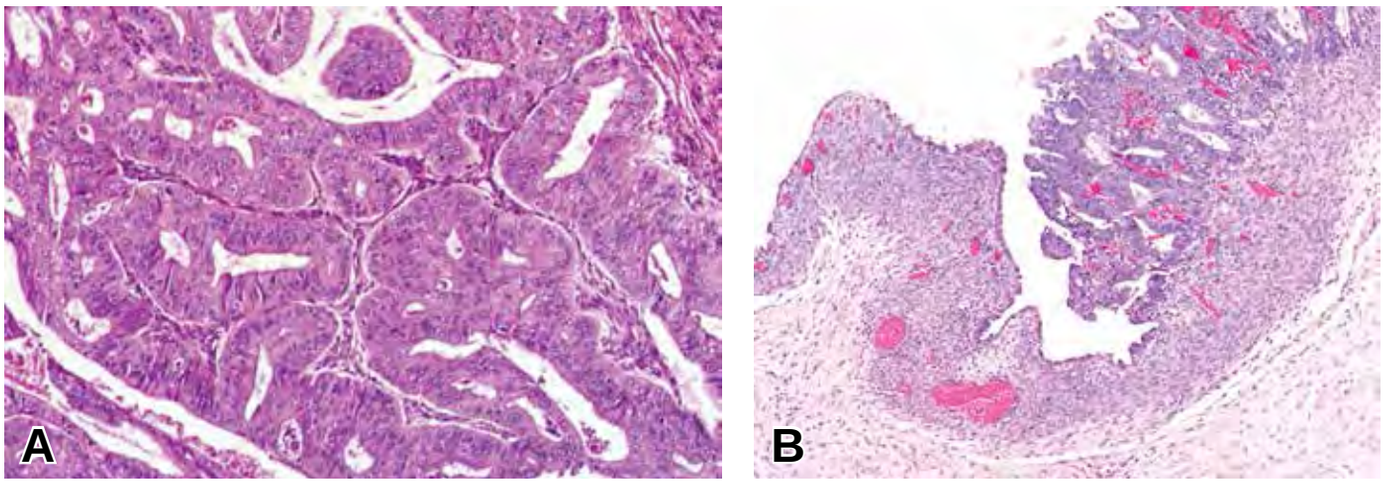



**FIGURA 24-59. Adenocarcinoma endometrioide. A.** Las glándulas neoplásicas apiñadas están revestidas por epitelio estratificado sin mucina. La atipia nuclear es moderada a grave. **B.** Adenocarcinoma endometrioide *(derecha)* que se origina en una endometriosis. Nótense las células estromales de la endometriosis.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1041 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



comporta como un supresor de tumor. La falta de expresión de la proteína BAF250, codificada por *ARID1A*, puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de ovario de células claras o endometrioide. Otras anomalías genéticas habituales en el carcinoma endometrioide esporádico del ovario son las mutaciones somáticas de los genes de la β-catenina *(CTNNB1)* y de *PTEN* y la inestabilidad del microsatélite. Los tumores limítrofes endometrioides también presentan mutaciones en el gen de la β-catenina.

**PATOLOGÍA:** los carcinomas endometrioides varían de 2 cm a más de 30 cm. La mayoría son en gran medida sólidos con áreas de necrosis, aunque pueden ser quísticos. Los tumores endometrioides se gradúan como sus contrapartes endometriales. En el 15-20% de las pacientes con carcinoma endometrioide del ovario también albergan un cáncer endometrial. Datos poderosos sugieren que si los cánceres de ovario y endometrio coexisten, por lo general se originan de manera independiente, aunque algunos pueden ser metastásicos de uno al otro. Esta distinción tiene importantes implicaciones pronósticas. Los análisis de clonalidad mediante métodos moleculares diferentes pueden ser de ayuda, y entre estos se incluye el análisis de la pérdida de la heterocigosidad, el de mutación génica y el análisis de inactivación clonal del cromosoma X. La supervivencia a 5 años excede del 85% en los tumores sincrónicos. Como en el caso de todos los tumores epiteliales malignos del ovario, el pronóstico depende de la etapa en la cual se presentan.

***ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS:*** este enigmático cáncer de ovario se relaciona de forma cercana con el adenocarcinoma endometrioide, y con frecuencia aparece en relación con la endometriosis (fig. 24-60 A). Constituye el 5-10% de todos los cánceres de ovario, y de forma habitual se presenta después de la menopausia.

Casi la mitad de los carcinomas de células claras (46-57%) tienen mutaciones de *ARID1A* y carecen de la proteína BAF250. Otras anomalías genéticas comunes son las mutaciones que inactivan a *PTEN* y que activan a *PIK3CA*. El factor nuclear de hepatocitos 1β (HNF-1β) regula varios genes específicos en el carcinoma de células claras, incluyendo a la dipeptidil peptidasa IV (síntesis de glucógeno), osteopontina (proteína secretora del endometrio regulada por la progesterona), enzima convertidora de angiotensina 2 (inducción de ferritina, depósito de hierro, antiapoptosis), anexina 4 (resistencia al paclitaxel) y UGT1A1 (desintoxicación).

Aunque las pacientes se presentan de manera típica con la enfermedad en etapa I o II, los carcinomas de células claras tienen un peor pronóstico si se los compara con otros carcinomas de ovario de etapa baja. Los tamaños varían desde 2-30 cm, y el 40% es bilateral. La mayoría de estos tumores muestra una parte quística, así como necrosis y hemorragia en las áreas sólidas.

Los adenocarcinomas ováricos de células claras se parecen a sus contrapartes vaginales y tienen láminas o túbulos de células malignas con citoplasma claro (fig. 24-60 B). En su forma tubular, las células malignas muestran con frecuencia núcleos bulbosos que protruyen en la luz del túbulo («célula en tachuela») y se parecen a la reacción de Arias-Stella del endometrio en gestación (fig. 24-28). El curso clínico es paralelo al del carcinoma endometrioide.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los tumores ováricos no secreta hormonas; sin embargo, el antígeno canceroso CA-125 es detectable en el suero de casi la mitad de los tumores epiteliales que están confinados en el ovario y en alrededor del 90% de los que ya se diseminaron. La especificidad de esta prueba es muy alta cuando se la combina con la ultraecografía transvaginal.

Las masas ováricas rara vez causan síntomas hasta que son grandes. Cuando distienden el abdomen, causan dolor, presión pélvica o compresión de los órganos regionales. Para el tiempo en que los cánceres ováricos se diagnostican, muchos han metastatizado a (es decir, implantado en) las superficies de la pelvis, en los órganos abdominales o en la vejiga. La evaluación de una paciente con un cáncer de ovario epitelial requiere conocimientos de estadificación, gradación y vías de diseminación tumoral. Por ejemplo, los tumores ováricos tienen tendencia a implantarse en la cavidad peritoneal sobre el diafragma, en los canales paracólicos y en el omento. La diseminación linfática es de manera preferencial hacia los nódulos linfáticos paraaórticos, cerca del origen de las arterias renales, y en una menor extensión a los nódulos linfáticos ilíacos externos (pélvicos) o inguinales. Además de los síntomas específicos, los cánceres metastásicos pueden causar ascitis, debilidad, pérdida de peso y caquexia.

La supervivencia de las pacientes con tumores ováricos malignos es más corta en general. El índice pronóstico más importante es la etapa quirúrgica del tumor en el momento en que se lo detecta (tabla 24-9). En total, la supervivencia a 5 años es sólo del 35% debido a que más de la mitad de los tumores se ha diseminado en la cavidad abdominal (etapa III) o en cualquier otro sitio en el momento en que se los descubre. Los índices pronósticos de los tumores epiteliales también incluyen tipo histológico, grado y tamaño de la neoplasia residual.

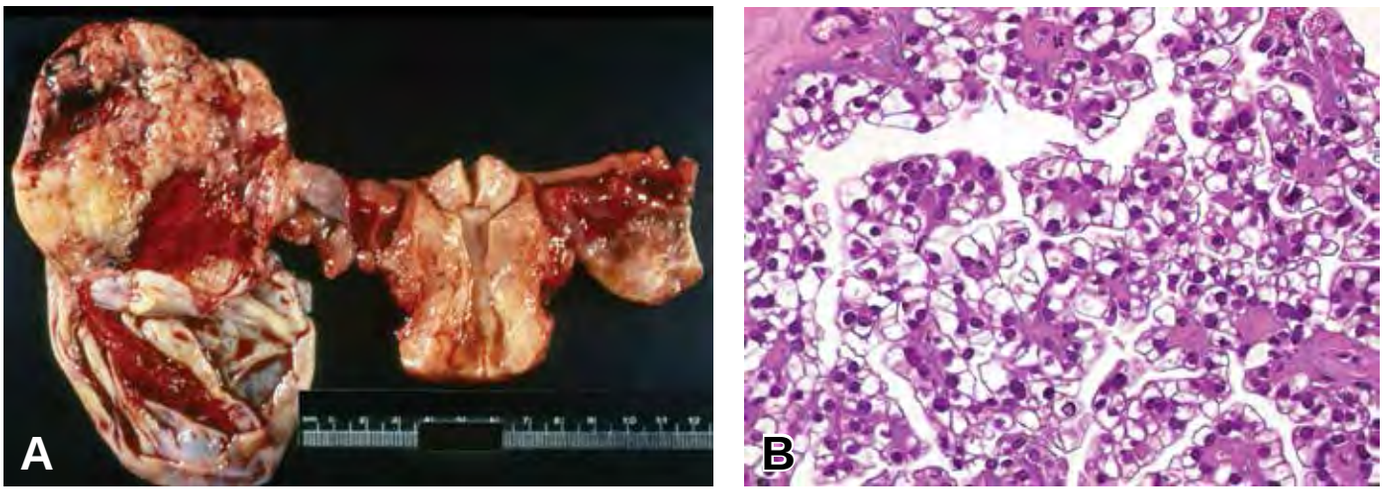



**FIGURA 24-60. Adenocarcinoma de células claras. A.** El adenocarcinoma de células claras se origina como una masa ovárica en un quiste endometriósico grande y hemorrágico. **B.** Las células claras son poliédricas y tienen núcleos excéntricos, hipercromáticos sin nucléolos prominentes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1042 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



La intervención quirúrgica, la cual elimina el tumor primario, establece el diagnóstico y determina la extensión de la diseminación, es la columna principal del tratamiento. Deben revisarse las superficies peritoneales, el omento, hígado, recesos subdiafragmáticos y todas las regiones abdominales, y resecarse tanto tumor metastásico como sea posible. La quimioterapia adyuvante se usa para tratar sitios distantes ocultos de diseminación tumoral.

En cualquier tiempo después de la operación inicial, la laparotomía exploradora (segunda mirada) puede usarse para valorar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, incluso si no hay enfermedad residual aparente, una tercera parte de las pacientes mayores desarrollará recurrencias. Los factores de riesgo de recurrencia son: *1)* etapa alta; *2)* grado alto, y *3)* más de 2 cm de enfermedad residual restante después de la operación primaria.

## Los tumores de células germinales tienden a ser benignos en adultos y malignos en los niños

Los tumores derivados de las células germinales representan una cuarta parte de los tumores ováricos. En la mujer adulta, los tumores de células germinales del ovario son casi todos benignos (teratoma quístico maduro, quiste dermoide), pero en las niños y en las adultas jóvenes pueden ser en gran medida cancerosos. ***En las niñas, los tumores de células germinales son el cáncer ovárico más común (60%); son raros después de la menopausia.***

Las células germinales neoplásicas pueden diferenciarse a lo largo de diversas líneas (fig. 24-61) y producir:

- **Disgerminomas,** que están compuestos de células germinales neoplásicas similares a las ovogonias de los ovarios fetales.
- **Teratomas,** que se diferencian hacia los tejidos somáticos (embrionarios o del adulto).
- **Tumores del saco vitelino,** que forman tejido extraembrionario, como el mesénquima placentario o sus precursores.
- Células con características de **coriocarcinomas** similares a las que cubren las vellosidades placentarias.

Los tumores de células germinales de los lactantes tienden a ser sólidos e inmaduros (p. ej., tumor del saco vitelino y teratoma inmaduro). Los tumores de los adultos jóvenes muestran mayor diferenciación, como en el teratoma quístico maduro.

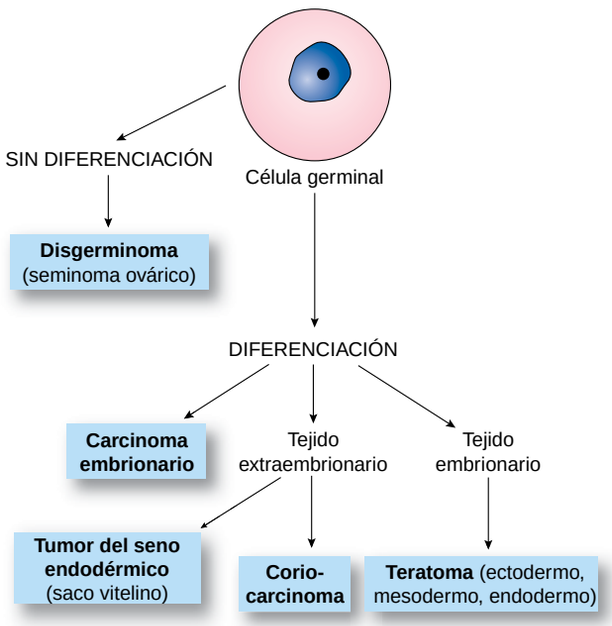



**FIGURA 24-61. Clasificación de los tumores de células germinales del ovario.**

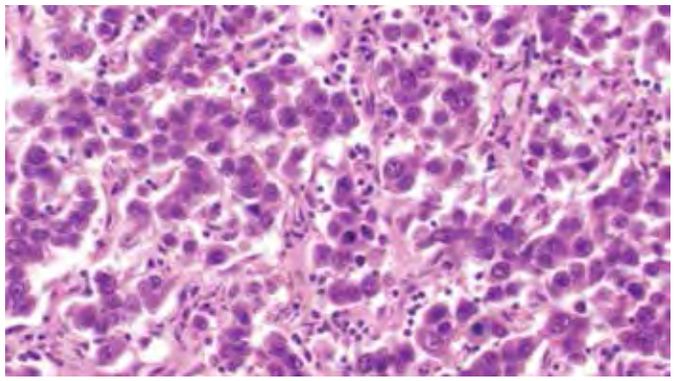


**FIGURA 24-62. Disgerminomas.** Las células germinales neoplásicas están distribuidas en nidos separados por delicados tabiques fibrosos. El estroma contiene linfocitos.

Los tumores de células germinales malignos de la mujer mayor de 40 años suelen ser resultado de la transformación de uno de los componentes de un teratoma quístico benigno.

Los tumores malignos de células germinales tienden a ser muy agresivos. Mientras que los tumores sólidos de células germinales del ovario eran casi siempre mortales, con la quimioterapia actual las tasas de supervivencia para la mayoría exceden del 80%.

### Disgerminomas

El disgerminoma es la contraparte ovárica del seminoma testicular y está compuesto de células germinales primordiales. Representa menos del 2% de los cánceres ováricos en todas las mujeres, pero constituye el 10% en las mujeres menores de 20 años. La mayoría de las pacientes tiene 10-30 años de edad. Los tumores son bilaterales en casi el 15% de los casos.

**PATOLOGÍA:** con frecuencia, los disgerminomas son grandes y firmes y muestran una superficie externa prominente. La superficie de corte es blanda y carnosa. Contienen nidos grandes de células tumorales uniformes que muestran un citoplasma lleno de glucógeno claro y núcleos centrales irregularmente aplanados (fig. 24-62). Tabiques fibrosos contienen linfocitos que atraviesan el tumor.

Los disgerminomas se tratan de forma quirúrgica; la supervivencia a los 5 años de las pacientes con tumores en etapa I se acerca al 100%. Debido a que el tumor es muy radiosensible y también responde a la quimioterapia, incluso en los tumores en la etapa más alta, las tasas de supervivencia a los 5 años superan el 80%.

### Teratomas

El teratoma es un tumor de células germinales que se diferencia en estructuras somáticas. La mayoría de los teratomas contiene tejidos de al menos las dos, y en general las tres, capas embrionarias.

***TERATOMA MADURO (TERATOMA QUÍSTICO MADURO, QUISTE DERMOIDE):*** esta neoplasia benigna representa una cuarta parte de todos los tumores de ovario con una incidencia pico en la tercera década. Los teratomas maduros se desarrollan por **partenogénesis.** Las células germinales haploides (posmeióticas) se endorreduplican para dar origen a células tumorales diploides genéticamente femeninas (46,XX).

**PATOLOGÍA:** los teratomas maduros son quísticos y casi todos contienen piel, glándulas sebáceas y folículos pilosos (fig. 24-63). La mitad tiene músculo liso, glándulas sudoríparas, cartílago, hueso, dientes y epitelio



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1043 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



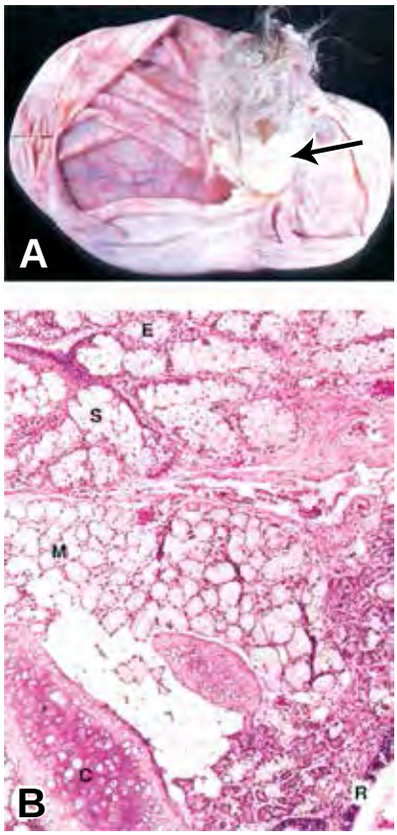



**FIGURA 24-63. Teratoma quístico maduro del ovario. A.** Un teratoma quístico maduro fue abierto para revelar un nodo sólido *(flecha)* a partir del cual se proyecta un mechón de pelos. **B.** Esta microfotografía de un nodo sólido muestra componentes epidérmicos y respiratorios. El tejido se parece a la piel y exhibe una epidermis (E) con glándulas sebáceas subyacentes (S). El tejido respiratorio consiste en glándulas mucosas (M), cartílago (C) y epitelio respiratorio (R).

respiratorio. Otros tejidos, como el tubo digestivo, la glándula tiroides y el cerebro, se observan con menos frecuencia. Si están presentes, los focos nodulares en la pared del quiste («tubérculos mamarios» o «nódulos de Rokitansky»), contienen elementos hísticos de las tres capas de células germinales: *1)* ectodermo (p. ej., piel, glía); *2)* mesodermo (p. ej., músculo liso, cartílago) y *3)* endodermo (p. ej., epitelio respiratorio).

El **estruma ovárico** es una lesión quística compuesta de manera predominante por tejido tiroideo (5-20 % de los teratomas quísticos maduros). Raros casos de hipertiroidismo pueden relacionarse con un estruma ovárico.

Muy pocos (1 %) quistes dermoides se vuelven malignos. Estos cánceres suelen presentarse en las mujeres mayores y corresponden a tumores que se originan en otros tejidos diferenciados del cuerpo. Tres cuartas partes de los cánceres que se originan en quistes dermoides son carcinomas de células escamosas. El resto son tumores carcinoides, carcinomas de células basales, cánceres tiroideos y otros. Rara vez, derivados funcionales del intestino pueden causar síndrome carcinoide. El pronóstico de las pacientes con enfermedades malignas en un teratoma quístico maduro se relaciona en gran medida con la etapa del cáncer.

***TERATOMA INMADURO:*** los teratomas inmaduros del ovario contienen elementos derivados de las tres capas germinales. Sin embargo, a diferencia de los teratomas quísticos maduros, los teratomas inmaduros contienen tejidos embrionarios. Estos tumores representan el 20 % de los tumores malignos de cualquier zona en la mujer menor de 20 años, pero se vuelven menos comunes de manera progresiva en la mujer mayor.

**FIGURA 24-64. Teratoma inmaduro del ovario.** El tejido neural inmaduro exhibe rosetas (R) con núcleos en múltiples capas. La glía embrionaria (G) exhibe núcleos apiñados, atípicos.

**PATOLOGÍA:** la estructura predominante de los teratomas inmaduros es sólida y lobulada, con numerosos quistes pequeños. Las áreas sólidas pueden contener hueso y cartílago inmaduro reconocible a simple vista. Suelen verse los múltiples componentes tumorales, como aquellos que se diferencian en nervios (rosetas neuroepiteliales y glía inmadura) (fig. 24-64), glándulas y otras estructuras que se encuentran en los teratomas quísticos maduros. La gradación se basa en la cantidad de tejido inmaduro presente. Las metástasis de los teratomas inmaduros están compuestas de tejidos embrionarios, por lo general estromales. En contraste, las raras metástasis de los teratomas quísticos maduros se parecen a las enfermedades malignas epiteliales del adulto.

La supervivencia se correlaciona con el grado tumoral. Los teratomas inmaduros bien diferenciados tienen por lo general un buen pronóstico, pero los tumores de alto grado (en primer lugar de tejido embrionario) son mortales con frecuencia.

### Tumor del saco vitelino (tumor endodérmico primitivo)

Los tumores del saco vitelino son lesiones muy malignas de la mujer menor de 30 años que por su aspecto histológico recuerdan al mesénquima del saco vitelino primitivo. Son el segundo tumor de células germinales maligno más común y casi siempre son unilaterales.

**PATOLOGÍA:** los tumores del saco vitelino son grandes, con necrosis extensa y hemorragia. Se observan patrones múltiples, de los cuales el más común es una estructura reticular, con aspecto de panal de abejas, de espacios comunicantes revestidos por células primitivas con un citoplasma rico en glucógeno y núcleos grandes e hipercromáticos (endodermo primitivo). Los **cuerpos** glomerulares o **de Schiller-Duval** (fig. 24-65 A) se encuentran de manera dispersa en unos pocos tumores, pero son característicos. Consisten en papilas que protruyen en un espacio revestido por células tumorales, y su aspecto recuerda al espacio glomerular de Bowman. Las papilas están cubiertas por un manto de células embrionarias y contienen un centro fibrovascular de vasos sanguíneos.

El tumor del saco vitelino no debe confundirse con el carcinoma de células embrionarias, el cual es común en los testículos. El primero secreta α-fetoproteína, que puede demostrarse con medios histoquímicos (fig. 24-65 B). La detección de la α-fetoproteína en la sangre es útil para el diagnóstico y la vigilancia de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1044 11/10/16 14:51

booksmedicos.org



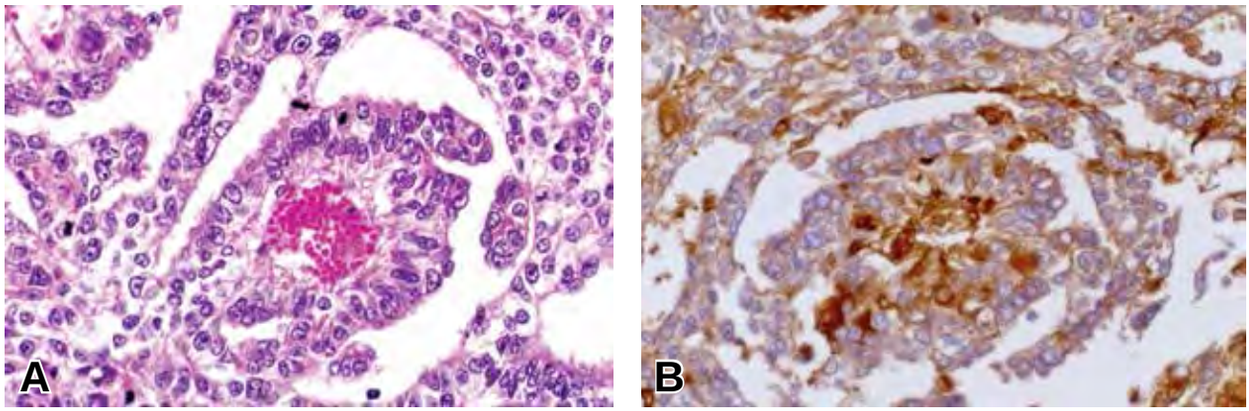



**FIGURA 24-65. Tumor del saco vitelino del ovario. A.** Cuerpo glomeruloide de Schiller-Duval que se parece a los senos endodérmicos de la placenta de los roedores y consta de una papila que protruye en un espacio revestido por células tumorales. **B.** Fuerte inmunorreacción de la α-fetoproteína.

la efectividad del tratamiento. Aunque alguna vez fue mortal, la supervivencia a 5 años con la quimioterapia para los tumores de saco vitelino en etapa I excede de 80%.

### Coriocarcinoma

El coriocarcinoma del ovario es un tumor raro que se parece a la cobertura epitelial de las vellosidades placentarias, es decir, al citotrofoblasto y al sincitiotrofoblasto. Si se origina antes de la pubertad o con otro tumor de células germinales, lo más probable es que se haya originado en una célula germinal. Las niñas pequeñas pueden mostrar desarrollo sexual precoz, irregularidades menstruales o agrandamiento mamario rápido. Por otra parte, en la mujer en edad reproductiva, también puede ser una metástasis de un tumor gestacional intrauterino.

**PATOLOGÍA:** el coriocarcinoma es unilateral, sólido y muy hemorrágico. Al examen microscópico, muestra una mezcla de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto malignos (v. a continuación placenta, coriocarcinoma). Las células sincitiales secretan hCG, lo que explica el hallazgo frecuente de un resultado positivo en la prueba de embarazo. Los quistes luteínicos bilaterales de la teca, resultado de la estimulación de la hCG, también pueden encontrarse. Las determinaciones de la hCG sérica seriada son útiles para el diagnóstico y el seguimiento. El tumor es muy agresivo pero responde a la quimioterapia.

### Gonadoblastoma

***El gonadoblastoma es un tumor ovárico raro que se vincula de manera distintiva con una disgenesia gonadal, en especial en la mujer que es portadora de un cromosoma Y.*** Esto se produce en mujeres con un fenotipo menor de 30 años de edad, aunque el 20% se encuentra en hombres con el genotipo de criptorquidia, hipospadias y órganos sexuales internos femeninos. La mayoría de las mujeres afectadas está virilizada y sufre amenorrea primaria y anomalías del desarrollo de los genitales. Los nidos celulares muestran una mezcla de células germinales y derivados del cordón sexual que recuerda a las células inmaduras de Sertoli y de la granulosa, y hay quienes consideran al tumor como una forma de germinoma *in situ*. En la mitad de los casos, es cubierto por el disgerminoma. Los gonadoblastomas no metastatizan, pero sus sobrecrecimientos sí.

### Los tumores del cordón sexual/estromales son funcionales en el terreno clínico

Los tumores del estroma y del cordón sexual se originan de cordones sexuales primitivos o del estroma mesenquimatoso de las gónadas en desarrollo. Representan el 10% de los tumores ováricos, varían de benignos a malignos de grado bajo y pueden diferenciarse en estructuras femeninas (células de la granulosa y de la teca) o masculinas (células de Sertoli y de Leydig).

### Fibroma

Los fibromas representan el 75% de todos los tumores estromales y el 7% de todos los tumores ováricos. Se presentan en todas las edades, con un pico en el período perimenopáusico, y casi todos son benignos.

**PATOLOGÍA:** los tumores son sólidos, firmes y blancos (fig. 24-66). Al examen microscópico, las células se parecen a las del estroma de la corteza ovárica normal, que son células fusiformes bien diferenciadas, con cantidades variables de colágeno. La mitad de los tumores más grandes evoluciona con ascitis y, rara vez, con ascitis y derrames pleurales **(síndrome de Meigs).**

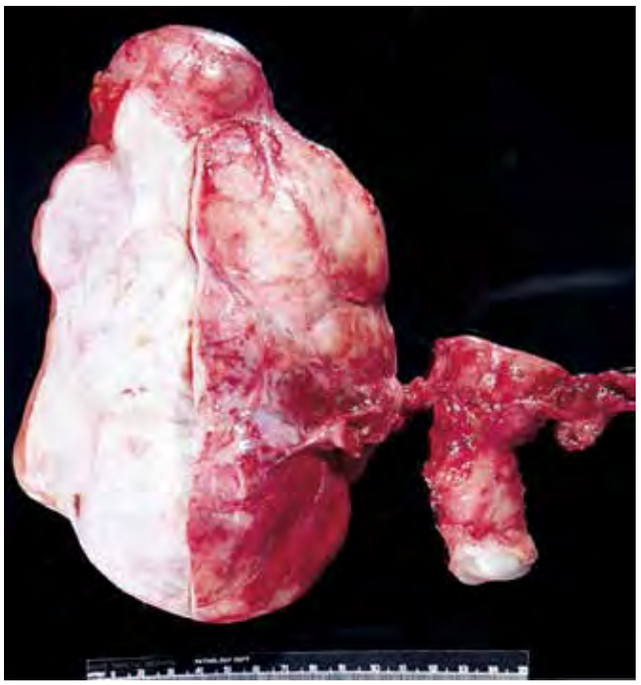


**FIGURA 24-66. Fibroma del ovario.** El ovario está muy agrandado a raíz de un tumor firme, blanco, prominente.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1045 11/10/16 14:52

booksmedicos.org



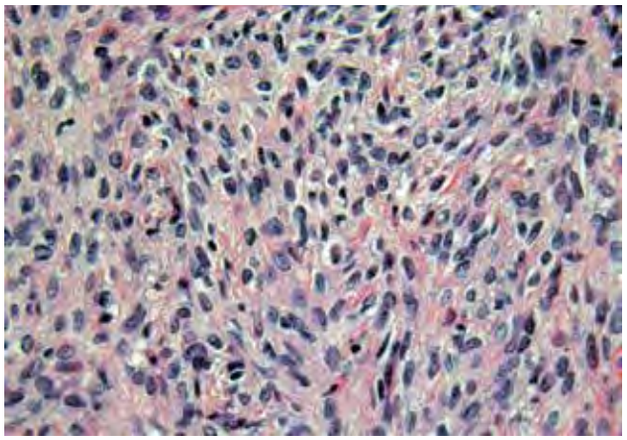


**FIGURA 24-67. Tecoma del ovario.** Las células oblongas están incluidas en colágeno. El citoplasma contiene lípidos.

### Tecomas

Los tecomas son tumores ováricos funcionales de la mujer posmenopáusica y casi siempre son benignos. Se relacionan de forma cercana con los fibromas, pero de manera adicional contienen cantidades variables de células esteroidógenas que en muchos casos producen estrógenos o andrógenos.

**PATOLOGÍA:** los tecomas son sólidos, en su mayor parte de 5-10 cm de diámetro. Al corte son amarillos, debido a las numerosas células tecales cargadas de lípidos, las cuales son grandes y de oblongas a redondeadas, con citoplasma vacuolado rico en lípidos (fig. 24-67). Las bandas de colágeno hialinizado separan los nidos de células tecales.

Debido a que producen estrógeno, en la mujer premenopáusica, los tecomas pueden causar ciclos menstruales irregulares y agrandamiento mamario. La hiperplasia endometrial y el cáncer son complicaciones bien reconocidas.

### Tumor de células de la granulosa

***Los tumores de células de la granulosa son neoplasias funcionales características del ovario que se acompañan de la secreción de estrógeno.*** Debe considerarse maligno debido a su potencial de diseminación local y a pesar de la rara ocurrencia de metástasis distales.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mayoría de los tumores de células de la granulosa se produce después de la menopausia (forma adulta), y son inusuales antes de la pubertad. Una forma juvenil aparece en la niñez, y en las mujeres jóvenes y tiene características clínicas y patológicas distintas (hiperestrinismo y pubertad precoz). El desarrollo de tumores de células de la granulosa está ligado a la pérdida de ovocitos. Los ovocitos parecen regular las células de la granulosa, y la tumorogénesis se produce cuando los folículos están desorganizados o atrésicos.

**PATOLOGÍA:** los tumores de células de la granulosa de tipo adulto, como la mayoría de los tumores del ovario, son grandes y muestran focos de quísticos a sólidos. La superficie de corte muestra áreas amarillas debidas a células de la granulosa luteinizadas ricas en lípidos, zonas estromales blancas y hemorragias focales (fig. 24-68). Los tumores de células de la granulosa muestran una serie de patrones de crecimiento: *1)* difuso (sarcomatoide); *2)* insular (islas de células) o *3)* trabecular (bandas anastomóticas de células de la granulosa). El ordenamiento nuclear aleatorio alrededor de un espacio degenerativo central **(cuerpos de Call-Exner)** ofrece un patrón folicular característico (fig. 24-68 B). De manera típica, las células tumorales son fusiformes y tienen un núcleo hendido, elongado (aspecto en grano de café). Secretan inhibina, una proteína que suprime la liberación hipofisaria de folitropina (FSH). Estos tumores también pueden expresar **calretinina,** una proteína predominantemente neuronal, lo que sugiere una posible diferenciación o derivación neural de estas neoplasias.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***tres cuartas partes de los tumores de células de la granulosa secretan estrógenos.*** Por lo tanto, la hiperplasia endometrial es un signo de presentación usual. Si un tumor funcional de células de la granulosa permanece oculto, pueden desarrollarse una NIE o un adenocarcinoma endometrial. En el diagnóstico, el 90% de los tumores de células de la granulosa está dentro del ovario (etapa I). Más del 90% de estas pacientes sobrevive 10 años. Los tumores que se han extendido a la pelvis y el

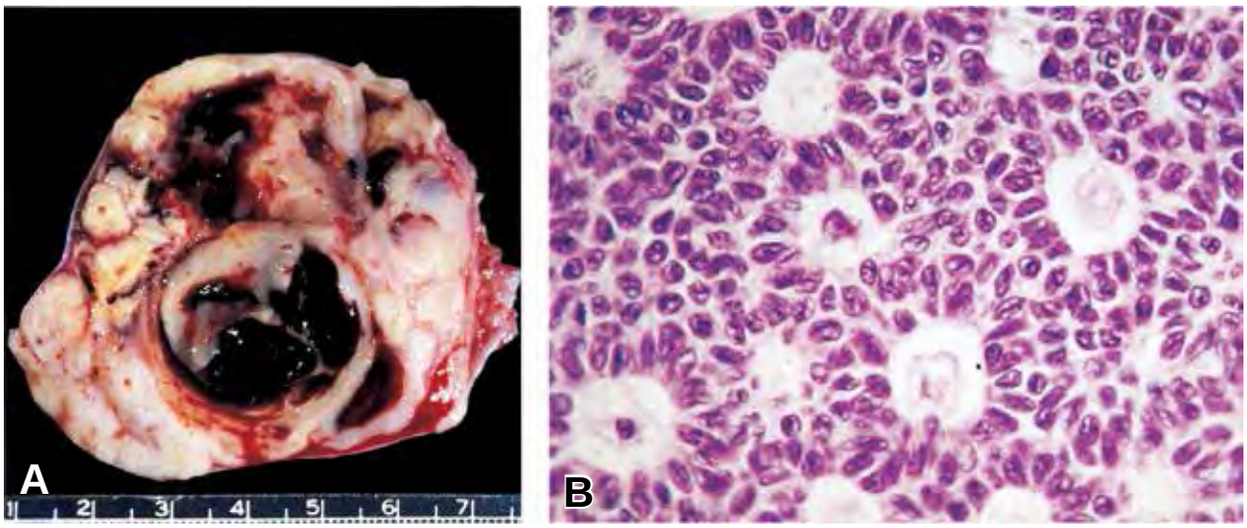



**FIGURA 24-68. Tumor de células de la granulosa del ovario. A.** Una sección transversal de un ovario agrandado muestra un tumor sólido abigarrado con hemorragias focales. Las áreas amarillas representan colecciones de células de la granulosa luteinizadas y cargadas de lípidos. **B.** La orientación de las células tumorales alrededor de los espacios centrales resulta en el característico patrón folicular (cuerpos de Call-Exner).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1046 11/10/16 14:52

booksmedicos.org



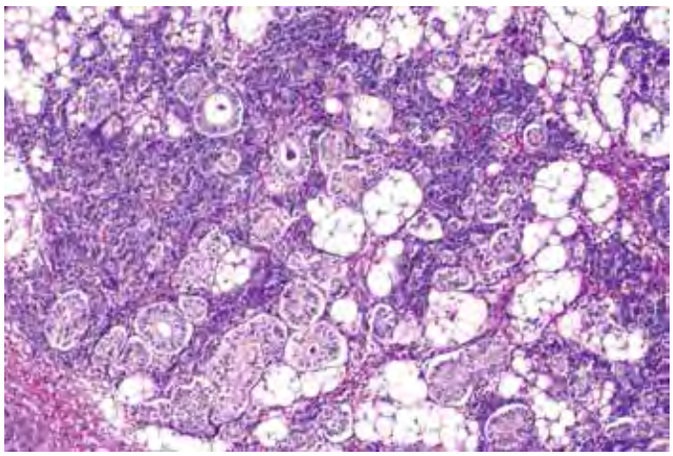


**FIGURA 24-69. Tumor de células de Sertoli-Leydig bien diferenciado.** Los túbulos huecos están revestidos por células maduras de Sertoli. El estroma participante contiene numerosas células de Leydig con citoplasma vacuolado.

abdomen inferior tienen un peor pronóstico. La recurrencia tardía después de la extirpación quirúrgica no es rara después de 5-10 años y suele ser mortal.

### Tumores de las células de Sertoli-Leydig

Los tumores ováricos de células de Sertoli-Leydig (**arrenoblastoma** o **androblastoma**) son neoplasias mesenquimatosas raras que secretan andrógenos además de ser de potencial maligno bajo y parecerse a los testículos embrionarios. Las células tumorales secretan de manera característica andrógenos débiles (deshidroepiandrosterona), de manera que los tumores suelen ser bastante grandes antes de que las pacientes se quejen de signos y síntomas de masculinización. Los tumores de células de Sertoli-Leydig aparecen en todas las edades, pero son más habituales en la mujer joven en edad reproductiva.

**PATOLOGÍA:** los tumores de células de Sertoli-Leydig son unilaterales, en general de 5-15 cm, y tienden a ser lobulados, sólidos y de color café amarillento. Varían en su diferenciación de bien diferenciados a poco diferenciados y algunos tienen elementos heterólogos (es decir, glándulas mucinosas y, rara vez, incluso cartílago). Las células grandes de Leydig tienen abundante citoplasma eosinófilo y un núcleo de redondo a oval central con un nucléolo prominente. Las células tumorales están incrustadas en un estroma sarcomatoide (fig. 24-69). El estroma de algunas áreas se diferencia con frecuencia en túbulos sólidos inmaduros de células embrionarias de Sertoli.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi la mitad de todas las pacientes con tumores de células de Sertoli-Leydig muestra signos de virilización: hirsutismo, actitud masculina, clítoris agrandado y voz grave. Los signos iniciales son con frecuencia de desfeminización, que se manifiesta como atrofia mamaria, amenorrea y pérdida de la grasa de la cadera. Cuando el tumor se reseca, estos signos desaparecen o cuando menos disminuyen. Los tumores bien diferenciados se curan en casi todos los casos mediante resección quirúrgica, pero los que muestran diferenciación escasa pueden ser metastásicos.

### Tumor de células esteroides

Los tumores de células esteroides del ovario, también denominados **tumor de célula lipídica** y **tumor de célula lipoidea,** están compuestos de células que se parecen a las células luteínicas, a las células de Leydig y a las células de la corteza suprarrenal. La mayoría de los tumores de células esteroideas presenta actividad hormonal, en general con manifestaciones androgénicas. Algunos secretan testosterona; otros sintetizan andrógenos más débiles. El **tumor de células del hilio** es una forma especializada de tumor de la célula esteroidea que de manera típica es una neoplasia benigna de las células de Leydig. Se origina en el hilio del ovario, por lo general después de la menopausia. Como secreta testosterona, el más potente de los andrógenos comunes, los signos de masculinización son frecuentes (75%), incluso con tumores pequeños. La mayoría de los tumores de células del hilio contiene «cristaloides de Reinke» (estructuras citoplasmáticas similares a bastones).

### Los tumores metastásicos en el ovario pueden parecerse a un tumor primario

Alrededor del 3% de los cánceres que se encuentran en los ovarios se origina en otros sitios, la mayoría en la mama, el intestino grueso, el endometrio y el estómago, en orden descendente. Estos tumores varían desde lesiones microscópicas a grandes

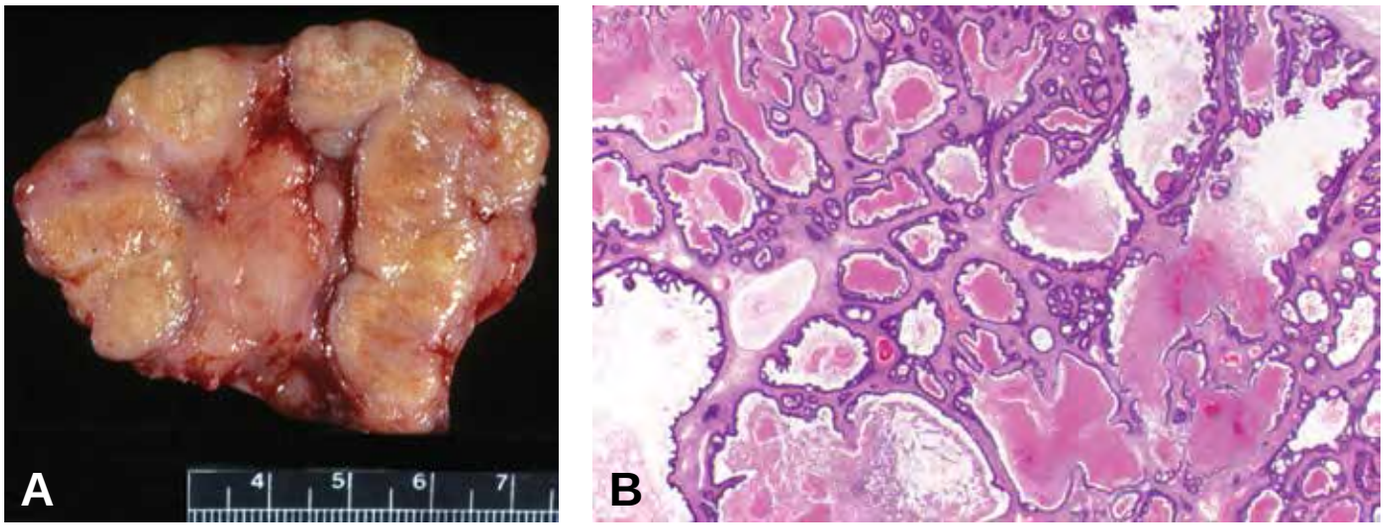



**FIGURA 24-70. Adenocarcinoma metastásico del colon. A.** El ovario está sustituido por un tumor multinodular. La superficie seccionada aparece sólida. **B.** Al examen microscópico, el tumor muestra un patrón glandular tipo guirnalda con necrosis segmentaria focal y restos necróticos abundantes.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1047 11/10/16 14:52

booksmedicos.org



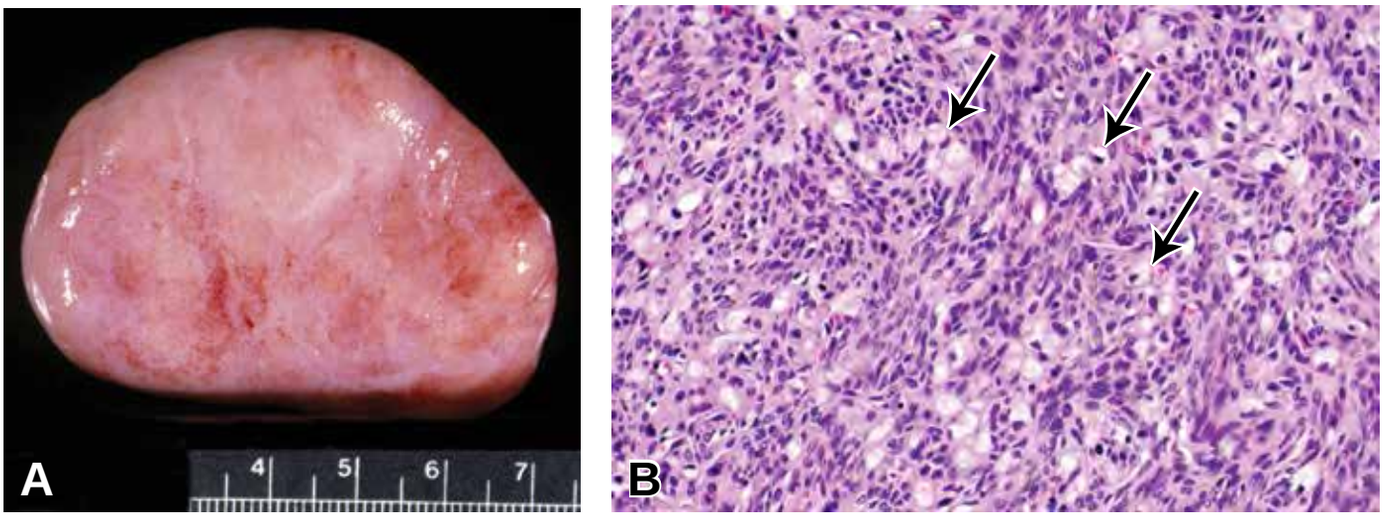



**FIGURA 24-71. Tumor de Krukenberg. A.** El ovario está agrandado y la superficie de corte aparece sólida, amarillo pálida y parcialmente hemorrágica. **B.** Una sección microscópica de **A** revela un infiltrado de células mucinosas (en anillo de sello) (células claras, *flechas*) infiltrando el estroma ovárico.

masas tumorales. Los que se originan en la mama suelen ser diminutos, y se observan en el 10% de los ovarios que se resecan con fines profilácticos en el caso de un cáncer de mama avanzado. Los tumores metastásicos lo suficientemente grandes para causar síntomas se originan con más frecuencia en el colon (fig. 24-70). De manera habitual, las células tumorales estimulan el estroma ovárico para que se diferencie en células con actividad hormonal (células estromales luteinizadas), lo que induce síntomas androgénicos y a veces estrogénicos.

Los **tumores de Krukenberg** son metástasis al ovario compuestas de nidos de células «en anillo de sello» llenas de mucina en un estroma celular derivado del ovario (fig. 24-71). El estómago es el sitio primario en el 75% de los casos y la mayor parte de los restantes es del colon.

El compromiso ovárico bilateral y la multinodularidad sugieren un carcinoma metastásico, y ambos ovarios están afectados de manera evidente en un 75% de los casos. Incluso un ovario que se observa indemne puede contener implantes superficiales o focos diminutos de tumor dentro del parénquima. En consecuencia, cuando se documenta la metástasis a uno de los ovarios, el otro también debe resecarse.

# Peritoneo

El peritoneo es una membrana casi continua que reviste la cavidad peritoneal y separa a las vísceras de la pared abdominal. En el hombre, el peritoneo es un sistema cerrado. En la mujer, es un «sistema abierto» interrumpido en la pelvis por las trompas de Falopio, las cuales proporcionan un conducto final a la transmisión de agentes patógenos y químicos desde el aparato genital a la cavidad peritoneal.

Las células que revisten la cavidad peritoneal y aquellas que forman la serosa de los ovarios son de origen epitelial celómico. ***Por lo tanto, no está claro si los tumores y las lesiones similares a tumores del peritoneo y los ovarios (es decir, lesiones epiteliales de Müller) son la misma entidad en ambas localizaciones.***

Muchas lesiones inflamatorias incluyen al peritoneo, como la peritonitis granulomatosa en respuesta a los materiales de sutura, al polvo de los guantes quirúrgicos y a los medios de contraste; el contenido intestinal que sigue a la perforación (p. ej., en la enfermedad de Crohn o la diverticulitis); la rotura de un teratoma quístico maduro (quiste dermoide) del ovario, y, por supuesto, la tuberculosis. Es también un sitio de proliferación mesotelial reactivo, la cual se produce ante la menor irritación. La peritonitis se revisa en el capítulo 19.

## ENDOMETRIOSIS

***La endometriosis es la presencia de glándulas endometriales benignas y estroma fuera del útero.*** Afecta del 5-10% de las mujeres en edad reproductiva e involuciona después de la menopausia natural o artificial. La edad promedio en el momento del diagnóstico es a fines de los 20 y a principio de los 30 años, aunque puede aparecer en cualquier momento después de la menarquia. Los sitios que se afectan con mayor frecuencia son los ovarios (>60%), otros anexos uterinos (ligamentos uterinos, tabique rectovaginal, fondo de saco de Douglas) y el peritoneo pélvico que recubre el útero, las trompas de Falopio, el colon rectosigmoide y la vejiga (fig. 24-72). La endometriosis puede incluso estar ampliamente dispersa y en ocasiones afectar el cuello uterino, la vagina, el periné, la vejiga y el ombligo.

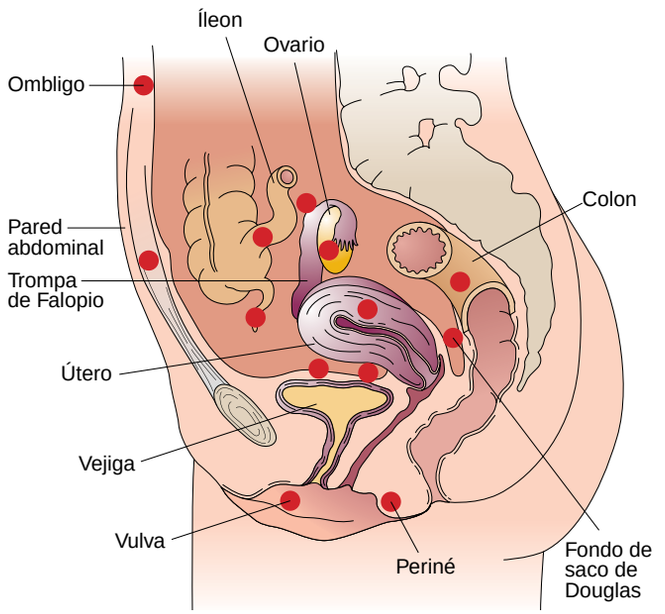



**FIGURA 24-72. Sitios de endometriosis.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1048 11/10/16 14:52

booksmedicos.org



Incluso los nódulos linfáticos pélvicos pueden contener focos de endometriosis. Rara vez, regiones más distantes como los pulmones, pleura, intestino delgado, riñones y huesos contienen lesiones.

**FISIOPATOLOGÍA:** la patogenia de la endometriosis es incierta. Se han propuesto varias teorías no necesariamente excluyentes:

1. **Trasplante** de fragmentos endometriales a sitios ectópicos.
2. **Metaplasia** de peritoneo celómico multipotencial.
3. **Inducción** de sitios ectópicos mesenquimatosos indiferenciados para formar lesiones después de exponerse a sustancias liberadas por el endometrio desprendido.

***TRASPLANTE:*** la teoría que cuenta con más amplia aceptación propone el reflujo del endometrio menstrual a través de las trompas de Falopio e implantes en sitios ectópicos. Es conocido que la menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio se produce en un 90% de las mujeres. Una extensión de esta teoría es la diseminación linfática y hematógena, la cual podría explicar la endometriosis en los nódulos linfáticos y en sitios orgánicos remotos como los pulmones y los riñones. La observación de que la endometriosis pulmonar se produce casi de manera exclusiva en mujeres que han tenido operaciones uterinas apoya esta idea.

***METAPLASIA CELÓMICA:*** esta teoría propone que la endometriosis se origina de la metaplasia endometrial de la serosa peritoneal o de estructuras de tipo seroso. Por lo tanto, si se estimula de manera apropiada, el peritoneo pélvico puede diferenciarse en cualquier tipo de epitelio de Müller.

***TEORÍA DE LA INDUCCIÓN:*** este concepto sugiere que una sustancia secretada por el endometrio induce el desarrollo del epitelio y el estroma endometrial en focos ectópicos.

**PATOLOGÍA:** las lesiones iniciales de la endometriosis pueden ser manchas de color amarillo rojizo, lo que refleja la rotura de productos sanguíneos. Las lesiones rojas, que también se producen al principio de la enfermedad, son focos de crecimiento activo de endometriosis (fig. 24-73). Los patólogos suelen ver lesiones negras en los especímenes quirúrgicos, las cuales muestran algún grado de resolución. Estos focos de 1-5 mm en las superficies de los ovarios y peritoneal se denominan nódulos «en mora». Tras ciclos repetidos, de hemorragias y del inicio de la fibrosis, las superficies afectadas pueden cicatrizarse y volverse de color café («polvo de las quemaduras»). Con el transcurso del tiempo, las adherencias fibrosas pueden volverse más pronunciadas y pueden condicionar complicaciones como la obstrucción intestinal. En los ovarios, las hemorragias repetidas pueden convertir los focos endometriósicos en quistes de hasta 15 cm de diámetro que contienen material espeso, de color chocolate («quistes de chocolate»).

La endometriosis se caracteriza por glándulas y estroma endometrial normales ectópicos (fig. 24-73). En ocasiones, los focos más densos pueden contener sólo tejido fibroso y macrófagos cargados de hemosiderina, características que por sí mismas no son diagnósticas. La demostración inmunohistoquímica de CD-10 puede ser diagnóstica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de endometriosis dependen del sitio donde se localizan los implantes. La dismenorrea, causada por implantes en los ligamentos uterosacros, es común. Las lesiones se inician justo antes o durante la menstruación, y producen dolor pélvico. La mitad de todas las mujeres con dismenorrea tiene endometriosis. Otros síntomas incluyen dispareunia y dolor abdominal cíclico.

***La infertilidad es la queja primaria en una tercera parte de las mujeres con endometriosis*** (fig. 24-74). El medio hormonal en una mujer que no logra quedarse embarazada favorece el desarrollo de endometriosis. A su vez, una vez que la endometriosis se desarrolla, contribuye al estado infértil y a que se establezca un círculo vicioso. Por el contrario, el embarazo puede aliviar la enfermedad. La cirugía conservadora para restaurar la anatomía pélvica ayuda a muchas mujeres con endometriosis a quedarse embarazadas.

Las enfermedades malignas se presentan en alrededor del 1-2% de los casos de endometriosis (fig. 24-60). El tumor de células claras y los tumores endometrioides son las formas más frecuentes. El adenosarcoma, aunque raro, es el sarcoma más común.

## TUMORES MESOTELIALES

Los tumores mesoteliales varían de neoplasias benignas a enfermedades malignas multicéntricas y agresivas.

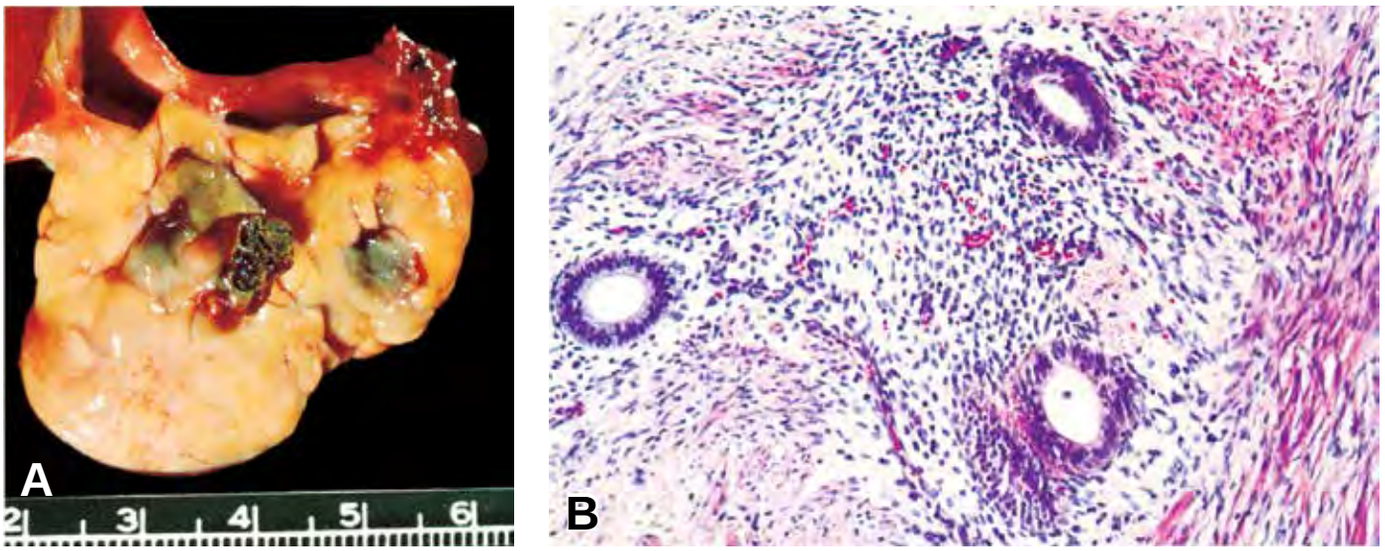



**FIGURA 24-73. Endometriosis. A.** Implantes de endometriosis en el ovario aparecen como nódulos rojo azulados. **B.** Una sección microscópica muestra glándulas y estroma endometrial en el ovario.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1049 11/10/16 14:52

booksmedicos.org



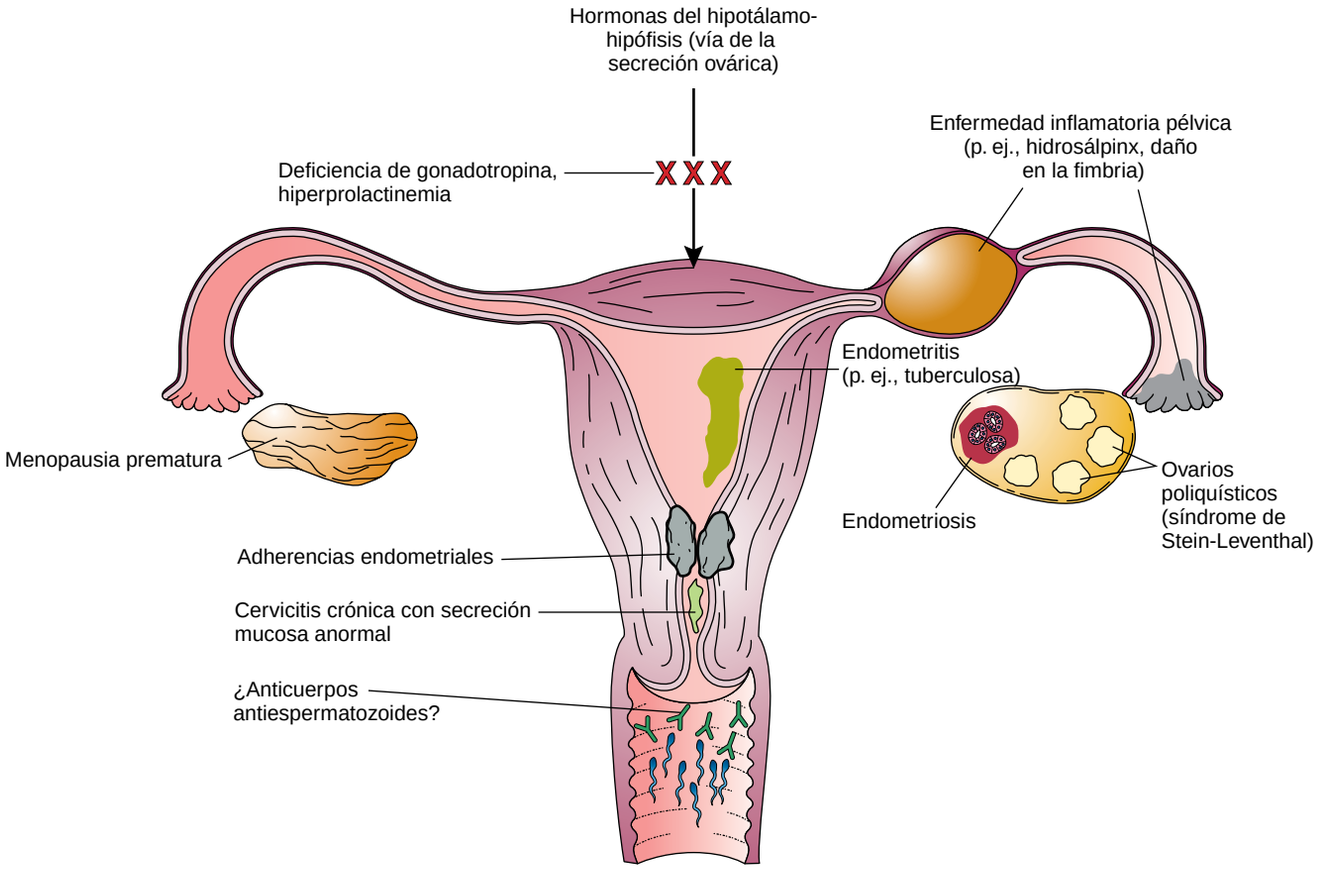



**FIGURA 24-74. Causas de infertilidad adquirida.**

### Los tumores adenomatoides son neoplasias mesoteliales benignas, sobre todo de las trompas de Falopio

Se ha encontrado en las trompas de Falopio y en el tejido subseroso del cuerpo uterino cercano a las trompas de Falopio. Es raro en otros sitios del peritoneo.

### Los mesoteliomas papilares bien diferenciados son benignos

Los mesoteliomas papilares bien diferenciados son tumores raros de la mujer en edad reproductiva. Suelen ser asintomáticos y por lo regular se los encuentra de manera incidental durante las intervenciones quirúrgicas. Por lo común, estos tumores son solitarios, pequeños, de base ancha, parecidos a verrugas polipoides o excrecencias nodulares con una sola capa de células cuboideas blandas pequeñas que cubren la papila gruesa (fig. 24-75). Con frecuencia, estas lesiones se parecen a los tumores epiteliales serosos del ovario, pero los dos se tratan de forma diferente.

### Los mesoteliomas peritoneales malignos difusos son invariablemente mortales

Estos tumores se originan en el mesotelio peritoneal. Son raros en las mujeres y constituyen sólo una pequeña proporción de todos los mesoteliomas malignos, la mayoría de los cuales es pleural. Estos tumores deben distinguirse de los adenocarcinomas serosos, entre los que se incluyen los originados en la superficie peritoneal en sí y aquellos que producen metástasis desde el ovario, ya que los tumores se tratan de manera diferente y tienen tasas de supervivencia muy distintas. La mayoría de las pacientes pertenece a la edad reproductiva o son posmenopáusicas cuyos síntomas son inespecíficos e incluyen ascitis, malestar abdominal, trastornos digestivos y pérdida de peso. La exposición a asbestos es rara en mujeres con un mesotelioma peritoneal, a diferencia de los tumores cerebrales, pero en algunos tumores se han informado de hasta 2 millones de fibras por gramo de peso húmedo.

**PATOLOGÍA:** el mesotelioma maligno difuso incluye de manera extensa y engrosa el peritoneo y la serosa de diversos órganos abdominales y pélvicos. Tiene un patrón tubulopapilar sólido. A diferencia del mesotelioma pleural, el tipo sarcomatoide es raro. La variante epitelial

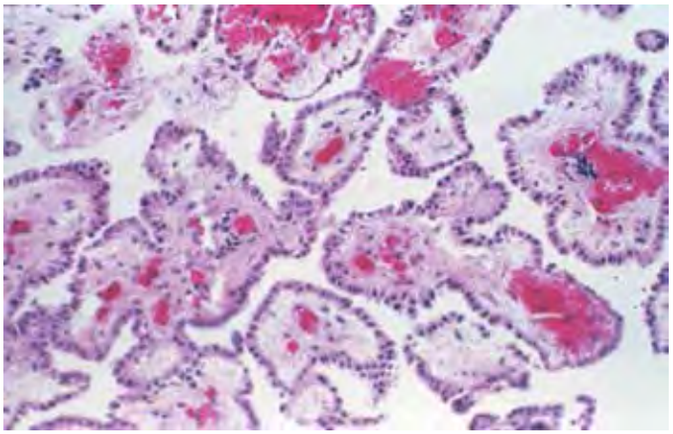


**FIGURA 24-75. Mesotelioma peritoneal bien diferenciado.** Epitelio cuboideo reviste las papilas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1050 11/10/16 14:52

booksmedicos.org



muestra células neoplásicas poligonales o cuboidales con abundante citoplasma. La trombomodulina, calretinina, citoqueratina 5/6 y HBME-1 son marcadores del mesotelioma maligno, mientras que CA-125, CEA y los receptores de estrógenos y progesterona (ER y PR) son marcadores de tumores epiteliales ováricos. No se dispone de un tratamiento efectivo.

## TUMORES SEROSOS (PRIMARIO Y METASTÁSICO)

A diferencia del ovario, el cual caracteriza a un amplio espectro de tumores, los tumores serosos son prácticamente el único tipo que se encuentra en el peritoneo. Los tumores mucinosos del peritoneo son metástasis de un cáncer primario del apéndice o el ovario.

### Los tumores serosos de malignidad limítrofe se parecen a las neoplasias del ovario

La mayoría de los tumores limítrofes del peritoneo corresponde a metástasis del ovario, pero algunas pueden ser primarias del peritoneo. En este último caso, los tumores peritoneales serosos sin evidencia de invasión suelen ser benignos; aquellos que son invasivos tienen un peor pronóstico.

**PATOLOGÍA:** ya sea en el ovario o en el peritoneo, los tumores serosos limítrofes se caracterizan por procesos papilares, agrupamientos pequeños de células, estratificación celular, agrupamientos de células desprendidas, atipia nuclear y actividad mitótica sin invasión. Los implantes aparecen como granularidades finas o nódulos pequeños con grupos de papilas romas o estructuras glandulares, con frecuencia con mechones celulares complejos (fig. 24-76). Los cuerpos de psamoma son comunes y pueden llenar el núcleo la papila. La atipia citológica leve a grave con cierta estratificación es común, pero es marcadamente menor a la que se observa en el adenocarcinoma.

### El adenocarcinoma seroso se produce en mujeres con ovarios normales

La frecuencia del adenocarcinoma seroso que se origina *de novo* en el peritoneo se estima en el 10% de su contraparte del ovario. La edad media de la mujer con este tumor es de 50-65 años. El diagnóstico de un tumor peritoneal primario requiere la demostración de ovarios normales. El dolor abdominal y la ascitis son presentaciones frecuentes. Como el cáncer ovárico, el adenocarcinoma seroso primario del peritoneo puede tener una base familiar y puede producir metástasis a localizaciones distantes.

## SEUDOMIXOMA PERITONEAL

***El seudomixoma peritoneal es la acumulación de moco tipo jalea en la pelvis o el peritoneo.*** Aunque antes se interpretó como diseminación de tumores ováricos mucinosos, el seudomixoma peritoneal ahora se entiende como derivado en gran medida de adenocarcinomas productores de moco del apéndice.

**PATOLOGÍA:** la afección puede ser extensa y aparecer como una gelatina semisólida que cubre todas las estructuras abdominales, o puede haber poco más que una capa gelatinosa engrosada levemente sobre un área focal del intestino o del peritoneo. De manera habitual, el apéndice se observa agrandado o adherente a un peritoneo cubierto con el material gelatinoso. Dentro de la gelatina hay tiras de epitelio mucinoso bien diferenciado de tipo intestinal (fig. 24-77). Si sólo se presentan focos aislados, el epitelio puede estar tan bien diferenciado que se parece a un adenoma mucinoso simple. Los patrones cribiformes u otras características histológicas de malignidad, como las células o las glándulas en anillo de sello, se observan en ocasiones y respaldan el diagnóstico de adenocarcinoma.

Los tumores de bajo grado suelen tratarse para curarlos, lo que implica una intervención quirúrgica citorreductora y quimioterapia intraperitoneal. La supervivencia a 5 años es menor del 50%.

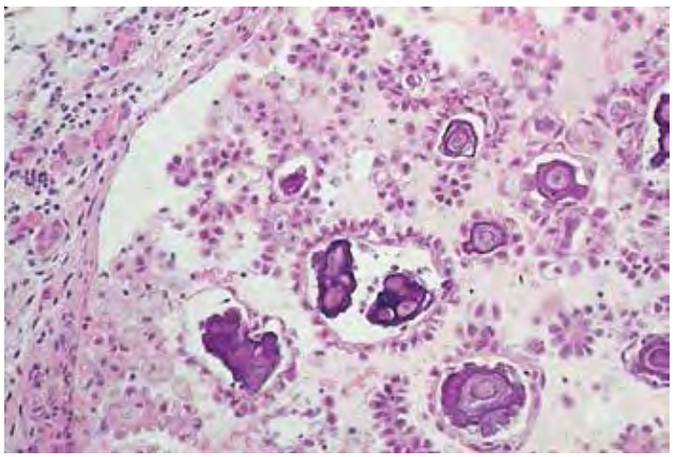


**FIGURA 24-76. Implantes no invasivos de tumor seroso limítrofe en el peritoneo.** El tumor exhibe brotes epiteliales y cuerpos de psamoma (compárese con la fig. 24-56 B).

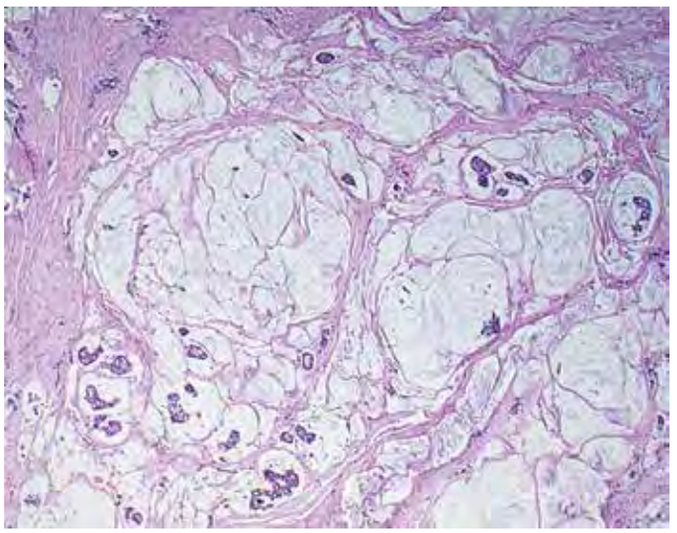


**FIGURA 24-77. Seudomixoma peritoneal.** Múltiples agrupamientos de células tumorales están presentes en el material mucinoso.



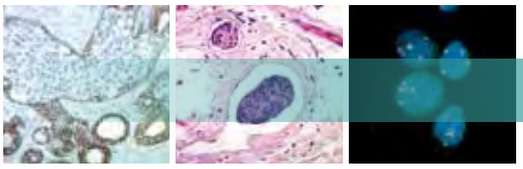
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH024.indd 1051 11/10/16 14:52

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org



25

# La mama

Anna Marie Mulligan ■ Frances P. O'Malley

**Desarrollo, anatomía y cambios fisiológicos**

**Anomalías del desarrollo**

**Enfermedades inflamatorias de la mama**
Mastitis aguda
Mastitis periductal de los conductos galactóforos
Mastitis granulomatosa
Lobulitis linfocítica esclerosante
Ectasia ductal
Necrosis grasa

**Lesiones epiteliales benignas**
Cambio fibroquístico
Enfermedad proliferativa sin atipias
Enfermedad proliferativa con atipias

**Lesiones fibroepiteliales**
Fibroadenoma
Tumor filoideo

**Lesiones del estroma**
Hiperplasia estromal seudoangiomatosa
Fibromatosis

**Carcinoma mamario**
Carcinoma *in situ*
Carcinoma papilar encapsulado
Enfermedad de Paget del pezón
Carcinoma invasivo

**Factores pronósticos**
Estadificación del cáncer mamario
Tratamiento primario

**La mama masculina**
Cáncer de mama en el hombre

## DESARROLLO, ANATOMÍA Y CAMBIOS FISIOLÓGICOS

Durante el desarrollo embriológico, la mama humana es reconocible por primera vez cerca de la quinta semana, cuando se observan engrosamientos epidérmicos conocidos como crestas mamarias o «líneas lácteas», que se extienden desde la axila hasta la cara medial del muslo. Se produce su regresión excepto en el cuarto espacio intercostal, donde más tarde tendrá lugar el desarrollo de la mama. En la novena semana de gestación, crecen cordones epiteliales sólidos a partir de la capa epidérmica hacia el mesénquima subyacente. Desde alrededor de la semana 20 hasta la semana 32 de gestación, estas invaginaciones celulares sólidas se canalizan y forman una red de 15-25 conductos mamarios primarios ramificados, bajo la influencia de las hormonas maternas. Hacia el final de la gestación, la mama responde a las hormonas esteroides maternas y placentarias y a la prolactina, las cuales producen actividad secretora, y el desarrollo de la mama puede volverse notable de manera transitoria en recién nacidos masculinos y femeninos antes de retornar al estado inactivo. Un desarrollo mamario adicional se acelera en la pubertad, cuando los conductos empiezan a elongarse y ramificarse (fig. 25-1 A). Los estrógenos y la progesterona causan la expansión de las yemas del extremo terminal y del estroma de tejido conjuntivo, que proliferan, se diferencian y remodelan para formar la unidad lobulillar de conductos terminales (ULCT) de la mama adulta (fig. 25-1 B).

Las mamas se localizan en la pared anterior del tórax, entre la segunda y sexta costillas, con extensión medial hasta el esternón y lateral hasta la línea axilar anterior, si bien su cola puede extenderse de forma adicional en dirección a la axila. Cada mama está constituida por piel, tejido adiposo subcutáneo y su componente funcional, formado por conductos, lobulillos y estroma. Los conductos colectores, a través de los cuales se secreta la leche, se abren en el pezón. El complejo pezón-aréola tiene localización central y contiene abundantes nervios sensoriales y glándulas sebáceas y apocrinas. El pezón consta de manera predominante de tejido fibroso denso mezclado con fibras de músculo liso, lo que le otorga su capacidad eréctil y contribuye a la expulsión de la leche. La pigmentación aumenta en el pezón y la aréola en la pubertad, y un poco más durante el embarazo. El epitelio plano estratificado que cubre la piel del pezón se extiende de manera superficial hacia los conductos colectores, antes de presentar una transición abrupta hacia epitelio glandular, constituido por una capa interna de células epiteliales secretoras luminales y una capa externa de células mioepiteliales.

Justo debajo del pezón, los túbulos colectores se dilatan para formar los senos galactóforos, que se subdividen en 15-25 lóbulos, con conductos segmentarios y subsegmentarios, y terminan en la ULCT, donde se sintetiza la leche. La ULCT consta de *1)* conductillos terminales o ácinos, cuyo epitelio se diferencia en ácinos secretores en las glándulas del embarazo o la lactancia; *2)* conductos colectores intralobulillares, y *3)* estroma intralobulillar especializado (fig. 25-1 B).

La ULCT es una estructura dinámica que presenta modificaciones celulares durante el ciclo menstrual. Tales cambios cíclicos incluyen proliferación y apoptosis epiteliales, así como cambios en los componentes del estroma intralobulillar. Durante la fase folicular del ciclo menstrual, los conductos terminales son pocos y están revestidos por dos capas de células epiteliales, con mioepitelio circundante. Después de la ovulación, se presenta un incremento notable de las mitosis en el epitelio luminal, con un aumento de los ácinos y edema del estroma intralobulillar. Las células mioepiteliales se tornan más prominentes debido a la acumulación citoplasmática de glucógeno. Estos cambios se pueden percibir como plenitud e hipersensibilidad progresivas



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1053 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



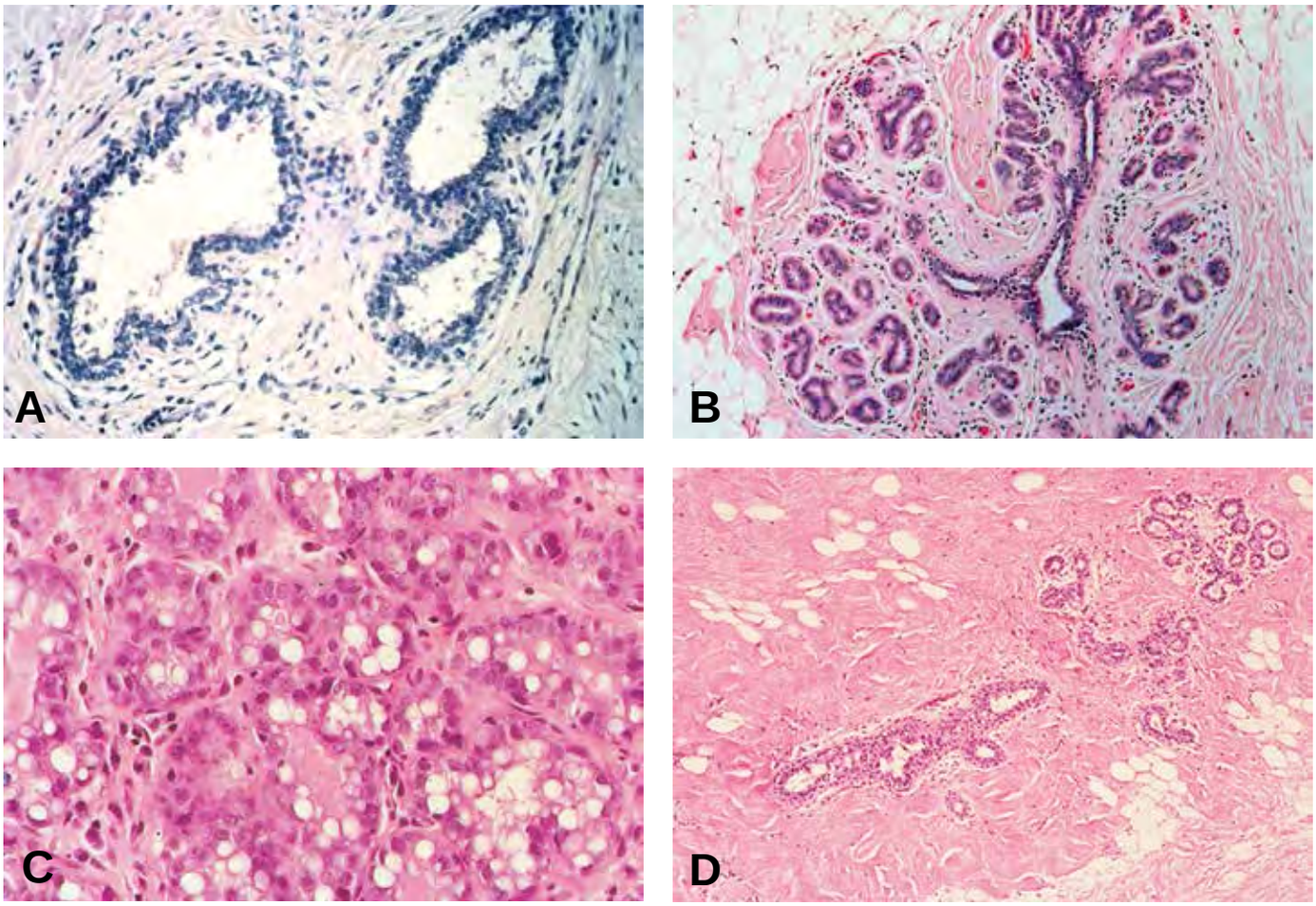



**FIGURA 25-1. Arquitectura mamaria normal a diversas edades. A. Mama de la adolescente.** Se observan conductos de tamaños grande e intermedio dentro de un estroma fibroso denso. No hay unidades lobulillares. **B. Mama pospuberal.** La unidad lobulillar ductal terminal consta de pequeños conductillos dispuestos alrededor de un conducto intralobulillar. El epitelio en dos capas de células no muestra actividad secretora o mitótica. El estroma intralobulillar es denso y confluye con el estroma interlobulillar. **C. Mama lactante.** Las unidades lobulillares ductales terminales están notablemente crecidas, con estroma interlobulillar e intralobulillar inaparente. Los conductos terminales individuales, ahora denominados *ácinos*, muestran actividad secretora epitelial importante (vacuolización citoplasmática). Las luces de los ácinos contienen material de secreción. **D. Mama en la posmenopausia.** No hay unidades lobulillares ductales terminales. Los conductos intermedios restantes y los de mayor tamaño, por lo general, están dilatados.

de la mama. Las ULCT retornan a su estado de fase folicular durante la menstruación, cuando se suscita la apoptosis al disminuir las concentraciones de estrógenos y progesterona. En dicho momento, hay un incremento progresivo de la infiltración linfocitaria del estroma intralobulillar.

El desarrollo mamario funcional completo se alcanza sólo con los cambios hormonales del embarazo y la lactancia. Durante el primer proceso, el tejido glandular aumenta de manera notable en comparación con los tejidos fibroso y graso. En etapas tempranas de la gestación, la ULCT prolifera con rapidez. La vascularidad del estroma aumenta, al igual que la cifra de células inflamatorias crónicas. En etapas posteriores del embarazo, las células del epitelio lobulillar empiezan a tornarse vacuoladas, debido a un aumento de la secreción hacia las unidades lobulillares distendidas. Este proceso es más pronunciado durante la lactancia (fig. 25-1 C). Al final de la lactancia, se produce una fase importante de involución glandular, con muerte celular pronunciada y remodelado del tejido, y la mama acaba por recuperar su estado pregestacional.

En la menopausia, la ULCT se atrofia, pero persisten conductos de dimensiones grandes e intermedias (fig. 25-1 D). La grasa predomina sobre el tejido fibroso, aunque este último, por lo general, rodea a los conductos restantes. Con la edad, la grasa aumenta como porcentaje total de la masa mamaria.

Fuera de la ULCT, el tejido conjuntivo colagenoso no especializado y la grasa constituyen la mayor parte del tejido mamario. El estroma intralobulillar es más celular que el interlobulillar y los mucopolisacáridos también son más abundantes en la matriz extracelular, dentro de la cual están presentes pequeñas cantidades de linfocitos, células plasmáticas, mastocitos y macrófagos.

La mama está muy vascularizada y contiene una compleja red linfática que drena en primer lugar hacia los nódulos linfáticos axilares, con una parte mínima que drena hacia los ganglios mamarios internos.

## ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

Muy rara vez, se produce ausencia unilateral o bilateral completa del desarrollo mamario. Más a menudo, se observa hipoplasia. Es frecuente una asimetría menor entre las mamas. Con menos frecuencia, hay notables diferencias de tamaño debido a la hipoplasia de una mama o el crecimiento inusual de la otra **(hipertrofia juvenil).** Sin embargo, la hipertrofia juvenil suele ser bilateral. A menos que exista una anomalía hormonal subyacente, la hipertrofia mamaria juvenil remite de manera espontánea.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1054 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



La anomalía más frecuente del desarrollo mamario es la presencia de **pezones supernumerarios** o **politelia,** con o sin tejido mamario vinculado **(polimastia).** Ello es producto de la persistencia de los engrosamientos epidérmicos que se producen con frecuencia máxima en la línea láctea, la cual se extiende desde la axila hasta la ingle, y rara vez están afectados otros sitios. El **pezón invertido congénito** se debe a un fracaso en la eversión del pezón durante el desarrollo, y por lo general es unilateral.

## ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA MAMA

### La mastitis aguda es una complicación frecuente del amamantamiento

Se produce mastitis aguda, sobre todo al inicio del período posparto, a causa de una infección bacteriana, por lo general por especies de estafilococos o estreptococos. Las pacientes presentan dolor, edema o eritema, a menudo con fiebre y malestar general. Las grietas de la piel o la estasis láctea predisponen a la infección. Cuando es menor, la mastitis suele resolverse con antibióticos y la continuación de la lactancia. Si es grave o no se trata, pueden formarse abscesos o presentarse una infección sistémica.

### La mastitis periductal de los conductos galactóforos es dolorosa

La **mastitis periductal** no tiene relación con la lactancia, la edad ni los antecedentes obstétricos. Se presenta como una masa subareolar dolorosa con eritema suprayacente. La gran mayoría de las pacientes son fumadoras. Los conductos del pezón muestran metaplasia escamosa queratinizante. Un tapón de queratina puede quedar atrapado y causar la rotura del conducto. Los residuos de queratina se derraman en el estroma y activan una respuesta inflamatoria crónica contra un cuerpo extraño, que puede infectarse de forma secundaria. Las recurrencias son habituales y pueden causar fístulas. La escisión quirúrgica es curativa.

### La mastitis granulomatosa tiene diversas etiologías

La inflamación crónica granulomatosa (fig. 25-2) de la mama puede ser causada por micobacterias, parásitos, hongos o material extraño. La **tuberculosis** de la mama es rara en los países occidentales, pero se presenta con mayor frecuencia en países en desarrollo, donde la enfermedad es endémica. Las pacientes, por lo general, acuden con una tumoración o fístulas y en el contexto clínico el proceso puede confundirse con un carcinoma invasivo. En la tuberculosis, el granuloma puede tener necrosis caseosa, que es lo representativo. En el capítulo 9 se presentan otros microorganismos infecciosos que causan granulomas. La **sarcoidosis** rara vez afecta a la mama y se presenta como tumoración única o múltiple. A diferencia de la tuberculosis, el granuloma suele ser sin necrosis.

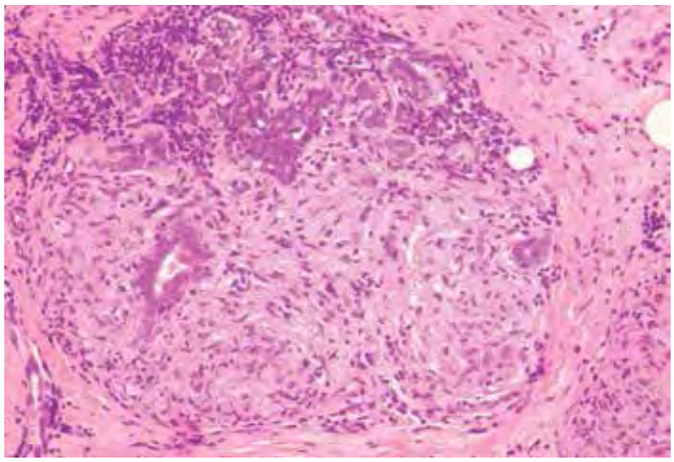


**FIGURA 25-2. Lóbulo mamario que muestra una inflamación crónica granulomatosa florida caracterizada por conjuntos de histiocitos epitelioides.**

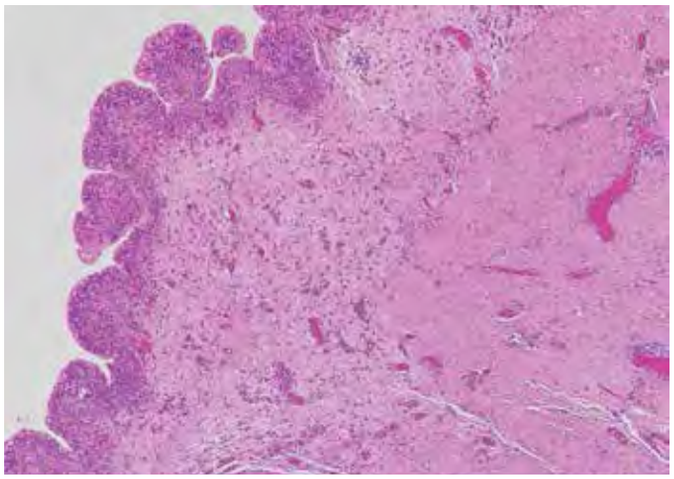


**FIGURA 25-3. Cápsula alrededor del implante mamario que muestra metaplasia sinovial con hiperplasia papilar e inflamación crónica.**

El escape de **gel de silicona** de los implantes mamarios produce una inflamación granulomatosa de cuerpo extraño con cápsula fibrosa que, en casos graves, puede causar retracción de la piel, inversión del pezón y formación de masas duras, que quizás se asemejen a un cáncer o lo oculten. Los nódulos linfáticos encargados del drenaje pueden crecer debido a la diseminación de histiocitos vacuolados con partículas refractantes. El uso en los implantes mamarios de solución salina, en lugar de silicona, ha disminuido mucho la mastitis granulomatosa provocada por estos.

**PATOLOGÍA:** en el examen macroscópico, el tejido mamario es firme y al corte puede ser de consistencia arenosa cuando hay calcificaciones. En el estudio al microscopio, se observa necrosis grasa y reacción de células gigantes a cuerpo extraño, con diversos grados de inflamación y fibrosis. Durante el procesamiento de los tejidos, gran parte de la silicona se pierde, lo que deja espacios vacíos. Estos espacios, y los macrófagos, pueden contener partículas birrefringentes. La cápsula está formada por una banda de tejido fibroso colagenizado que con frecuencia se calcifica. Algunas cápsulas alrededor de los implantes desarrollan metaplasia sinovial: un revestimiento que se parece a la membrana sinovial, con o sin hiperplasia papilar (fig. 25-3).

La **mastitis granulomatosa idiopática** es rara. Por lo general, se presenta en mujeres de 20-40 años de edad con antecedentes de un embarazo reciente. Puede ser bilateral en hasta el 25% de las mujeres. Al microscopio, los granulomas se centran dentro de los lobulillos con una frecuente inflamación aguda agregada y microabscesos (fig. 25-4).

### La lobulitis linfocítica esclerosante es una reacción autoinmunitaria

La lobulitis linfocítica esclerosante, también llamada **mastopatía linfocítica** o **fibrosa,** es rara. Con frecuencia se relaciona con otras enfermedades autoimunitarias, en particular la diabetes



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1055 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



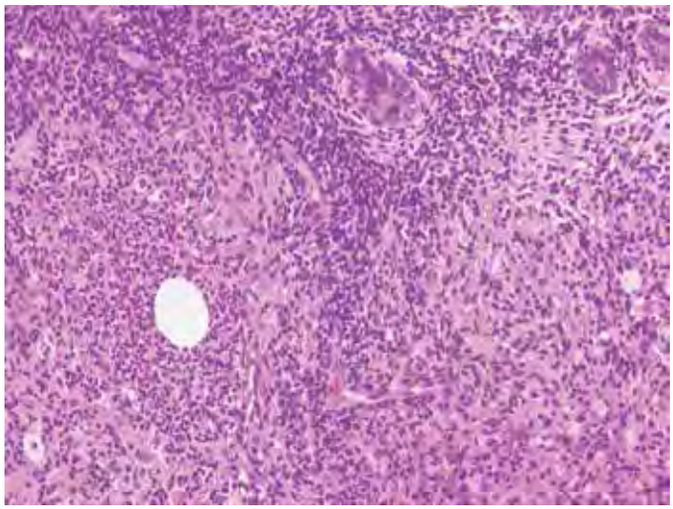


**FIGURA 25-4. Inflamación granulomatosa centrada en un lóbulo mamario con un infiltrado celular inflamatorio agudo y prominente.** La apariencia histológica coincide con el diagnóstico de mastitis idiopática granulomatosa.

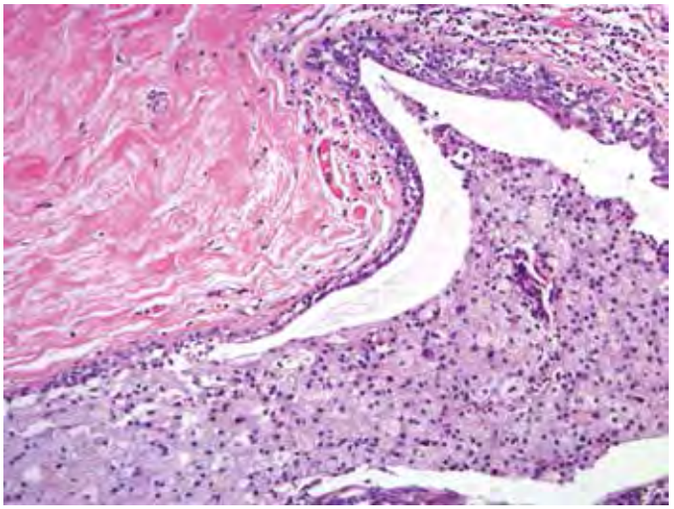


**FIGURA 25-6. Ectasia ductal.** Conducto dilatado lleno de histiocitos espumosos. El epitelio ductal presenta un infiltrado focal de histiocitos y se observa la inflamación crónica del estroma periductal.

mellitus tipo 1 (dependiente de insulina) y la tiroiditis de Hashimoto. Desde el punto de vista clínico, la mayoría de las pacientes presenta una tumoración dura que puede ser hipersensible y, en ocasiones, bilateral. Agregados circunscritos de linfocitos pequeños rodean a los lobulillos, los conductos y los vasos, y son evidentes la atrofia lobulillar, el engrosamiento de la membrana basal y la fibrosis (fig. 25-5). El estroma interlobulillar muestra fibrosis densa y miofibroblastos epitelioides.

## La ectasia ductal puede llevar a la rotura de los conductos

La ectasia ductal es frecuente y se caracteriza por dilatación, inflamación y fibrosis periductal de los conductos mamarios grandes e intermedios, que contienen material espeso. Las mujeres en la perimenopausia o la posmenopausia son quienes presentan con mayor frecuencia manifestaciones de secreción serosa o sanguinolenta, una tumoración o dolor. Conforme la enfermedad avanza, la fibrosis de la pared ductal puede causar la retracción del pezón. En ocasiones, las crisis de inflamación aguda se complican por la formación de abscesos o fístulas. Los conductos dilatados contienen restos amorfos y macrófagos espumosos (fig. 25-6). El epitelio de revestimiento y el estroma periductal contienen células inflamatorias y macrófagos espumosos. La rotura de los conductos puede inducir una respuesta inflamatoria y crónica, a menudo con granulomas de cuerpo extraño. Con el transcurso del tiempo, la fibrosis aumenta, con o sin obliteración de los conductos.

## La necrosis grasa puede simular un carcinoma

Al igual que el carcinoma de mama, por lo general la necrosis grasa se presenta como una masa dura, a menudo con elevación cutánea a manera de tienda de campaña. Algunas pacientes pueden señalar el antecedente de un traumatismo. En las etapas tempranas de la evolución de la necrosis grasa se observan adipocitos necróticos, un infiltrado agudo de células inflamatorias, hendiduras de colesterol y hemorragia. Los macrófagos espumosos y las células gigantes multinucleadas que engullen gotas de lípidos se acumulan de forma gradual (fig. 25-7). Con el tiempo aparecen fibrosis y calcificación distrófica.

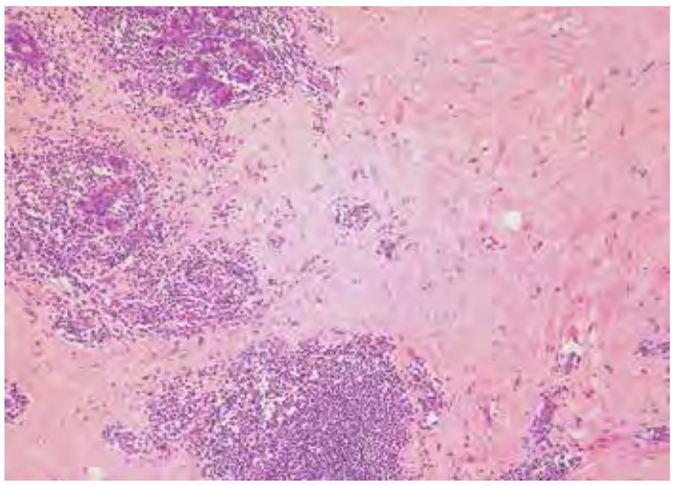


**FIGURA 25-5. Infiltrado linfocítico periductal y perivascular prominente en el estroma fibroso denso, característico de la lobulitis linfocítica esclerosante.**

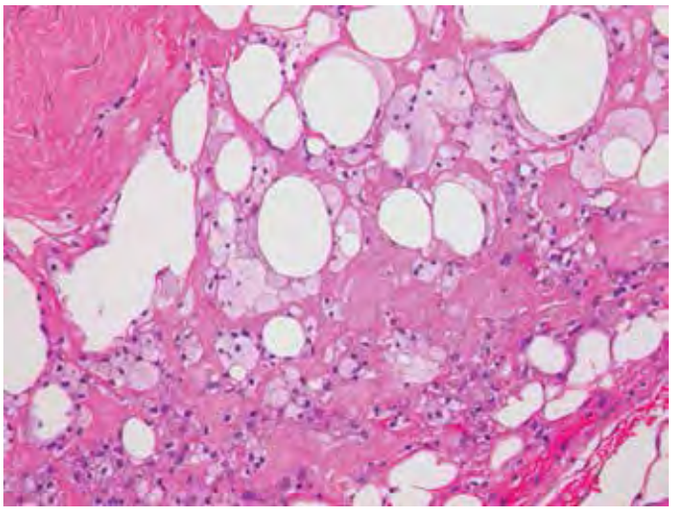


**FIGURA 25-7. Necrosis grasa.** Adipocitos necróticos con abundantes histiocitos espumosos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1056 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



## LESIONES EPITELIALES BENIGNAS

Las lesiones epiteliales benignas pueden clasificarse en función de su riesgo de evolución hacia un cáncer. Las lesiones que no se asocian con un aumento del riesgo relativo se conocen como **cambios mamarios no proliferativos** (p. ej., cambio fibroquístico). La **enfermedad proliferativa sin atipias** se vincula con un aumento de 1,5-2 veces del riesgo relativo de aparición de un carcinoma en 5-15 años, y se clasifica simplemente como **enfermedad mamariainflamatoria proliferativa.** Las **lesiones proliferativas con atipias** conllevan un riesgo relativo todavía mayor (cuádruple a quíntuple). Las pacientes afectadas requieren monitorización clínica estrecha. Para las de alto riesgo se pueden considerar opciones terapéuticas (p. ej., antagonistas de estrógenos).

### El cambio fibroquístico constituye una respuesta fisiológica exagerada

El cambio fibroquístico es un cambio no proliferativo que incluye quistes macroscópicos y microscópicos, metaplasia apocrina, hiperplasia epitelial leve y un incremento del estroma fibroso. El cambio fibroquístico afecta a más una tercera parte de las mujeres de 20-50 años de edad, y disminuye después de la menopausia. La mayoría de las mujeres cursa de forma asintomática, pero algunas acuden con aumento de la nodularidad, en ocasiones acompañado de dolor. Por lo regular, el cambio fibroquístico es multifocal y bilateral.

**PATOLOGÍA:** a simple vista, el tejido mamario consta de tejido fibroso y graso firme, dentro del cual hay múltiples quistes claros o «con cúpula azul» (fig. 25-8 A) que contienen un líquido oscuro y bastante fluido que confiere un color azul a los quistes mientras permanecen cerrados. Estos pueden variar desde 1-2 mm hasta varios centímetros de diámetro, y pueden carecer de un revestimiento epitelial o estar revestidos por un epitelio adelgazado y mioepitelio (fig. 25-8 C). En general, el epitelio está revestido de células de tipo apocrino grandes con abundante citoplasma eosinófilo granular y núcleos de localización basal (fig. 25-8 D). El estroma circundante suele ser esclerótico y contiene un infiltrado de células inflamatorias causado por la rotura de los quistes. Es frecuente la hiperplasia epitelial leve «usual» (v. más adelante), con de 3-4 capas de células por encima de la membrana basal (fig. 25-8 C). Los ácinos están aumentados en número y tamaño, revestidos por células cilíndricas y con frecuencia contienen calcificaciones.

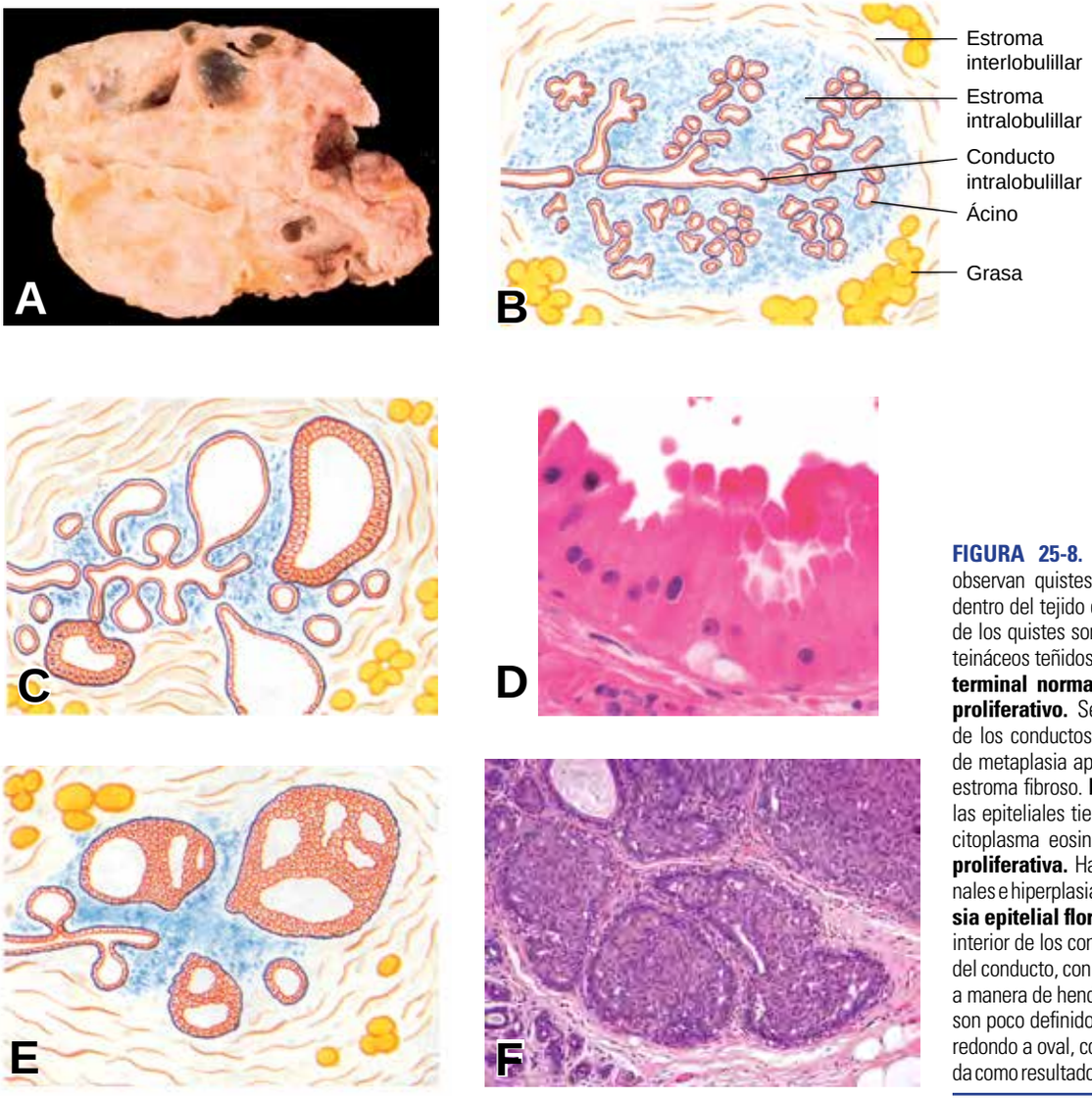



**FIGURA 25-8. Cambio fibroquístico. A.** Se observan quistes de diversos tamaños dispersos dentro del tejido conjuntivo fibroso denso. Algunos de los quistes son grandes y contienen restos proteináceos teñidos de sangre. **B. Unidad lobulillar terminal normal. C. Cambio fibroquístico no proliferativo.** Se combina la dilatación quística de los conductos terminales con grados variables de metaplasia apocrina del epitelio y aumento del estroma fibroso. **D.** Metaplasia apocrina. Las células epiteliales tienen características apocrinas con citoplasma eosinófilo. **E. Enfermedad mamaria proliferativa.** Hay dilatación de conductos terminales e hiperplasia epitelial intraductal. **F. Hiperplasia epitelial florida de tipo usual.** El epitelio del interior de los conductos prolifera y casi llena la luz del conducto, con espacios «secundarios» restantes a manera de hendidura. Los bordes citoplasmáticos son poco definidos y los núcleos tienen aspecto de redondo a oval, con superposición frecuente, lo que da como resultado un patrón en corriente.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1057 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



## La enfermedad mamaria proliferativa aumenta de manera variable el riesgo de carcinoma

### Hiperplasia epitelial usual

La hiperplasia epitelial usual dentro de los conductos o lobulillos se tipifica por el número creciente de células en relación con la membrana basal (fig. 25-8 E y F). Puede haber más de cuatro capas de células, que a menudo forman puentes entre las luces de los conductos. Los núcleos pueden estar orientados en forma de patrón en corriente. Los espacios secundarios son de tipo hendidura, irregulares y, por lo común, de localización periférica. Tanto las células epiteliales basales como las luminales proliferan, y estas últimas expresan citoqueratinas de elevado peso molecular («basales»). La hiperplasia epitelial usual no muestra alteraciones genéticas consistentes, y están ausentes las alteraciones características que se observan en la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma ductal de bajo grado *in situ* (v. más adelante).

### Adenosis esclerosante

En la adenosis esclerosante, la ULCT muestra componentes epiteliales, mioepiteliales y del estroma desorganizados. Las lesiones de la adenosis esclerosante varían desde focos microscópicos hasta estructuras masivas que pueden ser palpables y confundirse en el examen clínico y radiológico con un carcinoma. La adenosis esclerosante suele calcificarse y puede ser el objetivo de biopsias con aguja gruesa. No es una lesión precursora de un cáncer invasivo, pero se agrupa junto con las lesiones proliferativas sin atipias para fines de valoración del riesgo.

**PATOLOGÍA:** las lesiones de la adenosis esclerosante muestran proliferación desordenada de conductos, túbulos y células del estroma intralobulillar, que causan distorsión y expansión de los lobulillos, así como obliteración de los espacios ductales (fig. 25-9). Se conserva una arquitectura lobulocéntrica. En casos difíciles de distinguir de un carcinoma invasivo, la inmunohistoquímica puede hacer resaltar la persistencia de las células mioepiteliales alrededor de los conductos distorsionados.

### Lesión de cicatriz radial/esclerosante compleja

La cicatriz radial es una lesión esclerosante benigna, con una escara fibroelástica central y conductos y lobulillos irradiados hacia la periferia. Cuando es mayor de 1 cm se denomina lesión esclerosante compleja. Las lesiones más grandes se pueden observar por mamografía como estelares o espiculadas, con zonas radiotransparentes centrales, las cuales pueden resultar difíciles de diferenciar de un cáncer invasivo.

**PATOLOGÍA:** las cicatrices radiales se caracterizan por la presencia de núcleos fibroelásticos centrales dentro de los cuales se encuentran atrapados conductos pequeños distorsionados (fig. 25-10). En los bordes, los conductos radiados y los lobulillos muestran una diversidad de alteraciones benignas. En ocasiones, se puede encontrar una hiperplasia atípica o un carcinoma.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** las cicatrices radiales se vinculan con una duplicación del riesgo de cáncer mamario, y este es mayor en mujeres con enfermedad proliferativa concomitante, con o sin atipias. Este mayor riesgo abarca las mamas homolateral y contralateral, lo que indica que las cicatrices radiales son índice de un mayor riesgo global de cáncer mamario. Como en las cicatrices radiales puede originarse un carcinoma, se recomienda su escisión quirúrgica.

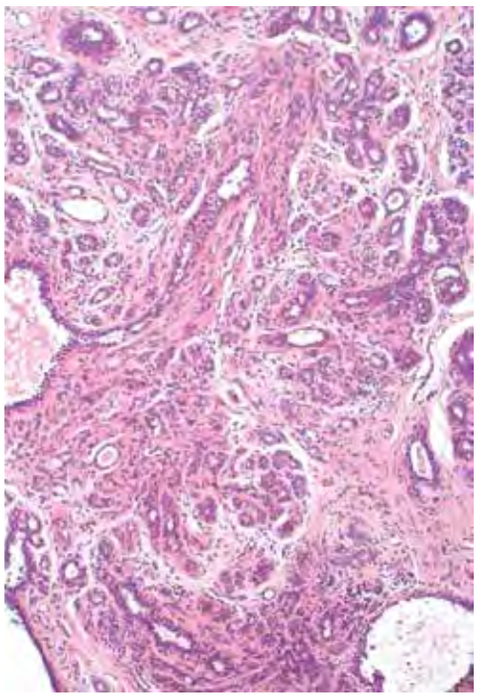


**FIGURA 25-9. Adenosis esclerosante.** Esta lesión se caracteriza por la proliferación de pequeñas estructuras abortivas similares a conductos, y células mioepiteliales que se expanden y distorsionan el lobulillo donde surge. La lesión está bien circunscrita, a diferencia de una lesión cancerosa

### Papiloma intraductal

Los papilomas se dividen en el grupo central y periférico. Los papilomas centrales surgen en los conductos galactóforos y suelen ser solitarios. Los papilomas periféricos se originan en las unidades de los conductos lobulillares terminales y generalmente son múltiples. Las pacientes pueden acudir con secreción del pezón, a menudo sanguinolenta, o con una lesión tumoral. En la mamografía, los papilomas centrales son tumores bien circunscritos y los papilomas periféricos son calcificaciones en racimo o pequeñas masas nodulares. Por ultraecografía, se pueden ob-

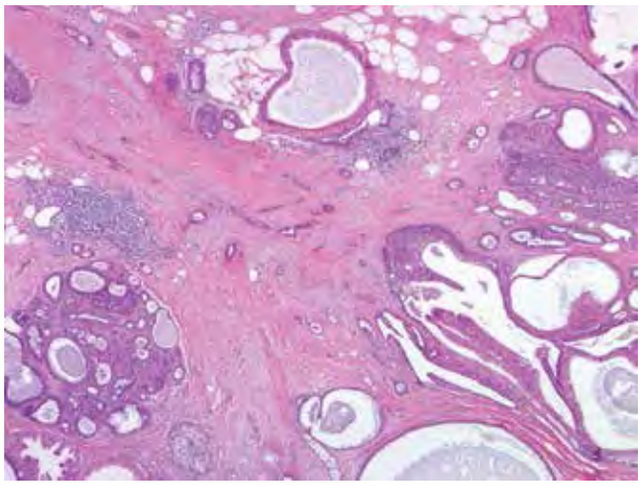


**FIGURA 25-10. Cicatriz radial.** Glándulas anguladas en un centro fibroelastósico, rodeadas por conductos benignos y quistes apocrinos en una distribución radial.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1058 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



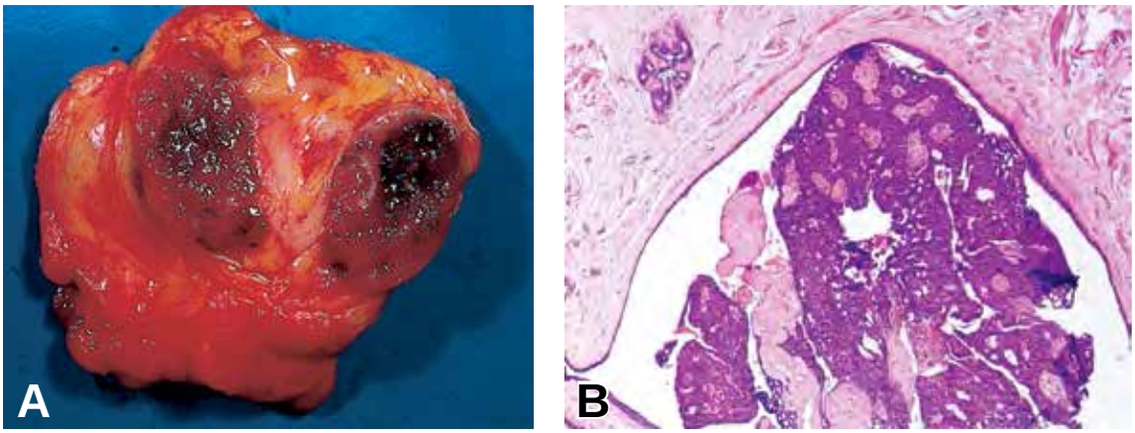



**FIGURA 25-11. Papiloma intraductal. A.** Se observa una gran masa papilar dentro de los conductos dilatados. **B.** Una microfotografía muestra un tumor papilar benigno dentro de un conducto subareolar.

servar lesiones más grandes como masas hipoecoicas bien definidas, con componentes sólidos y quísticos y conductos adyacentes dilatados.

**PATOLOGÍA:** los papilomas varían de focos microscópicos a lesiones de varios centímetros de diámetro (fig. 25-11 A). Las lesiones más grandes, por lo general, muestran focos de hemorragia o necrosis. Al microscopio, los espacios de los conductos dilatados contienen múltiples papilas dilatadas con centros fibrovasculares (fig. 25-11 B), y están revestidos por una capa de mioepitelio sobre la cual yacen una o más capas de epitelio. Puede observarse la hiperplasia epitelial florida de tipo usual o una hiperplasia ductal atípica (fig. 25-12). A menudo los papilomas contienen áreas de cambio apocrino y, con menos frecuencia, puede presentarse metaplasia escamosa. La esclerosis de las papilas o los conductos es variable, pero puede ser notable y causar atrapamiento y distorsión del epitelio benigno en la periferia, lo que simula un proceso invasivo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** los papilomas múltiples se asocian con mayor frecuencia a la aparición concomitante o subsiguiente de carcinomas mamarios. El riesgo relativo de cáncer mamario es del doble en pacientes con papilomas centrales y del triple cuando los papilomas son periféricos. Si hay atipias dentro de tales lesiones, los riesgos relativos son cinco y siete veces mayores, respectivamente. Si se detecta un papiloma en una biopsia con aguja gruesa, suele recomendarse su escisión por la posibilidad de que existan atipias o carcinoma concomitantes en zonas excluidas en la biopsia.

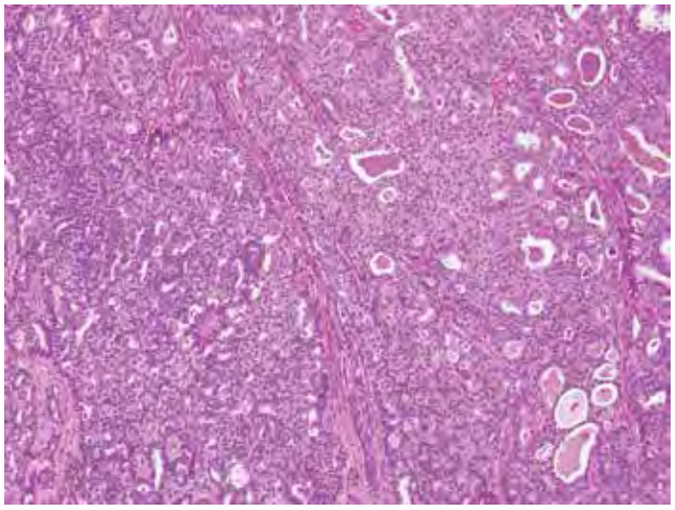


**FIGURA 25-12. Papiloma intraductal** con focos *(a la derecha de la imagen)* que muestran atipia citológica de bajo grado y atipia arquitectónica acorde con la hiperplasia ductal que ocurre dentro de un papiloma (papiloma atípico).

## La enfermedad proliferativa con atipia está compuesta de un grupo heterogéneo de lesiones mamarias

### Hiperplasia atípica ductal

**PATOLOGÍA:** la hiperplasia ductal atípica (HDA) es una proliferación epitelial intraductal constituida por un grupo doble de células epiteliales neoplásicas de bajo grado aunado a células benignas. La población benigna puede incluir células de revestimiento normales o células proliferativas que muestran hiperplasia epitelial de tipo usual. La población neoplásica consiste en células pequeñas monomorfas que están espaciadas de manera uniforme, con bordes citoplasmáticos bien definidos y núcleos redondos, hipercromáticos y uniformes. Estas forman estructuras con una arquitectura compleja, tales como las micropapilas, puentes rígidos, barras, hojas sólidas o estructuras cribiformes (fig. 25-13). Si el conducto está repleto de células neoplásicas, y si están afectados dos espacios ductales que se extienden al menos 2 mm, la lesión se considera un carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de bajo grado. Si no se cumplen estos criterios, la mayoría de los patólogos designaría la lesión como hiperplasia ductal atípica.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el 30-50% de las lesiones de HDA no muestran cambios genéticos. Sin embargo, el resto muestran alteraciones que se solapan con el CDIS de bajo grado. Los patrones comunes de alteraciones genéticas en las lesiones mamarias proliferativas se resumen en la tabla 25-1.

En los pacientes con HDA, el riesgo relativo de cáncer mamario subsiguiente aumenta de 4-5 veces en comparación con los controles a la misma edad. Los carcinomas se presentan en la mama homolateral y contralateral con la misma frecuencia. Esto plantea la pregunta importante de hasta qué grado son estas lesiones las precursoras de tumores malignos invasivos, o si en ocasiones pueden representar lesiones no progresivas producto de procesos similares que también producen carcinomas invasivos. Puede aplicarse terapia hormonal para reducir el riesgo de presentación de cáncer mamario.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1059 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



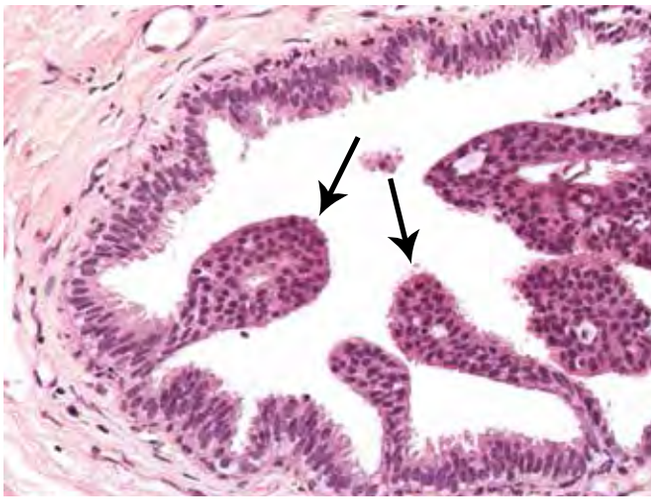


**FIGURA 25-13. Hiperplasia ductal atípica.** En la luz del conducto se proyectan micropapilas *(flechas)* constituidas por células con un cociente núcleo-citoplasma aumentado e hipercromía nuclear. Se observan células cilíndricas benignas residuales revistiendo el conducto.

## Hiperplasia lobulillar atípica

La hiperplasia lobulillar atípica (HLA) suele ser un hallazgo incidental en una biopsia o escisión realizada por otra anomalía. En la hiperplasia lobulillar atípica, las células son indistinguibles de las que se observan en el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS; v. más adelante), pero el grado de afección de la ULCT es menor en la hiperplasia lobulillar atípica que en el CLIS: se ven afectados pocos ácinos y menos del 50 % de los ácinos lobulillares presenta distensión (fig. 25-14 A). Como en el CLIS, las células de la hiperplasia lobulillar atípica pueden diseminarse en un patrón pagetoide para afectar a los conductos (fig. 25-14 B). La morfología de la hiperplasia lobulillar atípica y el riesgo asociado de cáncer mamario subsiguiente se detallan más adelante.

## Atipia epitelial plana

La atipia epitelial plana corresponde a una denominación de reciente adopción para referirse a una lesión de unidades lobulillares ductales terminales donde los ácinos tienen dilatación

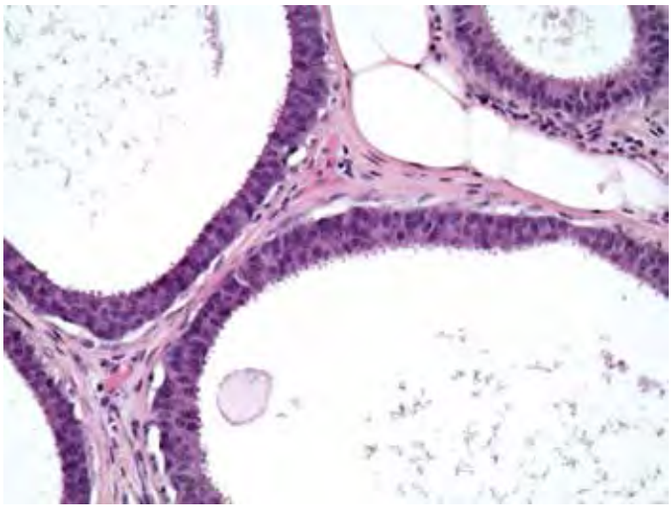
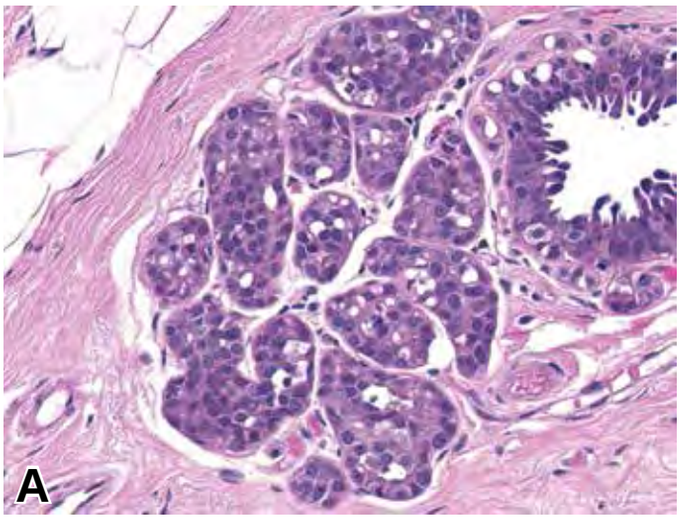


**FIGURA 25-15. Atipia epitelial plana.** La unidad lobulillar del conducto terminal (ULCT) está crecida como resultado de la dilatación de los ácinos lobulillares, revestidos de una o dos capas de células epiteliales que muestran atipias citológicas de bajo grado. Los núcleos se observan redondos, con nucléolos variablemente notables y pérdida de su localización basal (pérdida de la polaridad). No hay complejidad arquitectónica.

variable y están revestidos de una o varias capas de células epiteliales con atipias citológicas de bajo grado. Se presenta más a menudo con microcalcificaciones mamográficas no ramificantes, redondas.

**PATOLOGÍA:** los ácinos con distensión variable revestidos de células cuboides a cilíndricas distienden la ULCT (fig. 25-15). Las células muestran núcleos redondos y uniformes, y un ligero aumento en el cociente núcleo-citoplasma. La polaridad celular se pierde y los nucléolos son prominentes en grados variables. La arquitectura compleja en forma de micropapilas, puentes, barras o estructuras cribiformes está ausente.

La atipia epitelial plana puede coexistir con HDA, CDIS, hiperplasia lobulillar atípica/CLIS y carcinoma invasivo, en particular el carcinoma tubular. Las células de la atipia epitelial plana son similares en morfología a las de un carcinoma *in situ* e invasivo concomitante. La pérdida de la heterocigosidad está



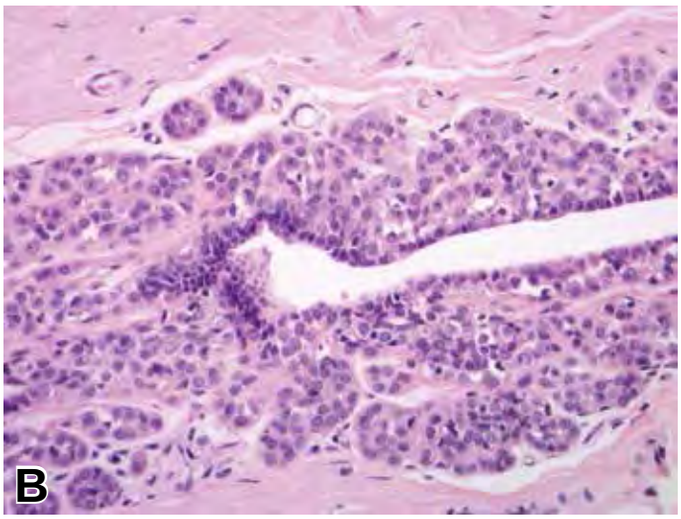




**FIGURA 25-14. A. Hiperplasia lobulillar atípica.** Hay distensión mínima de los ácinos lobulillares por un grupo uniforme de células con huecos intracitoplasmáticos y núcleos redondos que contienen pequeños nucléolos. **B. Diseminación pagetoide** de células neoplásicas lobulillares hacia el conducto terminal. Aquí las células atípicas yacen bajo una capa superficial atenuada de células epiteliales luminales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1060 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



**TABLA 25-1**
**ALTERACIONES GENÉTICAS COMUNES ASOCIADAS CON LAS LESIONES MAMARIAS**

| Tipo de lesión | Otros | Alteración |
|---|---|---|
| HDA | Pérdida | 16q |
| | Ganancia | 17p |
| Tumores filoides | Ganancia | 1q |
| | Pérdida | 13 |
| Poliposis adenomatosa familiar | Mutación | *APC,* β-catenina |
| | Pérdida | 5q |
| Cáncer mamario familiar con alta penetrancia | | *BRCA1, BRCA2* |
| | Li-Fraumeni | *TP53* |
| | Cowden | *PTEN* |
| | Cáncer gástrico difuso hereditario | *CDH1* |
| | Peutz-Jeghers | *STK11* |
| Cáncer mamario familiar con baja penetrancia | Ataxia telangiectasia | *ATM* |
| | Variante de Li-Fraumeni | *CHEK2* |
| CDIS de bajo grado | Ganancia | 1q |
| | Pérdida | 16q |
| CDIS de alto grado | Ganancia | 17q, 8q, 5p |
| | Pérdida | 11q, 14q, 8p, 13q |
| | Amplificaciones | 17, 6, 8, 11 |
| Carcinoma papilar encapsulado | | PHC, 16q, 1q |
| Neoplasia lobulillar | Ganancia | 1q, 6q |
| | Pérdida | 16p, 16q (especialmente 16q22.1), 17p, 22q |
| CLIS pleomórfico | Ganancias y pérdidas | Las mismas que la neoplasia lobulillar |
| | Amplificación | 8q24, 17q12 |
| | PHC | 16q22.1, p53, *HER2, BRCA1* |
| Ductal invasivo inespecífico de bajo grado | Pérdida<br>Ganancia | 16q<br>1q, 16p |
| Ductal invasivo inespecífico de alto grado | | Heterogénea y aneuploide |
| Carcinoma lobulillar invasivo | Pérdida | 16q |
| | Ganancia | 1q, 16p |
| Carcinoma lobulillar invasivo de alto grado | | Las mismas que el carcinoma lobulillar invasivo |
| | Amplificación | 8q24, 17q12, 20q13 |
| Carcinoma tubular | Pérdida | 16q (8p, 3p, 11q) |
| | Ganancia | 1q, 16p |
| Carcinoma medular | Mutaciones (adquiridas) | *TP53, BRCA1* |
| | Inactivación epigenética | *BRCA1* |
| Micropapilar | Ganancia | 8q, 17q, 20q |
| | Pérdida | 6q, 13q |
| Carcinoma metaplásico | Mutaciones | *TP53* |
| Cáncer mamario en el hombre | Mutaciones hereditarias | *BRCA2* |
| | Mutaciones adquiridas | *TP53, PTEN, CHEK2* |

CDIS, carcinoma ductal *in situ;* CLIS, carcinoma lobulillar *in situ;* HDA, hiperplasia ductal atípica; PHC, pérdida de heterocigosidad.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1061 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



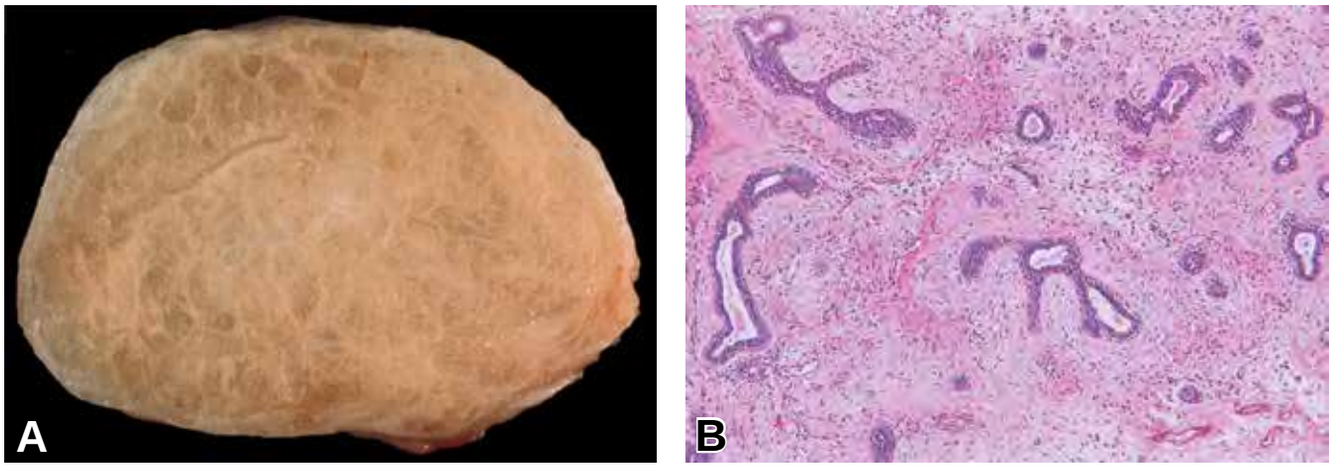



**FIGURA 25-16. Fibroadenoma. A.** Espécimen quirúrgico. Este tumor bien circunscrito fue enucleado con facilidad del tejido circundante. La superficie de corte tiene la característica de ser de color blanco-pardo brillante y de aspecto tabicado. **B.** Corte al microscopio. Hay estructuras ductales epiteliales elongadas dentro de un estroma laxo mixoide.

presente en la mayor parte de los casos, con patrones que son compartidos con un CDIS o un carcinoma invasivo concomitantes. La pérdida característica de 16q que se observa en el CDIS de bajo grado y el carcinoma invasivo es el cambio recurrente que se detecta con mayor frecuencia en la atipia epitelial plana.

Los datos clínicos limitados en los pacientes con atipia epitelial plana sugieren que la recurrencia local y la progresión hacia el carcinoma invasivo son poco comunes.

## LESIONES FIBROEPITELIALES

Surgen del estroma intralobulillar y contienen elementos tanto del estroma como epiteliales.

### Los fibroadenomas tienen epitelio y estroma benignos

Los fibroadenomas son tumores frecuentes, móviles, indoloros, bien definidos de la mama. Se diagnostican más a menudo en mujeres de 20-35 años de edad. Silentes en el terreno clínico, las lesiones son bastante comunes y suelen identificarse por mamografía. Se trata de masas bien definidas que pueden calcificarse. Por lo general, son lesiones solitarias, aunque pueden ser múltiples y bilaterales, con frecuencia máxima en las mujeres de ascendencia africana o caribeña.

**PATOLOGÍA:** los fibroadenomas son redondos u ovoides, de consistencia gomosa (fig. 25-16 A), y bien demarcados del tejido mamario circundante. En su mayor parte tienen menos de 3 cm de diámetro, aunque en las mujeres jóvenes o adolescentes a veces pueden ser mucho mayores (hasta de 20 cm). Los fibroadenomas tienen dos componentes: estroma y epitelio (fig. 25-16 B). El estroma habitualmente contiene células en huso y muestra celularidad variable que suele ser baja. En mujeres más jóvenes, el estroma a menudo es mixoide. Con la edad, el estroma puede ser más denso y puede calcificarse. El componente epitelial está formado por constituyentes normales del ULCT; las capas epitelial y mioepitelial están preservadas. La relación entre el estroma y el epitelio generalmente es uniforme de manera completa. Se identifican dos patrones. En el patrón **intracanalicular,** el crecimiento del estroma comprime los conductos causando hendiduras curvilíneas. El patrón **pericanalicular** se caracteriza por conductos que mantienen una configuración tubular, rodeados por proliferación del estroma. Estos patrones de crecimiento no tienen relevancia pronostica.

El componente epitelial de un fibroadenoma a menudo muestra hiperplasia, especialmente en las mujeres jóvenes. Rara vez, la hiperplasia ductal atípica, la neoplasia lobulillar o el CDIS pueden surgir dentro de los fibroadenomas. Los fibroadenomas complejos muestran cambios benignos que incluyen calcificaciones epiteliales, adenosis esclerosante (fig. 25-17), cambios apocrinos papilares o quistes con un tamaño superior a 3 mm.

Las variantes del fibroadenoma incluyen el **adenoma tubular,** donde pequeñas estructuras tubulares están rodeadas por un estroma celular laxo y vascularizado (fig. 25-18), y el **fibroadenoma juvenil,** que es de frecuencia máxima en las adolescentes (fig. 25-19). Crecen con rapidez y pueden alcanzar hasta 20 cm de diámetro, por lo que causan preocupación clínica. Por su histología, los fibroadenomas juveniles se parecen a los fibroadenomas, aunque con más estroma celular.

Los fibroadenomas se extirpan quirúrgicamente si son de preocupación clínica o radiológica o si la paciente así lo prefiere. Pueden recurrir, aunque no sucede con frecuencia. En la gran mayoría de los casos, no hay riesgo subsiguiente de cáncer mamario.

### Tumor filoideo

Estos tumores representan menos del 1% de los tumores mamarios. Tienen componentes epiteliales y del estroma, este último

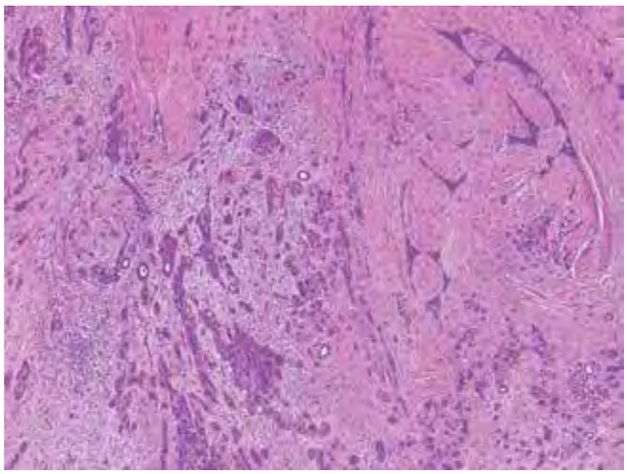


**FIGURA 25-17. Fibroadenoma rodeado de adenosis esclerosante.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1062 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



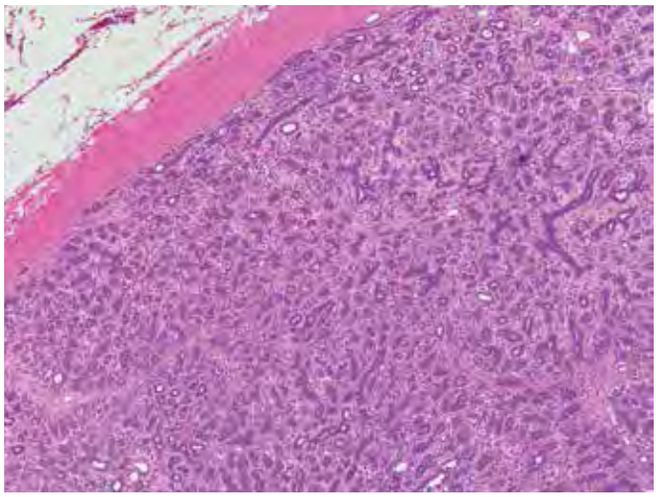


**FIGURA 25-18. Adenoma tubular.** Lesión fibroepitelial bien circunscrita con túbulos redondos estrechamente empaquetados que muestran poco estroma interpuesto.

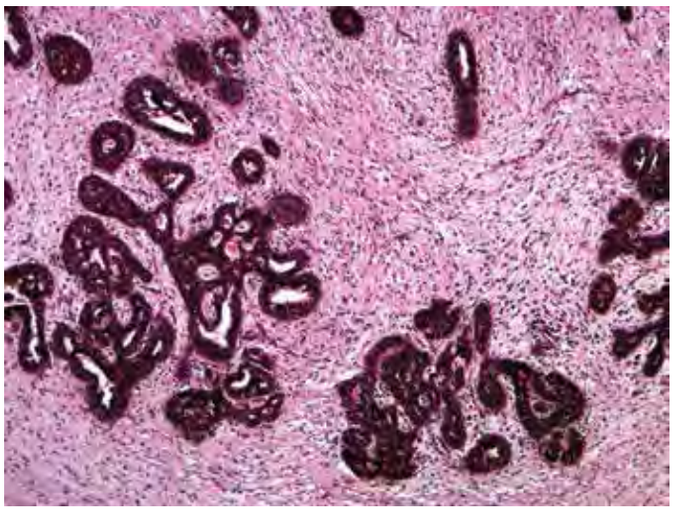


**FIGURA 25-19. Fibroadenoma juvenil.** El estroma muestra hipercelularidad, aunque no se observan mitosis o atipias celulares. Hay hiperplasia epitelial de tipo usual en las glándulas.

neoplásico. El nombre deriva de la palabra griega *phyllos*, que significa «hoja», porque tienen un patrón de crecimiento que semeja al de las hojas. Pueden presentarse en cualquier grupo de edad, pero son de máxima frecuencia en el sexto decenio de la vida. Se producen como tumores mamarios de rápido crecimiento, bien circunscritos o lobulillados en la mamografía. La ultraecografía puede mostrar zonas hiperecoicas internas dentro de una masa hipoecoica.

**PATOLOGÍA:** los tumores filoideos varían en tamaño desde unos cuantos centímetros hasta 20 cm. A simple vista, los tumores filoideos **benignos** están bien circunscritos y su superficie de corte es firme, brillante y de color blanco grisáceo. Los espacios hendidos pueden ser prominentes. Las lesiones malignas muestran márgenes infiltrantes. Al microscopio, las frondas de estroma hipercelular llevan a la formación de estructuras similares a hojas, que se proyectan hacia espacios quísticos (fig. 25-20). A su vez, estos espacios quísticos están revestidos de un capa doble de epitelio benigno y mioepitelio. El estroma va desde benigno e hipercelular hasta francamente sarcomatoso. La mayor parte de los tumores filoideos es de origen benigno, con estroma leve o moderadamente hipercelular, que muestra atipias citológicas leves y pocas mitosis. El estroma de los tumores filoideos **malignos** es muy hipercelular, con considerable pleomorfismo, abundantes mitosis (>10 por 10 campos de gran aumento) y sobrecrecimiento del estroma. Pueden observarse elementos heterólogos malignos, como hueso, cartílago o grasa. Los tumores filoideos cuyas características no permiten clasificarlos como benignos o malignos se consideran **limítrofes.**

**PATOGENIA MOLECULAR:** el epitelio de los tumores filoideos parece afectar el crecimiento del estroma. Los tumores regulan positivamente la β-catenina activa a nivel de la transcripción y los efectores corriente abajo como la ciclina D1 a través de la vía Wnt. Se pueden presentar cariotipos alterados con la progresión hacia la malignidad (Tabla 25-1).

El riesgo principal de los tumores filoideos benignos es la recurrencia local, que se presenta en el 20% de las ocasiones, más que de metástasis. El mejor factor de predicción de la recurrencia es lo completo de la escisión; por lo tanto, debe extirparse un borde de tejido normal con estos tumores. La recurrencia es más frecuente en las lesiones malignas. En general, las metástasis son raras, pero cerca del 25% de los tumores filoideos malignos de alto grado pueden diseminarse. ***En las metástasis, sólo se observan los componentes del estroma.*** Las metástasis a nódulos linfáticos axilares son excepcionales.

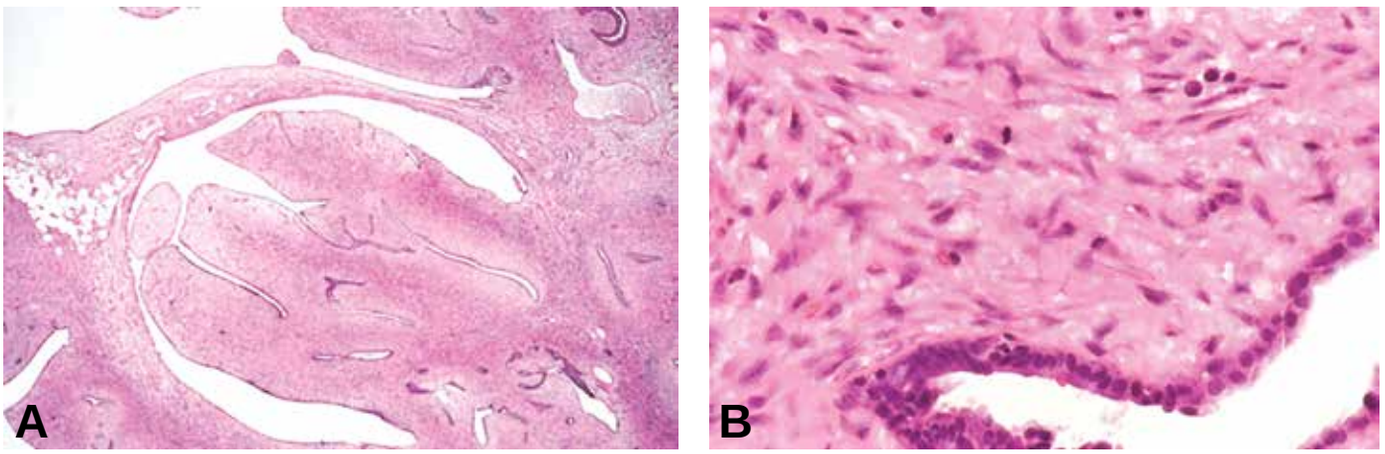



**FIGURA 25-20. Tumor filoideo. A.** Un tumor polipoide con patrón en hojas se expande dentro de un conducto. **B.** El componente del estroma adyacente al epitelio ductal es similar al del fibroadenoma, pero más celular. La estructura ductal residual es benigna.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1063 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



## LESIONES DEL ESTROMA

Las lesiones del estroma surgen de un estroma interlobulillar no especializado. Pueden originarse lesiones mesenquimatosas que se presentan fuera de la mama, como los lipomas o los tumores vasculares. También se encuentran lesiones del estroma específicas de la mama, como la hiperplasia seudoangiomatosa del estroma y el miofibroblastoma.

### La hiperplasia seudoangiomatosa del estroma imita a una lesión vascular

La hiperplasia seudoangiomatosa del estroma es un proceso benigno que suele encontrarse de manera incidental en biopsias realizadas por otros motivos. En ocasiones se presenta como una masa bien definida e indolora, con una superficie homogénea al corte. Se observa con frecuencia en la ginecomastia y casi todas las pacientes son de edad premenopáusica, lo que sugiere que los factores hormonales podrían participar en su desarrollo y crecimiento.

**PATOLOGÍA:** a simple vista, la hiperplasia seudoangiomatosa del estroma es un tumor circunscrito con una superficie homogénea de color caoba al corte, de entre 1-7 cm de diámetro. Al microscopio, se observan espacios anastomosados, los cuales rara vez contienen eritrocitos, dentro del estroma colagenoso denso (fig. 25-21). Los miofibroblastos cercanos a tales espacios imitan a células endoteliales. Pueden observarse conductos vasculares reales dentro del estroma.

### La fibromatosis está compuesta por fibroblastos y miofibroblastos

La fibromatosis puede ser localmente agresiva pero no causa metástasis. Habitualmente estas lesiones son masas de firmes a duras, unilaterales e indoloras. La mayoría de las pacientes se encuentra alrededor de los 40 años, pero puede afectar a cualquier grupo de edad. La mamografía muestra una masa estrellada que se parece a un carcinoma.

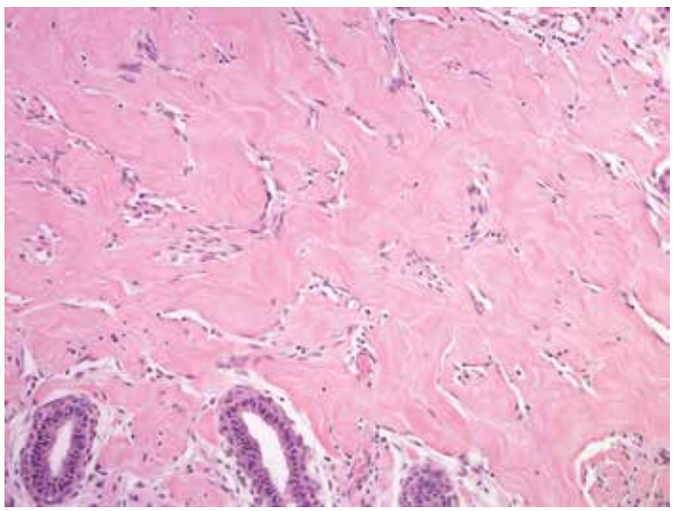


**FIGURA 25-21. Hiperplasia seudoangiomatosa del estroma.** Se observan espacios a manera de hendiduras dentro de un estroma colagenizado. Los miofibroblastos se distribuyen de manera aislada en los bordes de los espacios, asemejando células endoteliales. También son evidentes los capilares reales.

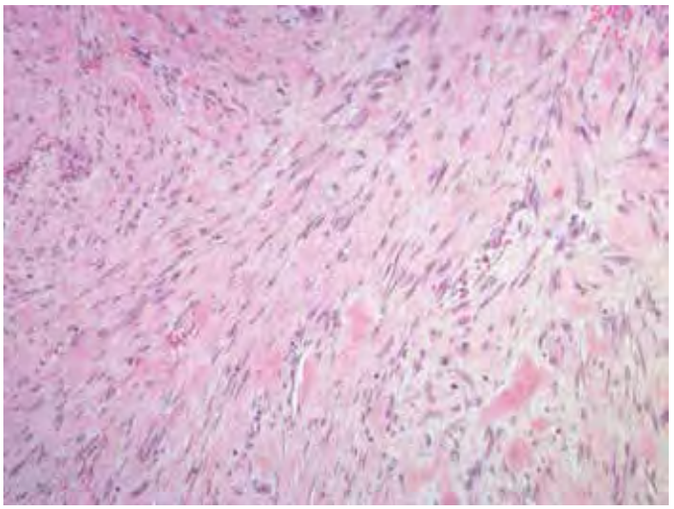


**FIGURA 25-22. Fibromatosis.** Haces entrelazados de células fusiformes sin atipia nuclear presentes con bandas focales de colágeno.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la fibromatosis suele ser esporádica, pero a veces se observa en relación con la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Gardner. La poliposis adenomatosa familiar es causada por mutaciones en el gen de la poliposis adenomatosa del colon que regula de manera negativa la translocación nuclear de la β-catenina. Las lesiones esporádicas y las vinculadas con la poliposis adenomatosa familiar muestran alteraciones genéticas en la APC o la β-catenina, lo que afecta la vía APC/β-catenina (tabla 25-1). La fibromatosis mamaria puede también producirse durante el embarazo, aunque se cree que los factores hormonales no contribuyen a su patogenia.

**PATOLOGÍA:** en el examen directo, la lesión es de límites imprecisos y firme, con bordes infiltrantes. Su tamaño varía desde menos de 1 cm hasta más de 10 cm. Se observan fascículos anchos deslizables y haces entrelazados de células falciformes u ovales de aspecto blando (fig. 25-22). La presencia de colágeno puede ser prominente. El tejido mamario normal adyacente es infiltrado por las células fusiformes en proliferación, y en muchos casos se pueden almacenar linfocitos en la periferia. No hay atipias celulares y las mitosis son raras (<3 por 10 campos de gran aumento).

## CARCINOMA MAMARIO

***El cáncer mamario es el más frecuente en las mujeres de EE.UU. y la mortalidad que conlleva es segunda tan sólo por detrás de la del cáncer de pulmón.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** la incidencia del cáncer mamario aumentó lentamente durante los últimos 50 años. Las mujeres en EE.UU. tienen un riesgo de uno sobre nueve de presentar cáncer mamario; sin embargo, dado que esa cifra representa el riesgo de por vida, sobrestima un riesgo individual. Una de cada cinco mujeres con cáncer mamario morirá por la enfermedad. Las tasas de incidencia específicas de la edad aumentan de manera notable después de los 40 años. En países industrializados con tasas elevadas de cáncer mamario, la incidencia aumenta con la edad y alcanza una meseta entre los 75-80 años de edad. En algunos grupos, como los de las mujeres latinas y afroamericanas, la meseta se alcanza a una edad previa. El cáncer mamario es raro antes de los 35 años en todas las poblaciones. La incidencia de cánceres negativos al receptor de estróge-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1064 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



nos (RE) aumenta con celeridad hasta los 50 años de edad, y después se estabiliza o disminuye. Por el contrario, el cáncer mamario positivo al RE continúa aumentando después de esa edad. Así, las edades máximas de inicio para los cánceres mamarios negativos del RE y positivo son de 50 y 70 años, respectivamente.

El cáncer mamario se produce con 4-5 veces más frecuencia en los países industrializados occidentales que en los países en vía de desarrollo. El riesgo en hijas y nietas de mujeres que emigraron desde países de baja incidencia a los occidentales aumenta con las generaciones sucesivas.

El amplio uso de la mamografía de detección en la década de 1980 llevó a un incremento acentuado del porcentaje de cánceres mamarios no invasivos (p. ej., CDIS). La frecuencia de cánceres invasivos pequeños también ha aumentado. Sin embargo, aunque las pruebas de detección generalizadas con la mamografía han aumentado mucho la detección del cáncer mamario temprano, no ha disminuido considerablemente la incidencia del cáncer mamario en etapas avanzadas. La mortalidad global ha disminuido del 30-20% y la específica de la etapa también ha mejorado. La mejora en el tratamiento ha contribuido de manera importante a la disminución de la mortalidad por cáncer mamario.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** se han identificado múltiples factores de riesgo de cáncer mamario, algunos que no pueden modificarse y otros que sí (tabla 25-2). Las mujeres son estratificables por el grado de riesgo de cáncer mamario. Se consideran de alto riesgo aquellas con una mutación de la línea germinal *BRCA* (v. a continuación) o que tienen antecedentes de irradiación del tórax; quienes han tenido múltiples miembros de la familia con cáncer mamario o presentan factores de riesgo múltiple tienen riesgo moderado.

Los factores de riesgo no modificables incluyen edad, raza (máximo en la población blanca no latina), antecedentes familiares, factores genéticos (mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* o *BRCA2*), densidad mamaria y edad temprana en el momento de la menarquia. Los factores de riesgo modificables incluyen la edad avanzada en el momento del primer parto con producto vivo, la alimentación, el índice de masa corporal alto, el consumo de alcohol y el uso de hormonas exógenas.

***CÁNCER MAMARIO ESPORÁDICO:*** sólo alrededor del 25% de las pacientes con cáncer mamario esporádico presenta factores de riesgo identificables, y los que afectan al medio hormonal modifican la probabilidad de padecerlo.

**TABLA 25-2**
**FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER MAMARIO**

| No modificables | Modificables |
|---|---|
| Edad | Índice de masa corporal |
| Mutaciones de la línea germinal *BRCA* | Alimentación |
| Antecedentes familiares | Alcohol |
| Radiación del tórax | Estrógenos exógenos |
| Raza/grupo étnico | Ejercicio |
| Talla | Tabaquismo |
| Edad en la menarquia | Antecedentes reproductivos |
| Edad en la menopausia | Edad en el primer parto a término |
| Densidad mamaria | Lactancia |
| Atipia en biopsia mamaria previa | |

- ***Los estrógenos estimulan el cáncer mamario en la mayoría de las pacientes.*** La exposición acumulativa durante toda la vida a los estrógenos determina el grado de riesgo. Como tal, la menarquia temprana (antes de los 11 años), la menopausia tardía y la edad avanzada en el primer embarazo a término aumentan el riesgo. El embarazo antes de los 20 años de edad protege, y la nuliparidad, así como el retraso de la procreación hasta después de los 35 años, se vinculan con un incremento del doble al triple en el riesgo relativo. La lactancia más prolongada reduce el riesgo de cáncer mamario. La ovoforectomía antes de los 35 años, pero no después, disminuye de manera notable el riesgo de cáncer mamario. Los antiestrógenos, incluidos el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa, disminuyen el cáncer mamario positivo al RE. Los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo de cáncer mamario, aunque el tratamiento de reposición hormonal sí lo hace en algún grado, de 1,2-1,7 veces.
- La **radiación** aumenta el riesgo de cáncer mamario, según se documenta en supervivientes de la bomba atómica y en mujeres que recibieron radiación por linfoma de Hodgkin. La radiación a una edad más temprana (p. ej., en la niñez o la adolescencia) conlleva el máximo riesgo; no se ha demostrado que la exposición después de los 40 años de edad aumente la incidencia de cáncer mamario.
- Se ha estudiado con amplitud la influencia de la **grasa alimentaria** sobre el riesgo de cáncer mamario y los datos son limitados para sugerir que la grasa total pudiese aumentarlo después de la menopausia, y que tal riesgo, de existir, es probable que sea pequeño. Se piensa que el efecto ocurre al modificar los niveles de estrógenos circulantes. Estudios prospectivos no han mostrado un vínculo consistente de los efectos de los carbohidratos con el riesgo de cáncer mamario.
- El **consumo de alcohol** predice de manera consistente mayores tasas de cáncer mamario. Los resultados del Nurses' Health Study demostraron que el consumo de alcohol incluso en niveles bajos (3 a 6 copas por semana) se asociaba con un diminuto aumento en el riesgo de cáncer mamario (riesgo relativo de 1,15). La medida más importante fue el consumo acumulativo promedio de alcohol durante largos períodos de tiempo, y tanto la ingesta al inicio como durante la vida adulta se asocian de manera independiente con el riesgo de cáncer mamario. También se encontró una asociación con el consumo excesivo intermitente.
- En la posmenopausia, las mujeres que presentan **sobrepeso** u **obesidad** tienen un mayor riesgo de cáncer mamario. La adiposidad central se ha asociado positivamente con dicho riesgo. Como hecho interesante, es de destacar que las mujeres de mayor peso en la premenopausia enfrentan un menor riesgo de cáncer mamario.
- **Tabaquismo.** El tabaquismo activo, particularmente si comenzó a una edad temprana y continuó durante mucho tiempo, confiere un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer mamario. La magnitud de este incremento del riesgo es aproximadamente un 20%. Este riesgo está fuertemente asociado con un polimorfismo en el gen *NAT2* (*N*-acetiltransferasa 2). Un fenotipo determinado por este locus (acetilador lento) se asocia con mayor riesgo de cáncer de mama relacionado con el tabaquismo. No se ha determinado aún el riesgo de cáncer de mama asociado con el tabaquismo ambiental, pero algunos organismos han concluido que las mujeres jóvenes no fumadoras, en su mayoría premenopáusicas, con una exposición importante durante largos períodos de tiempo pueden tener un mayor riesgo de cáncer mamario.
- La densidad mamaria por mamografía refleja los porcentajes de estroma y epitelio, más que de grasa, en las mamas. Las pacientes con **mamas más densas** (p. ej., ≥75% de densidad) tienen un riesgo de cuatro a cinco veces mayor de padecer cáncer mamario. La densidad está influida por la edad, la paridad,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1065 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



el índice de masa corporal y el estado respecto de la menopausia, pero los factores genéticos también pueden participar.

- Los niveles elevados de **actividad física** se asocian con una reducción de cáncer mamario, y la mayoría de los estudios muestra una relación dependiente de la dosis. El beneficio de la actividad física es independiente de la procedencia étnica.
- Las biopsias mamarias previas que muestran **hiperplasia atípica** o **enfermedad mamaria proliferativa no atípica** aumentan el riesgo relativo de cuatro a cinco veces y de una vez y media al doble, respectivamente (v. anteriormente). Las mujeres con un carcinoma mamario previo tienen una posibilidad 10 veces mayor de presentar un segundo cáncer primario en la mama homolateral o contralateral. El tratamiento hormonal con fármacos antiestrógenos reduce ese riesgo.

## PATOGENIA MOLECULAR

***CÁNCER MAMARIO FAMILIAR:*** el vínculo más sólido con el mayor riesgo de cáncer mamario es el antecedente en familiares de primer grado a una edad temprana. El riesgo es mayor si la pariente lo desarrolló a una edad menor o tenía cáncer mamario bilateral. La enfermedad familiar supone el 10% de los cánceres mamarios. Dos genes de susceptibilidad al cáncer mamario de alto riesgo, *BRCA1* y *BRCA2*, son responsables del 20-50% de los casos. Cierta susceptibilidad al cáncer de mama hereditario forma parte de síndromes de susceptibilidad familiar al cáncer más generalizados (tabla 25-1). Se han identificado polimorfismos hereditarios comunes en estudios de asociación del genoma completo, pero los 20 alelos comunes de bajo riesgo identificados hasta ahora representan menos del 5% del riesgo familiar.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son supresores de tumor y muestran un patrón de herencia autosómico dominante con penetración variable. El gen *BRCA1* localizado en el cromosoma 17q21, participa en la reparación del ADN, la regulación de la transcripción, la remodelación de la cromatina y la ubiquitinación de las proteínas. Las mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* confieren un riesgo de cáncer mamario de por vida de un 37-85% a los 70 años de edad, más de la mitad de los cuales se presenta antes de los 50 años. En mujeres mayores de 70 años, las mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* representan menos de un 2% de los cánceres; sin embargo, el 30% de los cánceres en mujeres menores de 45 años de edad se produce en las portadoras de la mutación. Las portadoras también tienen un riesgo significativamente mayor de otros cánceres, el más notable el ovárico, con un riesgo de por vida del 15-40%, así como cánceres de cuello uterino, endometrio, trompa de Falopio, estómago y, en portadores de sexo masculino, de próstata. Alrededor del 0,1% de la población presenta mutaciones en la línea germinal de *BRCA1*, pero las tasas son mayores en judíos askenazíes y francocanadienses. Los cánceres mamarios que aparecen en pacientes con mutaciones en la línea germinal por lo general son carcinomas ductales de alto grado, sin ningún tipo especial; no obstante, muestran muchas de las características presentes en los cánceres similares a los medulares, con bordes que protruyen, respuesta inflamatoria acentuada, ausencia de formación de túbulos, elevadas cifras de mitosis y pleomorfismo nuclear significativo (fig. 25-23). En los portadores de *BRCA1* la mayoría de los cánceres son negativos al RE, el receptor de progesterona (RP) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), con mutaciones más frecuentes de p53. Es común la edad juvenil al inicio.

Las mutaciones en la línea germinal del gen *BRCA2*, localizadas en el cromosoma 13q12, se vinculan con del 30-40% del riesgo de por vida de presentar cáncer mamario y un mayor riesgo de cáncer ovárico, así como del tracto uveal y de melanoma cutáneo, además de los carcinomas pancreático y biliar. Los portadores de mutaciones en el gen *BRCA2* de género masculino también presentan riesgo de padecer un cáncer mamario y de próstata. La mayor parte de las mujeres desarrollan tumores ductales invasivos de alto grado de ningún tipo en especial. A diferencia de los cánceres asociados a *BRCA1*, los cánceres relacionados con *BRCA2* son más comúnmente ER y PR en comparación con los cánceres *BRCA1*. La amplificación del gen HER2 es rara.

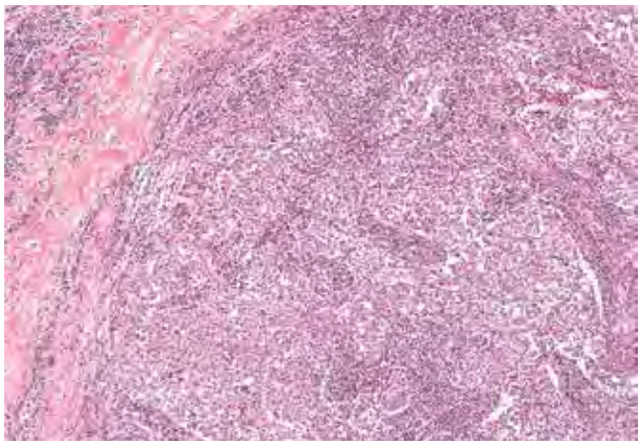


**FIGURA 25-23. Cáncer mamario asociado a *BRCA1*.** Carcinoma ductal invasivo de alto grado, de tipo no específico, caracterizado por bordes que protruyen y un infiltrado linfocitario notable.

***CÉLULAS PROGENITORAS MAMARIAS:*** la autorrenovación de estas células incluye una red diversa de vías reguladoras entre las que se cuentan las Notch, Hedgehog, Wnt/β-catenina, receptor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante, integrinas y RE/RP, entre otras. Los tratamientos actuales contra el cáncer fracasan en su mayor parte en la erradicación de los clones de blastocitos y, en su lugar, favorecen la expansión del cúmulo de células progenitoras o seleccionan clones resistentes. La erradicación de tales células podría tener gran impacto en la supervivencia de pacientes con cáncer mamario.

### El carcinoma *in situ* no es un precursor obligado del carcinoma invasivo

El carcinoma mamario puede ser *in situ* (sin exceder la membrana basal de la glándula) o **invasivo,** donde las células malignas se han infiltrado a través de la membrana basal hacia el estroma adyacente. La subclasificación adicional se basa en la morfología, inmunohistoquímica y las características moleculares. De las mujeres con CDIS demostrado por biopsia que no recibieron tratamiento adicional, el 20-30% evolucionaron al cáncer invasivo.

#### Carcinoma ductal *in situ*

El CDIS identifica a un grupo heterogéneo de lesiones que varían en sus características arquitectónicas y citológicas, así como en su historia natural. Estas lesiones se consideran precursoras no obligadas de carcinoma invasivo, donde la posibilidad de avance a la invasividad varía de acuerdo con el subtipo histopatológico, el grado y la extensión. La incidencia de CDIS ha aumentado con el advenimiento de la mamografía de detección a mediados de la década de 1980. Representó casi el 5% de los cánceres mamarios antes, y ahora representa el 25% en las poblaciones donde se practica la detección. Debido a que este aumento en la detección de CDIS no se ha asociado con una menor incidencia de cáncer de mama avanzado, el vínculo entre las lesiones clasificadas como CDIS y el cáncer invasivo no está claro.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en algunos casos, el CDIS es un precursor del carcinoma mamario invasivo. Así, con frecuencia el CDIS se observa junto

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1066 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



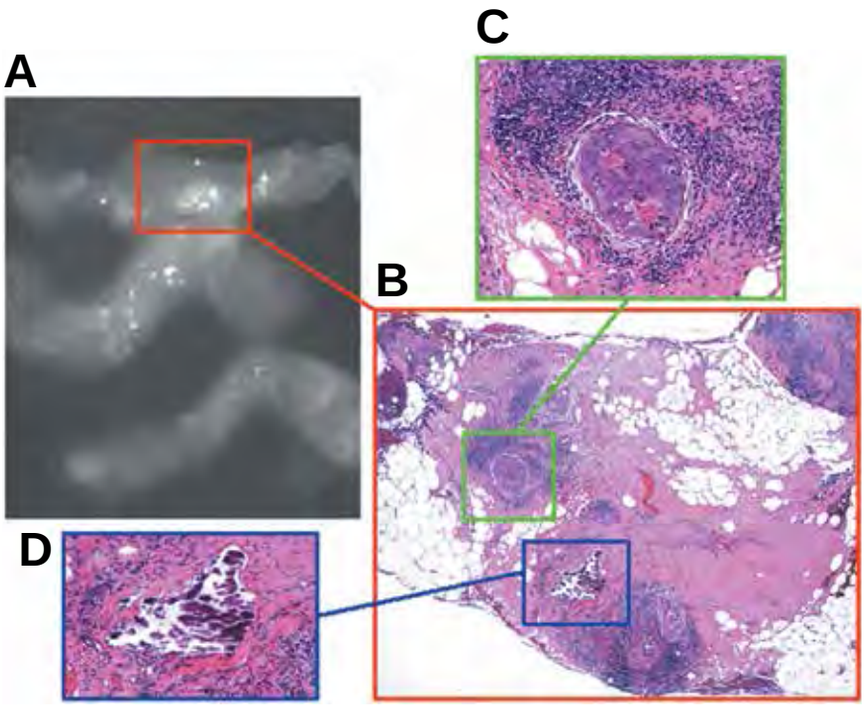



**FIGURA 25-24. Carcinoma ductal *in situ*. A.** Radiografía del espécimen de una biopsia con aguja gruesa que muestra calcificaciones lineales y puntiformes atípicas, muy sospechosas de cáncer. **B.** Microfotografía con poco aumento que muestra un carcinoma ductal *in situ* de alto grado. **C.** Imagen con gran aumento de un conducto expandido por un carcinoma ductal *in situ*. **D.** Microfotografía con gran aumento de una calcificación hística.

con los carcinomas invasivos. Los tumores no invasivos y sus homólogos invasivas muestran un aspecto citológico y un grado nuclear similares. También, el CDIS y el carcinoma invasivo comparten alteraciones moleculares y citogenéticas distintivas, como se muestra en los estudios por hibridación genómica comparativa y pérdida de la heterocigosidad. Sin embargo, se sabe poco de los mecanismos que determinan el avance de CDIS a carcinoma invasivo.

Los análisis moleculares muestran diferencias en el número y el tipo de cambios cromosómicos en el CDIS de grados bajo y alto (tabla 25-1). El CDIS de grado intermedio comparte alteraciones de ambos grupos. Los carcinomas invasivos que se presentan en asociación con el CDIS comparten el grado y las alteraciones moleculares. Por lo tanto, los CDIS de bajo y alto grado son entidades fundamentalmente distintas, y parece que uno no evoluciona hacia el otro. Lo mismo parece ocurrir para el cáncer invasivo de bajo y alto grado. ***Es posible que haya múltiples vías de carcinogenia y avance.***

**PATOLOGÍA:** el CDIS afecta de forma predominante los conductos, pero se puede extender a los lobulillos y se caracteriza por una proliferación de células epiteliales malignas que muestran un espectro de manifestaciones histopatológicas (fig. 25-24). Los patrones de crecimiento pueden ser cribiformes, micropapilares, papilares, sólidos y de tipo comedónico, y múltiples patrones de arquitectura pueden coexistir en una sola lesión. Desde el punto de vista del pronóstico es más importante el grado nuclear: bajo, intermedio y alto, aunque la heterogeneidad en el grado no es infrecuente.

- **CDIS de alto grado:** está constituido por grandes células pleomórficas con una variación importante de tamaño y forma. Estas células tienen abundante citoplasma, núcleos irregulares con nucléolos prominentes y cromatina gruesa. Proliferan con suma rapidez. Es frecuente la necrosis intraductal (fig. 25-25) y en el examen directo se observan como conductos distendidos con material necrótico blanco que simula comedones: de allí el nombre de **necrosis comedógena.** Los detritos necróticos celulares sufren a menudo calcificación distrófica, que puede observarse en la mamografía como calcificaciones lineales ramificadas. Las células malignas se confinan a los espacios ductales, pero puede haber inflamación crónica periductal con formación de nuevos vasos. El CDIS se disemina a través del sistema de conductos y a menudo se extiende más allá de los bordes detectados por exploración clínica, lo que hace difícil realizar una resección con bordes indemnes. Se pueden observar células con alto grado nuclear en cualquiera de los patrones de crecimiento antes mencionados.
- **CDIS de bajo grado:** en el otro extremo del espectro histopatológico, en el CDIS de bajo grado las células son uniformes, pequeñas y con espacios semejantes, núcleos hipercromáticos redondos y regulares (fig. 25-26). Son raras las mitosis. Predomina la proliferación micropapilar o cribiforme y los patrones de crecimiento sólido son menos comunes. Aunque la necrosis es infrecuente, pueden observarse focos de necrosis puntiforme o comedógena.

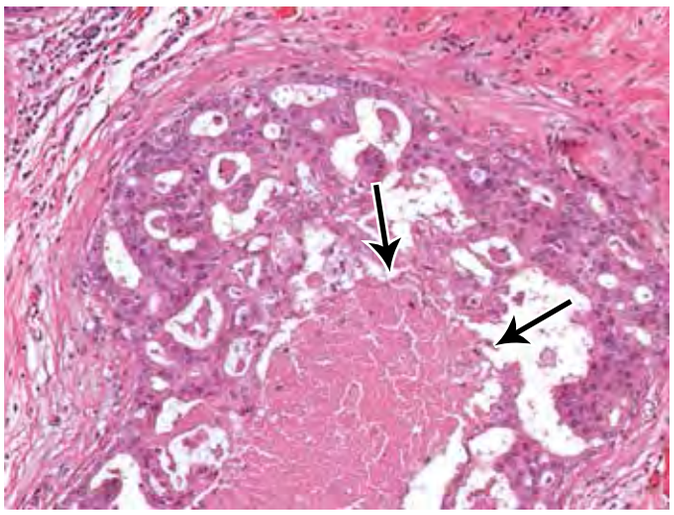


**FIGURA 25-25. Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) con necrosis comedógena.** Carcinoma intraductal con arquitectura cribiforme y necrosis comedógena central *(flechas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1067 11/10/16 14:54

booksmedicos.org



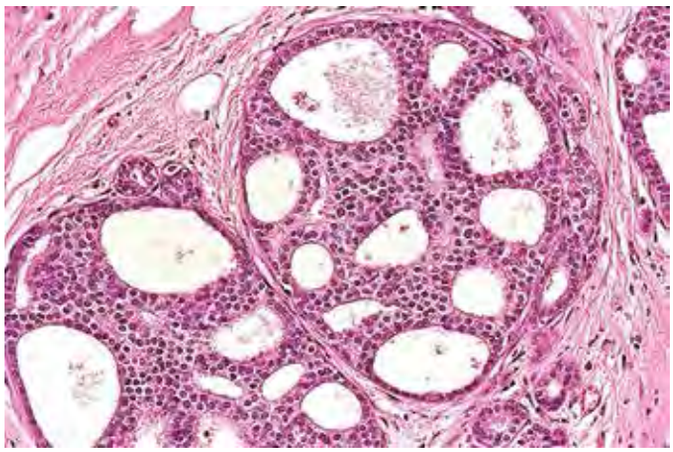


**FIGURA 25-26. Carcinoma ductal *in situ* de tipo no comedónico.** Es evidente una distribución cribiforme de las células tumorales.

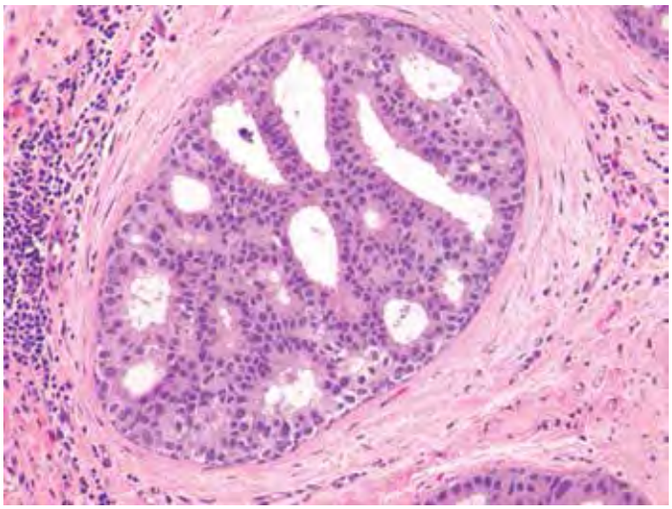


**FIGURA 25-27. Carcinoma ductal *in situ* de grado intermedio con pleomorfismo nuclear moderado y cierta polarización de las células alrededor de los espacios secundarios.**

- **CDIS de grado intermedio:** el CDIS de grado intermedio se encuentra entre las formas de alto y bajo grado. Las células muestran pleomorfismo moderado, pero conservan algún grado de polarización (fig. 25-27). Es común la proliferación sólida o cribiforme.
- **Carcinoma microinvasivo:** este patrón se define como uno o más focos de carcinoma invasivo, ninguno de los cuales rebasa 1 mm de diámetro (fig. 25-28). ***Esta lesión suele producirse en el contexto del CDIS de alto grado.***

En ocasiones pueden requerirse estudios de inmunohistoquímica para ayudar al diagnóstico del CDIS, que se distingue de la hiperplasia epitelial de tipo usual porque el CDIS no presenta tinción de la citoqueratina de alto peso molecular. Sin embargo, algunos CDIS de alto grado pueden teñirse con las tinciones para citoqueratinas «basales» de alto peso molecular. Las tinciones para marcadores celulares mioepiteliales (cadena pesada de la miosina de músculo liso, calponina, p63, etc.) confirmarán que la lesión es *in situ* y ayudarán en casos con focos sospechosos de microinvasión.

El CDIS de grado bajo e intermedio por lo general muestran fuerte tinción difusa del RE. Las lesiones de alto grado mostrarán tinción del RE menos frecuente, pero a menudo sobreexpresan HER2 (hasta el 60% de los casos). Esa frecuencia es mayor que la que se observa en el carcinoma invasivo. Actualmente, el RE es el único biomarcador evaluado en la práctica rutinaria.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** en la mamografía, el CDIS se detecta con máxima frecuencia como calcificaciones. Un pequeño porcentaje de mujeres, sin embargo, acudirá con síntomas de una lesión tumoral o con enfermedad de Paget del pezón (v. más adelante).

El CDIS se trata por escisión quirúrgica. En muchos casos, resulta posible efectuar operaciones de conservación mamaria y la radiación adyuvante disminuye el riesgo de recurrencias. Cuando los tumores recurren, lo hacen en el sitio de la operación previa y corresponden a un carcinoma invasivo en el 50% de los casos. Se presentan metástasis de nódulos linfáticos en menos del 1% de las pacientes con CDIS. En tales casos, es posible que se hayan pasado por alto focos de invasión durante la exploración de los tumores primarios. El tratamiento antihormonal

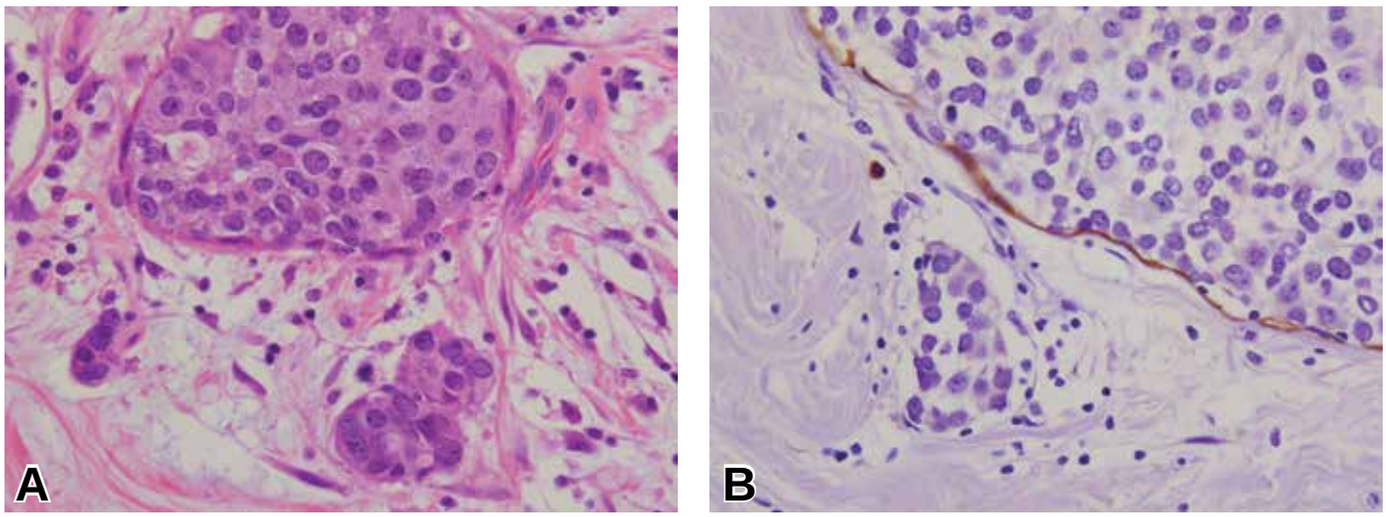



**FIGURA 25-28. Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) A.** con focos de carcinoma microinvasivo. **B.** Tinción inmunohistoquímica con cadenas pesadas de miosina del músculo liso que confirma la ausencia de una capa de células mioepiteliales alrededor de los pequeños acúmulos del estroma.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1068 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



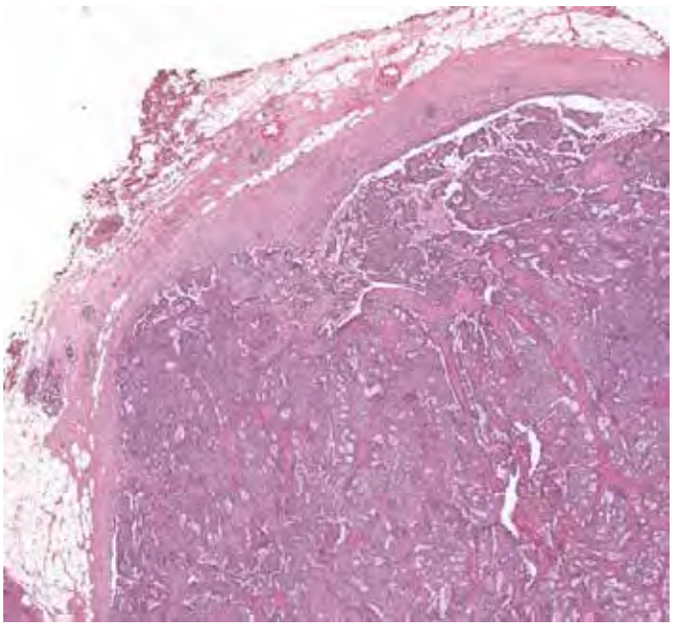


**FIGURA 25-29. Carcinoma papilar encapsulado.** Centros fibrovasculares revestidos de células epiteliales malignas sin una capa celular mioepitelial interpuesta. El borde del tumor tiene un frente que protruye, sin datos de invasión del estroma.

reduce el riesgo de recurrencia o progresión del CDIS, que puede darse solamente en los casos positivos a los receptores hormonales. En términos generales, los factores pronósticos importantes para los pacientes con CDIS incluyen tamaño de la lesión, el grado nuclear, presencia de necrosis comedógena y compromiso de los bordes. La mortalidad específica del cáncer es extremadamente baja, con el 1-2,6 % de muertes por cáncer invasivo de 8-10 años después del diagnóstico de CDIS.

## El carcinoma papilar encapsulado es un tumor indolente

Se ha propuesto el nombre de carcinoma papilar encapsulado para lesiones que antes se llamaban carcinoma papilar intraquístico o enquistado. Los estudios de inmunohistoquímica muestran que no hay células mioepiteliales en la periferia de estos tumores. La naturaleza real de las lesiones (es decir, si son en realidad *in situ* o son invasivas) no se ha definido. Son masas sólidas bien circunscritas, parcialmente quísticas y con frecuencia hemorrágicas. Una cápsula rodea a los núcleos fibrovasculares que están revestidos de una o más capas de células epiteliales malignas, sin una capa intermedia de células mioepiteliales (fig. 25-29). Las células generalmente son de grado bajo a intermedio. El tumor tiene un borde apretado suave, aunque la invasión franca del estroma puede estar presente; habitualmente este es un carcinoma invasivo de ningún tipo en especial.

Los datos limitados muestran que estos tumores tienen alteraciones genéticas que comprenden la pérdida de heterocigosidad en 16q y 1q. Estos tumores no son agresivos y las metástasis son raras. Aunque es controvertido, el abordaje actual es estadificarlos como enfermedad Tis. Si hay un componente del carcinoma invasivo convencional, la etapa del tumor debe basarse en el grado del componente invasivo.

## La enfermedad de Paget del pezón refleja la extensión del CDIS o del cáncer invasivo

Por enfermedad de Paget del pezón se hace referencia a la presencia de células epiteliales glandulares malignas dentro de la epidermis del pezón y la aréola. De manera invariable, se relaciona con un CDIS subyacente, con o sin carcinoma ductal invasivo asociado. La enfermedad de Paget es rara y se la reconoce en el 1-4 % de los cánceres mamarios.

La enfermedad de Paget se presenta como eritema o cambio eccematoso del pezón y la aréola (fig. 25-30 A). Puede haber retracción del pezón. Apenas algo más de la mitad de las pacientes tiene masas tumorales palpables vinculadas.

Al microscopio, se observan células epiteliales glandulares malignas dentro de la epidermis de forma aislada o en

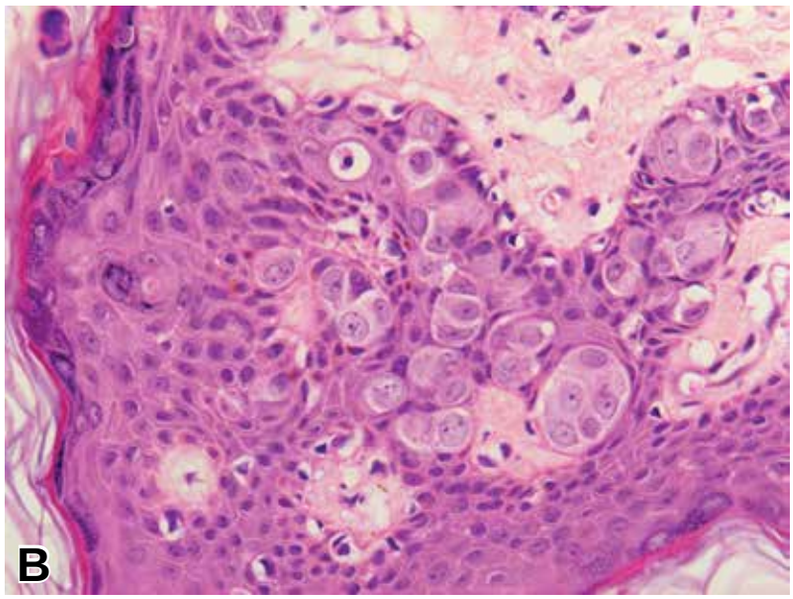



**FIGURA 25-30. Enfermedad de Paget del pezón. A.** Un «eccema» eritematoso, escamoso y secretante afecta al pezón. **B.** La epidermis contiene grupos de células de carcinoma de tipo ductal que son más grandes y tienen un citoplasma pálido más abundante que los queratinocitos circundantes.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1069 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



pequeños grupos (fig. 25-30 B). Son células grandes con abundante citoplasma que contiene vacuolas de mucina y núcleos pleomórficos con nucléolos prominentes. Estas células expresan el antígeno de membrana epitelial y citoqueratinas de bajo peso molecular, y casi siempre muestran sobreexpresión de HER2. Además, RE y RP son positivos en el 40 % y el 30 % de los casos, respectivamente. Genéticamente, las células de Paget se parecen a las células tumorales subyacentes en la mayoría de los casos. El pronóstico está en función de la etapa del cáncer mamario subyacente y no en la presencia de células de Paget.

### La neoplasia lobulillar engloba el CLIS y la hiperplasia lobulillar atípica

Tanto la hiperplasia lobulillar atípica como el CLIS (carcinoma lobulillar *in situ;* v. anteriormente) reflejan las mismas proliferaciones atípicas de células epiteliales con poca cohesión, pero tienen un riesgo relativo de desarrollar cáncer mamario diferente.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el CLIS es en general asintomático, por lo que se desconoce su incidencia real. La incidencia calculada es del 1-4 %. Es bilateral en hasta el 30 % de las pacientes y multicéntrico en el 85 %. Se considera que la hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS se comportan más a menudo como factores de riesgo: los cánceres que se desarrollan por lo general no se producen en el mismo sitio que estas lesiones y pueden presentarse en la mama contralateral. El riesgo relativo de cáncer subsiguiente es de 3-5,5 veces para hiperplasia lobulillar atípica y de 7-10 veces para CLIS. Para el CLIS esto significa un riesgo absoluto del 1-2 % por año, con un riesgo de por vida del 30-40 %. Algunos indicios científicos apoyan el papel precursor de estas lesiones, aunque no es imperativo: un número desproporcionadamente alto de los tumores que se desarrollan son el carcinoma lobulillar invasivo y dos terceras partes se presentan en la mama homolateral. Es más, a menudo el CLIS y los carcinomas lobulillares invasivos concomitantes muestran los mismos cambios genéticos, lo que sugiere que al menos algunos CLIS son precursores de un carcinoma invasivo.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los estudios han identificado anomalías genéticas y en el cariotipo en el CLIS y en la HLA (tabla 25-1). Estos estudios han identificado la pérdida recurrente de 16q22.1 en el CLIS, HLA y el carcinoma lobulillar invasivo, cuyo gen diana codifica cadherina E. Esta proteína juega un papel esencial en la adhesión celular y la regulación del ciclo celular a través de la vía de β-catenina/Wnt. Los pacientes con mutaciones de la línea germinal en este gen tienen alto riesgo de desarrollar carcinoma mamario lobulillar y carcinoma gástrico de células en anillo de sello. El CLIS pleomórfico comparte alteraciones genómicas recurrentes con el CLIS clásico (tabla 25-1) pero también alberga una mayor inestabilidad genómica.

**PATOLOGÍA:** en raras ocasiones el CLIS es observable macroscópicamente o en la mamografía: pueden estar presentes calcificaciones asociadas en las células epiteliales luminales no neoplásicas. Además, las variantes raras, como el CLIS plemórfico y el CLIS clásico con necrosis comedógena y calcificación distrófica con necrosis central, pueden detectarse en la mamografía.

Las células del CLIS son simples y pequeñas, con núcleos redondos y regulares, y nucléolos diminutos, aunque ocasionalmente pueden dominar las células más grandes con nucléolos diminutos (fig. 25-31). Las vacuolas citoplasmáticas de mucina pueden estar rodeadas por un halo distintivo. A diferencia del CDIS, las células del CLIS no forman patrones complejos, sino

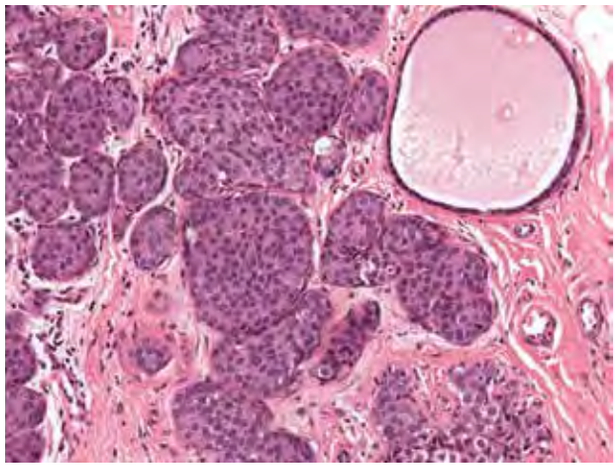


**FIGURA 25-31. Carcinoma lobulillar *in situ*.** Las luces de las unidades lobulillares de los conductos terminales están distendidas por células tumorales que muestran núcleos redondos y nucléolos pequeños. Se observan vacuolas citoplasmáticas de mucina.

agrupaciones sólidas que rellenan y distienden los ácinos lobulillares. El patrón de crecimiento muestra poca o nula cohesión. Los espacios entre las células individuales reflejan la pérdida de la adherencia intercelular (v. anteriormente). La diseminación pagetoide de las células neoplásicas lobulillares es común en el CLIS, donde las células recorren por debajo a las células ductales epiteliales luminales.

La HLA y el CLIS se diagnostican por el grado de llenado y distensión de los ácinos. En el CLIS, al menos la mitad de los ácinos en una unidad lobulillar están totalmente afectados y distendidos por la población de células atípicas, en contraste con la HLA, donde es menos del 50 %. El CLIS rara vez muestra necrosis comedógena, pero cuando lo hace, esta distiende de forma importante los espacios afectados. Las células constituyentes mantienen las características citológicas del CLIS clásico (fig. 25-32).

El CLIS pleomórfico muestra una variación de moderada a marcada en el tamaño y la forma nuclear y la hipercromía nuclear. Los nucléolos y las figuras mitóticas muestran una prominencia variable (fig. 25-33). La necrosis comedógena central

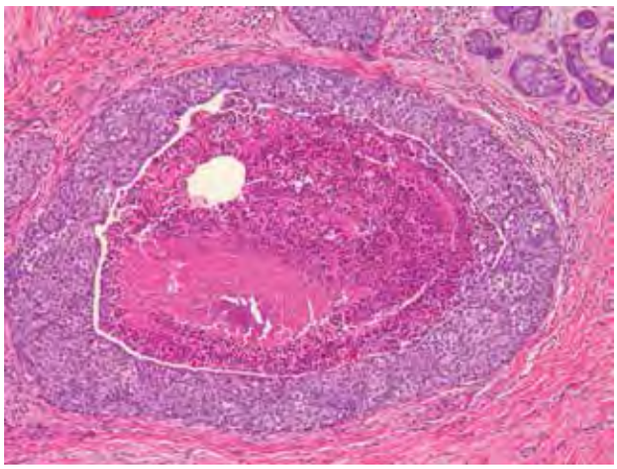


**FIGURA 25-32. Carcinoma lobulillar *in situ* que muestra las características nucleares clásicas pero con necrosis comedógena central expansiva.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1070 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



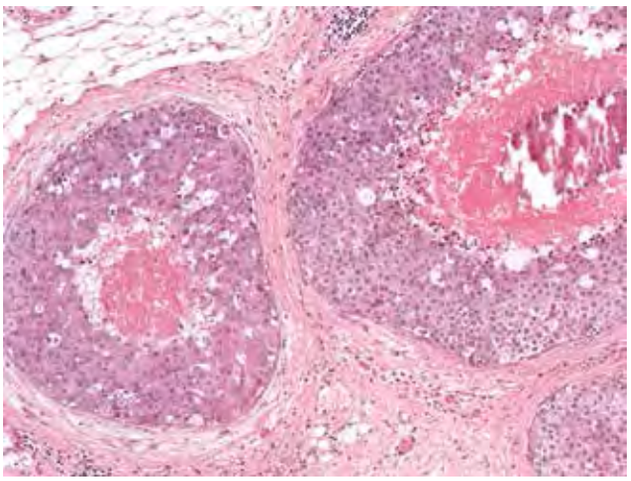


**FIGURA 25-33. Carcinoma lobulillar pleomórfico *in situ* (CLPIS).** Un grupo de células epiteliales con adherencia alterada, notablemente atípicas, con necrosis comedógena central, llenan y distienden los conductos. La disociación de las células neoplásicas da origen a espacios que pueden malinterpretarse como espacios secundarios. No había expresión de cadherina E.

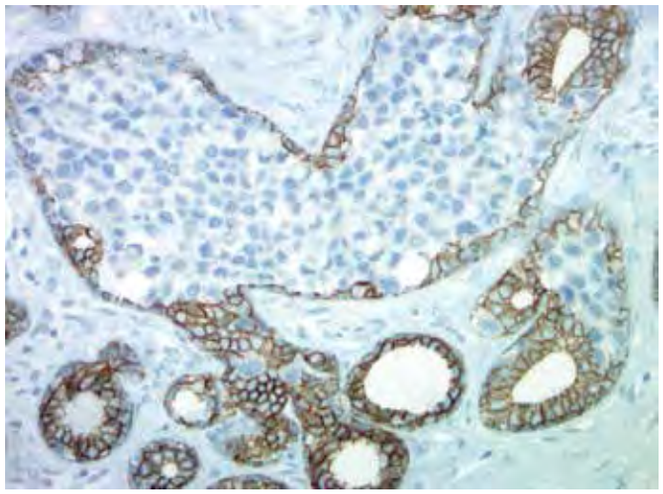


**FIGURA 25-34. Cadherina E en el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS).** Se observa la expresión de cadherina E membranosa en las células epiteliales luminales residuales, pero las células neoplásicas lobulillares deberían mostrar pérdida de la tinción.

es típica y a menudo muestra microcalcificaciones. Estas son raras en la CLIS clásica.

Puede ser difícil distinguir el CLIS del CDIS sólido de bajo grado. La ausencia de la tinción inmunológica para la cadherina E en el CLIS y la HLA puede ayudar a diferenciarlos (fig. 25-34), pues las células del CDIS continúan tiñéndose para la cadherina E en la membrana celular.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** el tratamiento de una paciente con CLIS es controvertido. Si hay CLIS clásico, en general se opta por no realizar tratamiento quirúrgico. Sin embargo, puede considerarse el tratamiento hormonal adyuvante y se requiere seguimiento de por vida. Las variantes de CLIS (pleomórfico o CLIS clásico con necrosis comedógena) pueden requerir la extirpación quirúrgica con márgenes libres y, además, posiblemente radioterapia adyuvante.

## El carcinoma mamario invasivo deriva de la ULCT

El carcinoma de mama puede aparecer en cualquier lugar de la mama pero es más común en el cuadrante superior externo. Con mayor frecuencia, las pacientes tienen una masa mamaria mal definida, que puede adherirse a la piel o al músculo subyacente. Los tumores asintomáticos no palpables habitualmente se detectan con la mamografía. En su mayoría aparecen como una masa espiculada o como una distorsión en su arquitectura, con o sin microcalcificaciones asociadas.

La mayoría de los carcinomas mamarios se clasifican como carcinomas de tipo inespecífico. El resto son tipos específicos de carcinomas o tienen características morfológicas mixtas.

### Carcinoma ductal invasivo de tipo inespecífico

De los carcinomas mamarios invasivos, el 50-70% corresponden a esta categoría. Estos tumores son un grupo heterogéneo que no muestra las características de un tipo histológico específico o «especial». El grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) prefiere el término «carcinoma invasivo de tipo inespecífico (ductal TIN)».

Los carcinomas ductales de tipo inespecífico se presentan como masas densas e irregulares en la mamografía o en el ultrasonido (fig. 25-35 A). Suelen estar moderadamente o mal definidos, son nodulares o estrellados y tienen una superficie firme o dura al corte (fig. 25-35 B). Las células tumorales forman trabéculas, hojas, nidos y glándulas (fig. 25-35 C). Los núcleos pleomórficos y los recuentos mitóticos varían. El estroma circundante varía de desmoplástico a colagenoso. Las lesiones de

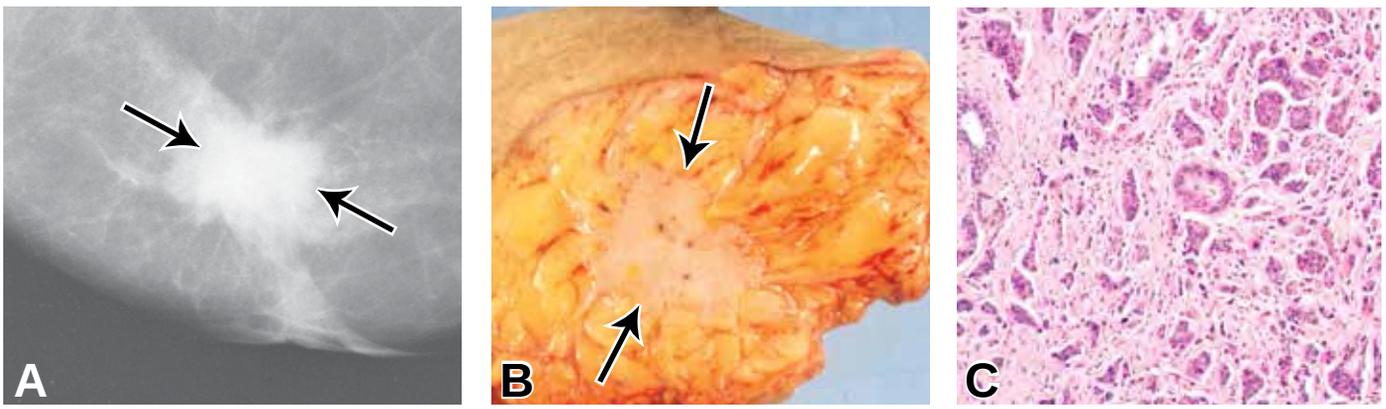



**FIGURA 25-35. Carcinoma mamario. A.** Mamografía. Se observa una masa densa de forma irregular *(flechas)* en una mama grasa. **B.** Espécimen de mastectomía. La masa blanca firme e irregular del centro está rodeada por tejido graso. **C.** Microfotografía en la que se muestran cordones irregulares y nidos de células de carcinoma ductal invasivo que penetran en el estroma.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1071 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



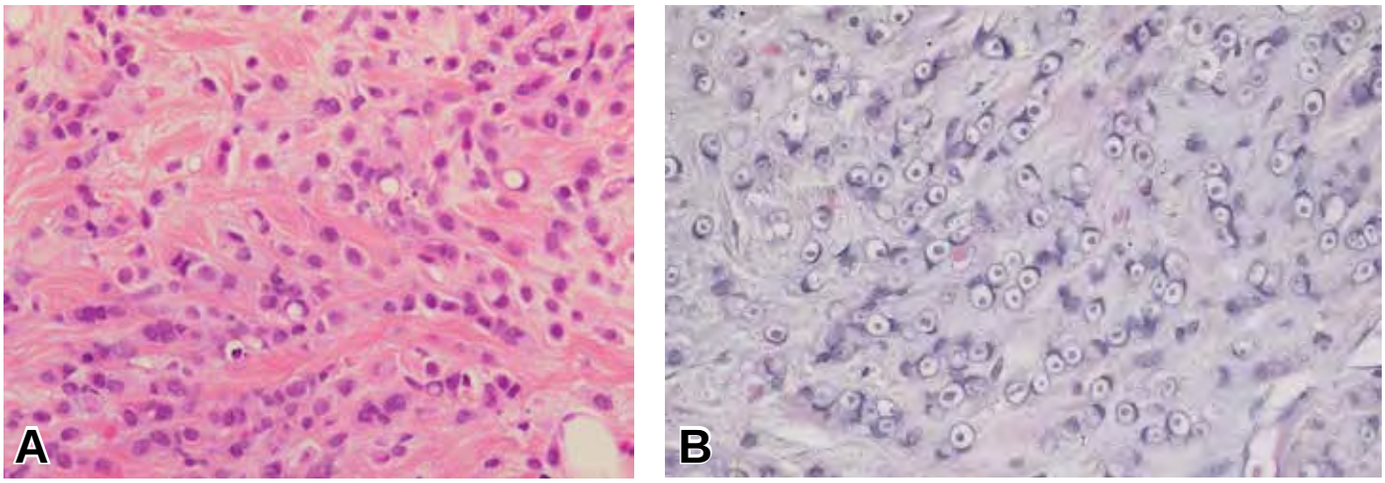



**FIGURA 25-36. Carcinoma lobulillar. A. Carcinoma lobulillar invasivo.** A diferencia del carcinoma ductal invasivo, las células del carcinoma lobulillar tienden a formar tiras únicas que invaden con un patrón difuso entre las fibras de colágeno. Las células tumorales son similares a las que se observan en el carcinoma lobulillar *in situ*. **B. Carcinoma en anillo de sello.** Las células tumorales contienen grandes cantidades de mucina clara.

alto grado pueden mostrar necrosis tumoral. Si un componente de tipo especial abarca más del 50 % del tumor, se considera que es mixto (p. ej., ductal con características de un tipo especial). El CDIS está presente en hasta el 80 % de los casos y generalmente tiene el mismo grado nuclear que el componente invasivo.

La mayoría de los carcinomas ductales de tipo inespecífico (75 %) son positivos al RE, y un 15 % son positivos a HER2. Las lesiones genéticas específicas o las alteraciones se asocian con un tipo histológico particular o cierto grado en algunos casos. Los tumores invasivos inespecíficos de bajo grado generalmente son diploides o casi diploides, con tendencias en las variantes cromosómicas (tabla 25-1), mientras que los tumores de alto grado no pueden categorizarse con tanta facilidad. Ya que la deleción de 16q se encuentra solamente en una tercera parte de los tumores inespecíficos de bajo grado, probablemente la progresión del cáncer de bajo a alto grado sea relativamente poco frecuente.

En general, el 35-50 % de los pacientes con carcinoma ductal inespecífico sobreviven 10 años, pero varía de acuerdo al grado, la etapa del tumor y los nódulos linfáticos, y la presencia de invasión linfovascular.

## Carcinoma lobulillar invasivo

El carcinoma lobulillar invasivo es la segunda forma más frecuente de cáncer mamario invasivo, y representa del 5-15 % de todos los carcinomas invasivos. La desmoplasia del estroma y la fibrosis pueden ser mínimas, por lo que con frecuencia las pacientes presentan un engrosamiento mal definido de la mama, o tienen una enfermedad clínica silente macroscópicamente y por mamografía. Los carcinomas lobulillares habitualmente muestran células epiteliales malignas sin adhesión que infiltran el estroma de forma difusa (fig. 25-36). Con frecuencia se alinean en una fila y pueden mostrar una disposición periductal «tiro al blanco». No forman ductos sino placas sólidas, trabéculas o nidos. Las células neoplásicas generalmente contienen luz intracitoplasmática y núcleos excéntricos, y se parecen a las células del CLIS.

Los carcinomas lobulillares invasivos son positivos a ER con mayor frecuencia que los carcinomas ductales inespecíficos, aunque los carcinomas lobulillares de alto grado pueden carecer de RE y sobreexpresar HER2. La expresión de cadherina E generalmente es baja o ausente, lo que refleja la pérdida bialélica del gen supresor de tumor que codifica para esta proteína. Los patrones de cambios genéticos en el carcinoma lobulillar invasivo difieren de los observados en los carcinomas ductales (tabla 25-1).

Estos carcinomas tienden a diseminarse hacia el peritoneo, retroperitoneo, ovario y útero, leptomeninges y tracto gastrointestinal (fig. 25-37). Su pronóstico es similar al de los carcinomas ductales inespecíficos si se comparan según el grado y la etapa.

## Carcinoma tubular

El carcinoma tubular es raro y tan sólo representa el 1-2 % de los cánceres mamarios invasivos. Este tumor se detecta con frecuencia desproporcionada por mamografía. Se observa una masa estelar, bien definida. El tumor está constituido casi por completo por túbulos abiertos y angulados revestidos de una capa única de células epiteliales ligeramente atípicas (fig. 25-38 A). Más del 95 % de los carcinomas tubulares son positivos al RE y negativos al HER2. Los carcinomas tubulares comparten algunos patrones de cambios en el cariotipo con otros tipos de tumores (tabla 25-1). Las metástasis de los nódulos linfáticos son raras y las pacientes con carcinomas tubulares tienen un pronóstico excelente.

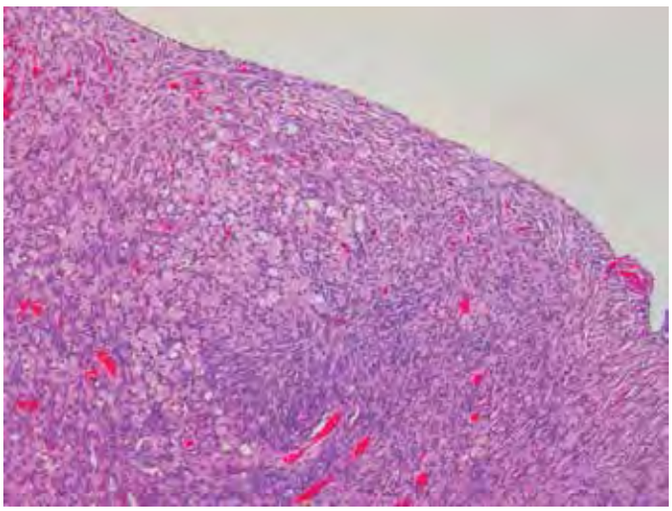


**FIGURA 25-37. Ovario que muestra un carcinoma lobulillar metastásico caracterizado por células sin cohesión con núcleos excéntricos y una luz intracitoplasmática.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1072 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



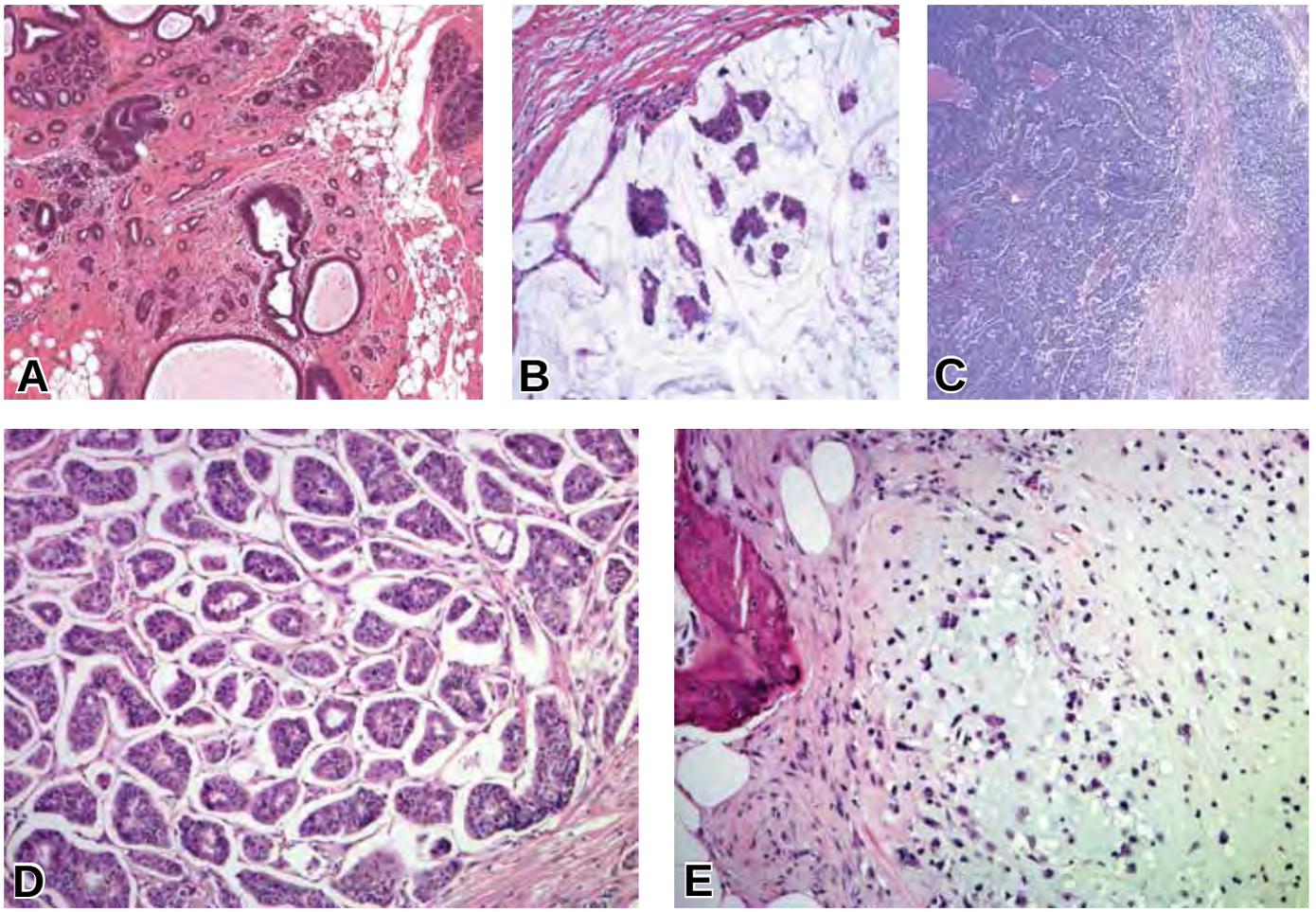



**FIGURA 25-38. Patrones del carcinoma mamario. A. Carcinoma tubular.** Hay glándulas malignas abiertas y anguladas dispersas entre lobulillos normales y muestran extensión hacia el tejido adiposo. Una sola capa de epitelio reviste los túbulos y hay ausencia de células mioepiteliales. **B. Carcinoma coloide (mucinoso).** Grupos de células malignas flotan entre grandes cúmulos de mucina extracelular. **C. Carcinoma medular.** Las células malignas son pleomórficas y proliferan en hojas sólidas, que forman un borde romo. No hay formación de glándulas. Se observan numerosas mitosis. El tumor está rodeado por un infiltrado linfocitario denso. **D. Carcinoma micropapilar.** Patrón a manera de esponja de los espacios vacíos que contienen glándulas y pequeños cúmulos de epitelio maligno. Se observa el aserrado focal de los bordes exteriores de las glándulas. **E. Carcinoma metaplásico.** Matriz cartilaginosa y ósea en un carcinoma metaplásico con elementos heterólogos. En otros sitios se observan focos de un adenocarcinoma mal diferenciado.

### Carcinoma mucinoso

Las pacientes con carcinoma mucinoso son por lo general mayores que aquellas con otros tipos de tumores. Estos tumores, que representan del 1-6% de los carcinomas mamarios, están bien circunscritos y tienen una textura gelatinosa. Las células epiteliales malignas de bajo grado forman ácinos, nidos o trabéculas, que parecen flotar en cúmulos de mucina extracelular (fig. 25-38 B). Las células epiteliales malignas no invaden directamente al estroma. Los carcinomas mucinosos puros muestran poca inestabilidad genómica o amplificaciones recurrentes. De manera uniforme tienen un grado histológico bajo. La mayoría son positivos al RE y negativos a HER2. Los pacientes con carcinoma mucinoso puro tienen un pronóstico excelente.

### Carcinomas con características medulares

Los carcinomas medulares clásicos son excepcionalmente raros, aunque otros tipos de carcinoma pueden mostrar características medulares. Casi el 50% de los pacientes tiene menos de 50 años. Los tumores medulares están bien circunscritos y son blandos, e incluyen todo lo siguiente: *1)* núcleos de grado 2 a 3; *2)* márgenes circunscritos y apretados; *3)* patrón de crecimiento sincitial en más del 75% del tumor; *4)* infiltrado linfoplasmático moderado a marcado, y *5)* ausencia de formación de túbulos (fig. 25-38 C). El CDIS lo acompaña con poca frecuencia. Los cánceres medulares generalmente son negativos al RE, RP y HER2 («triple negativo») y tienen patrones característicos de cambios genéticos (tabla 25-1). Mientras que los tumores que surgen en pacientes con mutaciones de la línea germinal de *BRCA1* a menudo muestran características medulares, sólo el 13% de los tumores con características medulares se asocian con esta mutación.

El pronóstico para el carcinoma medular puro es más favorable que para los tumores ductales inespecíficos de alto grado, y las metástasis de los nódulos linfáticos ocurren con menor frecuencia. La mayoría de las mujeres que muere por la enfermedad lo hace a los 5 años del diagnóstico.

### Carcinoma micropapilar

El carcinoma micropapilar puro ocurre con poca frecuencia, pero las áreas micropapilares a menudo se mezclan con el carcinoma ductal indiferenciado. En estos tumores, los nidos epiteliales malignos o los ácinos están rodeados por un espacio claro (fig. 25-38 D). Dado que los tumores micropapilares invaden los



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1073 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



vasos linfáticos y metastatizan fácilmente hacia los nódulos linfáticos, es importante reconocer incluso un componente menor del carcinoma micropapilar. A pesar de la frecuencia elevada de metástasis de los nódulos linfáticos, se desconoce si los tumores micropapilares tienen un pronóstico adverso inherente.

La gran mayoría de los carcinomas micropapilares son positivos al RE y RP. Hasta una tercera parte son positivos a HER2. Los cambios genéticos comunes que se observan en estos tumores se muestran en la tabla 25-1.

### Carcinoma metaplásico

Los carcinomas metaplásicos constituyen un grupo heterogéneo de tumores con células fusiformes malignas, elementos de carcinoma de células escamosas,o heterólogos como los de hueso o cartílago (fig. 25-38 E). Puede no haber adenocarcinoma, pero hay al menos inmunotinción focal de la citoqueratina. Por lo general, estos tumores se congregan con el subgrupo basal molecular respecto de las características de expresión genética (v. más adelante).

Los tumores suelen ser negativos al RE y HER2 y muestran patrones complejos de ganancias y pérdidas cromosómicas (tabla 25-1).

Algunos subtipos de carcinomas metaplásicos se asocian con mejor o peor pronóstico cuando se comparan con el carcinoma ductal inespecífico. El carcinoma metaplásico de bajo grado de tipo fibromatoso y el de tipo adenoescamoso se asocian a un resultado favorable. Otros subtipos metaplásicos responden pobremente a la quimioterapia adyuvante y tienen peores resultados que otras formas de cáncer mamario triple negativo.

## FACTORES PRONÓSTICOS

### Estadificación del cáncer mamario

La supervivencia con cáncer mamario tiene fuerte influencia de la etapa tumoral, expresada en la clasificación TNM (tumor [T], nódulos linfáticos regionales [N] y metástasis distantes [M]) (tabla 25-3). El cáncer mamario se disemina por extensión directa (p. ej., a la pared del tórax); a través de los vasos linfáticos, a los ganglios axilares, mamarios internos, infraclaviculares y supraclaviculares, y por vía hematógena a sitios distantes.

**TABLA 25-3**
**ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA DEL TUMOR**

| | |
|---|---|
| pTis | Carcinoma *in situ* (ductal o lobular) o enfermedad de Paget, sin carcinoma invasivo |
| pT1mic | Microinvasión (≤1 mm) |
| pT1a | Invasión tumoral >1 mm pero ≤5 mm |
| pT1b | Invasión tumoral >5 mm pero ≤1 cm |
| pT1c | Invasión tumoral >1 cm pero ≤2 cm |
| pT2 | Invasión tumoral >2 cm pero ≤5 cm |
| pT3 | Invasión tumoral >5 cm |
| pT4 | Edema o ulceración del tumor a través de la piel o ganglios cutáneos satélites y/o invasión de la pared del tórax[a]; o carcinoma mamario inflamatorio |

[a]No incluye la invasión del músculo pectoral mayor.
De: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer, 2009.

### Tamaño del tumor

El tamaño del tumor (T en el protocolo de clasificación, TNM) se vincula con el pronóstico: los tumores más grandes se correlacionan con una menor supervivencia. En la valoración del tamaño tumoral sólo se considera la parte invasiva. Algunos tumores localmente avanzados se clasifican como pT4, en función de la invasión de la piel o de la pared torácica, más allá de su tamaño.

En especial, el «cáncer mamario inflamatorio» conlleva un pronóstico malo, y características como el edema, el eritema, la induración, el aumento de la temperatura local y la hipersensibilidad de la piel suprayacente le otorgan un aspecto en piel de naranja. También pueden producirse edema y dolor del brazo, tal vez por obstrucción linfática tumoral. Los hallazgos histopatológicos correspondientes son de invasión linfática dérmica por el tumor.

### Estado de los nódulos linfáticos

La presencia o ausencia de metástasis de nódulos linfáticos axilares es un índice pronóstico clave para las pacientes con cáncer mamario y requiere la valoración histopatológica de los nódulos linfáticos extraídos durante la operación. La disección axilar conlleva una morbilidad postoperatoria significativa (p. ej., linfoedema y daño neurológico). La biopsia de ganglio (nódulo) linfático centinela (GLC) reduce este riesgo. Este procedimiento requiere la inyección de un tinte y un isótopo radioactivo y comprende el cartografiado linfático intraoperatorio del drenaje o del ganglio linfático «centinela», el ganglio con más probabilidades de contener metástasis del cáncer mamario. Si el resultado es negativo, la disección axilar puede evitarse con seguridad. A menudo se usa la tinción inmunohistoquímica para identificar células epiteliales positivas para la citoqueratina que tal vez no puedan observarse de otra manera. Tal valoración detallada del ganglio linfático centinela ha mejorado la detección de las micrometástasis (>0,02 cm, <0,2 cm o >200 células) y células tumorales aisladas. El impacto real sobre el pronóstico de las metástasis pequeñas es bajo en comparación con las mujeres con ganglios negativos. Por lo tanto, existe un consenso general de que tiene poco valor realizar niveles adicionales o estudios inmunohistoquímicos en el GLC.

### Metástasis distantes

Las metástasis distantes implican un mal pronóstico. El hueso es el que se afecta con más frecuencia y es el sitio de presentación de las metástasis en el 25% de los casos. De las mujeres que mueren por la enfermedad, el 70% acaba por presentar afección ósea. Porcentajes menores presentan otras metástasis, por lo general a los pulmones, el hígado, el sistema nervioso central, la piel y las glándulas suprarrenales.

### Grado del tumor

La gradación histopatológica de los tumores mamarios es uno de los componentes críticos de la toma de decisiones terapéuticas. El sistema de gradación de Nottingham, también llamado *método de Bloom y Richardson modificado*, es el de uso más amplio. Combina calificaciones a la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y el recuento de mitosis, con un grado final de 1, 2 o 3 para los carcinomas de grado bajo, intermedio y alto, respectivamente (fig. 25-39). La supervivencia global es significativamente mejor en pacientes con tumores de grado 1 que en aquellas con tumores de grados 2 o 3.

### Otras características pronósticas

- **Invasión linfovascular:** hallar células tumorales dentro de los espacios linfovasculares tiene buena correlación con las

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1074 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



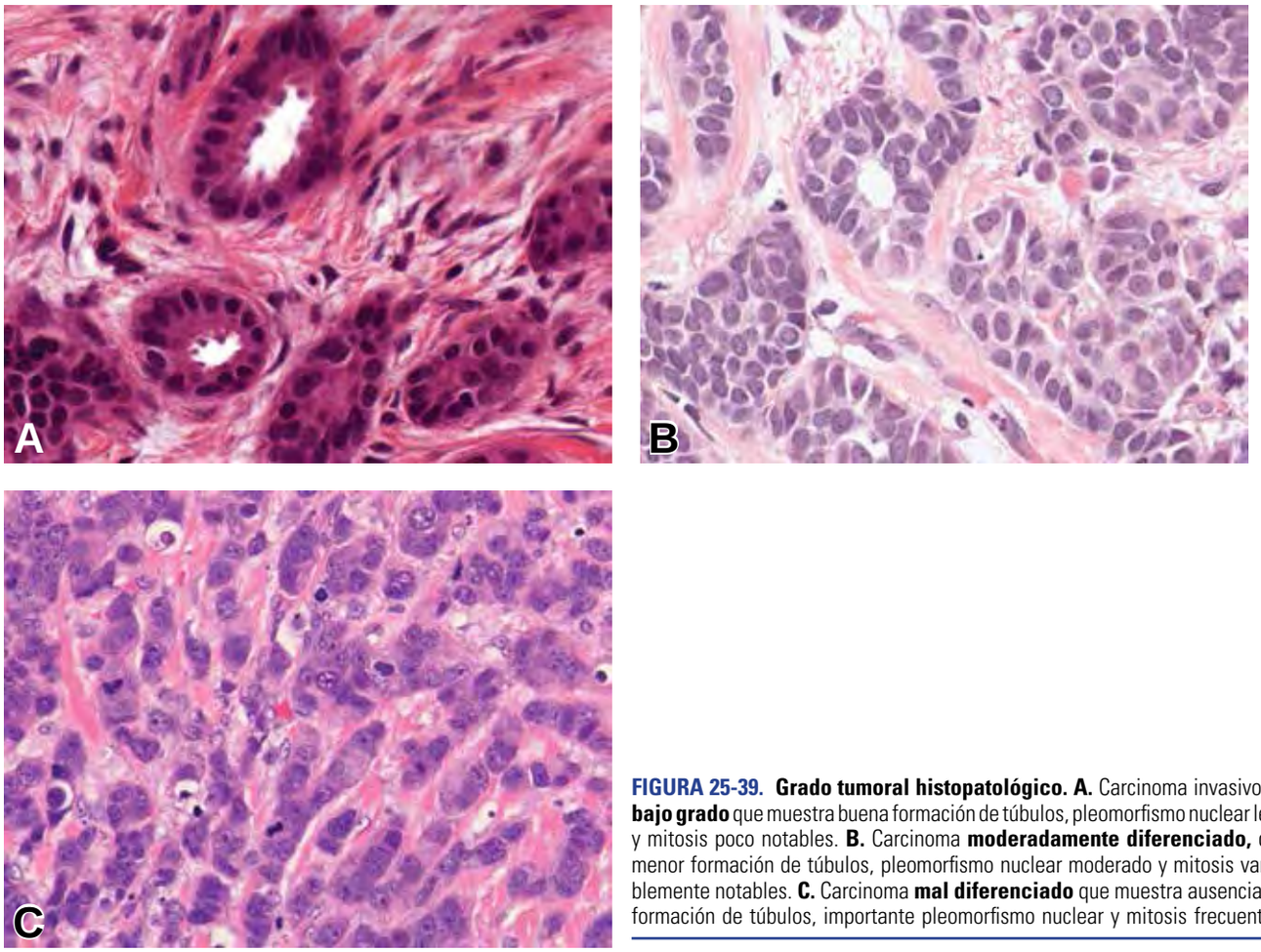



**FIGURA 25-39. Grado tumoral histopatológico. A.** Carcinoma invasivo de **bajo grado** que muestra buena formación de túbulos, pleomorfismo nuclear leve y mitosis poco notables. **B.** Carcinoma **moderadamente diferenciado,** con menor formación de túbulos, pleomorfismo nuclear moderado y mitosis variablemente notables. **C.** Carcinoma **mal diferenciado** que muestra ausencia de formación de túbulos, importante pleomorfismo nuclear y mitosis frecuentes.

metástasis de nódulos linfáticos (fig. 25-40) y constituye un signo de mal pronóstico. Si están presentes tanto la invasión linfovascular como las metástasis ganglionares, el pronóstico es peor que el de cualquiera de ellos de forma aislada. Además, la invasión linfovascular está presente en el 15% de las pacientes sin metástasis a los nódulos linfáticos axilares y es un factor pronóstico más importante en este grupo.

- **Índice de proliferación y ploidía:** los tumores con un índice de proliferación elevado tienen peor pronóstico. Varios parámetros se usan para valorar la proliferación de los cánceres mamarios, e incluyen: *1)* el índice mitótico, que se valora por histología; *2)* el porcentaje de células en la fase S del ciclo celular por flujocitometría; la tinción inmunohistoquímica de las proteínas (Ki-67) que expresan las células en proliferación activa (fig 25-41), y *3)* el índice de marcación de timidina. En el análisis del ciclo celular también se puede detectar la aneuploidía, que se produce en dos terceras partes de

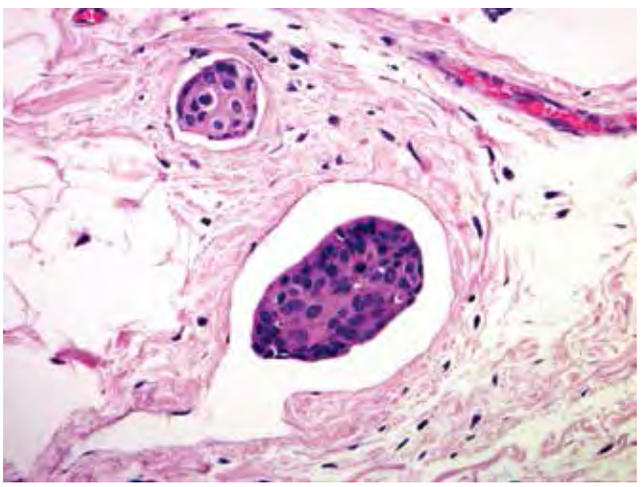


**FIGURA 25-40. Invasión linfovascular.** Conductos linfáticos revestidos de células endoteliales que contienen émbolos tumorales.

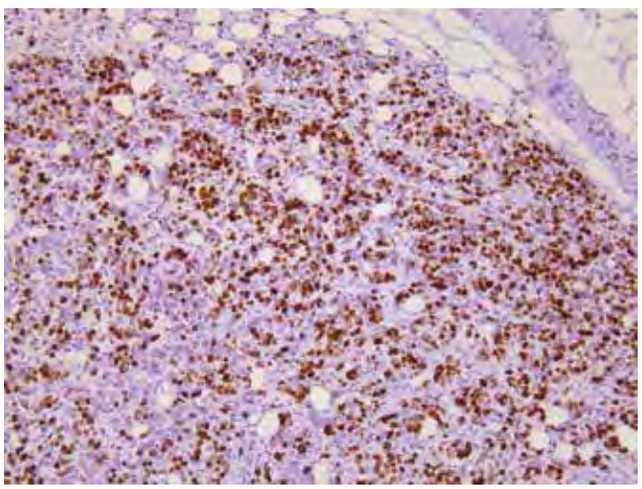


**FIGURA 25-41. Tinción con Ki-67 (utilizando el clon MIB1) en el carcinoma invasivo.** Este ejemplo muestra un porcentaje elevado de núcleos celulares teñidos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1075 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



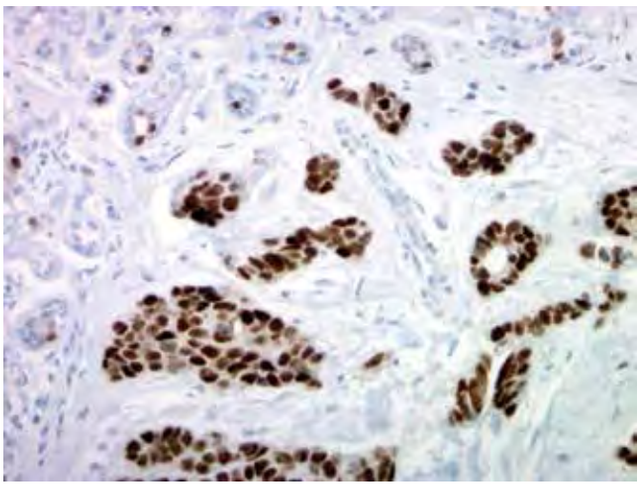


**FIGURA 25-42. Receptor de estrógenos (RE).** Fuerte positividad nuclear del receptor de estrógenos en este carcinoma ductal invasivo moderadamente diferenciado (tinción inmunohistoquímica). En la esquina superior izquierda se observa la tinción de los lobulillos mamarios normales.

los cánceres mamarios y se acompaña de un peor pronóstico. Cabe destacar que gran parte del impacto pronóstico del perfil de predicción multigénica (comentadas a continuación) proviene de los genes de proliferación.

- **Respuesta al tratamiento neoadyuvante:** en pacientes que reciben tratamiento sistémico antes de la intervención quirúrgica (tratamiento neoadyuvante), el grado de respuesta es un sólido factor de pronóstico: las pacientes que muestran una respuesta patológica completa (es decir, que carecen de datos patológicos de afección mamaria o ganglionar residual) muestran una excelente supervivencia a largo plazo. Los tumores mal diferenciados con elevados índices de proliferación tienen más probabilidad de responder al tratamiento neoadyuvante que los cánceres de bajo grado. La respuesta patológica completa ocurre en el 10-30% de los pacientes, poca o nula respuesta en 10-15% de ellas y una respuesta parcial en el resto.
- **Receptores de estrógenos y progesterona:** las proteínas de los receptores de esteroides se expresan en el epitelio mamario benigno y en el 70-80% de los cánceres mamarios (RE>RP). El estado de RE y RP se determina por inmunohistoquímica, que detecta la tinción nuclear por los anticuerpos respectivos (fig. 25-42). Los receptores se unen a sus ligandos respectivos (estrógenos y progesterona) y estimulan la proliferación celular. El máximo valor de la determinación de los receptores hormonales en el cáncer mamario corresponde a su capacidad de predicción. Las pacientes con tumores negativos al RE/RP tienen poca probabilidad de responder a los tratamientos hormonales con antiestrógenos. Por otro lado, los tumores positivos al RE/RP muestran una mayor probabilidad de respuesta.
- **HER2:** se observa sobreexpresión o amplificación genética (v. cap. 5) de HER2 en el 15-20% de los cánceres mamarios de reciente diagnóstico. La positividad a HER2 es un factor de pronóstico adverso, prescindiendo del estado de los nódulos linfáticos. Sin embargo, estas pacientes pueden tratarse con anticuerpos monoclonales o inhibidores de la tirosina cinasa, que actúan sobre HER2. Al igual que con el estado de los receptores hormonales, muchas pacientes con positividad a HER2 muestran resistencia nueva o eventual a los fármacos que actúan sobre ellos. La inmunohistoquímica puede detectar la expresión de la proteína en la membrana, y la hibridación *in situ* identifica la amplificación genética (fig. 25-43).

## Subtipos moleculares

Las características de expresión de los microarreglo génicos y otras técnicas han permitido identificar un conjunto de genes, «una lista intrínseca de genes», de los que se han identificado varios subgrupos moleculares (tabla 25-4). Estos grupos moleculares parecen predecir la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.

- **Luminal A:** los grupos luminales (A y B) se caracterizan por patrones de expresión genética similares a los de las células epiteliales luminales mamarias normales, como las citoqueratinas 8/18 de bajo peso molecular, los RE y los genes vinculados con los RE. Por lo regular, los tumores luminales A son de bajo grado, con un pronóstico excelente.
- Los **tumores luminales B** también expresan genes del RE y vinculados con los RE pero suelen ser de mayor grado que los luminales A. Presentan mayores índices de proliferación y tienen un peor pronóstico. Aunque responden mejor a la quimioterapia que los tumores luminales A, ambos subtipos luminales suelen mostrar una respuesta pobre.
- **HER2:** el grupo de tumores HER2 sobreexpresa el HER2 y los genes vinculados con la vía de HER2 y con la negatividad al RE. Estos tumores se comportan de manera agresiva, pero atacar los tumores HER2 con el anticuerpo monoclonal hu-

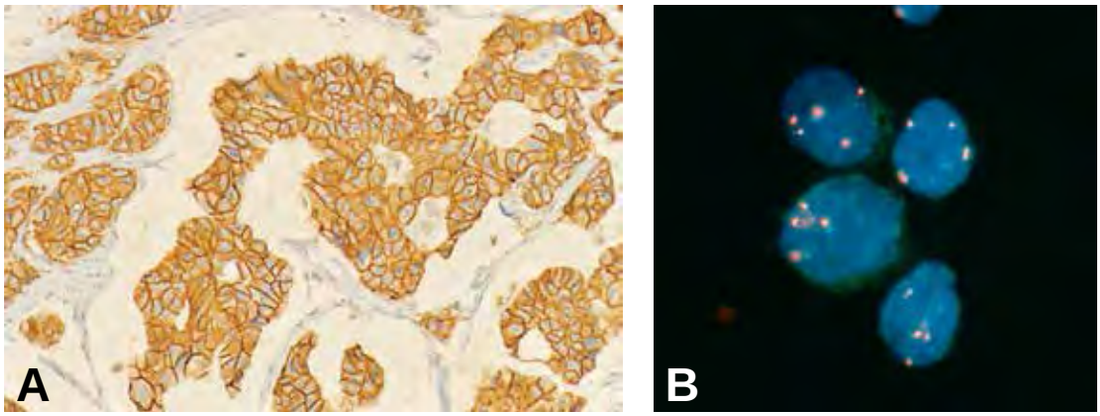



**FIGURA 25-43. Anomalías de HER-2/neu en un cáncer mamario. A.** Tinción por inmunoperóxido de un carcinoma ductal invasivo que muestra sobreexpresión de la proteína codificada por *HER2* (erbB-2). **B.** La metodología de hibridación *in situ* por fluorescencia permite identificar copias del gen *HER2* (erbB-2) en las células cancerosas. La sonda *HER2* es roja y una célula normal debería contar con dos copias. La presencia de más de dos copias indica amplificación del gen *HER2*. La sonda verde identifica la región centromérica del cromosoma 17.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1076 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



**TABLA 25-4**
**SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER MAMARIO**

| Subgrupo molecular | RE | RP | HER2 | Índice de proliferación | Otros | Pronóstico | Tratamiento |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Luminal A | + | + | – | Bajo | CK8/18 | Excelente | Hormonal |
| Luminal B | + | + | –/+ | Moderado | CK8/18 | Intermedio | Hormonal y quimioterapia |
| HER2+ | – | – | + | Alto | RA | Malo | Trastuzumab<br>Antraciclinas |
| Basal | – | – | – | Muy alto | CK5/6, CK14, vimentina, EGFR, c-kit | Malo | Quimioterapia a base de platino y antraciclinas<br>¿Inhibidores de PARP? |

+, positivo; –, negativo; –/+, a veces positivo; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; PARP, polimerasa de poli (adenosina difosfato ribosa); RA, receptor de andrógenos, RE, receptor de estrógenos; RP, receptor de progesterona.

manizado trastuzumab ha mejorado la evolución de manera espectacular.

- **Cánceres similares a los basales:** estos tumores muy agresivos constituyen el 10-20% de los carcinomas mamarios invasivos. En particular son negativos al RE y al HER2. Su nombre deriva de la expresión consistente de genes en las células basales o mioepiteliales de la mama, incluidas las citoqueratinas de alto peso molecular 5/6, 14 y 17; caveolinas 1 y 2; nestina; p63, y el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Estos tumores son distintivos, con un grado nuclear alto, muchas mitosis, bordes que protruyen, áreas centrales de necrosis y fibrosis y un infiltrado linfocitario. Los cánceres con características medulares y los carcinomas metaplásicos son por lo general semejantes a los basales. Casi todos los cánceres que surgen en pacientes con mutaciones en la línea germinal son similares a los basales.

También han aparecido subtipos adicionales de carcinomas mamarios negativos al RE: **apocrino molecular**, **bajo en claudina** y **rico en interferón.** Los tumores **apocrinos moleculares** son positivos al receptor de andrógenos y con frecuencia son positivos a HER2. Muestran características apocrinas prominentes, con citoplasma eosinófilo abundante y nucléolos prominentes. Los tumores **bajos en claudina** muestran una alta expresión de los genes involucrados en la transición epitelial a mesenquimatosa, incluyendo la vimentina, Snail y TWIST, y la regulación a la baja de los genes que participan en la adhesión celular (cadherina E, claudinas 3, 4 y 7). Estos tumores también muestran características de células progenitoras. Los subtipos de tumores **ricos en interferón** expresan altos niveles de genes regulados por interferón, incluyendo *STAT1.* La importancia clínica de estos subgrupos adicionales no se ha descubierto todavía.

### Ensayos pronósticos sobre los perfiles de expresión génica

Una gran proporción de pacientes con cáncer mamario son tratados con quimioterapia adyuvante; aunque no todos se beneficiarán de este tratamiento. En años recientes, se han desarrollado ensayos pronósticos sobre los perfiles de expresión génica. Los métodos comerciales disponibles cuantifican los niveles de ARN mensajero (ARNm) para un conjunto de genes. Un ejemplo es la **puntuación de recurrencia de 21 genes**, que se basa en los niveles de ARNm de 21 genes y se lleva a cabo en el tejido tumoral fijado en formalina e incluido en parafina. Los genes evaluados incluyen a 16 genes relacionados con el cáncer y 5 genes de referencia. El análisis de los niveles respectivos de expresión génica conduce a una «puntuación de recurrencia», que se documenta como un riesgo bajo, alto o intermedio de desarrollar una recurrencia a distancia a los 10 años, después de 5 años del tratamiento con tamoxifeno (antiestrógeno). Se ha comprobado que esta prueba predice el beneficio del tamoxifeno en las pacientes con cáncer con riesgo de recurrencia bajo o intermedio y el beneficio de la quimioterapia en las pacientes con puntuaciones con alto riesgo de recurrencia.

El **perfil pronóstico de 70 genes** es un ensayo multigénico basado en microarreglos que requiere muestras frescas o congeladas de tumor. Se utiliza para evaluar el pronóstico del cáncer mamario invasivo de acuerdo a los niveles de expresión de 70 genes relacionados con el cáncer y 1800 genes de referencia. Los resultados se documentan como alto o bajo riesgo de metástasis a distancia a los 10 años sin tratamiento adyuvante y, por lo tanto, se identifica a las pacientes en las que puede estar justificado no administrar la quimioterapia. Es importante mencionar que *estas herramientas complementan pero no reemplazan a los análisis clínicos y de histopatología para guiar las decisiones sobre el tratamiento y evaluación del pronóstico.*

El análisis genético ha constatado que los carcinomas mamarios son sumamente heterogéneos y en realidad sólo unas cuantas mutaciones génicas están presentes en un alto porcentaje de tumores (v. cap. 5). Estas incluyen a *PTEN, PIK3CA* y *TP53.* El análisis de los tumores primarios y metastásicos emparejados muestra que los tumores son principalmente mosaicos de subclones de células cancerosas, y las metástasis pueden derivar de subpoblaciones genéticamente distintas en el tumor primario (v. cap. 5).

### El tratamiento primario del cáncer mamario casi siempre requiere cirugía

A menudo se utiliza la cirugía conservadora de la mama (p. ej., lumpectomía o cuadrantectomía). Puede ser necesaria una escisión más amplia en pacientes con enfermedad macroscópica. Como se indicó anteriormente, el muestreo del ganglio linfático centinela a menudo sustituye a la extirpación más extensa de la cadena de nódulos linfáticos axilares, mientras que la disección de los nódulos linfáticos axilares se reserva para las pacientes en quienes el GLC es positivo para un tumor. La radioterapia posoperatoria también se utiliza con frecuencia.

Los tratamientos sistémicos (es decir, hormonal, quimioterapia y dirigido molecularmente) a menudo se consideran esenciales para el tratamiento de las pacientes con cáncer mamario. Las pacientes con el peor pronóstico generalmente se benefician más de estos tratamientos sistémicos. Los tratamientos dirigidos se basan en la presencia de dianas concretas en el tumor (p. ej., RE, RP y HER2).

## LA MAMA MASCULINA

### La ginecomastia es el crecimiento de la mama masculina

El tejido mamario masculino contiene receptores de andrógenos, estrógenos y progesterona. Los estrógenos estimulan el desa-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1077 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



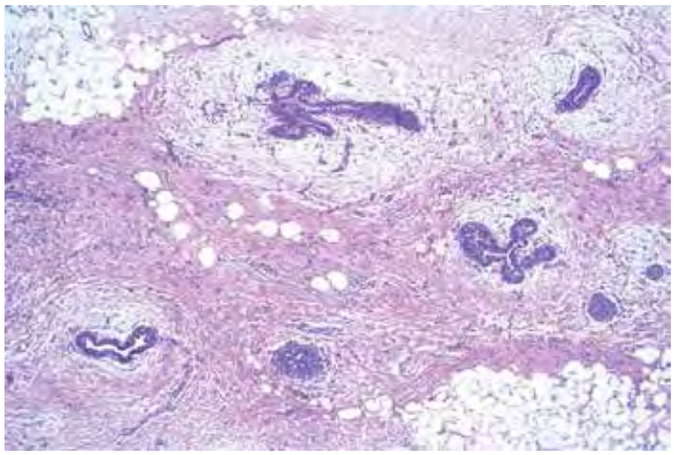


**FIGURA 25-44. Ginecomastia.** Hay proliferación de conductos ramificados de tamaño intermedio. El epitelio ductal es hiperplásico y se observan mitosis. Un incremento concomitante en el tejido fibroso circundante causa una tumoración palpable.

rrollo de los conductos, y la progesterona, el desarrollo lobulillar, en presencia de hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo y hormona de crecimiento. Los andrógenos antagonizan los efectos de los estrógenos. La enzima aromatasa puede convertir la testosterona en estradiol, y esta enzima se encuentra sobre todo en el tejido adiposo.

Se produce ginecomastia fisiológica en casi todos los recién nacidos como expresión del efecto secundario de los estrógenos y la progesterona maternos circulantes y placentarios; la ginecomastia transitoria también afecta a más de la mitad de los niños durante la pubertad, porque la producción de estrógenos alcanza su máximo en una etapa previa a la correspondiente de la testosterona. Conforme aumenta la edad, disminuye la testosterona libre y aumenta el tejido adiposo, lo que conlleva un incremento en la prevalencia del crecimiento mamario.

La **ginecomastia** es el crecimiento benigno de la mama masculina con proliferación de los elementos ductales y del estroma, y es debida al efecto de una bajada relativa en el efecto de los andrógenos o un incremento de los estrógenos. El crecimiento mamario por tejido adiposo se llama **seudoginecomastia.** Se produce una ginecomastia no fisiológica por el uso de fármacos o trastornos vinculados con valores bajos de testosterona, elevada conversión de testosterona en estrógenos, concentraciones altas de estrógenos y cifras altas de la globulina fijadora de hormonas sexuales, que dan como resultado una disminución de la testosterona libre. Puede presentarse en pacientes con hipertiroidismo, cirrosis, insuficiencia renal, neumopatía crónica y ciertos tumores que producen hormonas, como los de Leydig y de células de Sertoli, los tumores de células germinales testiculares y los de hígado y pulmón. Los fármacos implicados en la ginecomastia incluyen a la digital, la cimetidina, la espironolactona y los antidepresivos tricíclicos, así como la marihuana. El síndrome de Klinefelter es el trastorno cromosómico más común asociado con ginecomastia.

A simple vista, se observa una masa gomosa bien definida, o una zona de induración mal definida que podría mostrar una fase florida o una fibrosa (fig. 25-44). La fase florida por lo general se presenta en los 6 meses posteriores al inicio, y se caracteriza por una hiperplasia epitelial con arquitectura plana o micropapilar. El estroma periductal es hipercelular con edema, aumento de la vascularidad e inflamación crónica.

La fase fibrosa se observa después de 1 año o más. Ahí, la proliferación epitelial suele estar ausente y el estroma es más colagenoso. Pueden observarse combinaciones de ambas fases. En cualquier fase puede producirse hiperplasia seudoangiomatosa del estroma.

## Los carcinomas en la mama masculina a menudo reflejan estados hiperestrogénicos

**EPIDEMIOLOGÍA:** los cánceres de mama masculinos constituyen el 1% de los cánceres mamarios en EE.UU., pero el 7-14% de los del África subsahariana. Las mayores tasas pueden reflejar enfermedades infecciosas endémicas que causan daño hepático y que llevan al hiperestrogenismo. En EE.UU., las tasas son máximas en hombres de raza negra, intermedias entre los caucásicos no latinos y residentes de islas del Asia-Pacífico, y mínimas en los hombres latinos. La edad promedio de presentación es a los 65 años.

El riesgo de cáncer mamario es mayor ante estados de estrogenismo alto. Los hombres con el síndrome de Klinefelter tienen un riesgo que resulta sorprendente, ya que es 58 veces mayor que el normal, con una cifra absoluta de hasta un 3% de riesgo. Las mujeres transexuales después de la castración y de la dosis alta de estrógenos y los hombres tratados con estrógenos por cáncer de próstata también tienen un riesgo mayor.

Los hombres con cáncer mamario heredan mutaciones en la línea germinal en BRCA2 y muestran otros patrones de mutación génica que son similares a los observados en los cánceres mamarios en las mujeres (tabla 25-1). La radiación ionizante también interviene: se ha observado en hombres japoneses después de la radiación residual de la explosión nuclear y en pacientes tratados con radiación terapéutica del tórax a edad temprana.

**PATOLOGÍA:** casi todos los cánceres mamarios masculinos son carcinomas invasivos, de tipo inespecífico; sin embargo, el carcinoma papilar se presenta de manera desproporcionada en los hombres. El carcinoma lobulillar es raro. El 90% de los cánceres son positivos al RE y RP. Se observa a menudo positividad para el receptor de andrógenos.

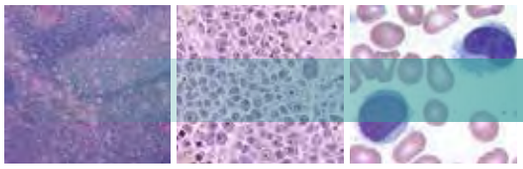
**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes refieren un nódulo indoloro. La afección del pezón, incluyendo retracción, descarga o ulceración, es un acontecimiento temprano. La enfermedad de Paget es una característica de presentación en el 1% de los hombres afectados.

El tratamiento de los hombres con cáncer mamario refleja sobre todo los resultados de los estudios clínicos realizados en mujeres: mastectomía simple y biopsia del ganglio linfático centinela, o disección axilar. Se puede administrar radioterapia postoperatoria ante tumores grandes o para bordes cercanos. El tratamiento hormonal con tamoxifeno se administra con frecuencia. La experiencia en el tratamiento del cáncer mamario masculino con inhibidores de la aromatasa es limitada. La quimioterapia adyuvante, con o sin trastuzumab, puede estar indicada, en función de la agresividad de la enfermedad y el estado HER2, respectivamente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH025.indd 1078 11/10/16 14:55

booksmedicos.org



26

# Hematopatología

Riccardo Valdez ■ Mary Zutter ■ Shauying Li ■ Alina Dulau Florea


**CÉLULAS MIELOPOYÉTICAS ÓSEAS**

**Embriología**

**Médula ósea**
Hematopoyesis
Morfología

**ERITROCITOS**

**Estructura y función normales**
**Anemia**
Clasificación de la anemia
Anemia por pérdida sanguínea aguda
Producción disminuida de eritrocitos
Producción ineficaz de eritrocitos
Anemias hemolíticas

**Policitemia**

**PLAQUETAS Y HEMOSTASIA**

**Hemostasia normal**
Plaquetas
Activación de la cascada de la coagulación
Trombólisis
Vasos sanguíneos y células endoteliales

**Trastornos hemostáticos**
Trastornos hemostáticos de los vasos sanguíneos
Trastornos plaquetarios
Coagulopatías
Hipercoagulabilidad

**TRASTORNOS NO MALIGNOS DE LOS LEUCOCITOS**

**Trastornos de los neutrófilos**
Neutropenia
Neutrofilia
Trastornos cualitativos de los neutrófilos

**Trastornos de otras series de leucocitos**
Eosinofilia
Basofilia
Monocitosis
Trastornos proliferativos de los mastocitos

**TRASTORNOS DE LOS BLASTOCITOS HEMATOPOYÉTICOS**

**Trastornos no malignos de los blastocitos**
Trastornos por alteración de los blastocitos
Otros trastornos

**Leucemias y síndromes mielodisplásicos**
Neoplasias mieloproliferativas
Síndromes mielodisplásicos
Leucemia mieloide aguda

**TRASTORNOS BENIGNOS DEL SISTEMA LINFOIDE**

**Nódulos linfáticos y linfocitos normales**

**Trastornos benignos del sistema linfoide**
Linfocitosis
Plasmacitosis
Linfocitopenia
Hiperplasia reactiva del nódulo linfático
Histiocitosis sinusal
Linfoadenopatía dermatopática

**LINFOMAS**
Leucemia linfocítica aguda y linfoma por linfocito B precursor
Leucemia linfocítica aguda y linfoma por linfocito T precursor
Linfomas por linfocitos B maduros (periféricos)
Neoplasias de linfocito citolítico natural (NK) y linfocito T maduros (periféricos)
Linfomas de Hodgkin
Trastornos linfoproliferativos relacionados con inmunodeficiencia

**Trastornos histiocitarios**
Proliferaciones histiocitarias
Neoplasias histiocitarias
Histiocitosis de células de Langerhans

**BAZO**

**Anatomía y función**

**Trastornos del bazo**

**TIMO**

**Anatomía y función**

**Agenesia y displasia**

**Hiperplasia tímica**

**Timoma**
Timoma maligno
Otros tumores del timo

**SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN AL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO**

**Manifestaciones hematológicas de la neoplasia**
Recuentos anormales de las células sanguíneas

**Manifestaciones cutáneas de las neoplasias hematológicas**

**Manifestaciones endocrinas de las neoplasias hematológicas**

**Manifestaciones renales de las neoplasias hematológicas**

**Manifestaciones neurológicas de las neoplasias hematológicas**

**Manifestaciones reumatológicas de las neoplasias hematológicas**

**Manifestaciones generales sintomáticas de las neoplasias hematológicas**




booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1079 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



# Células mielopoyéticas óseas

## EMBRIOLOGÍA

El origen del blastocito hematopoyético es controvertido, pero probablemente se origina en el mesodermo de la región del mesonefros intraembrionario aórtico/gonadal o incluso en el mismo saco vitelino, o en ambos. La formación de células sanguíneas se desplaza desde el saco amniótico hacia el hígado fetal alrededor del tercer mes de la vida embrionaria. Los blastocitos hematopoyéticos y las células precursoras eritroides abarcan la mayoría de los tejidos hematopoyéticos durante las etapas iniciales de la formación de células sanguíneas en el hígado fetal, pero la producción de megacariocitos y neutrófilos maduros sucede un poco después. Durante la fase hepática de la eritropoyesis también acontece el cambio de la producción de las hemoglobinas embrionarias a las hemoglobinas fetales de los eritrocitos.

Los blastocitos hematopoyéticos migran del hígado a la médula ósea alrededor del cuarto mes de embriogénesis, y para la semana 26 de la vida intrauterina la médula ósea se convierte en el sitio primario de hematopoyesis. Después del nacimiento, la hematopoyesis se establece por completo en la médula y se detiene virtualmente en el hígado.

Desde el nacimiento a la pubertad, todas las cavidades óseas esqueléticas presentan una población densa de tejido hematopoyético (médula roja), el cual es capaz de producir todos los tipos de células sanguíneas. Después, la médula roja se confina en gran medida en las regiones epifisarias proximales de los huesos húmero y fémur y en los huesos planos (cráneo, escápula, clavículas, esternón, costillas, vértebras y pelvis). En el adulto, el tejido adiposo ocupa la mayor parte del espacio disponible dentro de las cavidades medulares del esqueleto, lo que resulta en una «médula amarilla» inactiva. La médula ósea del esqueleto axial continúa activa hasta edades tardías, cuando la resorción del hueso esponjoso agranda las cavidades medulares y conduce a su reemplazo graso adicional. Debe destacarse que los recuentos de sangre periférica se mantienen normales incluso con la disminución de gran parte de la médula roja.

La expansión local de la médula roja (celular) y la reactivación de la médula amarilla periférica permiten al sistema hematopoyético satisfacer las demandas fisiológicas de una mayor formación de células sanguíneas. Si el sistema hematopoyético no puede responder al estrés/demanda, probablemente exista una anomalía en uno o más linajes hematopoyéticos. La reactivación de la hematopoyesis hepática y esplénica se produce rara vez durante la vida adulta. ***El hallazgo de hematopoyesis extramedular significativa en la etapa adulta suele sugerir un trastorno clonal (maligno) y no un proceso reactivo***.

## MÉDULA ÓSEA

### Las células hematopoyéticas derivan de blastocitos pluripotenciales

La médula ósea consiste en una compleja red de cordones sólidos separados por sinusoides (fig. 26-1). Los cordones están compuestos por células estrómicas y hematopoyéticas vinculadas de forma estrecha por la matriz extracelular. La barrera semipermeable entre los sinusoides y los cordones consiste en una capa de células endoteliales, una delgada membrana basal y una capa externa con interrupciones de células adventicias reticulares. Estas células reticulares se ramifican de forma extensa a través de los cordones y proporcionan un andamiaje a las células estrómicas y hematopoyéticas. Las células estrómicas de la médula

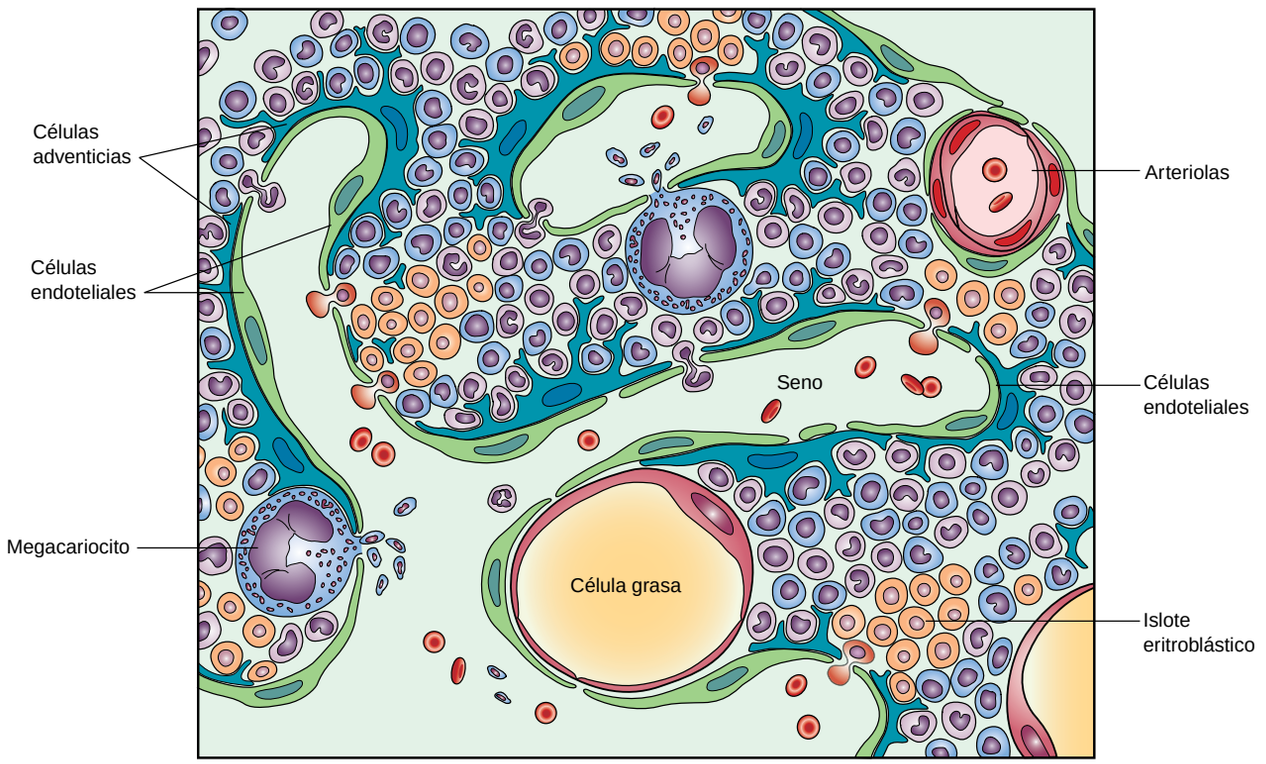



**FIGURA 26-1. Estructura normal de la médula ósea.** Los sinusoides representan el sitio principal de salida de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Obsérvese que la médula ósea no tiene conductos linfáticos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1080 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



ósea incluyen macrófagos, células endoteliales, linfocitos y fibroblastos.

Las islas de eritroblastos, que por lo regular se localizan en anillos concéntricos alrededor de un macrófago que almacena el exceso de hierro, están presentes dentro de los cordones. Las islas eritroides se sitúan cerca de las paredes sinusoidales, como lo hacen los megacariocitos; los precursores de granulocitos se localizan de manera más profunda en los cordones, adyacentes a las trabéculas óseas.

***BLASTOCITOS:*** los blastocitos hematopoyéticos pluripotenciales son un fondo de autoperpetuación en el que la diferenciación y la salida se equilibran con la autorrenovación (fig. 26-2). Los blastocitos representan sólo una pequeña proporción de la masa total de células hematopoyéticas, y se encuentran mezclados con células hematopoyéticas progenitoras y otras células más maduras. Son pequeños, mononucleares y difíciles de identificar mediante la observación microscópica. Los blastocitos hematopoyéticos son células semidormidas (no realizan el ciclo celular normal) que sufren diferenciación en células progenitoras de la línea celular específica que se necesite. Cuando los elementos medulares se inyectan en ratones radiados, los blastocitos forman colonias visibles en el bazo **(«unidad esplénica formadora de colonias» [CFU-S]).** En cultivos de médula ósea, los blastocitos forman colonias que contienen **células pluripotenciales** denominadas elementos granulocito, eritroide, macrófago y megacariocito **(CFU-GEMM)** y células precursoras linfoideas **(CFU-L).**

***CÉLULAS PROGENITORAS:*** como los blastocitos, las células progenitoras son de tamaño pequeño a mediano, mononucleares, y se parecen a los linfocitos maduros. En un cultivo, dan origen a colonias de una progenie diferenciada. La célula progenitora comprometida a la producción de eritrocitos forma colonias exuberantes en forma de estallido **(«unidad de formación eritroide en estallido» [BFU-E])**. Cada generación subsecuente de BFU-E produce colonias más pequeñas, hasta que una célula progenitora final, la «unidad formadora de colonias eritroides» **(CFU-E),** produce sólo un clon pequeño de eritroblastos maduros.

Las líneas celulares **granulocitaria** y **monocitaria** derivan de una célula progenitora única. Esta célula, denominada «unidad formadora de colonias de granulocitos-monocitos» **(CFU-GM),** produce una colonia de células granulocitarias y monocitarias. A medida que las células maduran, sus progenies sufren un compromiso mayor hacia los leucocitos polimorfonucleares **(CFU-G)** o monocitos/macrófagos **(CFU-M).** Los **eosinófilos** y **basófilos** también tienen células progenitoras específicas (**CFU-Eo** y **CFU-Ba,** respectivamente). «Las células progenitoras megacariocitarias» **(CFU-Meg)** producen colonias *in vitro* que consisten en cuatro a ocho megacariocitos.

***FACTORES DE CRECIMIENTO:*** las células hematopoyéticas de la médula ósea ayudan a mantener el tamaño de la masa de células sanguíneas circulantes, por lo cual se ajustan para compensar la senescencia de las células sanguíneas o su pérdida. Tal regulación es mediada por factores de crecimiento que afectan la velocidad de proliferación celular, de manera primaria en el compartimento de la célula progenitora (fig. 26-2).

- El **factor del blastocito** (también conocido como ligando c-KIT) y el **ligando Flt-3** (Flt 3L) apoyan la sobrevida y proliferación de los blastocitos pluripotenciales, de la CFU-GEMM y de varias células progenitoras.
- La **interleucina 3 (IL-3)** y el **factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)** son importantes en la proliferación de la CFU-GEMM y de múltiples CFU.
- El **factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)** y el **factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)** promueven la maduración granulocitaria y monocitaria a partir de CFU-G y CFU-M, respectivamente.
- La **eritropoyetina (EPO)** es liberada por células peritubulares intersticiales del riñón en respuesta a la hipoxia y activa a las células progenitoras eritroides.
- La **trombopoyetina (TPO)** facilita la producción y maduración de megacariocitos.
- ***Las deficiencias en una o más poblaciones de células sanguíneas hematopoyéticas (p. ej., la pancitopenia posterior a la quimioterapia, especialmente la neutropenia, la movilización de los blastocitos antes del trasplante de médula ósea, la insuficiencia renal; v. más adelante) responden al tratamiento con varios factores de crecimiento, principalmente GM-CSF, G-CSF y EPO. La EPO y otros factores estimulan al receptor de EPO y se utilizan de una forma ilícita para mejorar el rendimiento en los deportes de resistencia.***

***CÉLULAS PRECURSORAS:*** las células progenitoras maduran hacia las células precursoras o **blastos.** ***Iniciando en la etapa de precursores, y continuando más allá, se puede reconocer la morfología de las células en términos de su linaje.*** La maduración de las células precursoras hacia células maduras requiere de cambios nucleares progresivos y maduración citoplasmática para reflejar las funciones celulares (p. ej., el transporte de oxígeno hacia los eritrocitos, enzimas citotóxicas en los neutrófilos). Al mismo tiempo, aparecen proteínas/antígenos de superficie celular relacionadas con el linaje. Estas últimas ayudan a identificar tanto los tipos celulares como las etapas de maduración.

- **Células precursoras eritroides**: el proeritroblasto es la primera etapa en la maduración de los eritrocitos. Al igual que otros blastos comprometidos, hay un número relativamente bajo de proeritroblastos en comparación con eritrocitos más maduros. Los proeritroblastos tienen un citoplasma intensamente basófilo (azul) con un gran núcleo redondo, cromatina fina abierta y nucléolos visibles. La maduración en las series eritroides es marcada por una disminución progresiva en el tamaño nuclear, el aumento en la densidad de la cromatina nuclear y la hemoglobinización progresiva del citoplasma. En el proceso, el citosol cambia gradualmente de azul a rosa. Todos los eritrocitos expresan glicoporina, que ayuda a definir el linaje eritroide. Después, el núcleo de los **eritroblastos ortocromáticos** desaparece para formar **reticulocitos,** cuyo citosol tiene mitocondrias y poliribosomas productores de hemoglobina. Estos reticulocitos representan la etapa final de la maduración celular eritroide en la médula ósea. Después de abandonar la médula ósea, los reticulocitos pierden la capacidad del metabolismo aerobio y la síntesis de hemoglobina, y se vuelven eritrocitos maduros en 1-2 días.
- **Células precursoras granulocitarias**: los **mieloblastos** tienen núcleos redondeados a ovales con cromatina delicada, múltiples nucléolos visibles y un citoplasma azul grisáceo. La siguiente etapa, la de **promielocitos,** tiene núcleos similares, pero su citoplasma contiene gránulos primarios (azurófilos). La maduración de **promielocitos** a **neutrófilos** maduros incluye *1)* la condensación progresiva de la cromatina nuclear, *2)* la lobulación nuclear incrementada y *3)* la aparición de gránulos secundarios (específicos). Los **basófilos** y **eosinófilos** derivan de células progenitoras y precursoras específicas; como los neutrófilos, se distinguen por sus gránulos secundarios. Los precursores de granulocitos expresan CD13 y CD33 y progresivamente pierden CD34 conforme maduran.
- **Células precursoras monocitarias:** la formación paralela de monocitos a partir de monoblastos también incluye un proceso de condensación nuclear, pero con una lobulación nuclear menos acentuada. El citoplasma se vuelve gris, con sólo unos pocos gránulos rosados o púrpuras. ***Después de que un monocito abandona la corriente sanguínea, se vuelve miembro del sistema de fagocitos mononucleares***. Según su localización hística y su función como **fagocito** (fijo o ambulante) o como inmunorregulador (células reticulares dendríticas, células de Langerhans), pueden sufrir diferenciación ulterior.
- **Precursores megacariocitarios**: los megacariocitos de la médula ósea maduran a células gigantes multilobuladas por



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1081 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



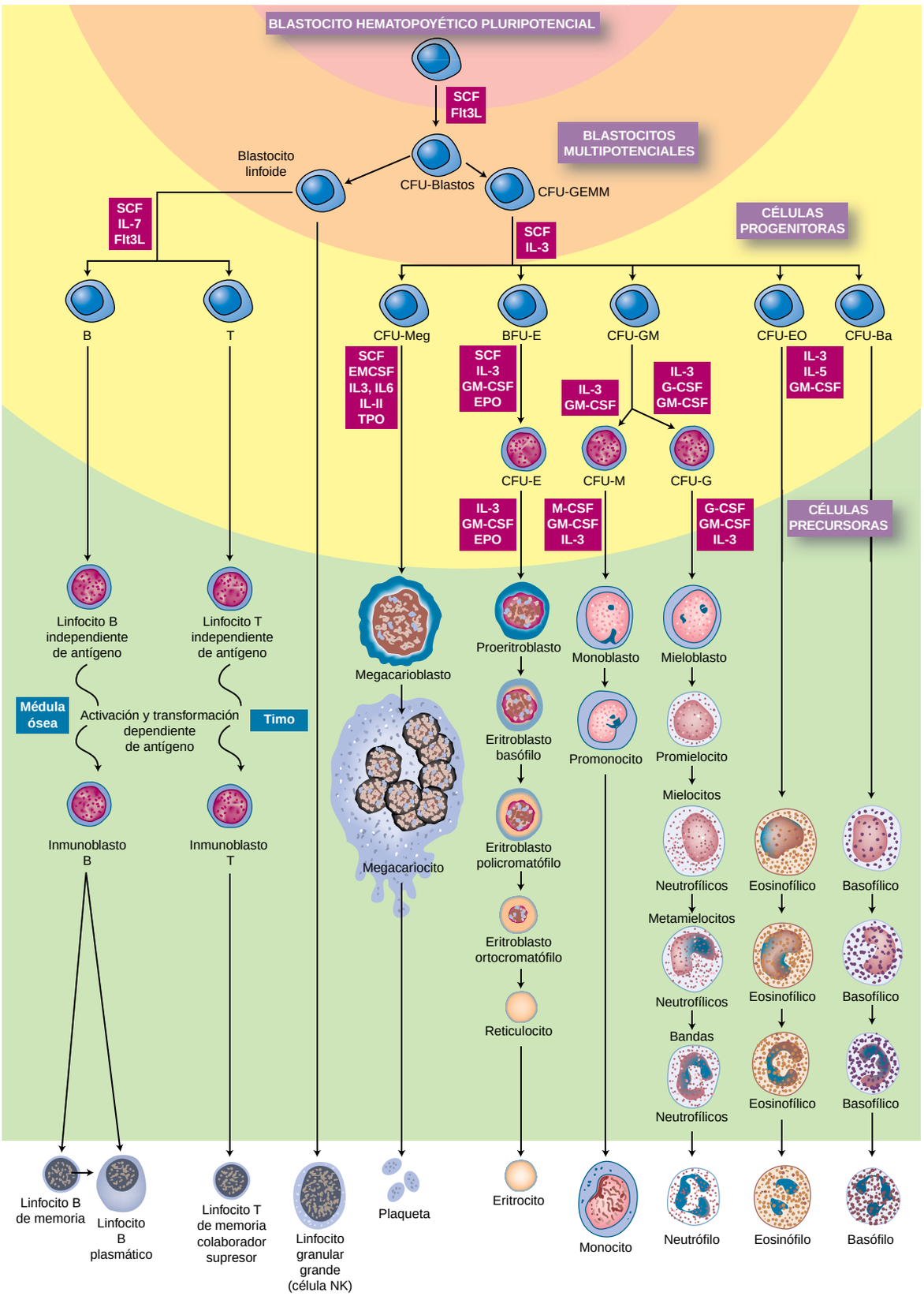



**FIGURA 26-2. Diferenciación y maduración celular de los componentes linfoide y mieloide del sistema hematopoyético.** Sólo las células precursoras (blastos y células en maduración) son identificables mediante la evaluación de la médula ósea con el microscopio de luz. BFU, unidad formadora de brotes; CFU, unidad formadora de colonias (Ba, basófilos; E, eritroide; Eo, eosinófilos; G, leucocitos polimorfonucleares; GM, granulocitos-monocitos; M, monocito/macrófagos; Meg, megacariocítico); EPO, eritropoyetina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; NK, *natural killer;* SCF, factor del blastocito; TPO, trombopoyetina.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1082 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



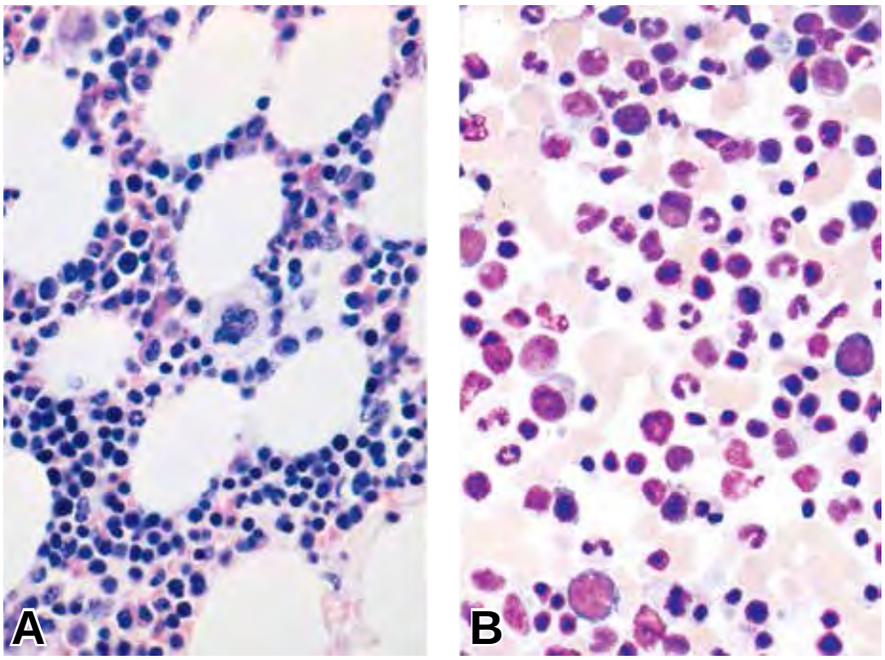



**FIGURA 26-3. Médula ósea normal. A.** Corte de tejido en el que se muestra la interrelación normal de los elementos celulares hematopoyéticos con respecto a las células grasas, una relación normal entre mieloide y eritroide (2:1) y un megacariocito en el centro del campo (tinción con hematoxilina y eosina). **B.** Frotis de un aspirado de médula ósea del mismo paciente en el que se demuestran elementos hematopoyéticos normales en diferentes etapas de diferenciación (tinción de Wright-Giemsa).

varias divisiones endomitóticas. Después de alcanzar una cierta ploidía, el citoplasma se vuelve punteado y azurófilo, y acaba por liberarse en los sinusoides como cintas largas que contienen plaquetas. También se liberan algunos megacariocitos intactos, y su producción de plaquetas se produce después de que son atrapados en la microcirculación pulmonar.

***LIBERACIÓN DESDE LA MÉDULA:*** después de su maduración, las células hematopoyéticas dejan el ambiente de la médula ósea a través de los sinusoides e ingresan en la circulación sanguínea (figs. 26-1 y 26-2). ***La homeostasis del sistema hematopoyético es regulada en gran medida a través de interacciones intercelulares en el microambiente de la médula ósea y/o por diversas citocinas que pueden tener efecto estimulante o inhibidor.*** Los mecanismos de liberación celular de la médula ósea responden a las necesidades de la circulación periférica y pueden proveer con rapidez un incremento de células maduras en una situación de urgencia (es decir, eritrocitos maduros y/o reticulocitos durante una hemorragia aguda o neutrófilos segmentados en el contexto de una infección aguda).

## La biopsia y el frotis del aspirado permiten el análisis complementario de la médula ósea

La cresta ilíaca posterior (o, en raras ocasiones, el esternón) es la fuente más común de médula ósea para el análisis en los adultos. La biopsia con aguja gruesa o en sacabocados de las secciones de la médula ósea permiten evaluar la cantidad de elementos hematopoyéticos y la arquitectura de la médula (fig. 26-3 A), mientras que varios linajes de la médula ósea se identifican y evalúan en los frotis teñidos tomados del líquido aspirado de la médula ósea (fig. 26-3 B). El cociente de las células hematopoyéticas contra la grasa es la **celularidad,** que varía con la edad. En un adulto normal de mediana edad, aproximadamente la mitad de la biopsia de médula ósea en sacabocados consiste en adipocitos; la otra mitad son células hematopoyéticas que se dividen y se diferencian en forma activa. La celularidad de la médula es mayor en niños y menor en los ancianos.

La celularidad de la médula ósea principalmente consiste en precursores de granulocitos en maduración, precursores eritroides y megacariocitos, lo que se conoce como **hematopoyesis de tres linajes.** La relación entre las células mieloides y eritroides (es decir, el **cociente M:E)** normalmente es de 2:1 a 5:1 (tabla 26-1). En general hay 2-5 megacariocitos por campo de alto poder. Los monocitos, linfocitos y células plasmáticas normalmente están presentes en números bajos. La médula ósea normal tiene menos del 3% de células plasmáticas, hasta 20% de linfocitos y muy pocos mastocitos y macrófagos. Los blastos suelen ser menos del 3% de las células de la médula en adultos normales.

Los cambios en el número normal y la distribución de las células maduras en comparación con las células inmaduras son **desviaciones a la izquierda,** que pueden presentarse en procesos reactivos y neoplásicos. ***El número de blastos en la médula ósea ayuda a distinguir estas dos categorías generales, pues en los estados reactivos no se incrementa significativamente el número de blastos en la médula.*** Además de evaluar la celularidad y las proporciones de los diversos tipos celulares, el examen de la médula ósea también permite evaluar las pruebas de maduración normal de los precursores hematopoyéticos. ***La falta de sincronización o la aberración en los procesos sumamente regulados de maduración nuclear o citoplásmica es una evidencia de la enfermedad en la médula ósea.***

**TABLA 26-1**

**MÉDULA ÓSEA NORMAL DEL ADULTO (EDAD DE 18 A 70 AÑOS)**

| |
|---|
| Relación entre grasa y células: 50:50 ± 15% |
| Relación entre mieloide y eritroide: 2:1-5:1 |
| Distribución celular (% del área superficial)<br>Células grasas: 35-65%<br>Serie eritroide: 10-20%<br>Serie granulocitaria (mieloide): 40-65% |
| Megacariocitos: 2-5/por campo de gran aumento |
| Células plasmáticas: <3% de las células nucleadas |
| Linfocitos: <20% de las células nucleadas |
| No hay fibrosis |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1083 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



El metabolismo y el almacenamiento del hierro también pueden probarse mediante la tinción del aspirado de médula ósea con azul de Prusia. Utilizando esta tinción, se pueden encontrar sitios de almacenamiento y gránulos sideroblásticos de hierro dentro del citoplasma de los macrófagos y los precursores nucleados de los eritrocitos, respectivamente. Por último, se pueden identificar la infiltración medular por células anormales, además de las células tumorales metastásicas, las células hematopoyéticas malignas o los granulomas infecciosos.

# Eritrocitos

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES

***Los eritrocitos, o glóbulos rojos, transportan oxígeno a los tejidos***. Los eritrocitos maduros son discos de 7-8 μm, bicóncavos, carentes de núcleo, y de un tamaño similar al del núcleo de un linfocito pequeño (fig. 26-4). Son redondos, con citoplasma rojizo, eosinófilo. Deben el color rojo a la hemoglobina, su principal componente citoplasmático. Debido a la forma de disco bicóncavo, los eritrocitos muestran un área pálida central que se aproxima a una tercera parte del diámetro de la célula. Los eritrocitos se liberan desde la médula como reticulocitos, los cuales son más grandes y tienen un citoplasma gris basófilo más difuso que los eritrocitos maduros. Estas células todavía sintetizan hemoglobina y los ribosomas necesarios para este proceso confieren la **policromatofilia.**

La membrana del eritrocito está fija a su red citoesquelética interna (fig. 26-5). Las proteínas transmembrana que actúan como receptores, canales y como fijadoras de otros componentes de la membrana, así como el citoesqueleto subyacente, se insertan en la bicapa de lípidos. ***La adición de grupos de carbohidratos a algunas proteínas de la membrana conduce a la formación de grupos antigénicos diferentes en los eritrocitos***. El citoesqueleto eritrocitario contiene dímeros de espectrina y otras proteínas estabilizantes (anquirina, actina, banda 4.1) conectados, que permiten la deformabilidad inherente de los eritrocitos. ***Los cambios en esta unidad membrana-citoesquelética conducen a aumentar la rigidez celular y la destrucción prematura de los eritrocitos circulantes.***

La hemoglobina explica la capacidad de transportar oxígeno de los eritrocitos. Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro grupos hemo y cuatro cadenas de globina y, cuando se satura por completo, transporta cuatro moléculas de oxígeno. La porción hemo de la molécula consiste en un anillo de porfirina (protoporfirina IX), con un ion ferroso ($Fe^{2+}$). La forma normal

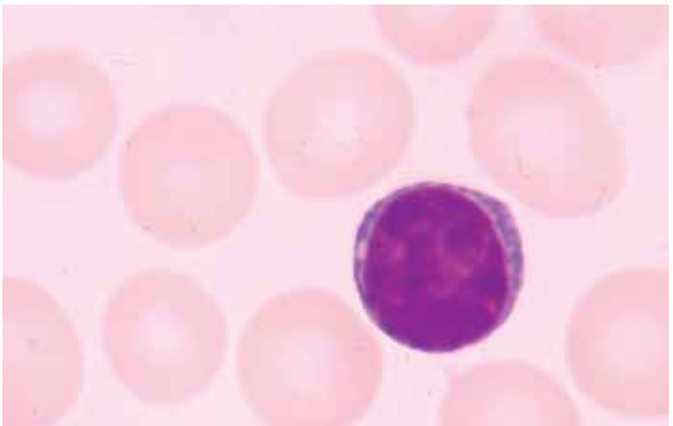


**FIGURA 26-4. Los eritrocitos normales son casi del mismo tamaño que los núcleos de los linfocitos pequeños (alrededor de 7 μm).**

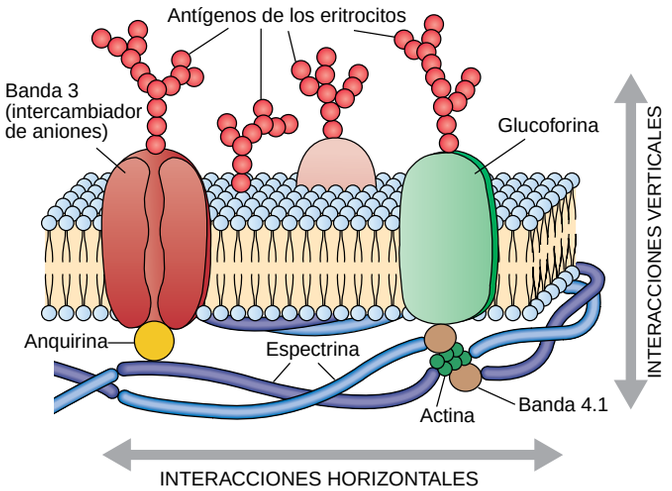



**FIGURA 26-5. Estructura de la membrana plasmática eritrocitaria.** Numerosas interacciones estabilizan la membrana. Las dos interacciones verticales son la de la espectrina-anquirina-banda 3 y espectrina-proteína 4.1-glucoforina. Las dos conexiones horizontales son de heterodímeros de espectrina y de espectrina-actina-proteína 4.1.

más abundante, la hemoglobina A, tiene dos cadenas de globina alfa (α) y dos cadenas beta (β). Las hemoglobinas F y $A_2$ normalmente están presentes en una menor cantidad en adultos sanos. Cada una de ellas tienen dos cadenas α. Además, la hemoglobina F tiene dos cadenas de globina gama (γ) y la hemoglobina $A_2$ tiene dos cadenas de globina delta (δ) en lugar de cadenas de globina β. La síntesis y el ensamblaje de cada molécula de hemoglobina requieren de múltiples pasos bioquímicos donde participan múltiples enzimas.

Cada grupo hemo interactúa con un bolsillo hidrófobo de una cadena de globina y la molécula completa tiene una estructura terciaria globular. La hemoglobina desoxigenada tiene menor afinidad por el oxígeno y requiere una tensión de oxígeno mayor para que se produzca la unión de este con el hemo. Después de esta interacción inicial, la molécula de hemoglobina sufre un cambio conformacional que facilita la unión subsecuente del oxígeno a sus tres restantes grupos hemo. El aumento progresivo en la afinidad del oxígeno se refleja en la forma sigmoidea de la curva de disociación del oxígeno (fig. 26-6). La inclinación

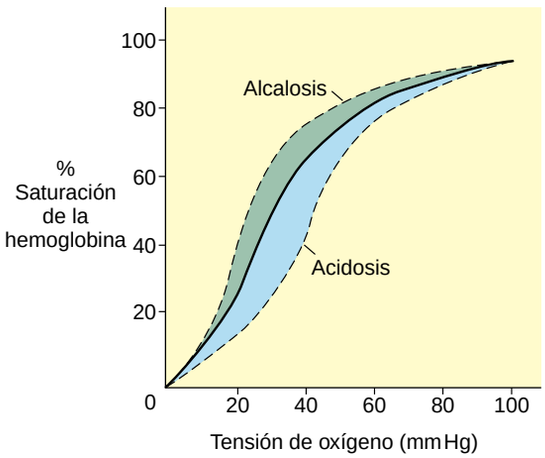



**FIGURA 26-6. Curva de disociación de oxígeno de la hemoglobina.** A medida que el pH se reduce (acidosis) la afinidad del oxígeno disminuye (desviación a la derecha); con el incremento del pH (alcalosis), la afinidad aumenta (desviación a la izquierda).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1084 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



**TABLA 26-2**
**RECUENTO COMPLETO DE SANGRE: VALORES NORMALES DEL ADULTO**

| | | |
|---|---|---|
| **Eritrocitos** | | |
| Hemoglobina | Hombres, 14-18 g/dl<br>Mujeres, 12-16 g/dl | |
| Hematócrito | Hombres, 40-54 %<br>Mujeres, 35-47 % | |
| Recuento de eritrocitos | Hombres, 4,5-6 × $10^6$/µl<br>Mujeres, 4-5,5 × $10^6$/µl | |
| Reticulocitos | 0,5-2,5 % | |
| Índices | | |
| Volumen corpuscular medio | 82-100 µm$^3$ | |
| Hemoglobina corpuscular media | 27-34 pg | |
| Concentración de hemoglobina corpuscular media | 32-36 % | |
| | **Recuento absoluto/µl** | **Recuento diferencial (%)** |
| **Leucocitos** | | |
| Leucocitos | 4 000-11 000 | |
| Granulocitos neutrófilos | 1 800-7 000 | 50-60 |
| Neutrófilos en banda | 0-700 | 2-4 |
| Linfocitos | 1 500-4 000 | 30-40 |
| Monocitos | 0-800 | 1-9 |
| Basófilos | 0-200 | 0-1 |
| Eosinófilos | 0-450 | 0-3 |
| **Plaquetas** | | |
| Valor normal cuantitativo: 150 000-400 000/µl | | |
| Estimación cualitativa en el frotis: número de plaquetas/campo de inmersión en aceite × 10 000 = recuento plaquetario estimado | | |
| Relación normal de los eritrocitos con respecto a las plaquetas: 15:1 a 20:1 | | |

de la curva de disociación del oxígeno puede moverse hacia la derecha a raíz de una acidosis o un aumento de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (un producto de una vía alterna de la glucólisis), lo que incrementa la liberación de oxígeno hístico. La alcalosis desvía la curva hacia la izquierda y resulta en una capacidad de unión de oxígeno aumentada.

***La vida promedio del eritrocito en sangre es de 120 días.*** En los eritrocitos viejos surgen cambios en las proteínas y los fosfolípidos de la membrana, que posiblemente representan señales para su remoción por parte de los fagocitos mononucleares.

El componente eritroide de la sangre se analiza mejor mediante un recuento completo de sangre más el examen microscópico de un frotis sanguíneo (tabla 26-2). El recuento completo de sangre mide la hemoglobina (Hgb), el recuento de eritrocitos (CE) y el volumen corpuscular medio (VCM). A partir de estos valores, pueden calcularse parámetros adicionales como el **hematócrito** (Hct=VCM×CE), la **hemoglobina corpuscular media** (HCM=Hgb/CE) y la **concentración media de hemoglobina corpuscular** (CMHC=Hgb/Hct). El grado de variación del tamaño del eritrocito o de la anchura de distribución de los eritrocitos también se derivan de los valores anteriores. Los reticulocitos pueden cuantificarse de manera exacta mediante coloraciones supravitales que tiñen sus agregados ribosómicos citoplasmáticos.

## ANEMIA

***La anemia es una reducción en la masa de eritrocitos circulantes y se diagnostica mediante la demostración de una reducción en la hemoglobina, el hematócrito o en el recuento de eritrocitos.*** La anemia conduce a un transporte disminuido de oxígeno en la sangre y acaba por causar hipoxia hística.

### Las anemias se clasifican por su morfología o fisiopatología

La **clasificación morfológica** de anemia se basa en el aspecto de los eritrocitos, según lo determinan los contadores automatizados de sangre, y mediante la evaluación microscópica de un frotis sanguíneo. El tamaño de los eritrocitos (que por lo general miden los analizadores) se refleja en el VCM, lo cual permite la división de las anemias en tres grupos: *1)* **microcítica** (VCM disminuido), *2)* **normocítica** y *3)* **macrocítica** (VCM incrementado) (tabla 26-3). El análisis de los frotis sanguíneos puede mostrar formas anormales de eritrocitos **(poiquilocitos),** los cuales pueden verse en una gran variedad de anemias. El tipo particular de poiquilocito puede ayudar al diagnóstico (fig. 26-7).

La clasificación **fisiopatológica** de anemia incluye cuatro grupos principales (tabla 26-4):

1. **Pérdida aguda de sangre.**
2. **Producción disminuida** de eritrocitos por la médula ósea, ya sea por defectos en el **blastocito** o en **la célula progenitora.**
3. **Hematopoyesis ineficaz** con liberación reducida de eritrocitos de la médula.
4. **Destrucción aumentada** de eritrocitos después de la liberación desde la médula ósea, ya sea **intracorpuscular** o **extracorpuscular.**

Las anemias relacionadas con la destrucción aumentada de eritrocitos se caracterizan por lo regular por cifras más altas de reticulocitos **(reticulocitosis),** lo cual permite la distinción de otros grupos.

**TABLA 26-3**
**CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LA ANEMIA**

| | |
|---|---|
| **Macrocítica** | |
| Deficiencia nutricional | Hipotiroidismo |
| Uso de alcohol | Reticulocitosis |
| Enfermedad hepática | Enfermedad primaria de la médula ósea |
| **Microcítica** | |
| Deficiencia de hierro | |
| Talasemias | |
| Sideroblástica | |
| **Normocítica** | |
| Anemia de enfermedad crónica/inflamación | |
| Anemia de enfermedad renal | |
| Pérdida sanguínea aguda | |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1085 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



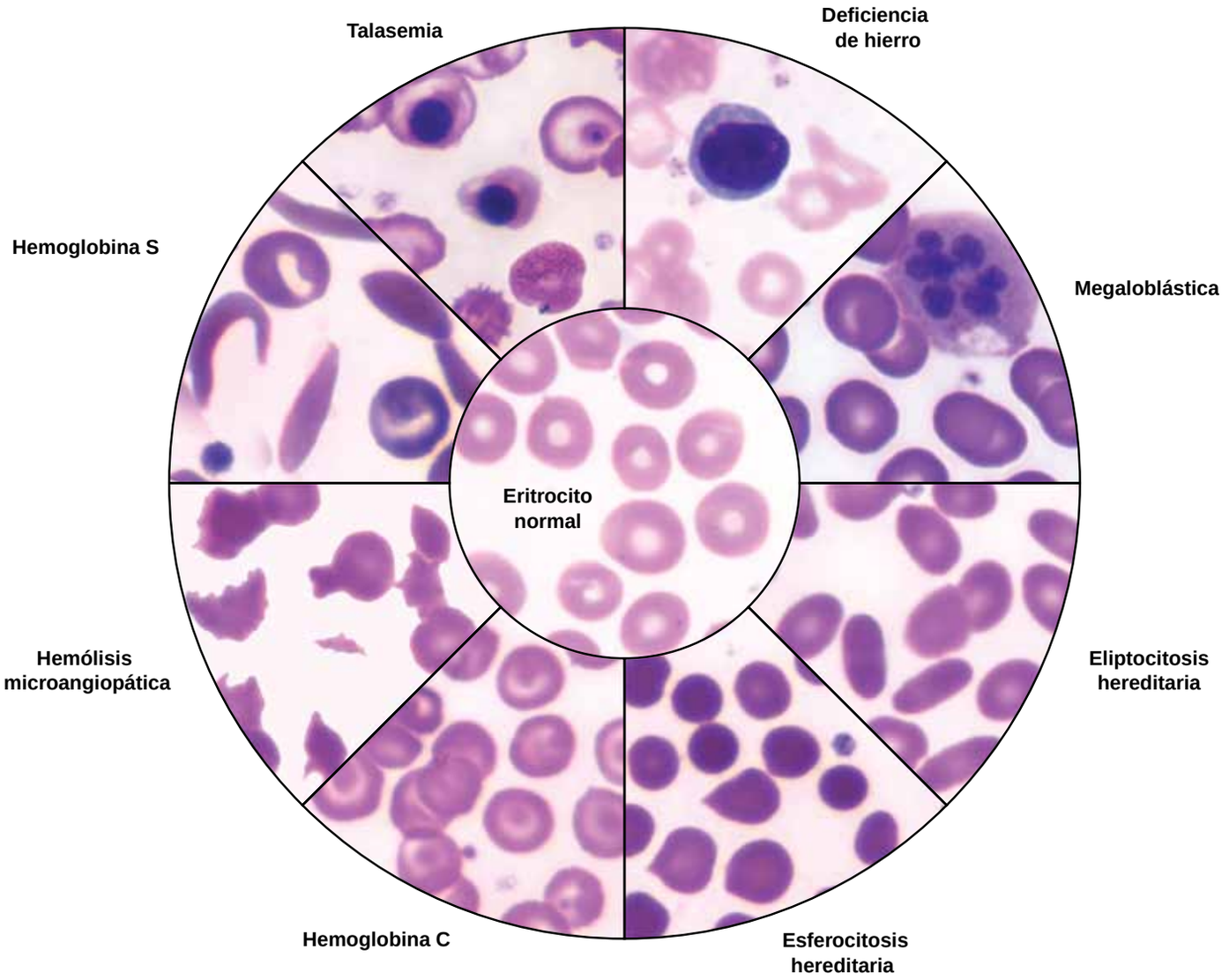



**FIGURA 26-7. Morfología anómala del eritrocito y su relación con diferentes tipos de anemia.** La morfología del eritrocito normal se muestra en el centro. **De acuerdo con las agujas del reloj desde las 12:00. A. Deficiencia de hierro (alteración en la síntesis de hemoglobina; falta de hierro):** eritrocitos hipocrómicos, microcíticos. Se presenta un linfocito pequeño a manera de comparación. **B. Anemia megaloblástica (alteración en la síntesis de ADN, a menudo causada por la deficiencia de vitamina $B_{12}$ o ácido fólico):** macrocitos ovales, algunas células de forma irregular y neutrófilos hipersegmentados). **C. Eliptocitosis hereditaria (defecto de membrana):** eliptocitos. **D. Esferocitosis hereditaria (defecto de membrana):** los esferocitos carecen de palidez central. **E. Enfermedad de la hemoglobina C (cadenas anómalas de globina):** células en blanco. **F. Hemólisis microangiopática (daño mecánico a los eritrocitos; coagulación intravascular diseminada [CID], púrpura trombocitopénica trombocítica [PTT], secuelas de una prótesis valvular cardíaca):** esquistocitos/fragmentos. **G. Enfermedad de células falciformes (hemoglobina S) (cadenas anómalas de globina):** células falciformes. **H. Talasemia (alteración en la síntesis de hemoglobina):** eritrocitos hipocrómicos microcíticos; poiquilocitosis; punteado basofílico; células en blanco, eritrocitos nucleados.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1086 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



**TABLA 26-4**
**CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA ANEMIA**

| | |
|---|---|
| **Pérdida aguda de sangre** | |
| **Producción disminuida** | |
| *Defectos del blastocito y la célula progenitora* | |
| Deficiencia de hierro | Leucemias |
| Anemia de la enfermedad crónica | Síndromes mielodisplásicos |
| Anemia aplásica | Infiltración medular |
| Aplasia pura de eritrocitos | Envenenamiento con plomo |
| Hemoglobinuria paroxística nocturna | Anemia de la enfermedad renal |
| **Hematopoyesis ineficaz** | |
| Anemia megaloblástica<br>Síndromes mielodisplásicos | Talasemia |
| **Destrucción aumentada** | |
| *Intracorpuscular* | |
| Defecto de la membrana | Hemoglobinopatías |
| Defecto enzimático | |
| *Extracorpuscular* | |
| *Inmunitaria* | |
| Autoinmunitaria | Aloinmunitaria |
| *No inmunitaria* | |
| Mecánica | Infecciosa |
| Hiperesplenismo | Química |

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** frente a una anemia, el cuerpo dispone de numerosos mecanismos compensadores para aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos:

- Gasto cardíaco aumentado.
- Frecuencia respiratoria incrementada.
- Desviación del flujo sanguíneo para proveer mayor perfusión hística a los órganos vitales.
- Disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.
- Mayor producción de eritrocitos por la médula ósea como consecuencia de su estimulación por la EPO.

Los signos y síntomas clínicos (taquicardia, acortamiento de la respiración y soplos sistólicos) pueden desarrollarse en forma secundaria a estos procesos compensadores. Si la anemia adquiere el suficiente grado de gravedad (es decir, niveles de hemoglobina menores de 7 g/dl), la hipoxia hística está descompensada y los datos clínicos adicionales pueden incluir fatigabilidad fácil, debilidad, angina y disnea durante el ejercicio.

### La pérdida sanguínea aguda conduce a una anemia normocítica normocrómica

***La anemia aguda refleja la pérdida de sangre desde el compartimento intravascular.***

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones iniciales de la pérdida sanguínea aguda reflejan la pérdida de volumen y la perfusión hística disminuida. Como se pierde sangre completa, la gravedad de la anemia puede pasar desapercibida de manera inicial. Sin embargo, a las 24-48 h de producida la hemorragia significativa, se moviliza líquido desde localizaciones extravasculares al espacio intravascular para restaurar el volumen sanguíneo total. Es en este momento cuando la extensión de la anemia se vuelve aparente, ya que la restitución de los eritrocitos no es tan rápida. Si el sangrado causal se detiene, la hiperplasia eritroidea de la médula ósea dirigida por la EPO ha de corregir de manera gradual la anemia. El examen de los frotis sanguíneos revela anomalías inespecíficas en los eritrocitos, pero se observa policromasia durante la fase de recuperación.

### La producción disminuida de eritrocitos refleja con frecuencia el deterioro en el desarrollo del precursor eritrocitario

Algunos trastornos donde disminuye la producción de eritrocitos son enfermedades heredadas o adquiridas de los blastocitos hematopoyéticos o sus derivados. Estas se discuten más adelante en el apartado de enfermedades de los blastocitos hematopoyéticos.

### Anemia por deficiencia de hierro

***La deficiencia de hierro interfiere en la síntesis normal del hemo (hemoglobina) y lleva a deteriorar la eritropoyesis y a originar una anemia. La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en todo el mundo.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la dieta del adulto occidental normal contiene alrededor de 20 mg de hierro, 1-2 mg de los cuales se absorben en el duodeno y en el yeyuno proximal (v. cap. 20). La velocidad de la absorción de hierro es regulada por sus pérdidas normales, pero en caso de anemia, en especial en casos de eritropoyesis ineficaz, la absorción intestinal se incrementa y en última instancia puede conducir a una sobrecarga férrica. Alrededor del 85% del hierro absorbido se transporta por medio de una proteína transportadora, la transferrina, para incorporarse a los eritrocitos en desarrollo a través de receptores específicos de la transferrina que se encuentran en su superficie. A medida que los eritrocitos se vuelven seniles, se retiran de la circulación, la hemoglobina se descompone en sus partes componentes y el hierro se recicla. El exceso de hierro se almacena como **hemosiderina** y como **ferritina**. La hemosiderina representa grandes agregados de hierro con una estructura desorganizada, mientras que la ferritina se convierte en un complejo con otra proteína (apoferritina) y su aspecto es muy organizado.

***Muchas afecciones causan deficiencia de hierro.*** En lactantes y niños, el hierro dietético puede ser insuficiente para el crecimiento y el desarrollo. La necesidad de hierro también se incrementa durante el **embarazo** y la **lactancia.** En adultos, la deficiencia de hierro es consecuencia típica de la **pérdida crónica de sangre** o, menos comúnmente, de la **hemólisis intravascular.** Dos mililitros de sangre total contienen 1 mg de hierro que se pierde con el sangrado. En la mujer en edad reproductiva, la **pérdida sanguínea ginecológica** (menstruación, parto, sangrados vaginales) es lo más común. En la mujer posmenopáusica y los hombres, la deficiencia de hierro inexplicada debería motivar el estudio exhaustivo e inmediato del tubo digestivo en busca de **lesiones tumorales** o **vasculares**, ya que es el sitio más común de la pérdida crónica de sangre.

**PATOLOGÍA:** la anemia por deficiencia de hierro se caracteriza por una anemia microcítica, hipocrómica (fig. 26-8). La variación en el tamaño **(anisocitosis)**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1087 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



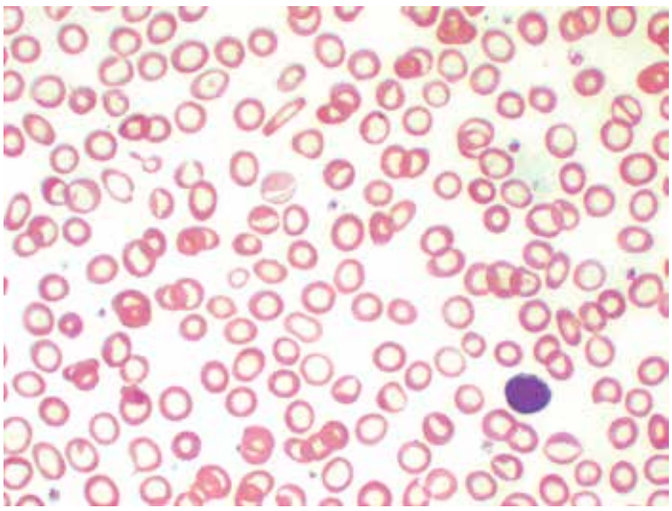


**FIGURA 26-8. Anemia hipocrómica microcítica causada por deficiencia de hierro.** Los eritrocitos presentan un tamaño significativamente menor que el núcleo de un linfocito pequeño y tienen mayor palidez central (la palidez central normal es de alrededor de una tercera parte del diámetro del eritrocito).

y la forma **(poiquilocitosis)** se refleja en una anchura de distribución de los eritrocitos incrementada. Pueden encontrarse los **ovalocitos,** algunos de los cuales, por ser muy delgados, se designan **células lápiz.** La deficiencia de hierro causa un defecto en la producción de eritrocitos, por lo que se presenta la hiperplasia eritroide medular sin observarse la reticulocitosis en la sangre. La tinción con azul de Prusia muestra que el almacenamiento de hierro y el hierro eritroide están ausentes.

El hierro sérico y los niveles de ferritina están disminuidos en la deficiencia de hierro, mientras que la capacidad de unión de hierro total está incrementada (debida al incremento en los niveles de transferrina sérica). En consecuencia, la saturación porcentual de la transferrina está muy reducida (con frecuencia a menos del 5%).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de la deficiencia de hierro son los de la anemia en general. A medida que la enfermedad avanza, pueden encontrarse una lengua lisa y brillante **(glositis atrófica)** y una inflamación en los ángulos de la boca **(estomatitis angular),** así como una deformidad en forma de cuchara de las uñas de los dedos de la mano **(coiloniquia).** El tratamiento de la deficiencia de hierro incluye la corrección de la fuente de la pérdida crónica de sangre y la suplementación oral de hierro.

### Anemia de la enfermedad crónica

***La anemia de la enfermedad crónica se origina en asociación con afecciones inflamatorias crónicas y malignas.***

**FISIOPATOLOGÍA:** la enfermedad crónica determina el uso ineficaz del hierro almacenado en los macrófagos en la médula ósea, lo que resulta en una deficiencia férrica funcional, aunque el almacenamiento de hierro puede ser normal o incluso estar aumentado. Otros factores que pueden contribuir a la anemia son el período de vida eritrocitario disminuido, la respuesta renal de la EPO embotada a la hipoxia hística y una respuesta menor de la médula ósea a la eritropoyetina. Las citocinas inflamatorias (lactoferrina, IL-1, factor de necrosis tumoral α [TNF-α] y el interferón) pueden interferir en la movilización del hierro.

**PATOLOGÍA:** la anemia de la enfermedad crónica es de leve a moderada; con frecuencia, los eritrocitos son normocíticos e hipocrómicos, pero pueden ser microcíticos. En los aspirados de médula ósea, la tinción con azul de Prusia muestra almacenamiento normal o incrementado de hierro en los macrófagos, pero hierro eritroide reducido. Los niveles de hierro sérico tienden a reducirse. Sin embargo, a diferencia de la anemia por deficiencia de hierro, la capacidad total de unión de hierro también tiende a reducirse (en la medida que lo hace la albúmina sérica). El recuento de reticulocitos no aumenta de manera proporcional con el grado de la anemia. Los tratamientos exitosos de la enfermedad causal restauran los niveles normales de hemoglobina.

### Anemia de la enfermedad renal

**FISIOPATOLOGÍA:** en algunos pacientes con enfermedades renales crónicas, la **disminución de la producción renal de EPO** causa anemia. La gravedad de la anemia es proporcional al grado de la insuficiencia renal. La administración de EPO recombinante es el tratamiento de elección. La «toxina urémica», que suprime a los precursores eritroides, y un componente hemolítico menor pueden contribuir a la anemia de la enfermedad renal crónica.

**PATOLOGÍA:** la anemia de la enfermedad renal crónica es normocítica y normocrómica. En algunas ocasiones se pueden observar eritrocitos con membranas celulares festoneadas **(células de Burr).** Si la insuficiencia renal se debe a hipertensión maligna, los eritrocitos pueden estar fragmentados y formar esquistocitos.

### Anemia relacionada con infiltración medular (anemia mieloptísica)

***La anemia mieloptísica es una anemia hipoproliferativa asociada a infiltración de la médula ósea por una diversidad de procesos.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** cualquier proceso infiltrativo (p. ej., mielofibrosis primaria o secundaria, enfermedades malignas hematológicas, carcinoma metastásico o una enfermedad granulomatosa) puede reemplazar a los elementos hematopoyéticos normales y causar anemia (y con frecuencia también leucopenia y trombocitopenia). En un intento por mantener la producción de células sanguíneas, puede desarrollarse hematopoyesis extramedular, la mayoría de las veces en el bazo y el hígado.

**PATOLOGÍA:** la infiltración de la médula ósea causa anemia normocítica moderada a grave, con anisopoiquilocitosis y células en forma de lágrimas. Los granulocitos y los eritrocitos nucleados inmaduros circulantes **(leucoeritroblastosis)** se observan con frecuencia.

### Anemia del envenenamiento por plomo

El envenenamiento por plomo resulta en anemia al interferir con numerosas enzimas participantes en la síntesis del hemo (v. cap. 8).

### En la producción ineficaz de eritrocitos hay menos eritrocitos circulantes

Varias anemias reflejan una producción eritrocitaria anormal causada por una hematopoyesis ineficaz. En contraste con tras-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1088 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



tornos del blastocito o de la célula precursora, el fondo de precursores eritrocitarios de la médula ósea está expandido. En consecuencia, se forman suficientes precursores eritrocitarios en la médula ósea, pero los eritrocitos no ingresan en la circulación.

## Anemias megaloblásticas

***Las anemias megaloblásticas son causadas por la síntesis trastornada de ADN, en general debida a la deficiencia de vitamina $B_{12}$ o ácido fólico.***

**FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** la anemia megaloblástica define a un grupo de enfermedades caracterizadas por megaloblastos característicos. La alteración en la síntesis de ADN conduce a la maduración nuclear anormal. Esto a su vez conduce a una maduración ineficaz de los eritrocitos y a la anemia. Todos los tipos celulares proliferativos, incluyendo los precursores mieloides y las células de la mucosa cervical y gastrointestinal se ven afectadas.

La anemia megaloblástica se debe más habitualmente a la deficiencia de vitamina $B_{12}$ o folato. Algunos agentes de quimioterapia (metrotexato, hidroxiurea) o fármacos antirretrovirales (5-azacitidina) también pueden ser responsables. Los defectos hereditarios en el metabolismo de las purinas o pirimidinas rara vez pueden estar involucrados.

El folato y la $B_{12}$ son críticos en la síntesis normal de ADN. La transferasa de metilo convierte el metiltetrahidrofolato en tetrahidrofolato con la participación de la vitamina $B_{12}$ como un cofactor. La vitamina $B_{12}$ también se requiere para la conversión de la homocisteína en metionina. Al usar el tetrahidrofolato como un cofactor, la sintetasa de timidilato convierte el uridilato en timidilato (fig. 26-9). La reductasa de dihidrofolato restaura el tetrahidrofolato.

Con la alteración en la síntesis de ADN, el desarrollo nuclear está retrasado, aunque el citoplasma madura normalmente. Esto conduce a la **asincronía nuclear-citoplasmática** y da lugar a la formación de precursores de grandes eritrocitos nucleados **(megaloblastos).** Como los precursores megaloblásticos no maduran por completo para liberarse en la sangre, sufren destrucción intramedular. Los eritrocitos liberados son macrocíticos.

Los humanos no pueden sintetizar la vitamina $B_{12}$ (cianocobalamina) y deben obtenerla de la dieta. Está presente en una variedad de fuentes de alimentos animales y es producida por microorganismos intestinales. La absorción adecuada de esta vitamina requiere del factor intrínseco, que está en el estómago (v. cap. 19) y la protege de la degradación por las enzimas intestinales (fig. 26-10). El complejo del factor intrínseco-vitamina $B_{12}$ se absorbe en el íleon distal a través de receptores específicos. En la sangre, la vitamina es transportada por un grupo de proteínas llamadas **transcobalaminas,** de las cuales la transcobalamina II es la más importante. La administración de vitamina $B_{12}$ es de 1 µg. Por lo tanto, los depósitos normales del cuerpo de 1 000-5 000 µg proporcionan varios años de reserva.

La ingesta dietética inadecuada de vitamina $B_{12}$ es rara y generalmente ocurre sólo en vegetarianos estrictos (veganos). ***Con mayor frecuencia, la deficiencia del factor intrínseco altera su absorción.*** La cirugía donde se extirpa el fondo gástrico elimina la fuente del factor intrínseco.

La **anemia perniciosa,** un trastorno autoinmunitario en el que los pacientes desarrollan anticuerpos contra las células parietales y el factor intrínseco (v. cap. 19), causa la deficiencia de factor intrínseco. Los anticuerpos contra las células parietales también conducen a la gastritis atrófica con aclorhidria. Los trastornos intestinales primarios (enfermedad intestinal inflamatoria) o una operación intestinal previa (derivación ileal) pueden afectar la absorción de la vitamina $B_{12}$. La competencia microbiológica (es decir, el sobrecrecimiento bacteriano en un asa ciega o la infestación con la tenia de los peces *Diphyllobothrium latum*) también puede provocar deficiencia de vitamina $B_{12}$.

El **ácido fólico** está presente en las hortalizas de hojas verdes, carne y huevos. El ácido fólico dietético existe en la

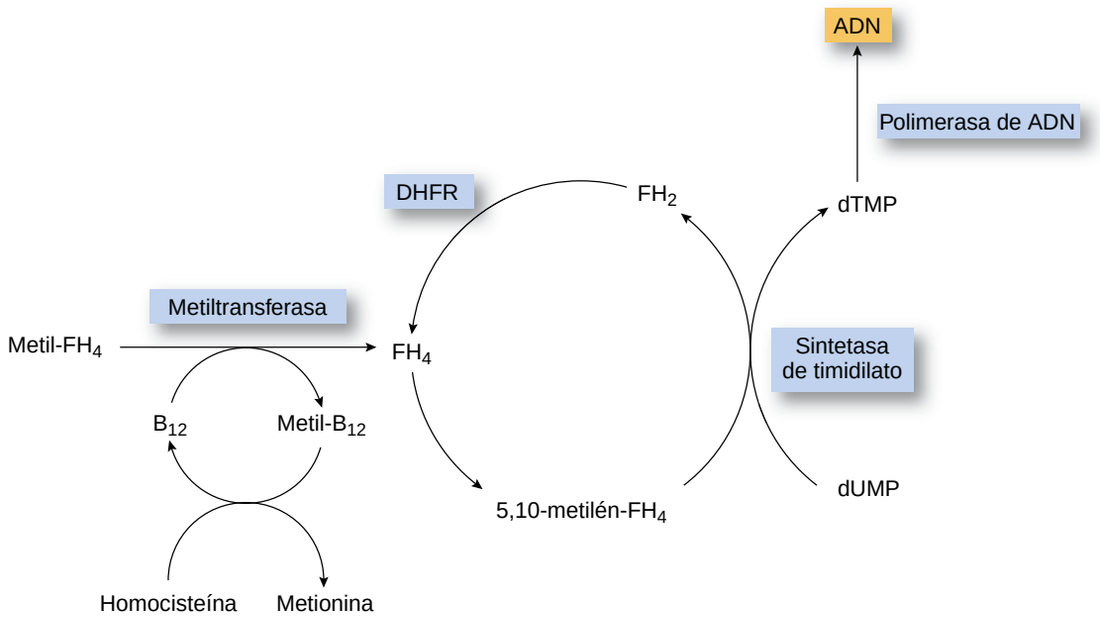



**FIGURA 26-9. Interrelación entre el ácido fólico y la vitamina $B_{12}$.** La transferencia de un carbono mediada por el ácido fólico metila al dUMP a dTMP, el cual entonces se usa para sintetizar ADN. Para ingresar en este sitio, el folato (metil-$FH_4$) es desmetilado a $FH_4$, lo que activa a la vitamina $B_{12}$ como el cofactor. En consecuencia, tanto las deficiencias de vitamina $B_{12}$ como del ácido fólico llevan a un deterioro en la síntesis del ADN y a la anemia megaloblástica. DHFR, reductasa de dihidrofolato. dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; $FH_2$, dihidrofolato; $FH_4$, tetrahidrofolato.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1089 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



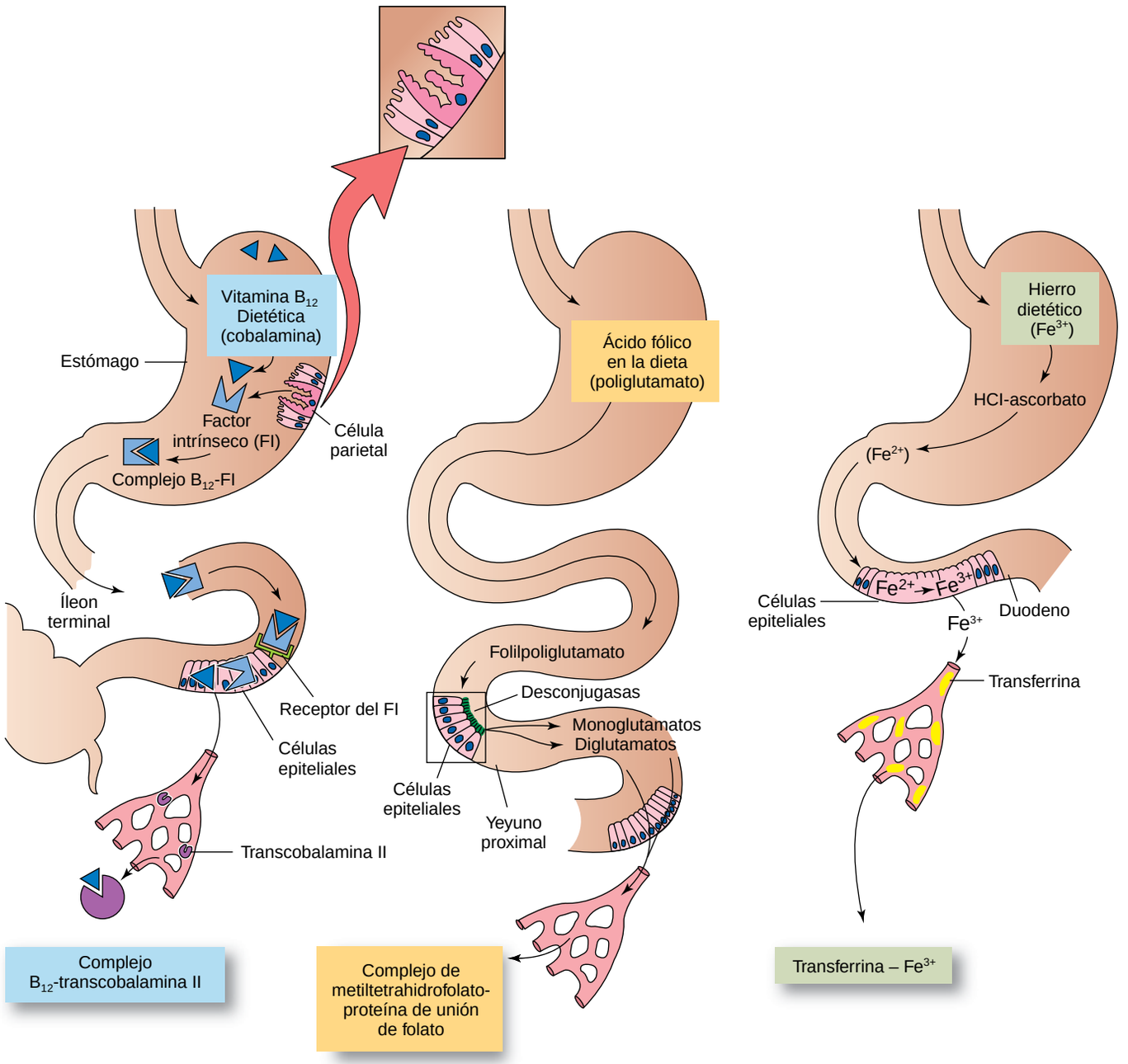



**FIGURA 26-10. Absorción de vitamina $B_{12}$,** ácido fólico y hierro. La absorción de la vitamina $B_{12}$ requiere la formación de un complejo inicial con factor intrínseco (FI), producido por las células parietales de la mucosa gástrica. De ese modo tiene lugar la absorción en el íleon terminal, donde existen receptores del complejo FI-$B_{12}$. La enzima conjugasa conjuga el ácido fólico dietético y lo convierte en poliglutamato. La absorción tiene lugar en el yeyuno después de la desconjugación en la luz intestinal. La reducción y la metilación resultan en la generación de metiltetrahidrofolato, el cual es transportado por la proteína de unión de folato. El hierro férrico dietético ($Fe^{3+}$) es reducido a hierro ferroso ($Fe^{2+}$) en el estómago y se absorbe sobre todo en el duodeno. La transferrina transporta el hierro en la circulación.

forma de un poliglutamato, pero es desconjugado a monoglutamato en los intestinos y absorbido de manera primaria en el yeyuno. Entonces, el folato es reducido y metilado a 5-metiltetrahidrofolato, el cual se transporta en la sangre a través de una proteína de unión de folato. El requerimiento diario de folato es de alrededor de 50 µg. El almacenamiento corporal de folato promedia de 2000-5000 µg, lo que proporciona una reserva de algunos meses antes de que se desarrollen signos de deficiencia.

La causa más habitual de deficiencia de ácido fólico es el consumo dietético insuficiente. Esto se produce con más frecuencia en pacientes con dietas desequilibradas (alcohólicos, reclusos). La demanda de ácido fólico está aumentada en el embarazo, la lactancia, los períodos de crecimiento rápido y en los procesos hemolíticos crónicos; la deficiencia puede presentarse, a menos que se proporcione suplementación de folato. Las enfermedades intestinales primarias (enfermedad intestinal inflamatoria, esprúe) pueden interferir con la absorción del ácido fólico. Diversos medicamentos también pueden afectar la absorción del ácido fólico (fenitoína) o su metabolismo (metotrexato).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1090 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



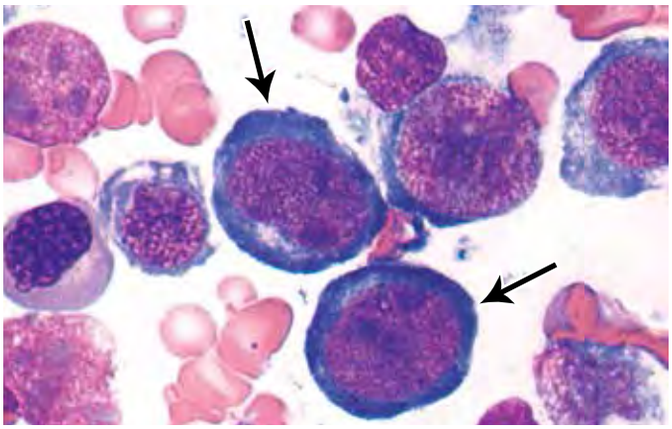


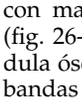
**FIGURA 26-11. Anemia megaloblástica.** Aspirado de médula ósea de un paciente con deficiencia de vitamina $B_{12}$ (anemia perniciosa) en el que se advierten precursoras eritroides megaloblásticas muy evidentes *(flechas)*.

**PATOLOGÍA:** las manifestaciones hematológicas, en la médula ósea y en la sangre, son idénticas para la deficiencia de ácido fólico y de vitamina $B_{12}$. La médula ósea tiende a mostrar actividad hematopoyética aumentada, pero la liberación de células maduras y funcionales es inadecuada debido al incremento de la muerte celular intramedular. Esto se denomina **hematopoyesis ineficaz**. La maduración megaloblástica, caracterizada por agrandamiento celular con maduración asincrónica entre el núcleo y el citoplasma (fig. 26-11), es evidente en los precursores eritroides de la médula ósea. En la serie mieloide, los cambios se caracterizan por bandas gigantes y metamielocitos, y por los núcleos hipersegmentados de los granulocitos maduros. Los megacariocitos también pueden ser grandes.

El grado de anemia varía pero puede ser grave. Los eritrocitos son macrocíticos y pueden ser ovales (macrocitos ovales). La anisopoiquilocitosis suele ser marcada y pueden verse células en lágrimas. Los neutrófilos circulantes muestran con frecuencia hipersegmentación nuclear (más de cinco lóbulos) (fig. 26-12). No se produce aumento de los reticulocitos.

De forma habitual, la distinción entre la deficiencia de ácido fólico y de vitamina $B_{12}$ puede establecerse al medir los niveles séricos de los dos compuestos. En ocasiones, la medición específica del folato del eritrocito proporciona información más útil que los análisis séricos. En la anemia megaloblástica, a raíz de la destrucción intramedular masiva de los precursores de los eritrocitos, los niveles séricos de deshidrogenasa láctica, en especial de la isoenzima 1, están muy elevados.

La **prueba de Schilling** puede sugerir la deficiencia de vitamina $B_{12}$, mide la absorción de la vitamina $B_{12}$ radiactiva, con o sin factor intrínseco. La vitamina $B_{12}$ urinaria se puede medir, sin embargo, esta prueba no se usa con frecuencia. La demostración de valores elevados de homocisteína y ácido metilmalónico puede ser de utilidad en los casos de deficiencia de vitamina $B_{12}$. En el contexto de la anemia perniciosa, pueden detectarse anticuerpos circulantes contra las células parietales gástricas o el factor intrínseco. El primer anticuerpo es el que se detecta con más frecuencia; el último es más específico de anemia perniciosa.



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ya sea que el resultado muestre una deficiencia de vitamina $B_{12}$ o de ácido fólico, la presentación clínica de la anemia megaloblástica es similar. En general, la deficiencia de folato se desarrolla con más rapidez (meses) que la deficiencia de vitamina $B_{12}$ (años). La diferencia de mayor importancia clínica son los síntomas neurológicos de la deficiencia de vitamina $B_{12}$, secundarios a la desmielinización de las columnas posterior y lateral de la médula espinal, la cual puede causar deficiencias sensoriales y motoras (v. caps. 8 y 32). A menos que se traten rápidamente, los síntomas neurológicos pueden ser irreversibles. La deficiencia de folato no implica dichas complicaciones.

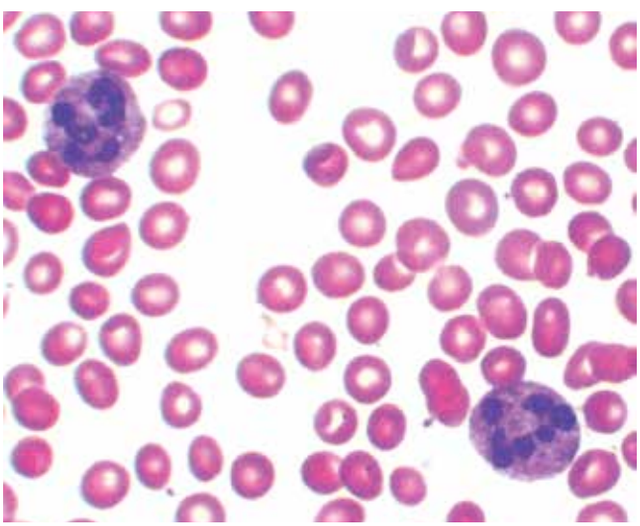


**FIGURA 26-12. Granulocitos hipersegmentados en un paciente con deficiencia de vitamina $B_{12}$.**

### Talasemia

***Las talasemias son anemias congénitas causadas por la deficiencia en la síntesis de cadena. Con base en la cadena de globina afectada, se clasifican en talasemia β (producción defectuosa de la cadena β), talasemia α (producción defectuosa de la cadena α) y en talasemia δ/β.***

El defecto básico es la producción reducida o ausente de cadenas de globina β (en la talasemia β) o de globina α (en la talasemia α). En una proporción muy baja de casos de talasemia, hay variantes estructurales en la hemoglobina que producen globinas inestables. Como de manera habitual las cadenas α y β se parean para formar tetrámeros de hemoglobina, la falta de un tipo de cadena produce cadenas de globina normales no pareadas en los eritrocitos talasémicos. En la talasemia β, las cadenas α resultantes forman una estructura inestable que se precipita en las membranas celulares, lo que produce una fragilidad excesiva del eritrocito y la destrucción eritrocitaria dentro de la médula ósea. En la talasemia α, hay un exceso de cadenas β (en la vida extrauterina) que llevan a hemoglobinas compuestas sólo de cadenas β. En la vida intrauterina, el exceso de cadenas γ condiciona la síntesis de hemoglobinas compuestas sólo de cadenas γ. En ambos casos, hay una destrucción excesiva de eritrocitos por hemólisis.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la talasemia es más común alrededor del mar Mediterráneo, en especial en Italia y Grecia. Sin embargo, tiene una distribución más amplia, en particular en áreas donde el paludismo ha sido endémico (Oriente Medio, India, sudeste de Asia y China). Un estado heterocigoto de la talasemia puede proporcionar un efecto protector contra el paludismo y aumentar el potencial reproductivo de los heterocigotos, lo que explica la persistencia de los trastornos talasémicos. Muchas áreas geográficas con una incidencia más alta de talasemia también muestran una prevalencia aumentada de defectos estructurales de la hemoglobina (p. ej., hemoglobina S). Esta situación provoca una heterocigosidad doble (p. ej., talasemia con células falciformes), la cual muestra características de ambos trastornos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1091 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



**TABLA 26-5**
**FORMAS PRINCIPALES DE LA HEMOGLOBINA Y SU COMPOSICIÓN CATENARIA**

| Tipo de hemoglobina | Contribución de las cadenas de globinas | | | | | Explicación |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | α | β | γ | δ | ζ | |
| A | 2 | 2 | | | | Principal hemoglobina normal (>95% del total) en la vida posnatal |
| $A_2$ | 2 | | | 2 | | De manera habitual, < 3% de la hemoglobina total, pero puede estar ligeramente aumentada en la talasemia β |
| F | 2 | | 2 | | | Hemoglobina normal para la mayor parte de la vida intrauterina. La producción suele concluir durante la lactancia inicial; la HbF es muy difícil de detectar después de los 6 meses de edad. Persiste en la talasemia β |
| H | | 4 | | | | Sobre todo se observa en la talasemia α, donde la deficiencia de cadenas α lleva a hemoglobinas compuestas por tetrámeros de cadena β. Es responsable de la formación de cuerpos de Heinz |
| de Bart | | | 4 | | | Se observa en lactantes con talasemia α. Se aprecian cuerpos de Heinz |
| Portland | | | 2 | | 2 | Esta hemoglobina se presenta muy temprano en la vida fetal. Puede persistir en los casos de talasemia α muy grave |

Hay cuatro genes α, pareados en cada cromosoma 16. Los genes no α, dos γ, uno δ y uno β por cromosoma, se localizan en el cromosoma 11. Los genes embrionarios de la globina zeta (ζ) (equivalente a α) y épsilon (ε) (no equivalente a α) se localizan en los cromosomas 16 y 11. Los diferentes tipos de hemoglobina más importantes y las cadenas de globina que contribuyen a cada uno se presentan en el tabla 26-5.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la hemoglobina normal contiene cuatro cadenas de globina: dos cadenas α y dos cadenas que no son α. Se encuentran tres variantes normales de la hemoglobina, basados en la naturaleza de las cadenas no α (fig. 26-13). ***La hemoglobina A*** ***(α2β2) representa del 95-98% del total en los adultos; también están presentes cantidades menores de hemoglobina F (α2γ2) y*** $A_2$ ***(α2δ2).***

En general, las talasemias se clasifican de acuerdo con la cadena de globina afectada. Las dos formas de mayor significación clínica incluyen déficit de las cadenas α y β. Las talasemias que afectan la síntesis de las cadenas de globina γ y δ también han sido descritas pero no son habituales.

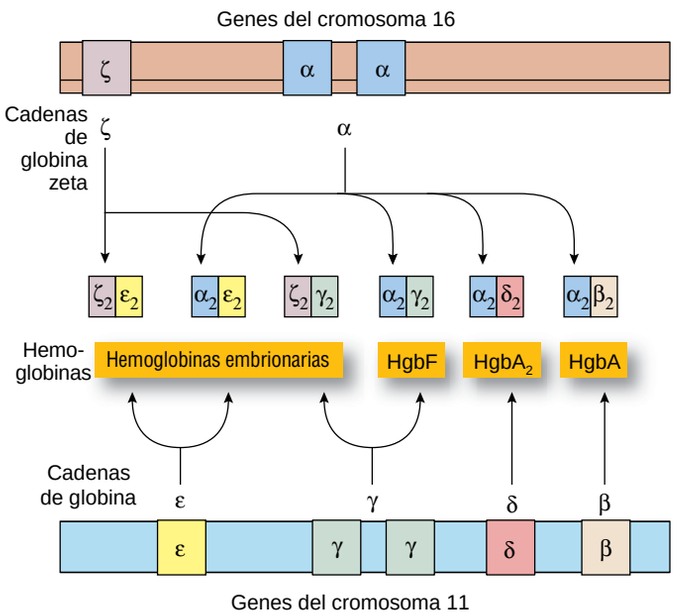



**FIGURA 26-13. Esquema del ensamblaje de la hemoglobina usando cadenas de globina codificadas en los cromosomas 11 y 16.**

## Talasemia β

**PATOGENIA MOLECULAR:** las talasemias β son un grupo heterogéneo de trastornos que con más frecuencia son causados por mutaciones puntuales en el gen de la globina β. Las mutaciones pueden ser en la región del promotor de genes, un sitio de empalme, u otras regiones de codificación, o puede llevar a la creación de un codón de detención inapropiado. El resultado es que la transcripción del gen se extingue por completo ($\beta^0$) o parcialmente ($\beta^+$). En ocasiones, una mutación también puede afectar al gen adyacente de la globina δ, lo que condiciona la aparición de una talasemia β-δ.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la **talasemia β homocigota (anemia de Cooley)** se caracteriza por una anemia hipocrómica microcítica moderada a grave (figs. 26-14 y 26-15). Hay un exceso marcado de cadenas α, las cuales forman tetrámeros inestables ($\alpha_4$) que precipitan en el citoplasma de los

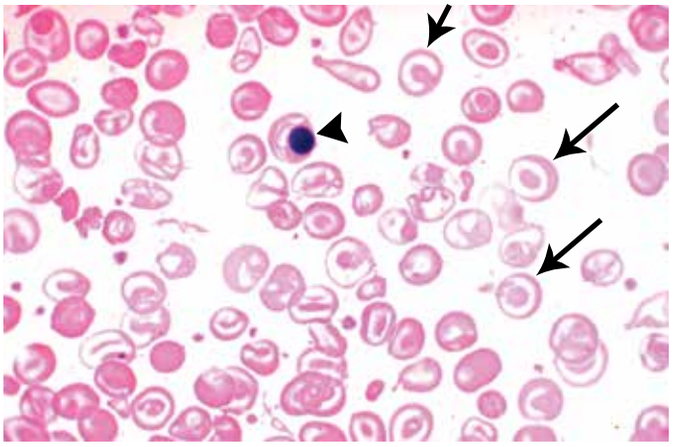


**FIGURA 26-14. Talasemia.** Los eritrocitos de la sangre periférica son hipocrómicos, microcíticos y muestran anisopoiquilocitosis con células en blanco de tiro frecuentes *(flechas)* y eritrocitos nucleados circulantes *(punta de flecha).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1092 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



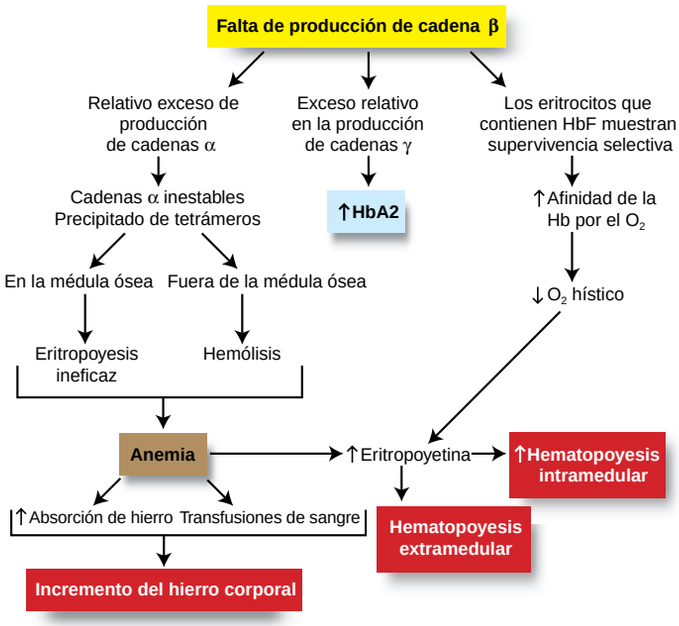



**FIGURA 26-15. Patogenia de las manifestaciones de enfermedad en la talasemia β.**

precursores eritroides en desarrollo. En el tipo β°, la hemoglobina fetal representa la mayor parte de la hemoglobina, aunque también están presentes niveles incrementados (5-8%) de hemoglobina $A_2$. En el caso del tipo $\beta_1$, puede detectarse parte de hemoglobina A (según la naturaleza del defecto subyacente), y la hemoglobina $A_2$ está levemente aumentada. Un incremento modesto en la hemoglobina $A_2$ es característico de todas las formas de talasemia β, ya que los genes de la globina δ están regulados al alza.

Los frotis sanguíneos muestran microcitosis, hipocromía y anisopoiquilocitosis notable (tamaño y forma desiguales) de las células en blanco de tiro, punteado basófilo y normoblastos circulantes (en especial después de la esplenectomía). La afinidad aumentada por el oxígeno de la hemoglobina F y la anemia subyacente afectan la liberación de oxígeno y condicionan el aumento de la EPO. Esta última causa una hiperplasia eritroide marcada de la médula ósea. El espacio medular se expande, lo que produce deformidades óseas faciales y craneales. La hematopoyesis extramedular contribuye a la hepatoesplenomegalia y a la formación de masas de tejido laxo.

La eritropoyesis excesiva conduce a incrementar la absorción de hierro, el cual, junto con las transfusiones repetidas, crea una sobrecarga férrica. El depósito excesivo de hierro en los tejidos es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en los pacientes talasémicos y con frecuencia requiere una terapia de quelación agresiva.

La **talasemia β heterocigota** (portador heterocigoto de talasemia β) se asocia con microcitosis e hipocromía. El grado de microcitosis es desproporcionado con la gravedad de la anemia, la cual en general es leve o está ausente. Con frecuencia hay eritrocitosis acompañante (recuento de eritrocitos aumentado), pero anisocitosis mínima (anchura de distribución de los eritrocitos normal). Las células en blanco de tiro, el punteado basófilo, los reticulocitos aumentados y el incremento leve en la hemoglobina $A_2$ están presentes. La mayoría de los pacientes son por completo asintomáticos. La absorción de hierro está aumentada.

## Talasemia α

**PATOGENIA MOLECULAR:** a diferencia de las talasemias β, las deleciones génicas son la causa más frecuente de las talasemias α. Se observan más síndromes en el terreno clínico debido al número potencial (hasta cuatro) de genes de globina α que pueden afectarse. La genética de varias talasemias α se ilustra en la figura 26-16. La talasemia α se relaciona con un exceso de cadenas β o γ, las cuales entonces pueden formar la hemoglobina tetramérica H ($\beta_4$) y la hemoglobina Bart ($\gamma_4$). Las hemoglobinas H y Bart son inestables y precipitan en el citoplasma, lo que forma los cuerpos de Heinz, pero en un grado menor que con los tetrámeros $\alpha_4$. Además, tienen una afinidad por el oxígeno más alta y por ello determinan una liberación de oxígeno hística disminuida. La cantidad relativa

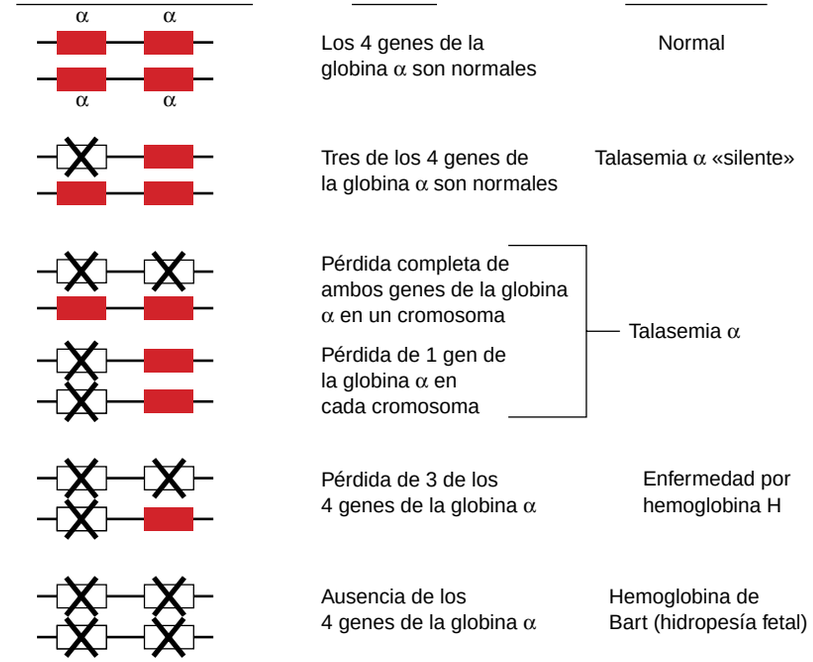



**FIGURA 26-16. Genética de las deficiencias de globina α y sus manifestaciones.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1093 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



de estas hemoglobinas tetraméricas depende del número de genes α afectados y de la edad de los pacientes. Debido al deterioro subyacente en la síntesis de hemoglobina, los eritrocitos circulantes suelen ser microcíticos e hipocrómicos.

### PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

- **El portador silente de talasemia α** (un gen afectado) es difícil de diagnosticar debido a que la única anomalía hematológica de los pacientes son las cantidades bajas de hemoglobina Bart, que sólo se detectan en la niñez. No hay anemia, y los pacientes son asintomáticos.
- El **rasgo de talasemia α** (dos genes afectados) se relaciona con una anemia microcítica leve. Como en la talasemia β heterocigota, el grado de microcitosis es desproporcionadamente bajo comparado con el grado de anemia. La hemoglobina $A_2$ no está aumentada, lo que permite distinguir entre los rasgos de talasemia α y β. Puede verse hasta un 5% de hemoglobina Bart durante la lactancia.

  Hay dos fenotipos diferentes posibles en la talasemia α heterocigota. Puede ser un solo gen con deleción de cada cromosoma 16 o, de manera alternativa, ambos genes pueden presentar deleciones en el mismo cromosoma 16. El primer escenario es más común en personas del Mediterráneo y en descendientes de africanos. La última es más frecuente en el sudeste de Asia. Desde el punto de vista clínico, ambos genotipos presentan similitudes, pero la talasemia α homocigota (v. a continuación) sólo puede desarrollarse si ambos genes sufren deleciones en el mismo cromosoma.
- La **enfermedad por hemoglobina H** (tres genes afectados) se relaciona con una anemia microcítica moderada. La hemoglobina Bart está aumentada (hasta un 25% en la lactancia) y pueden detectarse niveles variables de hemoglobina H. Tanto la hemoglobina H como la Bart pueden reconocerse por electroforesis de la hemoglobina, ya que migran más rápido que la hemoglobina A. Los precipitados de la hemoglobina H (cuerpos de Heinz) también pueden demostrarse mediante tinciones supravitales de un frotis sanguíneo.
- La **talasemia α homocigota** (cuatro genes afectados), también se denomina hidropesía fetal α, y es incompatible con la vida. Los lactantes afectados mueren en el útero o viven muy poco tiempo después de nacer con una anemia grave, anisopoiquilocitosis marcada y una gran cantidad de hemoglobina Bart. El deterioro grave en el aporte hístico de oxígeno se acompaña de insuficiencia cardíaca y edema generalizado. La hepatoesplenomegalia masiva es secundaria a la hematopoyesis extramedular. Debe destacarse que una mujer portadora de un defecto con hemoglobina Bart se encuentra en un riesgo incrementado de complicaciones obstétricas, como la eclampsia y la hemorragia posparto.

## La característica de las anemias hemolíticas es la destrucción aumentada de eritrocitos

La **hemólisis** es la eliminación prematura de los eritrocitos circulantes. Las anemias resultantes son **anemias hemolíticas**. Estas anemias se clasifican por el sitio donde se distribuyen los eritrocitos. En la **hemólisis extravascular**, interviene el sistema monocito/macrófago del bazo y, en menor extensión, el hígado. En la **hemólisis intravascular,** los eritrocitos se destruyen en la circulación.

Las anemias hemolíticas se caracterizan por un incremento compensador en la producción de eritrocitos y en su liberación. En la sangre, esto se manifiesta como policromasia de eritrocitos a consecuencia del aumento de los reticulocitos. Otros datos de laboratorio que se relacionan por lo regular con la hemólisis incluyen el incremento de la deshidrogenasa láctica (en particular de la isoenzima 1) y de la bilirrubina libre (indirecta), la haptoglobina disminuida, la hemoglobina libre (extracelular) en la sangre y la orina, el incremento del urobilinógeno y de la hemosiderina urinaria.

### Defectos de la membrana eritrocitaria

De manera habitual, la membrana del eritrocito es muy flexible y puede deformarse para permitir que los eritrocitos circulen a través de la vasculatura de la microcirculación y la esplénica sin dificultad. La membrana de eritrocitos consiste en una capa doble de lípidos fija al citoesqueleto subyacente (fig. 26-5). El componente principal del citoesqueleto es la espectrina, un dímero de subunidades α y β. La anquirina (banda 2.1) fija la espectrina a las proteínas transmembrana (banda 3, proteínas intercambiadoras de aniones), mientras que la espectrina se fija a la actina y a la glucoforina mediante la proteína 4.1. ***Las alteraciones en cualquier parte de la membrana de los eritrocitos pueden reducir la plasticidad normal y volver al eritrocito susceptible de hemólisis***.

#### Esferocitosis hereditaria

***La esferocitosis hereditaria es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del citoesqueleto del eritrocito que se caracteriza por una deficiencia de espectrina o de otro componente del citoesqueleto (anquirina, proteína 4.2, banda 3).***

**PATOGENIA MOLECULAR:** la deficiencia de una proteína citoesquelética en la esferocitosis hereditaria conduce a un defecto «**vertical**» en la membrana de los eritrocitos, con desacoplamiento de la capa doble de lípidos del citoesqueleto subyacente. El resultado es la pérdida progresiva del área superficial de la membrana y la formación de un **esferocito.** Estos eritrocitos anormales son más rígidos y no atraviesan con facilidad el bazo. Cuando circulan a través de este órgano, los esferocitos se vuelven «condicionados» y pierden superficie de membrana adicional antes de sucumbir a la hemólisis extravascular. Un 75% de casos de esferocitosis hereditaria se heredan como rasgos autosómicos dominantes y los raros casos recesivos incluyen la subunidad α de la espectrina.

**PATOLOGÍA:** la mayoría de los pacientes con esferocitosis hereditaria presenta una anemia normocítica moderada. Los esferocitos más destacados que aparecen hipercrómicos (carecen de palidez central) son típicos, junto con la policromasia y la reticulocitosis (fig. 26-17). La médula ósea muestra hiperplasia eritroide. Aunque los esferocitos típicos tienen un VCM bajo debido a la pérdida de la membrana y a

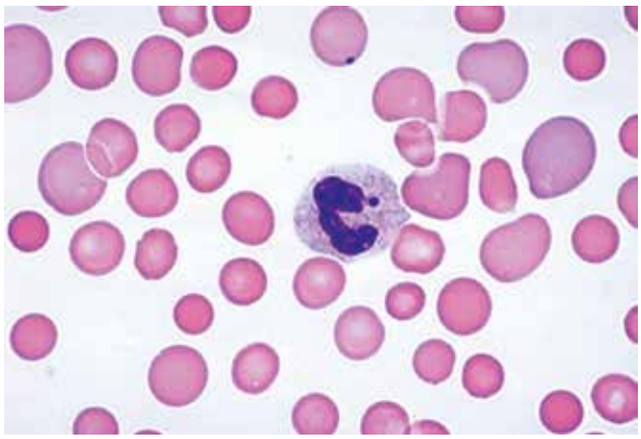


**FIGURA 26-17. Esferocitosis hereditaria.** El frotis de sangre periférica muestra frecuentes esferocitos con diámetro disminuido, tinción intensa y falta de palidez central *(flechas).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1094 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



la deshidratación celular, estos pacientes pueden tener un VCM normal debido al incremento de los reticulocitos (los cuales son más grandes que los eritrocitos promedio).

Los esferocitos muestran una **fragilidad osmótica** más alta que los eritrocitos normales. Los datos de laboratorio típicos de hemólisis (haptoglobina disminuida, bilirrubina indirecta aumentada, deshidrogenasa láctica) suelen estar presentes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes presenta esplenomegalia debido a la hemólisis extravascular crónica. Pueden aparecer ictéricos y hasta la mitad desarrollar colelitiasis con cálculos pigmentados (bilirrubina). Pese a la hemólisis crónica, no suelen requerirse transfusiones. Una excepción es la disminución súbita en la hemoglobina y los reticulocitos, lo cual anticipa una **crisis aplásica** (por lo general, causada por una infección con el parvovirus B19). La anemia también puede ser más grave en las así llamadas **crisis hemolíticas,** durante las cuales hay una aceleración transitoria de la hemólisis. Los pacientes con esferocitosis hereditaria pueden tratarse de manera efectiva mediante una esplenectomía, aunque los esferocitos todavía habrán de persistir en la circulación. Sin embargo, la esplenectomía vuelve al paciente más susceptible a ciertas infecciones, en particular por *Streptococcus* spp.

### Eliptocitosis hereditaria

***La eliptocitosis hereditaria es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que afectan el citoesqueleto del eritrocito.***

**PATOGENIA MOLECULAR:** la eliptocitosis hereditaria se caracteriza por eritrocitos elípticos u ovales. Sus variantes descritas con mayor frecuencia incluyen los defectos en el autoensamblaje de espectrina, la unión de espectrina-anquirina, la proteína 4.1 y la glucoforina C. Los eritrocitos tienen un área de palidez central, puesto que no hay pérdida de la bicapa lipídica (como se observan en la esferocitosis hereditaria). La mayoría de las formas de eliptocitosis hereditaria son autosómicas dominantes.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la eliptocitosis hereditaria es más habitual en las regiones endémicas de malaria de África occidental. Los pacientes con esta enfermedad suelen tener únicamente anemia normocítica leve. Los frotis de sangre muestran muchos eliptocitos con sólo una reticulocitosis mínima (fig. 26-18). En general se observa menos hemólisis y anemia subsecuente que en la esferocitosis hereditaria. Algunos pacientes con hemólisis más graves pueden requerir esplenectomía.

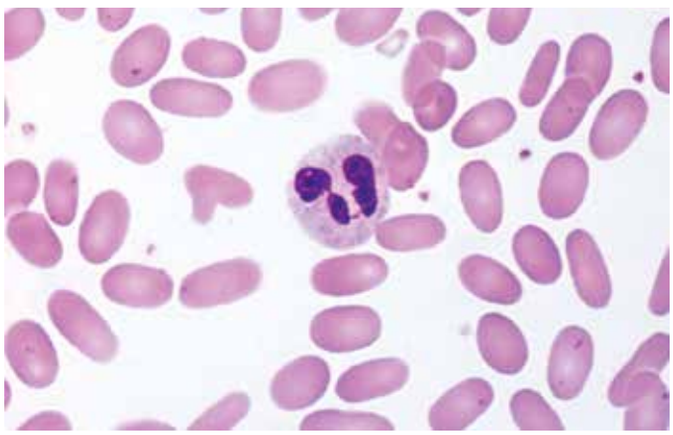


**FIGURA 26-18. Eliptocitosis hereditaria.** Un frotis de sangre periférica revela que prácticamente todos los eritrocitos son elípticos con lados paralelos.

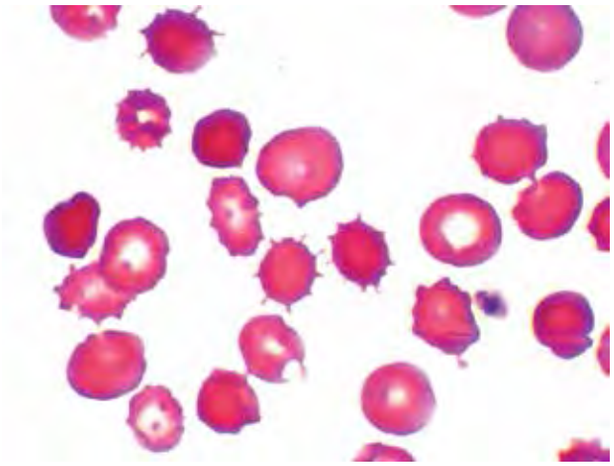


**FIGURA 26-19. Acantocitos.** Los eritrocitos carecen de la palidez central característica y muestran espículas irregulares en su superficie.

### Acantocitosis

***La acantocitosis resulta de un defecto en la capa doble de lípidos de la membrana de los eritrocitos y se caracteriza por proyecciones a modo de espinas que se extienden desde la superficie y que están espaciadas de manera irregular, las cuales pueden vincularse con hemólisis.***

**FISIOPATOLOGÍA:** la causa más común es la enfermedad hepática crónica, en la cual el colesterol libre aumentado se deposita dentro de las membranas celulares. Los acantocitos también son una característica destacada en los casos de abetalipoproteinemia, un trastorno autosómico recesivo que se vincula con anomalías de los lípidos de la membrana (v. cap. 19).

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las anomalías en los lípidos de la membrana causan que los eritrocitos se deformen y desarrollen proyecciones superficiales espinosas irregulares y un citoplasma denso en su parte central (no existe palidez central) (fig. 26-19). Estos eritrocitos se denominan **acantocitos** (células con espuelas). Estas deben distinguirse de las células con «rebabas» (células dentadas, **equinocitos**), las cuales tienen una membrana celular con un borde festoneado más uniforme y mantienen un área de palidez central. La hemólisis y la anemia en la acantocitosis son leves.

### Defectos enzimáticos

De modo primario, la generación de energía en los eritrocitos sucede por glucólisis. Defectos hereditarios de las enzimas de la vía glucolítica pueden predisponer a los eritrocitos circulantes a hemólisis. El defecto enzimático más común incluye a la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD), la cual cataliza la conversión de glucosa-6-fosfato en 6-fosfogluconato. Las deficiencias de otras enzimas glucolíticas son raras y autosómicas recesivas. Entre estas, la deficiencia de la cinasa de piruvato es la más común. Desde el punto de vista clínico, estos defectos causan grados variables de anemia y se designan como **anemias no esferocíticas hereditarias.**

***La deficiencia de G6PD es un trastorno ligado al cromosoma X en el cual la sensibilidad del eritrocito anormal al estrés oxidativo se manifiesta como anemia hemolítica.*** La deficiencia de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1095 11/10/16 14:57

booksmedicos.org



G6PD tiene una distribución mundial variable, con la prevalencia más alta en áreas donde el paludismo es históricamente endémico, sobre todo en África y en la región mediterránea. Se han identificado diversas mutaciones. Las mutaciones en la G6PD parecen proveer algún efecto protector contra el paludismo.

**FISIOPATOLOGÍA:** debido a que la G6PD ayuda a reciclar el glutatión reducido, los eritrocitos deficientes en esta enzima son susceptibles al estrés oxidativo (es decir, infecciones, fármacos, ingestión de habas [favismo]). La oxidación de la hemoglobina determina la formación de metahemoglobina, en la cual los iones $Fe^{2+}$ se convierten en iones férricos ($Fe^{3+}$). La metahemoglobina no puede transportar oxígeno, es inestable y se precipita en el citoplasma como cuerpos de Heinz. La metahemoglobina precipitada incrementa la rigidez celular y condiciona la hemólisis.

**PATOLOGÍA:** en períodos quiescentes, los eritrocitos de la deficiencia de G6PD parecen normales. Sin embargo, en un episodio hemolítico precipitado por el estrés oxidativo, pueden demostrarse cuerpos de Heinz mediante una tinción supravital. Después de pasar a través del bazo, los eritrocitos circulantes pueden sufrir la remoción parcial de su membrana, y formar las llamadas **células mordidas**.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la expresión completa de la deficiencia de G6PD se observa sólo en hombres, mientras que las mujeres son portadoras asintomáticas. La variante A de la G6PD se observa en el 10-15% de los afroamericanos y se relaciona con una actividad enzimática reducida (10% de lo normal), debida a la inestabilidad de la molécula. En los pacientes afectados, la exposición a fármacos oxidantes, como el agente antipalúdico primaquina, puede causar hemólisis. En el tipo mediterráneo de la mutación de la G6PD, la actividad enzimática está ausente y, por lo tanto, la exposición a estrés oxidativo causa una hemólisis más sostenida y grave. De manera potencial, una hemólisis letal puede seguir a la ingestión de habas **(favismo)** en los pacientes susceptibles.

### Hemoglobinopatías

***La mayoría de las hemoglobinopatías de relevancia clínica es causada por mutaciones puntuales en el gen de la cadena de globina β.***

#### Enfermedad de células falciformes

***En la enfermedad de células falciformes (drepanocitemia), una hemoglobina anormal, la hemoglobina S, transforma los eritrocitos en una forma de hoz bajo condiciones de desoxigenación.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** la hemoglobina S es más común en personas de ancestros africanos, aunque el gen también está presente en poblaciones del Mediterráneo, del cercano Oriente y de India. En algunas regiones de África, hasta un 40% de la población es heterocigota para la hemoglobina S. Un 10% de los afroamericanos es heterocigoto y 1 de cada 650 es homocigoto. Se supone que la heterocigosidad de la hemoglobina S proporciona alguna protección contra el paludismo *falciparum.* Los eritrocitos infectados selectivamente adquieren la forma falciforme y son eliminados de la circulación por los macrófagos esplénicos y hepáticos, que destruyen el parásito con efectividad.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en la hemoglobina S, una mutación puntual en el gen de la cadena de la globina β sustituye a la valina por el ácido glutámico en el sexto aminoácido. Desde el punto de vista estructural, este cambio único genera una molécula anormal que se polimeriza bajo condiciones de desoxigenación. La polimerización de la hemoglobina S transforma el citoplasma en un gel filamentoso rígido y conduce a la formación de eritrocitos falciformes menos deformables.

La rigidez de los eritrocitos falciformes obstruye la microcirculación, con la hipoxia hística subsecuente y la lesión isquémica de muchos órganos. La naturaleza inflexible de las células falciformes también las vuelve susceptibles a la destrucción (hemólisis) durante la circulación a través del bazo. En consecuencia, las dos manifestaciones principales de la enfermedad por células falciformes son los acontecimientos isquémicos recurrentes y la anemia hemolítica extravascular crónica.

De manera inicial, la conversión falciforme de los eritrocitos es reversible mediante la reoxigenación, pero después de varios ciclos de conversión falciforme y desconversión a la forma normal el proceso se vuelve irreversible. Los eritrocitos falciformes (drepanocitos) también presentan cambios en los fosfolípidos de la membrana, y debido a esta causa se adhieren con mayor fuerza a las células endoteliales, lo cual deteriora el flujo sanguíneo capilar de manera adicional.

La gente que es homocigota para la hemoglobina S muestra la presentación clínica completa de la enfermedad por células falciformes. Un trastorno que produce la forma falciforme también se observa en pacientes que son heterocigotos dobles por dos mutaciones de la cadena β (p. ej., la enfermedad por hemoglobina SC, y falciforme/talasemia β). Sin embargo, los heterocigotos para la hemoglobina S (rasgo de célula falciforme) no desarrollan la enfermedad de células falciformes debido a que su hemoglobina A evita la polimerización de la hemoglobina S. La hemoglobina F también interfiere en la polimerización de la hemoglobina S y los pacientes que son homocigotos para la hemoglobina S y tienen niveles aumentados de hemoglobina F padecen una forma más leve de la enfermedad.

**PATOLOGÍA:** los pacientes cigotos (hemoglobina SS) tienen anemia normocítica o macrocítica grave. La macrocitosis debe atribuirse al número incrementado de reticulocitos secundario a la hemólisis crónica. Los frotis sanguíneos revelan una marcada anisopoiquilocitosis y policromasia. Se observan las células falciformes clásicas y las células en blanco de tiro, así como una variedad de otras anomalías en la forma de los eritrocitos (fig. 26-20). Los cuerpos de Howell-Jolly, que representan remanentes nucleares, se observan en la mayoría de los pacientes después de la niñez y reflejan el hipoesplenismo causado por la pérdida isquémica de tejido esplénico.

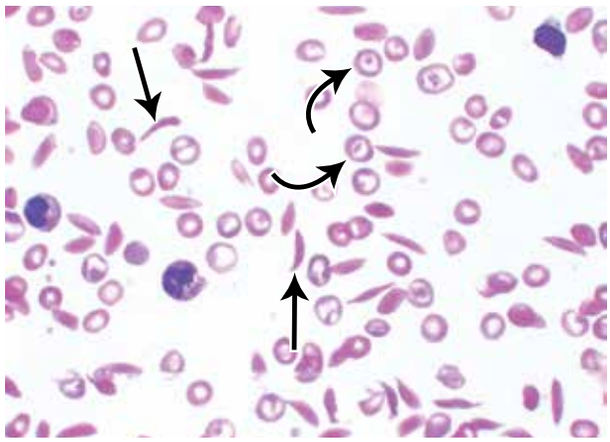


**FIGURA 26-20. Anemia de células falciformes.** Las células falciformes (*flechas rectas*) y las células en blanco de tiro *(flechas curvas)* son evidentes en el frotis de sangre.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1096 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



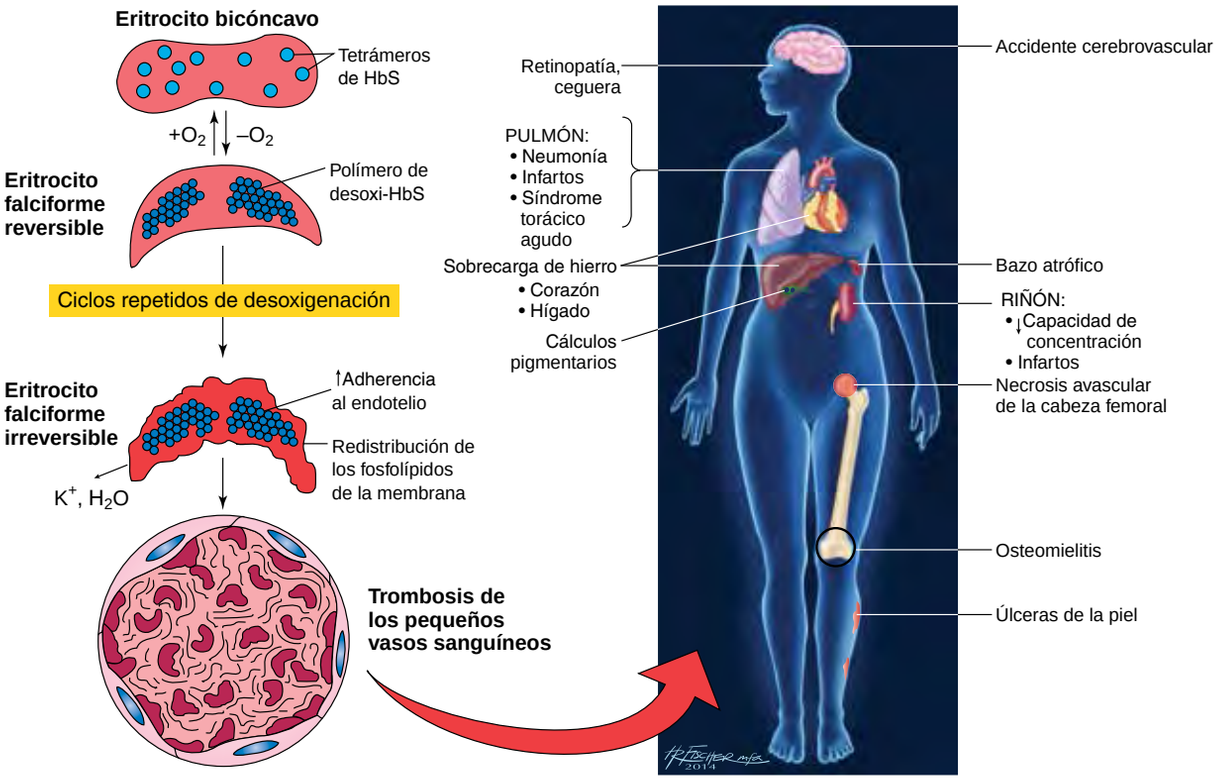



**FIGURA 26-21. Patogenia de las complicaciones vasculares de la anemia por células falciformes.** La sustitución de una valina por ácido glutámico conduce a una alteración en la carga superficial de la molécula de hemoglobina. En condiciones de desoxigenación ($-O_2$), los tetrámeros de hemoglobina falciforme (HbS) se agregan para formar polímeros poco solubles. Los eritrocitos cambian de una forma de disco bicóncavo a una forma en hoz con la polimerización de la HbS. Aunque de manera inicial este proceso es reversible bajo la reoxigenación ($+O_2$), con la repetición de los ciclos de desoxigenación y reoxigenación los eritrocitos adquieren la forma de células falciformes de manera irreversible. Las células que adquieren la forma falciforme irreversible muestran una redistribución de los fosfolípidos entre las monocapas externa e interna de la membrana celular, en particular un incremento en los aminofosfolípidos de la hojuela externa. Estas células pierden potasio ($K^+$) y agua ($H_2O$). Los eritrocitos no son muy deformables y son muy adherentes a las células endoteliales, propiedades que predisponen a la trombosis en los vasos sanguíneos pequeños. Las oclusiones vasculares resultantes conducen a complicaciones isquémicas diseminadas por todo el cuerpo.

El análisis electroforético muestra que la hemoglobina S representa el 80-95% de la hemoglobina total y que la hemoglobina A está ausente. Las hemoglobinas F y $A_2$ representan el porcentaje restante de la hemoglobina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los lactantes con hemoglobina SS son asintomáticos en sus primeras 8 a 10 semanas de vida debido a que tienen niveles altos de hemoglobina F. Los síntomas clínicos aparecen por primera vez en los niños cuando disminuye la síntesis de las cadenas de globina γ. A veces, este hecho se retrasa en los pacientes homocigotos S. Aunque los pacientes sufren hemólisis a lo largo de toda la vida, con el transcurso del tiempo se produce la adaptación y la mayoría puede prescindir de transfusiones regulares. En su lugar, las secuelas de la **enfermedad vasooclusiva** repetida dominan el cuadro clínico. En un intento por minimizar estas complicaciones a través de disminuir la cantidad de hemoglobina S en circulación, un programa de transfusión de intercambio crónico puede ser necesario. La anemia por células falciformes es un trastorno sistémico y al final determinante de la función deteriorada de la mayoría de los sistemas orgánicos y tejidos (fig. 26-21).

Los pacientes con la enfermedad de células falciformes desarrollan crisis dolorosas episódicas, cuyo número varía. La oclusión de los capilares conduce a isquemia y a lesiones celulares hipóxicas, las cuales causan dolor intenso, en especial en el pecho, el abdomen y los huesos. Las crisis dolorosas pueden ser desencadenadas por diversos estímulos (p. ej., una infección, la acidosis o la deshidratación).

***CRISIS APLÁSICAS:*** en las crisis aplásicas, la médula ósea es incapaz de compensar la gran pérdida de eritrocitos. Los valores de hemoglobina caen con rapidez y no hay una respuesta de reticulocitos. El parvovirus B19 es la causa más frecuente de crisis aplásicas, aunque otras infecciones virales y bacterianas también pueden originar la supresión transitoria de la médula ósea.

***CRISIS DE SECUESTRO:*** en este caso, la congestión súbita de eritrocitos, en especial en el bazo, resulta en una disminución del volumen sanguíneo circulante y de los niveles de hemoglobina. La etiología no se entiende bien, pero es más frecuente que acontezca en niños pequeños, quienes todavía cuentan con un bazo funcionante. Esta complicación va seguida por un shock hipovolémico y es la causa más frecuente de muerte temprana en la vida.

- **Corazón**: la demanda crónica de un mayor gasto cardíaco puede conducir a cardiomegalia y a insuficiencia cardíaca congestiva. Además, la obstrucción de la microcirculación coronaria puede causar isquemia miocárdica. La función del miocito también puede afectarse por el excesivo depósito de hierro, como consecuencia de la hemólisis crónica y de las transfusiones repetidas.
- **Pulmones**: hasta una tercera parte de los pacientes con anemia de células falciformes muestra una disminución rápida de la función respiratoria junto a infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Este **síndrome de tórax agudo** puede ser fatal. Puede producirse el infarto pulmonar y los pacientes con células falciformes son más susceptibles a una diversidad de infecciones pulmonares.
- **Bazo**: aunque con frecuencia se reconocen esplenomegalias en la niñez, los infartos esplénicos repetidos llevan a una



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1097 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



autoesplenectomía funcional. En la mayoría de los adultos, sólo permanece un pequeño remanente fibroso del bazo. El estado asplénico vuelve al paciente proclive a las infecciones con bacterias encapsuladas, en especial neumococos.

- **Cerebro**: los pacientes con anemia de células falciformes desarrollan complicaciones neurológicas relacionadas con la obstrucción vascular, como ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares manifiestos y hemorragias cerebrales. La oclusión de la microvasculatura retiniana puede conducir a hemorragia y desprendimiento de la retina, a retinopatía proliferativa y a ceguera.
- **Riñón**: en general, la conversión en células falciformes se produce en la médula renal por el ambiente hipóxico, acidótico e hipertónico que suele presentarse. Las complicaciones incluyen incapacidad para formar orina concentrada, infartos renales y necrosis papilares. Los hombres pueden desarrollar priapismo, el cual, si no se trata con celeridad, puede producir una disfunción eréctil permanente.
- **Hígado**: como en cualquier forma de anemia hemolítica crónica, los pacientes con anemia por células falciformes tienen niveles aumentados de bilirrubina libre (indirecta), la cual predispone al desarrollo de cálculos pigmentados de bilirrubina. La colelitiasis puede condicionar la aparición de colecistitis, la cual puede requerir una colecistectomía. También se observan hepatomegalia y depósito de hierro hepático aumentado.
- **Extremidades**: las úlceras cutáneas sobre las extremidades inferiores, en especial cerca de los tobillos, son comunes y reflejan la obstrucción de los capilares dérmicos. En los niños, puede desarrollarse el «síndrome mano-pie», con edema autolimitado de las manos y los pies, debido a los infartos óseos existentes. Una necrosis vascular de la cabeza femoral requiere cirugía de cadera correctiva. La enfermedad de células falciformes también se acompaña de una incidencia mayor de osteomielitis, en particular, por *Salmonella typhimurium*, que tal vez se relaciona con la función esplénica deteriorada subyacente.

### Rasgo de célula falciforme

***La heterocigosidad de la mutación de la hemoglobina S se conoce como rasgo de célula falciforme.***

**FISIOPATOLOGÍA:** en personas con rasgo de célula falciforme, la hemoglobina A en sus eritrocitos evita la polimerización de la hemoglobina S, de manera que los eritrocitos de estas personas no se hacen falciformes de manera habitual. Sin embargo, estos eritrocitos pueden adquirir la forma de hoz bajo condiciones extremas (p. ej., grandes altitudes, bucear en la profundidad del mar). Los heterocigotos son asintomáticos desde el punto de vista clínico, no desarrollan anemia hemolítica y tienen una expectativa de vida normal.

### Heterocigosidad doble de la hemoglobina S y otras hemoglobinopatías

***Algunos pacientes con un trastorno de células falciformes son en realidad heterocigotos tanto para la hemoglobina S como para otras hemoglobinas anormales (p. ej., hemoglobina C o D) o para talasemia.***

**FISIOPATOLOGÍA:** la presencia de una hemoglobina anormal adicional o de un gen talasémico no evita la polimerización de la hemoglobina S, y la expresión clínica y la gravedad de la enfermedad pueden afectarse. Los individuos con doble heterocigosidad pueden tener crisis menos frecuentes, valores de hemoglobina iniciales más altos, índices de eritrocitos microcíticos o esplenomegalia persistente en la vida adulta.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la doble heterocigosidad para las hemoglobinas S y C produce un fenotipo falciforme menos grave que el de la homocigosidad de la hemoglobina S. Estos pacientes tienen dolor episódico esquelético o abdominal. Sin embargo, también desarrollan una retinopatía que es relativamente común y grave. Asimismo, muestran tendencia a sufrir necrosis de las cabezas femorales. Se cree que estas características reflejan la alta viscosidad sanguínea que produce la hemoglobina SC.

Los frotis sanguíneos de los pacientes con hemoglobina SC revelan reticulocitosis leve, células en blanco de tiro y relativamente pocos eritrocitos falciformes. Sin embargo, también se observan eritrocitos con cristales de hemoglobina causados por la hemoglobina C.

La doble heterocigosidad de la hemoglobina S y la talasemia β se denomina talasemia con hemoglobina $S\beta^0$, en la cual la globina β está ausente, o talasemia con hemoglobina $S\beta^+$, si la globina β está presente pero en cantidades reducidas. Desde el punto de vista clínico, la talasemia con hemoglobina $S\beta^0$ es similar en su gravedad a la enfermedad por células falciformes. La talasemia $S\beta^+$ es más leve que la enfermedad por hemoglobina SC.

### Enfermedad por hemoglobina C

***La enfermedad por hemoglobina C resulta de la herencia homocigota de una hemoglobina de estructura anómala que produce un incremento en la rigidez del eritrocito y hemólisis crónica leve.***

**FISIOPATOLOGÍA:** en la hemoglobina C, la glicina reemplaza al ácido glutámico en el sexto aminoácido de la globina β. La hemoglobina C se precipita en el citoplasma del eritrocito, produce deshidratación celular y disminuye la deformabilidad. Al pasar a través del bazo, los eritrocitos anormales son retirados de la circulación, lo que produce anemia leve y esplenomegalia. Dado que la hemoglobina C muestra baja afinidad por el oxígeno, la liberación de oxígeno hístico aumenta, lo que disminuye la gravedad de la enfermedad. En su mayor parte, la hemoglobina C se encuentra en las mismas poblaciones que presentan hemoglobina S, aunque su incidencia es menor.

**PATOLOGÍA:** la homocigosidad para la enfermedad por hemoglobina C (CC) causa una anemia normocítica leve. La hemoglobina puede distribuirse de manera desigual en los eritrocitos y estar presente en cristales densos, romboidales (que representan a la hemoglobina C precipitada), en algunos eritrocitos. La electroforesis de la hemoglobina revela falta de hemoglobina A y más del 90% de hemoglobina C.

El 2-3% de la población afroamericana es heterocigota para la hemoglobina C y asintomática (rasgo de hemoglobina C). En tales sujetos, alrededor del 40% de la hemoglobina es de tipo C. La morfología de los eritrocitos es normal, excepto en algunas células en blanco de tiro.

### Enfermedad por hemoglobina E

La enfermedad por hemoglobina E es una consecuencia de la homocigosidad para una hemoglobina que, desde el punto de vista estructural, es anormal, la cual conduce a un defecto similar a la talasemia que se relaciona con hemólisis crónica leve.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en la hemoglobina E, la lisina sustituye al ácido glutámico en la posición 26 de la cadena de globina β. Esta posición es un sitio de empalme del gen, de manera que la mutación resulta en una molécula anormal desde el punto de vista estructural, en la transcripción disminuida del gen y en un ARN mensajero (ARNm) de la globina β inestable. Este último defecto disminuye la síntesis de hemoglobina E y crea una situación parecida a la que

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1098 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



se observa en la talasemia. La hemoglobina E es relativamente inestable y puede precipitar en la célula, lo que produce hemólisis. La hemoglobina E prevalece en el sudeste asiático y de manera global es segunda en incidencia detrás de la hemoglobina S. Se cree que la hemoglobina E ejerce un efecto protector contra el paludismo.

**PATOLOGÍA:** los pacientes homocigotos para la hemoglobina E (EE) presentan una anemia microcítica leve. El VCM está disminuido y con frecuencia hay eritrocitosis debida al componente tipo talasémico. El examen del frotis sanguíneo revela eritrocitos microcíticos, hipocrómicos y células en blanco de tiro. Más del 90 % de la hemoglobina corresponde a la clase E.

### Otras hemoglobinopatías

***Se han descrito varios cientos de variantes adicionales de la hemoglobina que resultan de mutaciones en los genes de la globina α o β.*** Estas mutaciones pueden conducir a anomalías estructurales o a un trastorno funcional de la molécula de hemoglobina.

**FISIOPATOLOGÍA:** algunas mutaciones alteran la estructura terciaria de la hemoglobina, lo que produce su desestabilización y precipitación en el citoplasma. Como grupo, estas hemoglobinas se refieren como **hemoglobinas inestables** y con frecuencia se denominan según la localización geográfica en la que se descubrieron por primera vez (p. ej., hemoglobina Köln). Las hemoglobinas inestables precipitan y forman cuerpos de Heinz dentro de los eritrocitos que pueden verse con tinciones supravitales. Los cuerpos de Heinz se unen a las membranas celulares, aumentan su rigidez y conducen a una hemólisis crónica leve. Los pacientes pueden presentar ictericia y esplenomegalia.

Otras mutaciones en las hemoglobinas causan **afinidad anómala por el oxígeno**. La **afinidad mayor por el oxígeno** conduce a una liberación de oxígeno hístico menor. La hipoxia resultante determina una producción elevada de EPO e hiperplasia eritroide en la médula ósea. Esto a su vez causa eritrocitosis. Los pacientes son en su mayoría asintomáticos, pero en algunos casos pueden tener síntomas relacionados con la hiperviscosidad. Las hemoglobinas anormales con **afinidad disminuida por el oxígeno** liberan con facilidad oxígeno a nivel hístico. Los niveles de EPO son bajos y la mayoría de los pacientes tiene anemia leve. Debido al incremento de la desoxihemoglobina, los pacientes se observan cianóticos.

## Anemias hemolíticas inmunitarias y autoinmunitarias

***En las anemias hemolíticas inmunitarias, la destrucción de los eritrocitos (hemólisis) es causada por anticuerpos contra antígenos situados en la superficie del eritrocito***. En sí mismos, los eritrocitos son intrínsecamente normales, pero son objeto de ataques de mediación inmunitaria. La anemia hemolítica inmunitaria puede desarrollarse de forma secundaria a aloanticuerpos o autoanticuerpos, y el sitio de la hemólisis puede ser **extravascular** o **intravascular.** La causa más común de anemia en los ancianos es la anemia hemolítica autoinmunitaria asociada con la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico microcítico.

***La anemia hemolítica autoinmunitaria se caracteriza por los autoanticuerpos contra los eritrocitos***. Los autoanticuerpos pueden clasificarse como **anticuerpos calientes** o **fríos**.

### Anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes

**FISIOPATOLOGÍA:** los autoanticuerpos calientes tienen una reactividad óptima a 37 °C y representan el 80 % de todos los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria. Suelen ser inmunoglobulinas G (IgG) y se dirigen contra antígenos de la membrana eritrocitaria como las **proteínas del grupo Rh.** No unen complemento, pero «recubren» los eritrocitos, a los cuales elmininan los macrófagos del sistema reticuloendotelial (hemólisis extravascular), de manera primaria en el bazo. Los macrófagos esplénicos tienen receptores Fc que reconocen a los anticuerpos calientes unidos a los eritrocitos y eliminan segmentos de la membrana con los anticuerpos unidos. La pérdida progresiva de la membrana conduce a la formación de esferocitos, los cuales acaban por sufrir hemólisis.

La anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes afecta más a mujeres que a hombres, y la mitad de los casos es idiopática. En los casos restantes, los anticuerpos calientes reflejan una afección subyacente, como una infección, una enfermedad del colágeno vascular, trastornos linfoproliferativos y reacciones farmacológicas.

Los anticuerpos calientes inducidos por fármacos pueden originarse por numerosos mecanismos diferentes (v. cap. 4). En el mecanismo por **hapteno**, un fármaco como la penicilina se une a la superficie eritrocitaria. Con esta modificación, el complejo fármaco-eritrocito estimula la generación de anticuerpos, algunos de los cuales reaccionan con el eritrocito. En el mecanismo de **complejo inmunitario**, un fármaco (como la quinidina) reacciona con anticuerpos circulantes específicos para formar complejos inmunitarios, los cuales entonces se unen a las membranas de los eritrocitos. En el mecanismo del **autoanticuerpo**, un fármaco (p. ej., la α-metildopa) lleva a la formación de anticuerpos que producen reacciones cruzadas con los componentes de la membrana de eritrocitos. En los modelos del hapteno y del complejo inmunitario, el fármaco se requiere para la hemólisis, mientras que en el modelo del autoanticuerpo, la hemólisis se produce en ausencia del fármaco iniciador.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes se relaciona con una anemia normocítica o en ocasiones macrocítica, con esferocitos y policromasia. La hemólisis extravascular da como resultado una bilirrubina sérica aumentada, sobre todo a expensas de la bilirrubina libre, pero la hemoglobinemia (exceso de hemoglobina en la sangre) y la hemoglobinuria (hemoglobina en orina) suelen estar ausentes. La prueba de antiglobulina directa (Coombs) suele ser positiva y es útil para distinguir la esferocitosis inmunitaria de la no inmunitaria. En la prueba de Coombs directa, los eritrocitos del paciente se incuban con globulina sérica antihumana. La aglutinación indica que hay anticuerpos presentes en la superficie celular. La anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes se trata con corticoesteroides u otros agentes inmunosupresores. Los casos refractarios pueden requerir esplenectomía o transfusiones.

### Anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos fríos

Los anticuerpos fríos tienen una reactividad máxima a 4 °C. Cerca del 20 % de los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria son causados por anticuerpos fríos IgM o IgG, la cual se produce como aglutininas o hemolisinas frías.

**FISIOPATOLOGÍA:** las aglutininas frías pueden ser idiopáticas o pueden deberse a un trastorno subyacente, en su mayoría infecciones (virus de Epstein-Barr [VEB], *Mycoplasma*) o trastornos linfoproliferativos. Las aglutininas frías principalmente son IgM dirigidas contra antígenos I/i en los eritrocitos. Bajo temperaturas más frías en la circulación periférica, estos anticuerpos pueden unirse y aglutinar los eritrocitos (fig. 26-22). Pueden fijarse, luego activarse y complementarse de forma variable.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1099 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



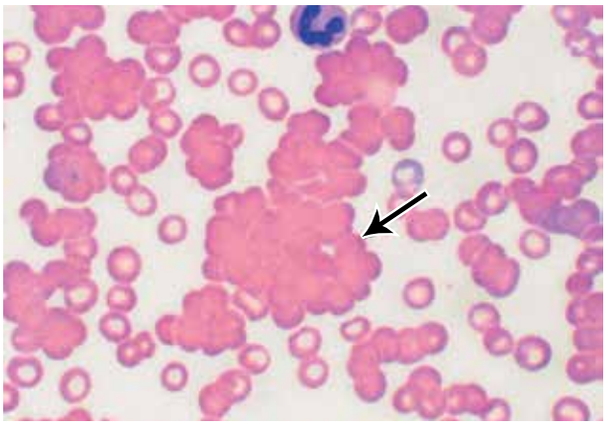


**FIGURA 26-22. Amontonamiento de eritrocitos (aglutinación) causado por las aglutininas frías *(flecha).*** Obsérvese que este no es el mismo fenómeno que el de la formación de las pilas de monedas.

Puede activarse toda la cascada del complemento (mediante el complejo de ataque a la membrana). Este proceso causa hemólisis intravascular, causando hemoglobinemia, hemoglobinuria y una disminución de los niveles de haptoglobina (hemoglobina libre en la circulación se une a la haptoglobina, lo que causa una disminución de la haptoglobina).

De manera allternativa, solamente el complemento puede ser activado mediante C3. En ese caso, los eritrocitos recubiertos por el complemento son eliminados en el hígado porque las células de Kupffer tienen más receptores de complemento que los macrófagos esplénicos.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** con frecuencia, las aglutininas frías se activan con el enfriamiento de la sangre a la temperatura de la habitación, y puede apreciarse la aglutinación de los eritrocitos *in vitro* en frotis sanguíneos (fig. 26-22). La aglutinación produce valores de eritrocitos y de hematócrito (Hct) bajos pero falsos, y valores elevados, pero así mismo falsos, de VCM y de CMHC. El calentamiento de una muestra de sangre a 37°C antes del análisis corrige los resultados espurios. La prueba directa de Coombs es positiva, pero por lo regular sólo de la presencia de complemento sobre los eritrocitos. La hemólisis significativa es rara con las aglutininas frías y los pacientes están más propensos a desarrollar síntomas vasculares periféricos (fenómeno de Raynaud; v. cap. 11) al exponerse al frío debido a la aglutinación de los eritrocitos.

### Enfermedad por hemolisina fría (hemoglobinuria paroxística fría)

**FISIOPATOLOGÍA:** las hemolisinas frías (anticuerpos de Donath-Landsteiner) suelen ser IgG difásicas dirigidas contra el sistema del antígeno P de los eritrocitos: las hemolisinas frías tienen actividad bifásica y rara vez causan anemia hemolítica autoinmunitaria. Los anticuerpos se unen a los eritrocitos a temperaturas bajas y fijan complemento, pero la hemólisis intravascular no se suscita a dichas temperaturas. Debido a que el anticuerpo es IgG, los eritrocitos no se aglutinan. Bajo calentamiento a 37° C, la hemolisina fría permanece fija, el complemento se activa y la hemólisis intravascular se produce.

El síndrome clínico relacionado con las hemolisina frías se designa **hemoglobinuria paroxística fría.** Con más frecuencia, la hemoglobinuria paroxística fría se presenta tras una enfermedad viral. El tratamiento inmunosupresor y la esplenectomía suelen ser ineficaces. Se requiere evitar el frío y realizar terapia de apoyo, como las transfusiones de eritrocitos.

**PATOLOGÍA:** los pacientes con hemoglobinuria paroxística fría pueden desarrollar una anemia grave, presentar niveles reducidos de haptoglobina y una hemoglobinuria secundaria a la hemólisis intravascular. La prueba directa de Coombs es positiva para el complemento, pero puede ser negativa para la IgG, ya que *in vitro* las hemolisinas frías pueden disociarse con facilidad de los eritrocitos.

### Reacciones hemolíticas a la transfusión

Una reacción a la **transfusión hemolítica inmediata** se produce cuando una sangre demasiado incompatible se administra en un paciente con aloanticuerpos preformados, por lo regular debido a un error administrativo. La hemólisis masiva de la sangre transfundida puede acompañarse de complicaciones graves, entre las que se incluyen la hipotensión, la insuficiencia renal e incluso la muerte. La reacción hemolítica a la transfusión y la enfermedad hemolítica del recién nacido (v. a continuación; v. cap. 6) son ejemplos de **anemia hemolítica aloinmunitaria,** la cual se refiere a la destrucción de los eritrocitos fetales por aloanticuerpos.

Las **reacciones hemolíticas retrasadas a la transfusión** suelen incluir anticuerpos contra antígenos menores de los eritrocitos. Después de la exposición inicial a dichos antígenos, los niveles de anticuerpos se elevan, pero desde entonces pueden disminuir hasta un punto en que son indetectables con las pruebas de detección de rutina previas a la transfusión. La reexposición subsecuente al antígeno ofensor provoca una respuesta de anticuerpos anamnésica, con producción de hemólisis varios días después. Las reacciones hemolíticas retrasadas a la transfusión suelen ser menos graves que las reacciones inmediatas o pasar clínicamente desapercibidas. En ambos tipos de reacciones hemolíticas a la transfusión, la prueba de antiglobulina directa es positiva.

### Enfermedad hemolítica del recién nacido

***La enfermedad hemolítica del recién nacido refleja la incompatibilidad de tipos sanguíneos entre la madre y el feto en desarrollo; la madre carece de un antígeno que se expresa en el feto.*** Los aloanticuerpos IgG maternos pueden entonces cruzar la placenta y causar la hemólisis de los eritrocitos fetales; en este contexto, la eritroblastosis es detectable en los frotis de sangre periférica (fig. 26-23). Los eritroblastos (eritrocitos inmaduros) se liberan desde la médula ósea fetal en un esfuerzo para compensar la pérdida de eritrocitos. Habitualmente, los anticuerpos

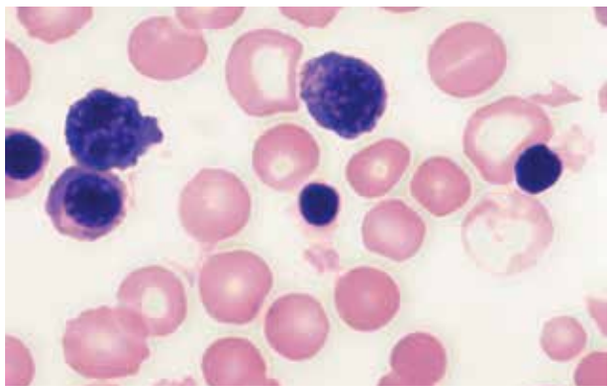


**FIGURA 26-23. Enfermedad hemolítica del recién nacido.** La presencia de eritrocitos nucleados en la sangre periférica es anormal. Con frecuencia están presentes varios tipos de trastornos hemolíticos, pero son particularmente numerosos en la enfermedad hemolítica del recién nacido.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1100 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



de la enfermedad hemolítica del recién nacido reaccionan con los antígenos ABO o Rh.

Con la enfermedad hemolítica del recién nacido de tipo ABO, la madre es de tipo O y el feto suele ser de tipo A. De manera natural se producen anticuerpos anti-A maternos que causan hemólisis en el feto. Se requiere que no exista exposición previa a través del embarazo o de una transfusión para que la hemólisis tenga lugar. La anemia relacionada con la incompatibilidad ABO suele ser leve. Los bebés afectados desarrollan hiperbilirrubinemia, esferocitosis y una prueba de la antiglobulina directa positiva.

Con la enfermedad hemolítica del recién nacido de tipo Rh, la madre es Rh negativa y el feto es Rh positivo. Los antígenos D son los que intervienen con mayor frecuencia, aunque antígenos Rh menores también pueden causar la enfermedad. La exposición materna previa refleja embarazos previos o transfusiones previas. La gravedad de la enfermedad varía, pero en la incompatibilidad por Rh la hemólisis es por lo general más significativa que en la enfermedad hemolítica del recién nacido de tipo ABO. Los fetos que se afectan de gravedad pueden desarrollar **hidropesía fetal,** que se caracteriza por insuficiencia cardíaca, edema generalizado, ascitis y muerte intrauterina (v. cap. 6). Afortunadamente, hoy en día la mayor parte de los casos de enfermedad hemolítica del recién nacido relacionada con D es prevenible mediante la inmunización pasiva durante el embarazo de las madres Rh negativas con inyecciones de globulina inmunitaria Rh. Los datos de laboratorio son similares a los que se describieron antes para el caso de la enfermedad hemolítica del recién nacido de tipo ABO.

## Anemias hemolíticas no inmunitarias

***En las anemias hemolíticas no inmunitarias, la destrucción de los eritrocitos es causada por factores diferentes a los anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos.*** Los ejemplos incluyen los síndromes de fragmentación de eritrocitos y la hemoglobinuria de marcha.

### Síndromes de fragmentación mecánica de eritrocitos (anemia hemolítica microangiopática)

***En los síndromes de fragmentación de eritrocitos, los eritrocitos intrínsecamente normales están sujetos a roturas mecánicas a medida que circulan por la sangre (hemólisis intravascular).***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** en la **anemia hemolítica microangiopática**, la fragmentación mecánica de los eritrocitos es causada por su contacto con una superficie anormal (p. ej., una válvula cardíaca protésica, un injerto vascular sintético) o por la alteración de la superficie endotelial de los vasos sanguíneos pequeños con el depósito de fibrina (con trombosis capilar) y la agregación plaquetaria resultantes. A medida que los eritrocitos trascurren a través de estos vasos dañados, estas redes de fibrina los fragmentan (fig. 26-7). Los ejemplos clásicos de hemólisis microangiopática incluyen la **coagulación intravascular diseminada** (CID), la **púrpura trombocitopénica trombótica** (PTT) y el síndrome urémico hemolítico. Las alteraciones en el flujo sanguíneo, como se encuentran en la hipertensión maligna o en los síndromes de vasculitis, también pueden conducir a la fragmentación mecánica de los eritrocitos.

Correr o caminar una larga distancia («hemoglobinuria de la marcha») o el ejercicio vigoroso prolongado pueden causar el traumatismo repetitivo de los eritrocitos y condicionar una hemólisis.

**PATOLOGÍA:** los datos de laboratorio que se observan en las anemias hemolíticas microangiopáticas son similares con independencia de su etiología. La anemia es leve a moderada y se comprueba una respuesta apropiada de reticulocitos. Los frotis sanguíneos muestran eritrocitos fragmentados (esquistocitos) y policromasia (fig. 26-24). Las anomalías en la coagulación y la trombocitopenia caracterizan a la CID, mientras que en la PTT sólo se presenta trombocitopenia (v. a continuación).

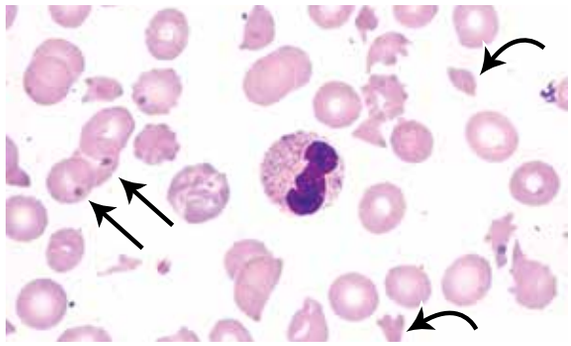


**FIGURA 26-24. Anemia hemolítica microangiopática.** En el frotis sanguíneo de un paciente con coagulación intravascular diseminada, se observan eritrocitos fragmentados, irregulares (esquistocitos, *flechas curvas*). Los cuerpos de Howell-Jolly también están presentes *(flechas rectas).*

### Hiperesplenismo

***Puede desarrollarse una anemia hemolítica leve en pacientes con hiperesplenismo y esplenomegalia congestiva.*** La esplenomegalia causa congestión de la sangre y retrasa el tránsito de los eritrocitos a través de la circulación del bazo. La exposición prolongada de los eritrocitos a los macrófagos esplénicos puede llevar a su destrucción prematura.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la anemia del hiperesplenismo muestra características morfológicas inespecíficas. Con frecuencia, se encuentran leucopenia y trombocitopenia, pero son causadas por el secuestro de estos elementos dentro de un bazo agrandado, sin destrucción. El examen de la médula ósea muestra hiperplasia compensadora de todas las líneas celulares.

### Otras anemias hemolíticas

Las **quemaduras térmicas graves** producen hemólisis intravascular de los eritrocitos. Los eritrocitos normales sufren rotura de la membrana y fragmentación cuando se exponen a temperaturas superiores a 49 °C. Los frotis sanguíneos revelan numerosos esquistocitos y esferocitos, así como policromasia. La prueba directa de Coombs es negativa.

La infección puede causar tanto pancitopenia como anemia aislada. **Numerosos microorganismos infecciosos** parasitan de manera específica los eritrocitos y pueden causar hemólisis significativa. Todas las especies *Plasmodium* tienen un ciclo de vida intraeritrocitario, el cual al completarse produce la lisis de los eritrocitos (v. cap. 9). Los macrófagos esplénicos también retiran de la circulación los eritrocitos infectados. La *babesiosis*, que se encuentra en climas más templados (noreste de EE.UU.), también se vincula con la hemólisis que sigue a la finalización del ciclo de vida intraeritrocitario. En ambos casos, los frotis sanguíneos revelan a los parásitos dentro de los eritrocitos.

## POLICITEMIA

***La policitemia (eritrocitosis) se refiere a un incremento en la masa de eritrocitos.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** de manera arbitraria, la policitemia puede definirse como un Hct mayor del 54 % en hombres y del 47 % en mujeres. Con un Hct por encima del 50 %, la viscosidad de la sangre se incrementa de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1101 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



manera exponencial, y la función cardíaca y el flujo sanguíneo periférico pueden deteriorarse. Con un Hct por encima del 60%, el flujo sanguíneo puede estar tan comprometido como para causar hipoxia hística.

De manera adicional, sobre la base de la masa de eritrocitos totales, la policitemia puede dividirse en las categorías relativa y absoluta.

- **Policitemia relativa,** se observa en la deshidratación, y se caracteriza por disminución del volumen plasmático con una masa de eritrocitos normal. Este síndrome, en ocasiones llamado síndrome de Gaisböck o policitemia espuria, no refleja un incremento verdadero en la masa de eritrocitos, sino que expresa un volumen de sangre total alterado.
- La **policitemia absoluta** es un incremento verdadero de la masa de eritrocitos y puede subclasificarse como primaria y secundaria.
  - La **policitemia primaria,** o **policitemia verdadera** (PV), es una proliferación de células eritroides autónoma, independiente de la EPO, causada por un trastorno adquirido, clonal, en el blastocito hematopoyético. Se considera que la PV es un trastorno mieloproliferativo crónico (v. a continuación).
  - La **policitemia secundaria** se origina por la estimulación de la eritropoyesis dependiente de la EPO, de manera habitual como una respuesta compensadora a la hipoxia hística general. Las causas de hipoxia hística incluyen enfermedad pulmonar crónica, fumar cigarrillos, la residencia a grandes altitudes, un cortocircuito de derecha a izquierda en el corazón y la presencia de hemoglobina anormal con alta afinidad por el oxígeno.

    Bajo ciertas circunstancias, puede surgir una policitemia secundaria sin relación con la hipoxia hística generalizada. Las neoplasias pueden producir EPO ectópica como un síndrome paraneoplásico (v. a continuación), en particular en el carcinoma de células renales, en el carcinoma hepatocelular, en el hemangioblastoma cerebeloso y en el leiomioma uterino. Algunas afecciones renales que no son neoplásicas pueden causar policitemia secundaria. Los quistes renales o la hidronefrosis pueden ejercer presión directa sobre el riñón, lo que produce hipoxia localizada, e incrementar la producción de EPO. Algunos atletas usan EPO para aumentar su capacidad máxima de ejercicio.

# Plaquetas y hemostasia

## HEMOSTASIA NORMAL

***La hemostasia normal requiere un equilibrio exquisito de plaquetas, células endoteliales y factores de la coagulación para mantener un estado no trombótico en reposo, pero con conservación de la capacidad para responder de manera instantánea a cualquier daño vascular y formar un coágulo.*** Tras una lesión vascular, las plaquetas se adhieren al endotelio vascular para formar un tapón hemostático. La activación plaquetaria conduce al reclutamiento y la activación de plaquetas adicionales y a la subsecuente **agregación plaquetaria** y **generación de trombina.** Después de activarse la cascada de la coagulación, la fibrina estabiliza los agregados plaquetarios.

### Las plaquetas se desarrollan a partir de blastocitos hematopoyéticos por trombopoyesis

El recuento de plaquetas se sitúa entre 150-350×$10^9$/µl. Para mantener las plaquetas en este nivel se requiere la proliferación, diferenciación y liberación continuas en la sangre periférica. Las plaquetas derivan de los megacariocitos a través del proceso de formación proplaquetario y de fragmentación. La trombopoyesis requiere el microambiente medular y la estimulación de la trombopoyetina. La trombopoyetina, que es producida por el hígado, se une al receptor de trombopoyetina, c-Mpl, un miembro de la familia de receptores hematopoyéticos de citocina de tipo I, para estimular la proliferación y diferenciación del megacariocito. Los megacariocitos maduros sufren formación proplaquetaria y fragmentación para liberar de 1 000-4 000 plaquetas anucleadas.

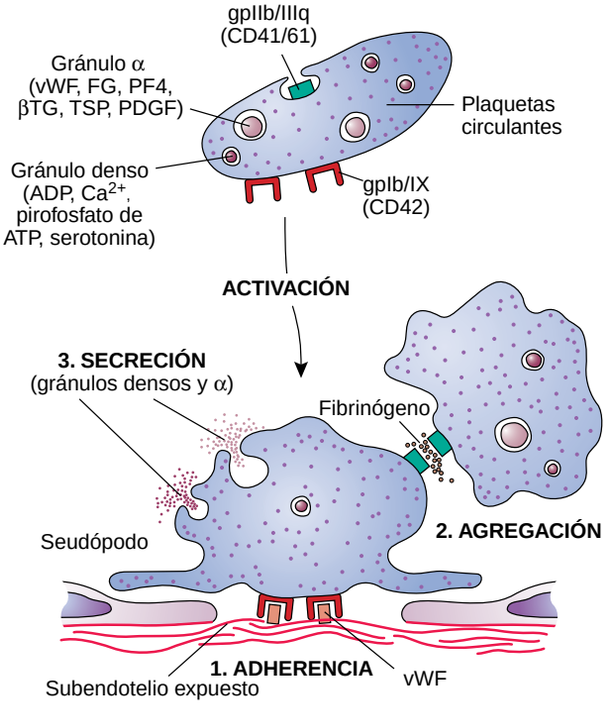



**FIGURA 26-25. La activación plaquetaria afecta tres mecanismos superpuestos. 1)** La adherencia al subendotelio expuesto es mediada por la unión del factor de von Willebrand (vWF) a Gp Ib/IX (CD42) y es la señal inicial para la activación. **2)** La exposición de Gp IIb/IIIa (CD41/61) al receptor del fibrinógeno (FG) sobre la superficie plaquetaria permite la agregación plaquetaria. **3)** Al mismo tiempo, las plaquetas secretan el contenido de sus gránulos, los cuales facilitan la activación adicional. Los gránulos α contienen vWF, fibrinógeno, factor plaquetario 4 (FP 4), tromboglobulina (TG), trombospondina (TSP) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP).

### Morfología y función

Las plaquetas son pequeñas células discoidales de un diámetro de 2-3 µm (fig. 26-25), con un período de vida cercano a 10 días. En los frotis teñidos con la coloración de Wright, son de color azul pálido con gránulos rosados tenues. Mediante microscopía electrónica, se aprecia que contienen mitocondrias, partículas de glucógeno, gránulos densos y gránulos α. Los gránulos densos contienen varios nucleótidos, como los potentes agregantes moleculares difosfato de adenosina (ADP) y trifosfato de adenosina (ATP), calcio, histamina, serotonina y adrenalina. Los gránulos α expresan las proteínas de adherencia selectina P en sus membranas y contienen fibrinógeno, factor de von Willebrand (vWF), fibronectina y trombospondina, así como las quimiocinas plaquetarias factor 4, el péptido 2 activador de neutrófilos, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformante α.

### Activación plaquetaria

Cuando el endotelio vascular se interrumpe, las plaquetas responden mediante la creación de un tapón plaquetario para minimizar el sangrado. Después de hacer contacto con la matriz

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1102 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



extracelular, en particular con el colágeno de tipo I, las plaquetas siguen la secuencia de pasos de la activación plaquetaria (fig. 26-25):

1. Las **plaquetas se adhieren** a las proteínas de la matriz subendotelial con glucoproteínas de la superficie plaquetaria específicas (Gp). Los ligandos de adherencia principal incluyen al colágeno (a través de los receptores Gp Ia/IIa [integrina $\alpha_2\beta_1$] y Gp VI) y al vWF (vía Gp Ib/IX).
2. **Cambio de forma,** de discoide a esférica y luego a estrellada, después de la adherencia inicial.
3. **Secreción del contenido de los gránulos plaquetarios tanto de los gránulos densos como de los gránulos** α que resulta en la liberación de ADP, adrenalina, calcio, vWF y factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
4. La ciclooxigenasa 1 genera **tromboxano $A_2$.**
5. Los **cambios en la membrana** exponen a la selectina P y a los fosfolípidos aniónicos procoagulantes como la fosfatidilserina.
6. La **agregación de plaquetas** tiene lugar a través del entrecruzamiento del receptor de fibrinógeno Gp IIIb/IIIa.

Cada uno de estos pasos funcionales tiene consecuencias específicas. Las señales de adherencia inicial activan la plaqueta. El contenido de los gránulos secretados y el tromboxano $A_2$ proporcionan retroalimentación positiva a la activación adicional de plaquetas a través de sus receptores de superficie. La forma estrellada proyecta la superficie de la membrana procoagulante y el Gp IIb/IIIa/fibrinógeno activado hacia el sitio de interacción con los factores de la coagulación y otras plaquetas, respectivamente. ***Por lo tanto, la superficie de las plaquetas activadas es un ambiente óptimo para el ensamblaje de propagación de la coagulación-complejo de factores, incluido el complejo protrombinasa. La trombina resultante produce muchas consecuencias, en particular la activación plaquetaria adicional.*** Al final, la selectina P participa en la unión de leucocitos y en su localización para que participen en la cicatrización, junto con sustancias que secretan las plaquetas como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. ***Como consecuencia de los pasos previos concertados, las plaquetas activadas forman un tapón primario firme y a continuación un agregado dentro de una red de plaquetas y fibrina, la cual detiene el sangrado e inicia la cicatrización.***

## La activación de la cascada de la coagulación completa la formación del coágulo de sangre

Las plaquetas y los leucocitos circulan en un estado inactivo. De manera similar, los factores de la coagulación están presentes como cimógenos inactivos. La activación de las plaquetas y de los factores de coagulación es concertada y muy constreñida en espacio y tiempo, para limitar la diseminación de los coágulos a través de la circulación. La localización de la coagulación y el complejo de factores en las superficies activadas de las células sanguíneas, en especial las plaquetas, acelera la activación de los factores de la coagulación y evita los numerosos factores anticoagulantes del plasma.

La activación de la cascada de la coagulación por los tejidos dañados resulta en la exposición del factor tisular (hístico) y culmina en la conversión de la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa), y en la generación de fibrina a partir del fibrinógeno (fig. 26-26). La trombina desempeña funciones adicionales, como la activación de plaquetas y la activación de la retroalimentación de los factores que sostienen la respuesta de la coagulación (v. cap. 16).

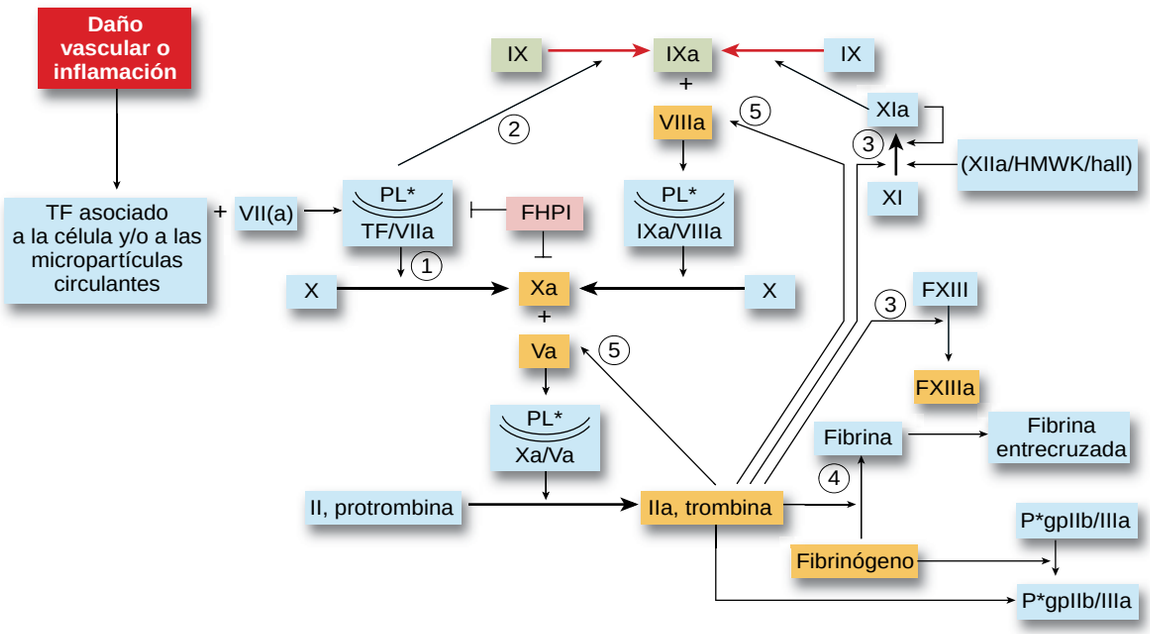



**FIGURA 26-26. Hemostasia y trombosis.** Después de una lesión a un vaso, la rotura de una placa ateroesclerótica o la presencia de inflamación, se inicia la coagulación principal cuando el factor tisular (TF) se une al factor VII circulante, una pequeña proporción del cual está activa (VIIa). El TF se localiza sobre las células (subendotelial o células endoteliales o leucocitos activados) o en micropartículas circulantes. El complejo TF/VIIa se activa mediante su localización sobre una superficie fosfolipídica activada (PL*) como la que proporcionan las plaquetas activadas. El complejo TF/VIIa activa al factor X para que se forme Xa (1) y a IX para formar IXa (2). Sin embargo, el inhibidor de la vía del TF (TFPI) inhibe (1) y (2). La amplificación sostenida se logra a través de la acción de los factores XI, IX y VIII. El factor XI se activa a través de una pequeña cantidad de la trombina inicial que se forma y, en una extensión limitada, por autoactivación o por el factor XIIa. Los factores V y VIII, cuando la trombina los activa, forman complejos con X (Xa/Va) y IX (IXa/VIIIa), respectivamente, sobre las superficies PL activadas. Obsérvense las funciones central y múltiples de la trombina (4), la cual convierte al fibrinógeno en fibrina, activa los cofactores V y VIII (5), activa los factores XI y XIII (3) y activa plaquetas. El fibrinógeno se une al receptor de la integrina Gp IIb/IIIa en las plaquetas activadas (P*). Adviértase el control extenso en tiempo y espacio de estas reacciones superficiales concertadas. El resultado combinado es el trombo de plaquetas-fibrina.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1103 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



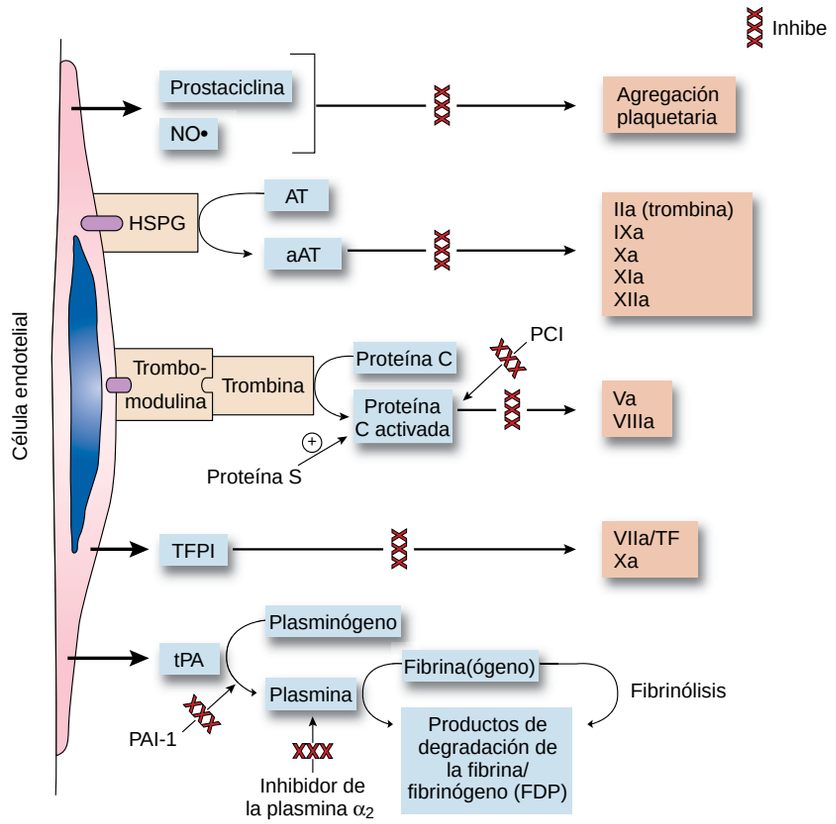



**FIGURA 26-27. Papel del endotelio en la anticoagulación, la inhibición plaquetaria y la trombólisis.** La célula endotelial desempeña una función central en la inhibición de varios componentes del mecanismo de la coagulación. El proteoglucano sulfato de heparano potencia la activación de la antitrombina (AT) 15 veces. La trombomodulina estimula la activación de la proteína C por la trombina 30 veces. HSPG, proteoglucano sulfato de heparano; NO•, óxido nítrico; PCI, inhibidor de la proteína C; PAI-I, inhibidor I del activador del plasminógeno; tPA, activador del plasminógeno tisular.

Hay tres complejos procoagulantes esenciales y un complejo anticoagulante (figs. 26-26 y 26-27). ***Como regla general, cada enzima activa de la cascada es asistida por un cofactor y se localiza en un fosfolípido superficial (PL).***

***VÍAS PROCOAGULANTES***: el factor Xa, junto con su cofactor Va (complejo Xa/Va), divide al factor II (protrombina) y lo convierte en IIa (trombina). Hay dos complejos que activan el factor X, los llamados complejos X-asa.

1. El complejo que integran **el factor tisular (TF) y el factor VIIa** inicia la coagulación. Su activación es controlada mediante la exposición a las células endoteliales o a monocitos activados y células endoteliales. Las micropartículas derivadas de los leucocitos activados y de las células endoteliales contribuyen a constituir un fondo de TF circulante que participa en la hemostasia y la trombosis. El complejo TF/VIIa/PL inicia la activación del factor X, pero es inactivado con rapidez por el **inhibidor de la vía del TF** (fig. 26-27). El complejo TF/VIIa/PL también se escinde y por lo tanto activa una pequeña cantidad de factor IX.
2. El **complejo IXa/VIIIa/PL** también inicia la activación del factor X, con la activación en curso del factor IX por el XIa.

Las vías de la coagulación se presentan en detalle en el capítulo 16.

Obsérvese que la trombina activa los complejos X-asa mediante la activación de los factores XI, VIII y V. ***En resumen, los tres complejos procoagulantes son el complejo protrombinasa, Xa/Va/PL, y los dos complejos X-asa, TF/VIIa/PL y IXa/VIIIa/PL.***

***VÍAS ANTICOAGULANTES***: **Un complejo anticoagulante (trombina α-trombomodulina) activa la proteína C** (fig. 26-27). El **complejo proteínico $C_{asa}$** está compuesto por trombina y trombomodulina en la membrana plasmática de la célula endotelial. El receptor endotelial de la proteína C también participa en la formación de este complejo de la superficie celular. La proteína C activada con su cofactor, la proteína S, inactiva los cofactores clave VIIIa y Va, lo que limita la generación adicional de Xa y IIa (v. cap. 16).

La **antitrombina III** inhibe la actividad de la trombina. La antitrombina III también divide a los factores activados IXa, Xa, XIa y XIIa. *In vivo*, los proteoglucanos de sulfato de heparán acentúan este efecto y, de manera más marcada, por la administración terapéutica de heparina.

## La trombólisis es mediada por la activación del plasminógeno

Después de que un trombo se establece con firmeza, su crecimiento se reduce de manera adicional por la remoción de los factores activadores de las plaquetas y las proteínas de la coagulación. Las células endoteliales cercanas al trombo producen activadores del plasminógeno, los cuales activan al plasminógeno circulante para convertirlo en plasmina e iniciar la trombólisis (también conocida como **fibrinólisis**). Hay dos activadores principales del plasminógeno, el **activador hístico del plasminógeno** y el **activador del plasminógeno similar a la urocinasa.** Juntos, la proteasa plasmina y la actividad de los macrófagos disuelven el trombo. La plasmina se dirige hacia sitios específicos de la masa de fibrina para la degradación, y ayuda a localizar su actividad en sitios donde se necesita (v. cap. 16).

Los factores que limitan la formación del coágulo se limitan ellos mismos a cambio. Diversos inhibidores naturales hacen los honores. El inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I), la antiplasmina y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) bloquean la escisión del plasminógeno a plasmina y la acción de la plasmina.

La trombólisis también coincide con el inicio de la reparación de la herida (v. cap. 7). Esta última incluye la migración y la proliferación de fibroblastos y células endoteliales, la secreción de nueva matriz extracelular y la restauración de la permeabilidad de los vasos sanguíneos. La angiogenia (es decir, el brote de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes) se produce en el contexto de la isquemia y el daño de los tejidos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1104 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



Muchos productos de la coagulación y de las vías fibrinolíticas son potentes fármacos angiógenos.

### Los vasos sanguíneos y las células endoteliales interactúan con las plaquetas

La descripción previa destaca los numerosos papeles de las células endoteliales en la regulación de las plaquetas y la coagulación (fig. 26-27). Las células endoteliales descansan sobre una membrana basal que contiene colágeno, elastina, laminina, fibronectina, vWF y otras proteínas estructurales y de adherencia. Las células endoteliales son una fuente potente de TF. Cuando está expuesta, la matriz de la íntima es intensamente trombógena. Sus proteínas de adherencia se unen a los receptores de glucoproteína correspondientes de la membrana plaquetaria y entonces causan la adherencia a la matriz expuesta. El TF une al factor activado circulante VIIa a los factores activados X y XI (fig. 26-26).

El endotelio proporciona una superficie lisa, no trombógena. La síntesis de moléculas anticoagulantes sobre el endotelio evita que las plaquetas que no están estimuladas se adhieran a la barrera endotelial o la penetren. Las células endoteliales también sintetizan el potente vasodilatador prostaciclina, el cual inhibe la activación de las plaquetas. El óxido nítrico ejerce efectos similares. Estas acciones evitan el desarrollo de un coágulo hasta que la lesión del endotelio exponga el tejido endotelial (v. caps. 2 y 16).

## TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS

Los defectos en el sistema hemostático son consecuencia de la pérdida del equilibrio entre la actividad procoagulante y la anticoagulante, de lo que resultan hemorragia o coagulación, y pertenecen a una de dos categorías: trastornos **hemostáticos** y trastornos **trombóticos.** El fallo del sistema hemostático a la hora de restaurar la integridad de un vaso lesionado causa **sangrado.** La incapacidad para mantener la fluidez de la sangre resulta en **trombosis.**

Las manifestaciones clínicas de hemorragia relacionadas con trastornos de cada uno de los componentes del sistema hemostático tienden a ser diferentes (tabla 26-6). Las anomalías plaquetarias resultan en **petequias** y hemorragias purpúreas de la piel y las membranas mucosas. Las deficiencias de los factores de la coagulación conducen a hemorragias intramusculares, intraviscerales y en los espacios articulares. Los trastornos de los vasos sanguíneos suelen causar **púrpura.**

### Los trastornos hemostáticos de los vasos sanguíneos reflejan una disfunción de los tejidos vasculares o extravasculares

La disfunción de los tejidos extravasculares o vasculares puede causar hemorragias entre límites que van de defectos cosméticos a pérdidas sanguíneas que ponen en peligro la vida.

#### Disfunción extravascular

***PÚRPURA SENIL:*** el trastorno más común en la disfunción extravascular, la púrpura senil, se relaciona con la atrofia por la edad de los tejidos conjuntivos de sostén. La púrpura senil se vincula con manchas purpúreas superficiales, de clara demarcación, persistentes, en los antebrazos y otras áreas expuestas al sol.

***PÚRPURA SIMPLE:*** un tipo similar de púrpura se produce en particular en la mujer durante la menstruación. La púrpura simple tiene lugar en la dermis profunda y se resuelve con prontitud.

***ESCORBUTO:*** la síntesis de colágeno está perturbada en la deficiencia de vitamina C y la púrpura es una manifestación común (v. cap. 8). Las hemorragias perifoliculares son características.

**TABLA 26-6**
**PRINCIPALES CAUSAS DE HEMORRAGIA**

| |
|---|
| **Trastornos vasculares** |
| Púrpura senil |
| Púrpura simple |
| Exceso de glucocorticoides |
| Disproteinemias |
| Púrpura alérgica (de Henoch-Schönlein) |
| Telangiectasia hemorrágica hereditaria |
| **Anomalías plaquetarias** |
| Trombocitopenia (tabla 26-7) |
| Trastornos cualitativos |
| Hereditarios |
| Deficiencia de glucoproteína IIb/IIIa (trombastenia de Glanzmann) |
| Deficiencia de glucoproteína Ib/IX/V (síndrome de Bernard-Soulier) |
| Enfermedades por almacenamiento (α Y δ) |
| Metabolismo anormal del ácido araquidónico |
| Adquiridos |
| Uremia |
| Fármacos |
| Circulación extracorpórea |
| Trastornos mieloproliferativos |
| Enfermedad hepática |
| **Deficiencias de factores de la coagulación** |
| Hereditarias |
| Enfermedad de von Willebrand |
| Hemofilia A |
| Hemofilia B |
| Adquiridas |
| Deficiencia/antagonismo con la vitamina K |
| Enfermedad hepática |
| Coagulación intravascular diseminada |

#### Disfunción vascular

El depósito de fragmentos de inmunoglobulina en las paredes vasculares puede presentarse durante la **amiloidosis** (v. cap. 15), la **crioglobulinemia** y **otras paraproteinemias,** y puede causar debilitamiento de la pared vascular y púrpura. Ciertos tipos de **arteritis** también lesionan la pared vascular y pueden conducir a hemorragia (v. cap. 16).

#### Telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber)

***La telangiectasia hemorrágica hereditaria es un trastorno autosómico dominante de las paredes de los vasos sanguíneos (vénulas y capilares) que se caracteriza por malformaciones arteriovenosas (MAV) en múltiples órganos sólidos y telangiectasias de las membranas mucosas y la dermis que resultan en vasos tortuosos, dilatados (telangiectasia).*** La incidencia es de alrededor de 1 a 2 individuos por 10 000.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el defecto subyacente es la dilatación y adelgazamiento de las paredes vasculares como consecuencia de tejido elástico y músculo liso inadecuados. El trastorno es causado por mu-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1105 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



taciones en miembros de la familia del factor de crecimiento transformante β, en la endoglina o en una cinasa 1 similar al receptor de la activina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** al principio, la telangiectasia es de manchas rojizas puntiformes en los labios y la nariz, hasta de 0,5 cm de diámetro. Estas pueden permanecer como telangiectasias o progresar a malformaciones arteriovenosas o dilataciones aneurismáticas a través del cuerpo. Los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria tienen hemorragias recurrentes, las cuales pueden suscitarse de manera espontánea o después de un traumatismo trivial, y anemia. Aunque pueden producirse sangrados en el sitio de cualquier lesión, más del 80% de los pacientes padece epistaxis recurrente que comienza a una edad temprana. Más adelante en la vida, las hemorragias digestivas pueden ser el síntoma dominante. Las fístulas arteriovenosas pulmonares, del cerebro y la retina pueden ser problemáticas y conducir a hemorragias o cortocircuitos de sangre de importancia clínica. El sangrado recurrente puede limitar las actividades del paciente, pero la muerte a causa de una exsanguinación es excepcional.

### Púrpura alérgica (púrpura de Henoch-Schönlein)

***La púrpura alérgica es una enfermedad vascular que resulta de un daño inmunitario a las paredes de los vasos sanguíneos*** (v. cap. 22). En los niños, con frecuencia sigue a infecciones virales y es autolimitada. En los adultos, se relaciona con la exposición a una diversidad de fármacos y puede ser crónica.

**PATOLOGÍA:** desde el punto de vista histológico, la púrpura de Henoch-Schönlein se caracteriza por **vasculitis leucocitoclástica,** con infiltración perivascular de neutrófilos y eosinófilos, necrosis fibrinoide de las paredes vasculares y tapones plaquetarios en las luces vasculares. La IgA y los complejos de complemento circulan en la sangre y son vistos con frecuencia en las paredes vasculares. Las manchas purpúreas se acompañan con frecuencia de lesiones urticarianas elevadas. Los cólicos intestinales y el sangrado indican compromiso gastrointestinal. Si los riñones se afectan, puede sobrevenir una insuficiencia renal.

## Los trastornos plaquetarios pueden ser consecuencia de una producción disminuida de plaquetas, una destrucción mayor de estas o plaquetas con función anómala

Los pacientes pueden tener antecedentes de hematomas fáciles; sangrado mucocutáneo, entre otros, de la encía, epistaxis, menorragia, o hemorragias en el tubo digestivo, las vías genitourinarias y el encéfalo que ponen en peligro la vida. Las petequias, las cuales son características de los trastornos plaquetarios, son lesiones rojas que no blanquean menores de 2 mm de diámetro. Suelen presentarse en las extremidades inferiores, en las regiones declives del cuerpo o en la mucosa bucal y del paladar blando y en puntos de presión (la pretina del pantalón, la pulsera del reloj). Las petequias también pueden surgir en los trastornos vasculares. Los trastornos plaquetarios reflejan:

1. Producción disminuida.
2. Destrucción aumentada.
3. Función deteriorada.

### Trombocitopenia

***La trombocitopenia, definida como un recuento plaquetario menor de 150 000/μl, es consecuencia de una producción disminuida o de una destrucción aumentada***. Las manifestaciones de trombocitopenia incluyen sangrado espontáneo, tiempo de sangrado prolongado, tiempo de protrombina (TP) normal y tiempo de tromboplastina parcial (TTP) también normal. Este último recuento plaquetario es el que representa el mayor riesgo de hemorragia. Los pacientes con sólo 10 000 plaquetas/μl se hallan en un riesgo muy alto de sufrir una hemorragia espontánea (tabla 26-7).

**TABLA 26-7**
**PRINCIPALES CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA**

| | |
|---|---|
| **Producción disminuida** | |
| | Anemia aplásica |
| | Infiltración de la médula ósea (neoplásica, fibrosis) |
| | Depresión de la médula ósea por fármacos o radiación |
| **Producción ineficaz** | |
| | Anemia megaloblástica |
| | Mielodisplasias |
| **Destrucción incrementada** | |
| | Inmunitaria (idiopática, VIH, fármacos, aloinmunitaria, púrpura postransfusión, neonatal) |
| | No inmunitaria (CID, PTT, SUH, malformaciones vasculares, fármacos) |
| **Secuestro incrementado** | |
| | Esplenomegalia |
| **Dilucional** | |
| | Transfusiones de sangre y plasma |

CID, coagulación intravascular diseminada; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; SUH, síndrome urémico hemolítico; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:** la **producción plaquetaria disminuida** puede ser consecuencia de múltiples defectos congénitos o adquiridos de la megacariocitopoyesis, como enfermedades que afectan a la médula ósea en general, anomalías que deterioran de manera selectiva la producción plaquetaria y defectos que conducen a una megacariocitopoyesis ineficaz. La infiltración medular con células leucémicas o el cáncer metastásico y el fallo de la médula ósea en los pacientes con anemia aplásica o en quienes recibieron radioterapia o quimioterapia produce pancitopenia, incluida la trombocitopenia. Ciertas infecciones virales, como las que producen el citomegalovirus y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como ciertos fármacos deterioran la producción plaquetaria. (El VIH también puede provocar una destrucción plaquetaria mayor; v. a continuación.) La anemia megaloblástica y la mielodisplasia pueden causar trombocitopenia grave como consecuencia de la megacariocitopoyesis ineficaz.

La **anomalía de May-Hegglin,** una forma congénita de trombocitopenia que se caracteriza por una producción plaquetaria disminuida, es la entidad más común de un grupo de trombocitopenias hereditarias llamadas ahora trastornos plaquetarios relacionados con la cadena pesada 9 de la miosina (MYH9). Estos trastornos son consecuencia de la mutación del gen *MYH9*, el cual codifica la cadena pesada IIA de la miosina no muscular, una proteína contráctil del citoesqueleto. Los otros tres trastornos que se superponen incluyen el síndrome de Ebstein, el síndrome de Fechtner y el síndrome plaquetario de Sebastian. Grandes plaquetas (macrotrombocitopenia) resultan de estas mutaciones que conducen a una maduración anormal del megacariocito. Además, los neutrófilos son levemente anormales desde el punto de vista morfológico, con inclusiones citoplasmáticas azules (**cuerpos tipo Döhle;** los cuerpos de Döhle verdaderos se observan en las infecciones agudas).

La **destrucción incrementada de plaquetas** puede ser consecuencia de un daño de mediación inmunitaria y de la remoción

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1106 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



de las plaquetas circulantes, como en la púrpura trombocitopénica idiopática y en la trombocitopenia inducida por fármacos. De manera alternativa, la destrucción plaquetaria excesiva se produce por afecciones no inmunitarias, como la agregación plaquetaria intravascular (p. ej., PTT).

La **distribución plaquetaria anómala,** o estancamiento, se observa en trastornos del bazo y en casos de hipotermia.

### Púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmunitaria)

***La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un síndrome que se caracteriza por plaquetas en sangre disminuidas y es causada por anticuerpos contra antígenos plaquetarios o megacariocitarios***. Por lo tanto, es más apropiado denominarla **púrpura trombocitopénica inmunitaria**. La púrpura trombocitopénica idiopática se produce en dos formas: un síndrome hemorrágico agudo, autolimitado, en niños y un trastorno por sangrado crónico en adolescentes y adultos. Con frecuencia, los anticuerpos se dirigen contra las glucoproteínas de la membrana plaquetaria, GpIIb/IIIa o Ib/IX, las proteínas que intervienen en la adherencia plaquetaria y en la formación del coágulo.

**FISIOPATOLOGÍA:** como la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica idiopática refleja una destrucción mediada por anticuerpos de las plaquetas o sus precursores. En la mayoría de los pacientes, estos autoanticuerpos pertenecen a la clase IgG, pero también se observan anticuerpos antiplaquetarios IgM.

De manera típica, la **púrpura trombocitopénica idiopática aguda** aparece en niños de cualquier sexo después de una enfermedad viral y probablemente la causan los cambios inducidos por los virus en los antígenos plaquetarios que provocan la producción de autoanticuerpos. El complemento unido a la superficie determina que las plaquetas sean lisadas en la sangre o fagocitadas y destruidas por macrófagos esplénicos y hepáticos.

La **púrpura trombocitopénica idiopática crónica** se presenta sobre todo en adultos (relación hombre:mujer de 1:2,6) y puede relacionarse con enfermedades del colágeno vascular (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o una enfermedad linfoproliferativa maligna, en especial la leucemia linfocítica crónica. También es común en personas infectadas con el VIH. La extensión de la trombocitopenia en la púrpura trombocitopénica idiopática es determinada por el equilibrio entre *1)* los niveles de anticuerpos antiplaquetarios; *2)* el grado de inhibición de la producción plaquetaria en la médula ósea, así como algunos anticuerpos que pueden unirse a los megacariocitos, y *3)* la expresión de Fc y receptores del complemento sobre la superficie de los macrófagos. Esta expresión se regula al alza en la infección y en el embarazo, pero es disminuida por ciertos fármacos, p. ej., corticoesteroides, danazol y globulina γ intravenosa, todas las cuales se usan para tratar la púrpura trombocitopénica idiopática.

**PATOLOGÍA:** en la púrpura trombocitopénica idiopática aguda, el recuento de plaquetas es por lo regular menor de 20 000/μl. En la púrpura trombocitopénica idiopática crónica del adulto, los recuentos plaquetarios varían desde unos pocos miles a 100 000/μl. Los frotis de sangre periférica muestran numerosas plaquetas grandes, lo cual refleja la liberación acelerada de plaquetas jóvenes por parte de la médula ósea, activamente ocupada en la producción plaquetaria. De manera concordante, el examen de la médula ósea revela un incremento compensador en los megacariocitos (fig. 26-28). La IgG se detecta sobre las plaquetas en más de 80% de los pacientes con PTI crónica, y en la mitad de estos puede demostrarse el C3 relacionado con el incremento plaquetario.

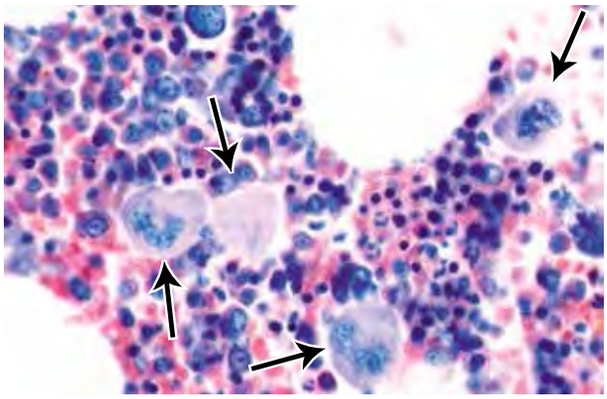


**FIGURA 26-28. Púrpura trombocitopénica idiopática.** Un corte de la médula ósea revela megacariocitos aumentados *(flechas).*

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los niños con **púrpura trombocitopénica idiopática aguda** experimentan el inicio repentino de petequias y púrpura, pero por otra parte son asintomáticos. La recuperación espontánea se produce en 6 meses en más del 80% de los casos. La principal amenaza (<1% de los casos) es la hemorragia intracraneal. Los tratamientos rara vez son necesarios pero, en caso de enfermedad seria, pueden requerirse corticoesteroides e inmunoglobulinas intravenosos. Los glucocorticoides reducen la producción de anticuerpos antiplaquetarios y regulan a la baja a los receptores Fc de los macrófagos. La globulina γ interfiere con la depuración de las plaquetas recubiertas por IgG de la circulación a través de múltiples mecanismos.

La **púrpura trombocitopénica idiopática crónica** se manifiesta como episodios de hemorragia como la epistaxis, la menorragia o las equimosis, y el sangrado excesivo después de un traumatismo o procedimientos menores (p. ej., la extracción de un diente). Las hemorragias que ponen en riesgo la vida son raras. En ocasiones, en gente asintomática se descubre una trombocitopenia durante un recuento de células sanguíneas de rutina. La mayoría de los adultos con PTI crónica mejora cuando recibe corticoesteroides y gammaglobulina intravenosa. El danazol (un esteroide anabólico sintético) actúa de manera similar a los glucocorticoides. En el 70% de los pacientes que no responden de manera adecuada al tratamiento farmacológico dentro de 2-3 meses, la esplenectomía produce la remisión completa o parcial. En pacientes con PTI grave, hay estudios en curso para evaluar la eficacia de los agentes trombopoyéticos que activan al receptor de trombopoyetina.

### Trombocitopenia autoinmunitaria inducida por fármacos

Se sabe que muchos fármacos causan destrucción plaquetaria de mediación inmunitaria: quinina, quinidina, heparina, sulfonamidas, sales de oro, antibióticos, sedantes, tranquilizantes y anticonvulsivos. Con frecuencia el fármaco forma un complejo con una proteína relacionada con la plaqueta para producir un nuevo epítopo que provoca la producción de anticuerpos. En contraste, los agentes quimioterápicos, el etanol y las tiacidas causan trombocitopenia al suprimir la producción plaquetaria.

La **trombocitopenia inducida por la heparina** es un tipo diferente de trombocitopenia inducida por fármacos. Hay dos tipos de trombocitopenia inducida por la heparina. Un 25% de los pacientes experimentan una trombocitopenia leve, transitoria, en los primeros 2-5 días del tratamiento. La forma leve es autolimitada, implica la agregación de plaquetas por mecanismos no inmunitarios y sigue un curso relativamente benigno.

La trombocitopenia inducida por la heparina de tipo II es mediada de forma inmunológica, y es causada por anticuerpos IgG adquiridos contra los complejos de heparina y factor 4



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1107 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



plaquetario. Se produce en el 1-3 % de los pacientes tratados con heparina, después de 4-10 días de tratamiento, y estos individuos desarrollan una trombocitopenia profunda por consumo, activación plaquetaria y de manera consecuente un estado hipercoagulable. Debido a que esta forma de trombocitopenia inducida por la heparina implica hipercoagulabilidad, la agregación plaquetaria predispone a los pacientes a accidentes tromboembólicos arteriales y venosos que pueden ser mortales.

En ambos casos, las funciones de la heparina aparentemente paradójicas activan la agregación plaquetaria. En la trombocitopenia inducida por la heparina tipo I, es la propia heparina la que induce la agregación plaquetaria. En la trombocitopenia inducida por la heparina tipo II, la heparina actúa como un hapteno, uniéndose a las membranas plaquetarias y activando anticuerpos. Estos anticuerpos, a cambio, activan la agregación plaquetaria. Por lo tanto, la complicación principal de la trombocitopenia inducida por la heparina es la trombosis.

### Trombocitopenia relacionada con el embarazo

La trombocitopenia mínima se produce con frecuencia durante el tercer trimestre del embarazo, como consecuencia de la dilución de las plaquetas. Como el recuento se encuentra de manera regular por encima de 100 000/µl, no se requiere ningún tratamiento especial. Por el contrario, los síndromes de preeclampsia/eclampsia pueden dar lugar a trombocitopenia materna. Una complicación que se relaciona con la preeclampsia se llama **HELLP** (hemólisis, pruebas de enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas; v. cap. 14). Estos dos últimos síndromes pueden poner en peligro la vida.

### Trombocitopenia neonatal

La trombocitopenia neonatal es tanto una enfermedad **hereditaria** como **adquirida.**

Las **causas hereditarias** que se relacionan con la destrucción aumentada de plaquetas incluyen al **síndrome** de **Wiskott-Aldrich,** un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por un defecto en el gen de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (*WASP*). Los niños afectados tienen plaquetas pequeñas, eccema e inmunodeficiencia. Una variante del síndrome de Wiskott-Aldrich es la **trombocitopenia ligada al cromosoma X,** la cual muestra defectos en el mismo gen, pero se caracteriza sólo por trombocitopenia. Otros defectos hereditarios vinculados con una producción deficiente de plaquetas incluyen la trombocitopenia amegacariocitaria, el síndrome de trombocitopenia-radioausente y la anemia de Fanconi. La trombocitopenia también puede verse en lactantes con trisomía 13, 18 o 21.

La **anemia de Fanconi** es un trastorno hereditario, autosómico recesivo de un fallo en la médula ósea, y se manifiesta con frecuencia por trombocitopenia y macrocitosis de eritrocitos. Se ha identificado una familia de genes mutados y defectuosos en la anemia de Fanconi. Estos genes intervienen en la reparación del ADN y en la estabilidad genética. Hay una alta incidencia de anomalías congénitas asociadas, como la hipopigmentación y la hiperpigmentación de la piel, la estatura baja, microcefalia, microftalmía y anomalías radial/del pulgar (v. caps. 5 y 6).

La **trombocitopenia aloinmunitaria neonatal** es causada por la destrucción aumentada de plaquetas, lo que tiene por consecuencia la aloinmunización a HPA-1a y otros antígenos específicos de la plaqueta que tiene lugar durante el embarazo. En la trombocitopenia aloinmunitaria neonatal, los anticuerpos creados por una madre HPA-1a negativa reconocen a los antígenos paternos HPA-1a positivos en las plaquetas del feto. El feto o el neonato, pero no la madre, desarrolla trombocitopenia. La trombocitopenia aloinmunitaria neonatal predispone a la hemorragia intracraneal fetal y neonatal.

Las **causas no inmunitarias de trombocitopenia** en el neonato son similares a las de los adultos, con consideraciones adicionales como asfixia al nacer, lesión hipóxica, sepsis y CID, enterocolitis necrosante, hemangiomas y trombosis.

### Púrpura postransfusión

Esta complicación de la transfusión sanguínea se desarrolla de manera clásica en mujeres que son negativas al HPA-1 y en quienes se sensibilizaron a este como resultado de embarazos previos. También puede verse en hombres que han recibido transfusiones sanguíneas previas. Por lo tanto, si el embarazo siguiente o una transfusión incluyen plaquetas positivas a HPA-1, las personas negativas a este antígeno pueden desarrollar anticuerpos contra las plaquetas positivas a HPA-1. De manera subsecuente, tales anticuerpos destruyen las plaquetas positivas a HPA-1 infundidas. Aunque parezca curioso, las plaquetas negativas a HPA-1 propias del paciente también son destruidas, quizás en relación con la adquisición pasiva del antígeno por estas plaquetas o por el desarrollo de complejos inmunitarios. En cualquier caso, se produce una trombocitopenia autolimitada alrededor de 1 semana después de la transfusión.

### Púrpura trombocitopénica trombótica

***Las microangiopatías trombóticas representan un grupo heterogéneo de síndromes con características comunes entre las que se incluyen trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síntomas neurológicos, fiebre y daño renal.*** Estos trastornos incluyen la PTT y el síndrome urémico hemolítico. La patología de estos trastornos resulta de la agregación plaquetaria muy diseminada y el depósito de trombos hialinos en la microcirculación.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en la PTT, el entrecruzamiento de plaquetas por multímeros inapropiados del vWF de células endoteliales lesionadas refleja una alteración del ensamblaje de los multímeros. Los monómeros del vWF se ensamblan de manera habitual en moléculas multiméricas de diversos tamaños (hasta de millones de dáltones) dentro de las células endoteliales, y se liberan de forma local en respuesta a la estimulación endotelial. La ADAMTS13 es una metaloproteasa que de manera habitual escinde los multímeros grandes del vWF. *En la PTT, la ADAMTS 13 es deficiente, lo que resulta en la acumulación de multímeros ultragrandes de vWF, los cuales se unen a las plaquetas y conducen a la trombocitopenia y la formación de trombos en la microvasculatura.* La ADAMTS13 está genéticamente ausente o es defectuosa en la PTT familiar como consecuencia de mutaciones del gen *ADAMTS13,* y los anticuerpos la inactivan en la PTT idiopática. La infusión profiláctica de plasma, el cual reemplaza a la *ADAMTS13* faltante, es más efectiva en las formas familiares de la PTT, y el intercambio de plasma se prefiere en los tipos adquiridos.

Aunque la mayoría de los casos se origina en personas que son normales, la PTT puede también complicar trastornos vasculares autoinmunitarios del colágeno (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren), reacciones de hipersensibilidad inducida por fármacos e hipertensión maligna. Asimismo, pueden desencadenarla infecciones, la quimioterapia del cáncer, el trasplante de médula ósea y el embarazo en el síndrome HELLP (v. cap. 12).

Otros trastornos de las microangiopatías trombóticas se comprenden mucho menos.

**PATOLOGÍA:** la marca morfológica distintiva de la PTT es el depósito de microtrombos hialinos positivos a la coloración con el ácido peryódico de Schiff (PAS) en las arteriolas y los capilares de todo el cuerpo, sobre todo en el corazón, el cerebro y los riñones (fig. 26-29). Estos microtrombos contienen agregados plaquetarios, fibrina y unos pocos eritrocitos y leucocitos. A diferencia de la vasculitis de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1108 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



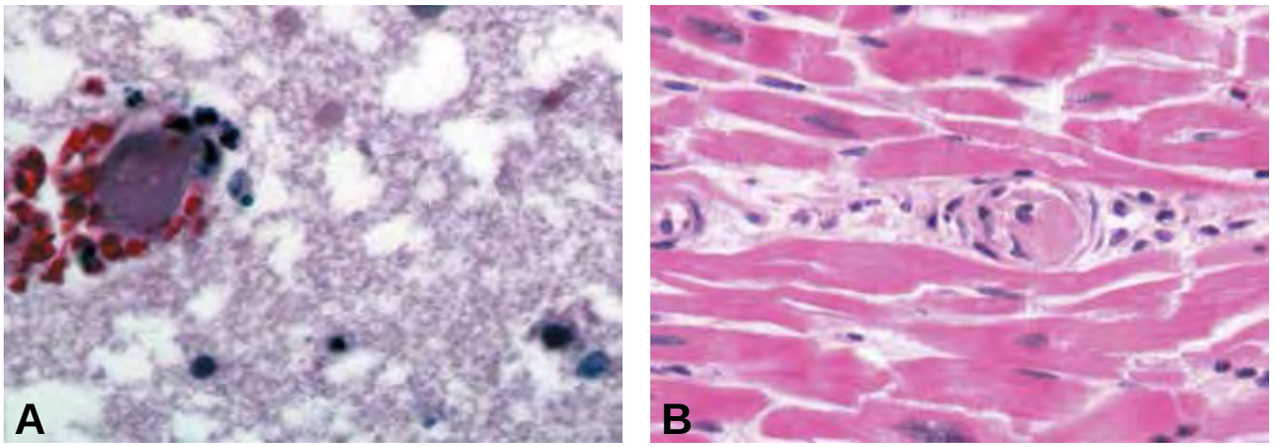



**FIGURA 26-29. Púrpura trombocitopénica trombótica.** Los microtrombos están presentes en el cerebro **(A)** y en el corazón **(B)** de un paciente que falleció de púrpura trombocitopénica trombótica.

mediación inmunitaria, en la PTT no hay inflamación. Los eritrocitos fragmentados (esquistocitos) son siempre evidentes en los frotis de sangre periférica (fig. 26-30) y son causados por el cizallamiento de los eritrocitos que se produce en los vasos estrechados por los trombos. La policromasia de los eritrocitos es también una característica y refleja un incremento de los reticulocitos en respuesta a la anemia. La deshidrogenasa láctica sérica y la bilirrubina libre están aumentadas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** se puede decir que la PTT se presenta a cualquier edad, pero es más común en mujeres de las décadas cuarta y quinta. Puede ser crónica y recurrente por años o, con más frecuencia, producirse como una enfermedad aguda, fulminante, que suele ser fatal. La mayoría de los pacientes se presenta con síntomas neurológicos como convulsiones, debilidad focal, afasia y alteraciones en el estado de la conciencia. La púrpura ampliamente diseminada está presente con frecuencia y en la mujer puede suscitarse el sangrado vaginal. La anemia hemolítica es una característica constante; los niveles de hemoglobina se encuentran casi siempre por debajo de 6 g/dl. La ictericia causada por la hemólisis puede ser grave. La disfunción renal incluye proteinuria, hematuria e insuficiencia renal leve.

Más de la mitad de los pacientes con PTT tiene recuentos plaquetarios inferiores a 20 000/µl. Pese a la presencia de plaquetas agregadas, la activación de la cascada de la coagulación no se produce. En consecuencia, el TP, el TTP y la concentración de fibrinógeno permanecen normales, lo que distingue a este síndrome de la CID (v. a continuación). La PTT aguda, que antes fuera fatal, se acerca ahora a una tasa de curación del 89 % con la infusión de plasma y la plasmaféresis.

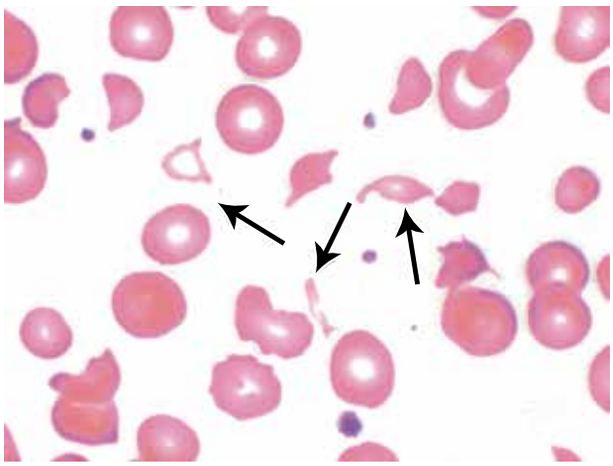


**FIGURA 26-30. Anemia hemolítica microangiopática.** En un paciente con púrpura trombocitopénica trombótica están presentes numerosos esquistocitos *(flechas).*

### Síndrome urémico hemolítico

***El síndrome urémico hemolítico es una microangiopatía trombótica que se parece a la PTT, pero la patogenia de los dos síndromes es diferente.*** El síndrome urémico hemolítico se caracteriza por trombocitopenia, hemólisis microangiopática e insuficiencia renal aguda.

El síndrome urémico hemolítico clásico se produce en niños, por lo general después de una gastroenteritis hemorrágica infecciosa aguda causada por la cepa O157:H7 de *Escherichia coli* o por *Shigella dysenteriae* (v. cap. 22). La producción de una toxina parecida a la Shiga daña el endotelio e inicia la activación plaquetaria, seguida por la unión del fibrinógeno al complejo plaquetario activado Gp IIb/IIIa y la agregación plaquetaria. En el síndrome urémico hemolítico, los trombos plaquetarios agregados se encuentran de manera primaria en la microvasculatura renal. La insuficiencia renal, más que las anomalías neurológicas, es la característica clínica principal.

### Secuestro esplénico de plaquetas

Muchos pacientes con esplenomegalia, con independencia de la causa, muestran **hiperesplenismo,** un síndrome que incluye secuestro de plaquetas en el bazo. Una tercera parte de las plaquetas se almacena de manera habitual y temporal en el bazo, pero en la esplenomegalia masiva hasta un 90 % del fondo plaquetario total puede ser atrapado en este órgano. Como hecho de interés, la expectativa de vida plaquetaria es normal o sólo se reduce en forma mínima. La trombocitopenia que acompaña al hiperesplenismo rara vez es grave y por sí misma no produce una diátesis hemorrágica.

### Otras causas de trombocitopenia

Las malformaciones vasculares, entre estas los hemangiomas y las malformaciones arteriovenosas, pueden causar trombocitopenia. En los hemangiomas, el consumo de plaquetas se denomina **síndrome de Kasabach-Merritt.** La pérdida plaquetaria se produce en pacientes que tienen una hemorragia masiva, como los sangrados a raíz de una úlcera péptica o durante una operación con gran pérdida de sangre. La sangre transfundida



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1109 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



no contiene plaquetas viables debido a que se almacena a 4 °C antes de la administración. En consecuencia, la trombocitopenia en los pacientes transfundidos es una consecuencia de la pérdida y la dilución plaquetarias. Puede recurrirse a la transfusión de plaquetas para evitar el desarrollo de trombocitopenia.

## Trastornos hereditarios de las plaquetas

### Síndrome de Bernard-Soulier (síndrome de plaqueta gigante)

El síndrome de Bernard-Soulier es un trastorno plaquetario autosómico recesivo en el cual las plaquetas tienen un defecto cuantitativo o cualitativo en el complejo glucoproteínico de la membrana (Gp Ib/IX [CD42] y a veces Gp V), que sirve como un receptor del vWF. El complejo desempeña una función muy destacada en la adherencia de las plaquetas normales al vWF en los tejidos subendoteliales lesionados. En el síndrome de Bernard-Soulier, las plaquetas muestran una amplia variación de tamaño y forma, y el diagnóstico sugiere la presencia de *trombocitopenia y plaquetas gigantes* en el frotis sanguíneo.

Este trastorno se manifiesta en la lactancia o en la niñez con un patrón de sangrado característico de *función plaquetaria anómala*: equimosis, epistaxis y sangrado gingival. A una edad posterior, se produce la hemorragia traumática, el sangrado gastrointestinal y la menorragia. Muchos pacientes sólo tienen un trastorno por sangrado leve, pero otros sufren hemorragias más graves que requieren transfusiones plaquetarias frecuentes y que incluso pueden ser mortales.

### Trombastenia de Glanzmann

La trombastenia de Glanzmann es un defecto autosómico recesivo en la agregación plaquetaria causado por una anomalía cuantitativa o cualitativa del complejo glucoproteínico IIb/IIIa (CD41/61). En las plaquetas normales, este complejo se activa durante la adherencia plaquetaria y presta servicios de receptor del fibrinógeno y del vWF, lo que media la agregación plaquetaria y la generación de un tapón sólido. El complejo IIb/IIIa también se une al citoesqueleto de la plaqueta y transmite la fuerza de la contracción a la fibrina adherente, un mecanismo que promueve la retracción del coágulo. En la trombastenia de Glazmann, la falta de agregación y de retracción del coágulo deterioran la hemostasia y causan sangrado, pese a un recuento plaquetario normal.

La enfermedad se vuelve clínicamente aparente poco tiempo después del nacimiento, cuando el lactante tiene una hemorragia mucocutánea gingival, epistaxis o sangrado después de la circuncisión. Más tarde, los pacientes pueden sufrir hemorragias inesperadas después de un traumatismo o una operación. La gravedad de la enfermedad varía, y sólo unos pocos pacientes experimentan hemorragias que ponen en riesgo la vida. Las transfusiones plaquetarias corrigen la afección de manera temporal.

### Enfermedad de la reserva de gránulos α (síndrome de plaqueta gris)

Una rara enfermedad hereditaria, la enfermedad de la reserva de gránulos α, se caracteriza por la ausencia de gránulos α reconocibles por su forma en las plaquetas. El defecto radica en membranas granulares anómalas. La trombocitopenia es común; las plaquetas son grandes y pálidas. La diátesis hemorrágica tiende a ser leve.

### Enfermedad de la reserva de gránulos δ

Esta enfermedad heterogénea afecta a los gránulos densos de las plaquetas. A veces se relaciona con otros trastornos hereditarios multisistémicos, como el síndrome de Chédiak-Higashi o el síndrome de Hermansky-Pudlak (ambos se caracterizan por albinismo oculocutáneo). Las manifestaciones hemorrágicas son de leves a moderadas.

## Trastornos plaquetarios cualitativos adquiridos

Una diversidad de trastornos adquiridos puede afectar la función plaquetaria de forma adversa (tabla 26-7).

- **Fármacos**: diversos fármacos pueden deteriorar la función plaquetaria. El ácido acetilsalicílico acetila la ciclooxigenasa (COX) de manera irreversible, en primer lugar la COX-1, y entonces bloquea la producción de tromboxano $A_2$ plaquetario, el cual es importante para la agregación plaquetaria. Las plaquetas no pueden sintetizar ciclooxigenasa, de manera que el efecto del ácido acetilsalicílico dura todo el período de vida de las plaquetas (7-10 días). Los analgésicos no esteroideos, como la indometacina o el ibuprofeno, afectan la función plaquetaria, pero como su inhibición de la ciclooxigenasa es reversible, su efecto plaquetario es breve. Los antibióticos, en particular los lactámicos β (penicilina y cefalosporinas), pueden causar disfunción plaquetaria. La ticlopidina, que se usa para suprimir la función plaquetaria en pacientes con enfermedad tromboembólica, causa deterioro marcado de la función plaquetaria e incluso PTT.
- **Fallo renal**: la enfermedad renal de etapa final se acompaña con frecuencia de un defecto plaquetario cualitativo que resulta en un tiempo de sangrado prolongado y una tendencia a la hemorragia. La anomalía plaquetaria es heterogénea y se agrava por la anemia urémica. La restauración de un hematócrito normal mediante la administración de EPO puede restablecer el tiempo de sangrado al valor normal sin afectar la azoemia.
- **Derivación cardiopulmonar**: la disfunción plaquetaria causada por la activación y la fragmentación de plaquetas se produce en el circuito extracorpóreo durante la operación de derivación cardiopulmonar.
- **Enfermedades malignas hematológicas**: en los trastornos mieloproliferativos crónicos y en los síndromes mielodisplásicos, la disfunción plaquetaria es causada por defectos plaquetarios intrínsecos. En las disproteinemias, las plaquetas se deterioran debido a que están recubiertas con paraproteína plasmática.

## Trombocitosis

### Trombocitosis reactiva

Un incremento en el recuento plaquetario tiene lugar junto con *1)* anemia por deficiencia de hierro, en especial en el niño; *2)* esplenectomía; *3)* cáncer, y *4)* trastornos inflamatorios crónicos. La trombocitosis reactiva rara vez es sintomática, pero ha sido asociada con episodios trombóticos, en especial en pacientes postrados en cama después de una esplenectomía.

### Trombocitosis clonal

Los pacientes con neoplasias mieloproliferativas como la policitemia verdadera y la trombocitemia esencial tienen una proliferación maligna de megacariocitos (v. a continuación). El incremento resultante en las plaquetas circulantes puede conducir a episodios de trombosis o hemorragia.

## Las coagulopatías son causadas por factores de la coagulación deficientes o anormales

Se han identificado todos los factores de la coagulación de los trastornos cuantitativos y cualitativos. Estas afecciones pueden ser **hereditarias** o **adquiridas.** La mayoría de estos trastornos se produce por la deficiencia del factor proteínico, lo que conduce a una hemostasia inadecuada y al sangrado concomitante. En ocasiones, el factor proteínico está presente pero es disfuncional. Sólo las deficiencias hereditarias del factor VIII (hemofilia A), el factor IX (hemofilia B) y el de vWF son comunes.

***La hemofilia es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X de la coagulación de la sangre que resulta en un sangrado extendido en el tiempo, junto con hemorragia articular y muscular.***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1110 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



La hemofilia clásica se refiere en realidad a dos enfermedades diferentes que resultan de mutaciones en los genes del **factor VIII (hemofilia A)** y el **factor IX (hemofilia B).**

La hemofilia es una de las enfermedades genéticas con registro más antiguo, que fue descrita en el Talmud hace casi 2000 años: los lactantes de género masculino de familias judías con antecedentes de hemorragias fatales después de la circuncisión fueron excluidos de este ritual. La transmisión de una tendencia al sangrado a los niños de madres indemnes ha sido conocido durante 200 años. De manera subsecuente, la diseminación de la hemofilia a través de las familias reales europeas por las hijas de la reina Victoria hizo más famosa a esta enfermedad.

### Hemofilia A (deficiencia del factor VIII)

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***la hemofilia A es el trastorno hereditario por sangrado más común ligado al cromosoma X (1 × 5000 a 10000 hombres).*** El gen del factor VIII fue clonado en 1984. Las mutaciones causales en el gen muy grande del factor VIII del extremo del brazo largo del cromosoma X (Xq28) incluyen deleciones, inversiones, mutaciones puntuales e infecciones. Cada familia con un antecedente de hemofilia alberga en realidad una mutación diferente (alelo mutante privado). En la mitad de los casos, la hemofilia A puede seguirse a través de muchas generaciones, pero en la otra mitad, surgen mutaciones *de novo* en dos generaciones del caso índice. En la mayor parte de estas mutaciones *de novo*, se ha identificado el origen en la madre, el abuelo materno o la abuela materna.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con hemofilia A tienen tendencia a sangrar de forma leve, moderada o grave. En la mayoría, la gravedad de la enfermedad es paralela a la actividad del factor VIII en la sangre. La mitad de los pacientes carece en los hechos de actividad del factor VIII y con frecuencia sufre hemorragias espontáneas. Una tercera parte de los pacientes, en quienes el nivel de actividad del factor VIII es del 1-5%, sufre un sangrado espontáneo sólo en ocasiones, pero con frecuencia lo hace ante un traumatismo menor. Una quinta parte tiene niveles de actividad del factor VIII mayores del 5-40%, y sangrado sólo después de traumatismos u operaciones significativas.

La complicación más frecuente de la hemofilia A es una enfermedad articular degenerativa causada por los sangrados repetidos dentro de muchas articulaciones. Aunque nada común, el sangrado dentro del encéfalo fue en el pasado la causa más común de muerte. La hematuria, la obstrucción intestinal y la obstrucción respiratoria pueden suscitarse todas con sangrado dentro de los órganos respectivos.

El tratamiento consiste en la restitución del factor VIII, ya sea de manera profiláctica para evitar cualquier sangrado o con fines terapéuticos en respuesta a episodios hemorrágicos. El objetivo es corregir los niveles del factor VIII para controlar la diátesis hemorrágica y prevenir las secuelas de largo plazo. Desafortunadamente, en la década de 1980 muchas de estas personas desarrollaron el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y hepatitis viral a causa de la contaminación de las preparaciones de factor VIII almacenadas (de concentrados derivados del plasma). Estas complicaciones han sido prácticamente eliminadas por donantes de sangre seleccionados y tratamientos con calor del factor VIII purificado hasta inactivar el VIH. La disponibilidad del factor VIII recombinante humano evita ahora estas complicaciones infecciosas. La selección para detectar a los portadores femeninos y el diagnóstico prenatal mediante el uso de marcadores de ADN tienen una precisión muy alta.

### Hemofilia B

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***la hemofilia B es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X de deficiencia del factor IX***. Con 1 hombre de cada 20000 nacimientos, la hemofilia B es cuatro veces menos común que la hemofilia A y representa el 15% de todos los casos de hemofilia. El factor IX es una proteína dependiente de la vitamina K que se produce en el hígado. Muchas mutaciones diferentes, desde sustituciones únicas de bases a deleciones masivas, se han relacionado con la hemofilia B.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la hemofilia B, las manifestaciones hemorrágicas son similares a las de la hemofilia A. El tratamiento consiste en la infusión de concentrados de factor IX purificado o recombinante.

### Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand (vWD) es un complejo heterogéneo de trastornos hereditarios por sangrado relacionado con la deficiencia o anomalía del vWF. Se conocen más de 20 subtipos diferentes. Una clasificación simplificada (v. a continuación) reconoce tres categorías principales. La expresión variable del vWF (en especial el de tipo I) confunde los estimados de prevalencia, aunque algunos sostienen que lavWD es la coagulopatía hereditaria más común (1-2% de la población).

**FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR:** el vWF es una molécula adherente que producen las células endoteliales y los megacariocitos como un monómero de 250 kd que se polimeriza a multímeros con pesos moleculares en el orden de los millones. Se almacena en los cuerpos citoplasmáticos de Weibel-Palade de las células endoteliales, desde los cuales se libera en los tejidos subendoteliales y el plasma. Después de una lesión endotelial, el nWF subendotelial se une a los receptores de glucoproteínas plaquetarios (Gp Ib/IX o CD42) para promover la adherencia plaquetaria y sellar la lesión endotelial (fig. 26-31). El vWF también puede unirse al Gp IIb/IIIa (CD41/61) para promover la agregación plaquetaria. En el plasma, se une y protege el factor VIII; su ausencia se acompaña casi siempre de actividad menor del factor VIII.

La vWD es una enfermedad autosómica que afecta a hombres y mujeres. El gen *vWF* en el cromosoma 12 es grande y complejo (180 kd con 52 exones). Se reconocen tres tipos de la enfermedad, cada una de las cuales es heterogénea:

- **vWD de tipo I**: estas variantes constituyen el 75% de todos los casos de la enfermedad y se heredan como rasgos autosómicos dominantes con penetrancia variable. La vWD de tipo I es una **deficiencia cuantitativa de vWF,** en la cual los niveles de todos los multímeros están reducidos, aunque sus concentraciones relativas permanecen sin cambio.
- **vWD de tipo II**: los **defectos cualitativos en el vWF** caracterizan a las variantes de tipo II, las cuales representan el 20% de la vWD. En la enfermedad de tipo II, las interacciones del vWF y de las paredes de los vasos sanguíneos son defectuosas. Las actividades plasmáticas del vWF y el factor VIII son bajas. En el tipo IIa, los multímeros de peso molecular muy alto están **ausentes** de las plaquetas y el plasma. El tipo IIb es causado por la síntesis de un vWF **anómalo** con afinidad aumentada por las plaquetas, y puede cursar con trombocitopenia.
- **vWD de tipo III**: esta forma grave de la enfermedad es menos común y se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Algunos pacientes son heterocigotos compuestos (diferentes mutaciones en los dos alelos del vWF). La actividad del vWF está ausente y los valores plasmáticos del factor VIII son menores del 10% de lo normal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los casos de vWD se asocia tan sólo con una diátesis hemorrágica leve, con la excepción del tipo III.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1111 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



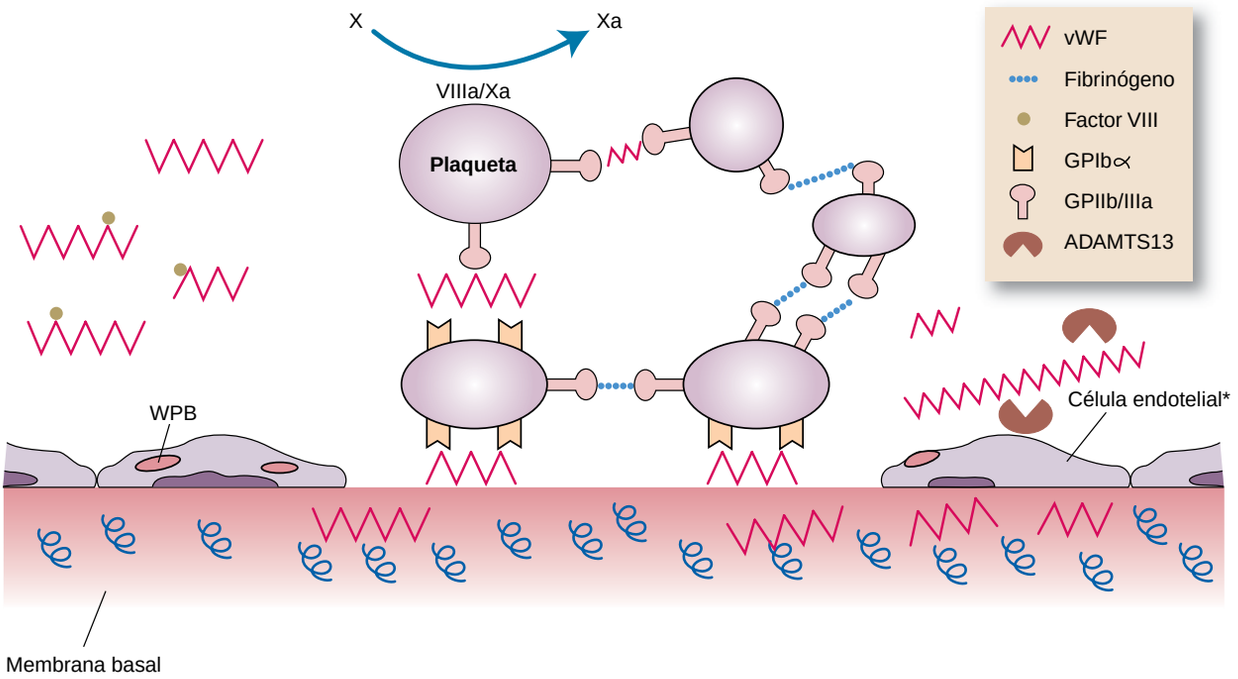



**FIGURA 26-31. Factor de von Willebrand.** El vWF se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade (WPB) de las células endoteliales y se secreta desde las células endoteliales activadas (*) hacia el espacio subendotelial. Los gránulos α de las plaquetas también secretan el VWF. Después de una lesión endotelial, el vWF se une a los receptores de glucoproteínas plaquetarias Gp Ibα y promueve la adherencia de las plaquetas y protege al factor VIII. El vWF liberado estabiliza la adherencia plaquetaria a la pared de los vasos dañados y promueve las interacciones entre plaquetas y fibrina. El vWF también se une al Gp IIB/IIIA en la superficie de las plaquetas activadas para promover la agregación de estas. La ADAMTS13 es la proteasa que escinde a los multímeros ultragrandes del vWF.

En contraste con la hemorragia relacionada con la hemofilia, los pacientes con vWD manifiestan sangrados mucocutáneos inmediatos, como la formación fácil de hematomas, epistaxis, hemorragia digestiva y (en la mujer) menorragia. El síntoma de presentación es con frecuencia una hemorragia excesiva posterior a un traumatismo o una operación. Los pacientes con la vWD de tipo III pueden tener hemorragias que ponen en peligro la vida a partir del intestino; hemartrosis como las de la hemofilia no son infrecuentes.

La tendencia hemorrágica en todas las formas de vWD se trata con éxito mediante concentrados o crioprecipitados de vWF. El análogo de la vasopresina desmopresina (DDAVP) es el tratamiento de elección en los tipos I y IIa de la vWD debido a que aumenta la liberación de vWF preformado de los fondos almacenados en el endotelio. Ahora también están disponibles los aerosoles intranasales del análogo de la vasopresina desmopresina.

### Otras deficiencias de factores de la coagulación

Las deficiencias de todas las proteínas de los factores de la coagulación, como los factores VII, X, V, XI y II (protrombina) y el fibrinógeno, se han observado en humanos. Como se esperaba, la gravedad del sangrado se correlaciona de manera habitual con el nivel de actividad de la proteína funcional. El TP o el TTP prolongado en pacientes con manifestaciones hemorrágicas ayudan a identificar un problema con los factores de la coagulación. Ensayos específicos de factor confirman el diagnóstico. El tiempo de trombina ayuda a identificar la deficiencia o la disfunción del fibrinógeno. La deficiencia de fibrinógeno causa hemorragia. En contraste, la disfibrinogenemia puede causar hemorragia, pero con más frecuencia conduce a la trombosis.

### Enfermedad hepática

Muchos factores de la coagulación se producen en el hígado (p. ej., II, V, VII, IX, X). Además, el hígado desempeña un papel esencial en la absorción de la vitamina K. Una enfermedad hepática grave puede causar deterioro en la secreción de factores de la coagulación como una manifestación del defecto sintético proteínico general. En este caso, los niveles de todos los factores de la coagulación sintetizados están bajos, lo que afecta tanto la vía intrínseca como la extrínseca. Asimismo, el TP y el TTP están prolongados.

En comparación con la CID (v. a continuación), en la enfermedad hepática el TP está mucho más prolongado si se lo compara con el TTP, debido a que los factores dependientes de la vitamina K se afectan de manera desproporcionada.

### Deficiencia de vitamina K

Los factores de la coagulación derivados del hígado dependen de la vitamina K como un cofactor esencial en la carboxilación γ de los residuos del ácido glutámico a residuos Gla. Las proteínas secretadas son funcionales sólo si los residuos Gla están presentes. En contraste, el factor V se produce en el hígado pero no requiere vitamina K. Por consiguiente, en la deficiencia de vitamina K (v. cap. 8), las actividades de los factores II, VII, IX y X son bajas, pero la actividad del factor V es normal. Sin embargo, en la enfermedad hepática grave, todos estos factores presentan una actividad baja.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los valores de vitamina K son fisiológicamente bajos en los neonatos y es una práctica estándar administrar vitamina K a los recién nacidos para prevenir cualquier enfermedad hemorrágica. En los adultos, la deficiencia de vitamina K puede reflejar un consumo dietético inadecuado. Debido a que las bacterias del colon producen la forma de vitamina K que mejor se absorbe, el consumo de antibióticos prolongado o las resecciones colónicas grandes pueden condicionar una deficiencia de vitamina K.

### Inhibidores de factores de la coagulación

Los inhibidores adquiridos de los factores de la coagulación, los **anticoagulantes circulantes**, suelen ser autoanticuerpos IgG. La mayoría se dirigen contra el factor VIII y el vWF, aunque rara vez

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1112 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



anticuerpos contra la mayoría de los otros factores de la coagulación también pueden encontrarse. En los trastornos hereditarios de la coagulación, en especial la hemofilia, los anticoagulantes circulantes se originan en respuesta a la administración de concentrados plasmáticos que contienen el factor deficiente. Los anticoagulantes también se desarrollan en algunos pacientes con trastornos autoinmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide; v. cap. 11), y es de presumirse que lo hacen como consecuencia de una regulación inmunitaria anómala. Por último, los anticoagulantes adquiridos aparecen con frecuencia en personas que aparentan ser normales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los anticoagulantes adquiridos pueden ser datos de laboratorio asintomáticos, o pueden causar hemorragias que ponen en riesgo la vida. Tales anticuerpos son difíciles de eliminar, pero una tercera parte de los pacientes presenta remisiones espontáneas. El tratamiento incluye concentrados plasmáticos, corticoesteroides y fármacos inmunosupresores.

## Coagulación intravascular diseminada

***La CID se refiere a la activación intravascular generalizada de la coagulación con producción de trombina y de trombos microvasculares de fibrina y la subsecuente fibrinólisis, las cuales se acompañan del consumo de plaquetas y de factores de la coagulación y de una diátesis hemorrágica.*** La CID es un trastorno grave, con frecuencia fatal, que se produce de manera característica como complicación de un traumatismo masivo, quemaduras, sepsis (v. cap. 12) a causa de numerosos microorganismos y por urgencias obstétricas. También se relaciona con el cáncer metastásico, las enfermedades malignas hematopoyéticas, la enfermedad cardiovascular y hepática y muchas otras afecciones.

**FISIOPATOLOGÍA:** la CID comienza con la activación de la cascada de la coagulación en el compartimento vascular por lesión hística, daño endotelial o ambos. ***La generación subsecuente de cantidades sustanciales de trombina (fig. 26-32), combinada con el fallo inicial de los mecanismos inhibidores naturales para neutralizar la trombina, desencadenan la CID.*** Con la consecuente coagulación intravascular descontrolada, el equilibrio delicado entre coagulación y fibrinólisis conduce al consumo de factores de la coagulación, plaquetas y fibrinógeno y a la diátesis hemorrágica consecuente.

El **TF procoagulante** se libera hacia la circulación después de la lesión en una diversidad de circunstancias, como un traumatismo directo, una lesión encefálica y los accidentes obstétricos (p. ej., el desprendimiento prematuro de la placenta) (v. cap. 14). La **endotoxina bacteriana** también

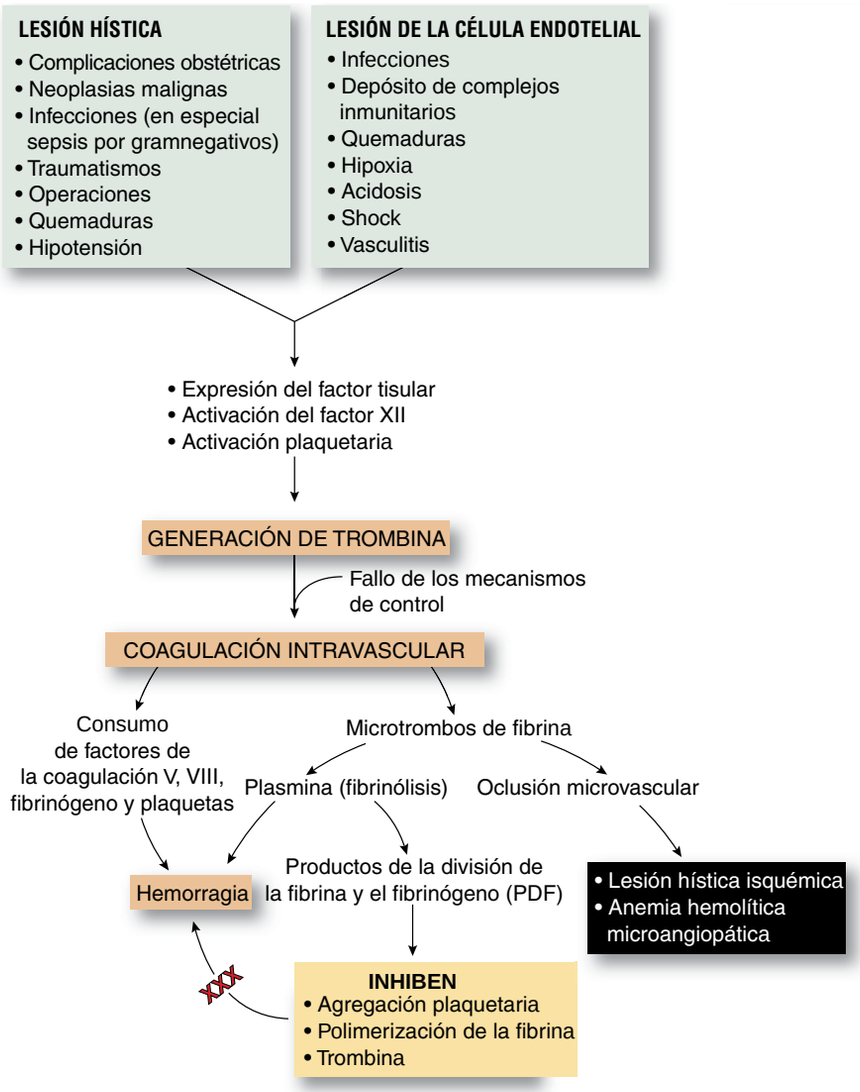



**FIGURA 26-32. Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada (CID).** El síndrome de CID es precipitado por una lesión hística, por una lesión a las células endoteliales o una combinación de las dos. Estas lesiones desencadenan la expresión aumentada del factor tisular en las superficies celulares y la activación de los factores de coagulación (como el XII y V) y de las plaquetas. Con el fallo de los mecanismos de control normales, la generación de trombina conduce a la coagulación intravascular.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1113 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



estimula la liberación de TF por los macrófagos (v. cap. 12). **Ciertas células tumorales** causan CID a través de la liberación de TF. Con la activación de la cascada de la coagulación, los microtrombos de fibrina intravasculares se depositan en los vasos sanguíneos más pequeños. La estimulación del sistema fibrinolítico por la fibrina genera productos de la división de la fibrina, los cuales poseen propiedades anticoagulantes y contribuyen a la diátesis hemorrágica.

Con frecuencia, la **lesión endotelial** desempeña un papel importante en la patogenia de la CID. Las propiedades anticoagulantes del endotelio (fig. 26-27) se deterioran por lesiones muy variables entre las que se incluyen *1)* TNF en la sepsis por gramnegativos; *2)* otros mediadores inflamatorios como el complemento activado, la IL-1 o las proteasas de neutrófilos; *3)* infecciones virales o riquetsiales, y *4)* un trauma (p. ej., quemaduras). Por lo tanto, se forman agregados plaquetarios en la microvasculatura.

**PATOLOGÍA:** las arteriolas, los capilares y las vénulas de todo el organismo están ocluidos por **microtrombos** compuestos por fibrina y plaquetas (fig. 26-33). Sin embargo, debido al incremento de la fibrinólisis, estos trombos no pueden visualizarse mucho en el momento de la autopsia. La obstrucción microvascular se asocia con **cambios isquémicos** diseminados, en particular en el encéfalo, los riñones, la piel, los pulmones y el tubo digestivo. Estos órganos son también sitios de hemorragia, la cual, en el caso del encéfalo y el intestino, puede ser mortal.

Los eritrocitos se fragmentan **(esquistocitos)** al pasar a través de las membranas de fibrina intravasculares, lo que resulta en una **anemia hemolítica microangiopática.** El consumo de plaquetas activadas produce una **trombocitopenia,** mientras que el **agotamiento de los factores de la coagulación** se refleja en un TP y un TTP prolongados y en una reducción del fibrinógeno plasmático. Los productos de la división de la fibrina plasmática prolongan el tiempo de trombina. El fibrinopéptido A y los dímeros D están elevados (como marcadores de la coagulación y de la activación fibrinolítica, respectivamente).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de CID reflejan la trombosis microvascular y la tendencia hemorrágica. Los cambios isquémicos en el encéfalo condicionan la aparición de convulsiones y coma. De acuerdo con la gravedad de la CID, los síntomas generales aparecen en un espectro que va desde la azoemia leve a la insuficiencia renal aguda fulminante. Puede sobrevenir un síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. cap. 18) y las úlceras gastrointestinales agudas pueden sangrar. La diátesis hemorrágica se evidencia por hemorragia cerebral, equimosis y hematuria. Los pacientes con CID se tratan con anticoagulación con heparina para interrumpir el ciclo de la coagulación intravascular y restitución de plaquetas y factores de la coagulación para controlar la hemorragia.

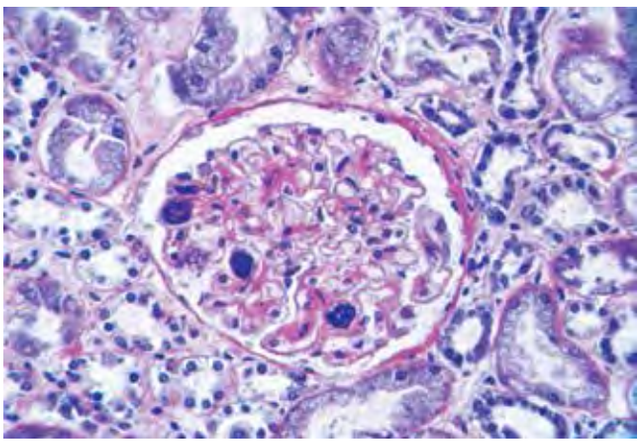


**FIGURA 26-33. Coagulación intravascular diseminada.** Corte de un glomérulo teñido con ácido fosfotúngstico y hematoxilina, que colorea de púrpura oscuro la fibrina, y con ello demuestra numerosos microtrombos.

**TABLA 26-8**
**CAUSAS PRINCIPALES DE HIPERCOAGULABILIDAD**

| |
|---|
| **Hereditarias** |
| Resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden) |
| Deficiencia de antitrombina |
| Deficiencia de proteína C |
| Deficiencia de proteína S |
| Disfibrinogenemias |
| **Adquiridas** |
| Inhibidor lúpico |
| Enfermedades malignas |
| Síndrome nefrótico |
| Terapéuticas |
| Concentrados de factor |
| Heparina |
| Anticonceptivos orales |
| Hiperlipidemia |
| Púrpura trombocitopénica trombótica |

## La hipercoagulabilidad causa trombosis diseminada

***La hipercoagulabilidad se define como un riesgo incrementado de trombosis en circunstancias que no deberían causar trombosis en una persona normal.*** La evaluación de laboratorio de un estado hipercoagulable se justifica en personas que tienen episodios trombóticos inexplicados que muestran una o más de las siguientes características:

- Recurrencia.
- Desarrollo a una edad joven.
- Antecedentes familiares de episodios trombóticos.
- Trombosis en localizaciones anatómicas inusuales.
- Dificultad para controlar el cuadro con anticoagulantes.

Los trastornos que aumentan la trombosis se consideraron en otros capítulos (caps. 7, 16 y 17).

Los estados hipercoagulables se dividen en formas hereditaria y adquirida (tabla 26-8).

### Hipercoagulabilidad hereditaria

Los estados hipercoagulables hereditarios son causados por mutaciones genéticas que afectan uno de los mecanismos anticoagulantes naturales. La tendencia hereditaria a desarrollar trombosis, con independencia de su origen, se refiere como **trombofilia.**

- **Resistencia a la proteína C activada (APC), factor V de Leiden:** una mutación puntual en el gen del *factor V* (factor V de Leiden) lo hace resistente al efecto inhibitorio de la proteína C activada. ***La acción de resistencia a la proteína C activada es el trastorno genético más común relacionado con la hipercoagulabilidad y su prevalencia en pacientes con trombosis venosa se ha reportado que alcanza hasta el 65%.*** La mutación del factor V de Leiden se encuentra alrededor de todo el mundo, pero con más frecuencia en caucásicos (hasta un 5% de la población general) y mucho menos en africanos (cerca

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1114 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



del 0%). Comparado con las personas normales, el riesgo de sufrir una trombosis venosa profunda se incrementa siete veces en los heterocigotos y 80 veces en los homocigotos.

- **Deficiencia de antitrombina:** este trastorno autosómico dominante, el cual muestra una penetrancia incompleta, se produce en el 0,2-0,4% de la población general y puede resultar en un efecto cuantitativo o cualitativo en la antitrombina. El riesgo de un acontecimiento trombótico (por lo regular venoso) se encuentra entre límites que van del 20-80% en diferentes familias.
- **Deficiencias en las proteínas C y S:** la deficiencia homocigota de la proteína C causa una trombosis neonatal que pone en riesgo la vida con una **púrpura fulminante.** Hasta el 0,5% de la población general tiene una deficiencia heterocigota de la proteína C, pero muchas de estas personas carecen de síntomas. Las presentaciones clínicas de las deficiencias de proteínas C y S son similares a la deficiencia de ATIII.
- **Otras causas de hipercoagulabilidad:** la protrombina también tiene una variante genética conocida (G20210A) en la región no traducida 3′ del ARNm que se acompaña de trombosis. El mecanismo no está definido, pero puede incluir niveles de protrombina excesivamente altos en personas que son portadoras de esta variante. Los niveles inusualmente altos de fibrinógeno, factor VII y factor VIII se acompañan de trombosis, aunque la base molecular de los valores elevados todavía no se ha dilucidado. Algunas disfibrinogenemias también se relacionan con trombosis.

### Hipercoagulabilidad adquirida

La estasis venosa contribuye a la hipercoagulabilidad asociada con la inmovilización prolongada y la insuficiencia cardíaca congestiva. El aumento de la activación plaquetaria representa tal vez la tendencia procoagulante en los pacientes con trastornos mieloproliferativos, trombocitopenia relacionada con la heparina y PTT.

### Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Los anticuerpos dirigidos contra numerosos complejos de proteínas/fosfolípidos con carga negativa se han relacionado con el desarrollo de un síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Este es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por *1)* trombosis arterial y venosa, *2)* abortos espontáneos y *3)* trombocitopenia o anemia de mediación inmunitaria.

En este síndrome, los anticuerpos (principalmente IgG, pero no de manera exclusiva) reaccionan con proteínas que unen fosfolípidos aniónicos como la fosfatidilserina o la cardiolipina. Estos lípidos de membrana sólo se exponen cuando células como las plaquetas se activan. Muchas proteínas plasmáticas y dominios Gla, que contienen proteínas procoagulantes (p. ej., protrombina), se unen a la fosfatidilserina y a los fosfolípidos aniónicos relacionados. Las pruebas de laboratorio son *1)* la detección de la actividad anticoagulante tipo lúpica, *2)* anticuerpos anticardiolipina y *3)* anticuerpos contra la proteína plasmática $\beta_2$-GPI. Los anticuerpos anticardiolipina se unen a la $\beta_2$-GPI en presencia de cardiolipina.

Los **anticoagulantes lúpicos** (término equivocado, puesto que estos anticuerpos no se limitan a los pacientes con lupus eritematoso sistémico [v. cap. 11] y, de hecho, provocan un aumento en la coagulabilidad) son anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras afecciones autoinmunitarias o en personas asintomáticas. Debido a que inhiben los fosfolípidos, los anticoagulantes lúpicos prolongan la PTT *in vitro,* pero estos pacientes presentan una tendencia hipercoagulable (trombótica).

***El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es la causa hematológica adquirida más importante de trombosis.*** La trombosis resultante puede aparecer a través de numerosos mecanismos, como el de la activación plaquetaria, la activación de la célula endotelial y alteraciones en el ensamblaje de los factores de la coagulación en las membranas. La trombosis en la vasculatura uteroplacentaria es el mecanismo más probable en la pérdida mortal recurrente.

# Trastornos no malignos de los leucocitos

*S*e refiere al lector a los capítulos 2 a 4 para las explicaciones acerca de la estructura y función de los leucocitos.

## TRASTORNOS DE LOS NEUTRÓFILOS

### La neutropenia es un recuento de neutrófilos absolutos por debajo de 1 500/μl

Las consecuencias clínicas de la neutropenia dependen por completo de su gravedad, cuyos límites van desde un recuento absoluto de neutrófilos leve de entre 1 000-1 500/ml, a moderada (recuento absoluto de neutrófilos de 500-1 000/ml) y grave (menos de 500/ml). En los pacientes con neutropenia leve **(granulocitopenia),** el número de neutrófilos es adecuado para la defensa contra los microorganismos. Con la neutropenia moderada, los pacientes se vuelven vulnerables a las infecciones microbianas, y con la neutropenia grave, el riesgo de infección grave es alto. El término **agranulocitosis** denota la ausencia virtual de neutrófilos, causada por el agotamiento de los fondos marginados y de la reserva en la médula ósea.

La neutropenia refleja la producción disminuida o la destrucción aumentada de neutrófilos (tabla 26-9). La mayoría de los casos de neutropenia es asintomática y carece de explicación, y el término **neutropenia benigna crónica** se utiliza para designarla. En algunos casos, el fondo total de granulocitos es

**TABLA 26-9**
**CAUSAS PRINCIPALES DE NEUTROPENIA**

| |
|---|
| **Producción disminuida** |
| Radiación |
| Inducida por fármacos (a largo y corto plazo) |
| Infecciones virales |
| Congénita |
| Cíclica |
| **Producción ineficaz** |
| Anemia megaloblástica |
| Síndromes mielodisplásicos |
| **Destrucción incrementada** |
| Isoinmunitaria neonatal |
| Autoinmunitaria |
| Idiopática |
| Inducida por fármacos |
| Síndrome de Felty |
| Lupus eritematoso sistémico |
| Dialítica (inducida por la activación del complemento) |
| Secuestro esplénico |
| Marginación aumentada |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1115 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



normal, pero un número excesivo de neutrófilos se almacena en la médula o se halla marginado en los vasos sanguíneos.

***PRODUCCIÓN DISMINUIDA DE NEUTRÓFILOS:*** la radiación o los agentes quimioterápicos interfieren con la generación de neutrófilos al suprimir la hematopoyesis medular normal. Ciertos fármacos, como las fenotiacinas, la fenilbutazona, los agentes antitiroideos y la indometacina, pueden causar supresión medular **idiosincrática.** Una infección viral y el consumo alcohólico también pueden suprimir la mielopoyesis.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la producción disminuida de granulocitos también puede ser consecuencia de alteraciones genéticas constitucionales que producen varios trastornos hereditarios raros, como el **síndrome de Kostmann** y la **agranulocitosis genética infantil.** Ha sido identificada la base genética de numerosas o varias de estas enfermedades. Las mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo causan la forma más común de agranulocitosis congénita. Las mutaciones de *HAX*, un gen que regula la apoptosis, han sido identificadas en el síndrome de Kostmann. La mielopoyesis ineficaz participa en la neutropenia de las anemias megaloblásticas y en los síndromes mielodisplásicos. En la **neutropenia cíclica,** los episodios recurren de manera regular alrededor de cada 21 días.

***DESTRUCCIÓN PERIFÉRICA AUMENTADA DE GRANULOCITOS:*** la eliminación acelerada de granulocitos es causada por:

- Consumo mayor de neutrófilos en infecciones abrumadoras.
- Secuestro incrementado en el hiperesplenismo.
- Destrucción aumentada por anticuerpos.

Muchos **fármacos** pueden conducir a una destrucción de neutrófilos mediada por mecanismos inmunitarios, en especial sulfonamidas, fenilbutazona e indometacina. El efecto tóxico resulta de la fijación de complejos antígeno-anticuerpos circulantes a las superficies de los granulocitos, con lesión subsecuente mediada por el complemento.

La neutropenia es una característica común del SIDA y es multifactorial. La depresión de la producción de neutrófilos inducida por virus se agrava por el consumo infeccioso de los neutrófilos y con frecuencia por fármacos antirretrovirales (p. ej., cidovudina).

### La neutrofilia implica un recuento de neutrófilos absoluto por encima de 7000/μl

La neutrofilia tiene muchas causas (tabla 26-10) y refleja *1)* **movilización incrementada** de neutrófilos desde su almacenamiento en la médula ósea ósea, *2)* **liberación aumentada** desde el fondo marginal en sangre periférica o *3)* **estimulación de la granulopoyesis en la médula ósea.** La movilización aumentada de neutrófilos desde el fondo de la médula ósea o desde los fondos marginales periféricos se presenta en trastornos traumáticos o infecciosos agudos. Una neutrofilia leve se produce en el 20% de las mujeres durante el tercer trimestre del embarazo, pero el mecanismo no se acaba de definir.

***REACCIÓN LEUCEMOIDE:*** en las infecciones agudas y en ocasiones en contextos de hemorragia grave o hemólisis aguda, la elevación de los leucocitos (y, de modo implícito, los neutrófilos) puede ser tan pronunciada que puede confundirse con un cuadro leucémico, en especial con la leucemia mieloide crónica (LMC). Tal incremento no neoplásico en los recuentos leucocitarios se denomina **reacción leucemoide.** Los datos de la naturaleza benigna (o reactiva) de una reacción leucemoide incluyen lo siguiente: *1)* las células en la sangre periférica suelen ser neutrófilos segmentados y muy pocos precursores mieloides neutrófilos, *2)* la actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria es alta en una reacción leucemoide pero baja en la LMC, *3)* el recuento de leucocitos suele ser menor de 50 000/μl en las afecciones reactivas y *4)* los neutrófilos reactivos contienen con frecuencia grandes inclusiones citoplasmáticas azules **(cuerpos de Döhle)** o una gran granulación azul oscura del citoplasma **(granulación tóxica).** Si es incierta, la ausencia del cromosoma Filadelfia (v. a continuación) u otra anomalía citogenética apoyan la naturaleza reactiva, no neoplásica, del trastorno.

**TABLA 26-10**
**CAUSAS PRINCIPALES DE NEUTROFILIA**

| | |
|---|---|
| **Infecciones** | |
| | Principalmente bacterianas |
| **Inmunitarias/inflamatorias** | |
| | Artritis reumatoide |
| | Fiebre reumática |
| | Vasculitis |
| **Neoplasia** | |
| **Hemorragia** | |
| **Fármacos** | |
| | Glucocorticoides |
| | Factores estimulantes de colonias |
| | Litio |
| **Hereditarias** | |
| | Deficiencia de CD18 |
| **Metabólicas** | |
| | Acidosis |
| | Uremia |
| | Gota |
| | Tormenta tiroidea |
| **Necrosis hística** | |
| | Infartos |
| | Traumatismos |
| | Quemaduras |

### Los trastornos cualitativos de los neutrófilos se acompañan de un deterioro funcional

Si la funcionalidad de los granulocitos se afecta, la resistencia a la infección puede disminuir pese a un recuento granulocitario normal. Varios trastornos hereditarios raros de los granulocitos se han descrito antes como la enfermedad granulomatosa crónica, la deficiencia de mieloperoxidasa y el síndrome de Chédiak-Higashi (v. cap. 2).

## TRASTORNOS DE OTRAS SERIES DE LEUCOCITOS

### La eosinofilia se produce con reacciones alérgicas y enfermedades malignas

Los eosinófilos diferenciados en la médula ósea bajo la influencia de los factores de crecimiento eosinófilos (p. ej., IL-5) circulan un tiempo breve por la sangre y luego migran de manera preferencial hacia las vías digestiva y respiratoria, así como a la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1116 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



**TABLA 26-11**
**CAUSAS PRINCIPALES DE EOSINOFILIA**

| |
|---|
| **Trastornos alérgicos** |
| **Enfermedades de la piel** |
| **Infestaciones parasitarias (helmínticas)** |
| **Neoplasias malignas** |
| Hematopoyéticas |
| Tumores sólidos |
| **Trastornos del colágeno vascular** |
| **Mixtas** |
| Síndromes hipereosinófilos |
| Síndrome de eosinofilia-mialgia |
| Tratamiento con interleucina 2 |

piel. Los eosinófilos responden a sustancias quimiotácticas producidas por los mastocitos o son inducidos por la presencia de complejos antígeno-anticuerpo persistentes, como se produce en las afecciones parasitarias crónicas, dermatológicas y alérgicas. Las causas principales de eosinofilia se listan en el tabla 26-11.

El **síndrome hipereosinófilo idiopático** se refiere a un incremento en los eosinófilos circulantes por encima de 1 500/µl durante más de 6 meses sin una enfermedad subyacente que lo justifique. El recuento de eosinófilos en esta afección puede alcanzar los 50 000-100 000/µl.

La hipereosinofilia puede acompañar a la enfermedad de mastocitos (v. a continuación), a neoplasias como el linfoma de Hodgkin o no Hodgkin o a trastornos mieloproliferativos (v. a continuación). Algunas de tales neoplasias se acompañan de reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas o del gen del receptor 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos.

Con independencia de las causas de la eosinofilia, la acumulación de eosinófilos en los tejidos conduce con frecuencia a necrosis, en particular en el miocardio, donde produce enfermedad endomiocárdica (v. cap. 17). También puede desarrollarse una disfunción neurológica. La lesión celular mediada por eosinófilos se relaciona con los constituyentes de los gránulos eosinófilos, en particular la proteína básica principal y la proteína catiónica (v. cap. 2).

El pronóstico del síndrome hipereosinófilo idiopático que no se trata es grave: sólo el 10% de los pacientes que no reciben tratamiento sobrevivirá 3 años. Con un tratamiento agresivo a base de corticoesteroides, el 70% sobrevive más de 5 años, incluso cuando se demuestra compromiso cardíaco. El pronóstico de la hipereosinofilia relacionada con enfermedades malignas está sobre todo en función de la efectividad del tratamiento antineoplásico (v. a continuación).

## La basofilia ocurre en reacciones alérgicas y enfermedades mieloproliferativas

El basófilo, el leucocito menos abundante de todos, se diferencia en la médula ósea, circula muy breve tiempo en la sangre y luego pasa a los tejidos. Su relación con los mastocitos es controvertida. Los gránulos basófilos contienen varios mediadores preformados de la respuesta inflamatoria, como la histamina y el sulfato de condroitina. Al estimularlas, estas células también sintetizan leucotrienos y otros mediadores. La basofilia se observa con mayor frecuencia en las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato y junto con las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Las causas principales de basofilia se listan en la tabla 26-12.

## La monocitosis se observa en afecciones malignas e inflamatorias

La monocitosis se define como un recuento de monocitos en sangre periférica mayor de 800/µl. Las causas principales incluyen las enfermedades hematológicas malignas, así como afecciones inmunitarias e inflamatorias, enfermedades infecciosas y cánceres sólidos. Estos últimos representan cuando menos la mitad de las monocitosis en sangre periférica. Por ejemplo, los monocitos pueden ser un componente de las neoplasias mieloproliferativas, o neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, como la leucemia mielomonocítica crónica. En tales casos, pueden ser normales o inmaduros desde el punto de vista morfológico y displásicos desde el punto de vista citológico. La monocitosis se produce con frecuencia en los estados neutropénicos, tal vez como un mecanismo compensador. La monocitosis en sangre periférica también puede acompañar a los linfomas malignos, sean el de Hodgkin o el no Hodgkin.

## Los trastornos proliferativos de los mastocitos liberan mediadores inflamatorios

Los trastornos del mastocitos son heterogéneos e incluyen un amplio espectro de trastornos benignos y malignos. Las afecciones benignas, no neoplásicas, reactivas de mastocitos son importantes de reconocer y diferenciar de los síndromes malignos. Los mastocitos derivan de células precursoras de la médula ósea y se encuentran en los tejidos conjuntivos, por lo regular en cercana proximidad a los vasos sanguíneos (v. cap. 2). Los gránulos de los mastocitos contienen mediadores inflamatorios como la histamina, la heparina, los factores quimiotácticos eosinófilos y neutrófilos y ciertas proteasas. Los síntomas de las enfermedades proliferativas de los mastocitos son causados por la liberación de tales sustancias e incluyen enrojecimiento, prurito y urticaria. La secreción de heparina también causa sangrado de la nasofaringe o del tubo digestivo.

La **hiperplasia reactiva del mastocito** es un proceso no maligno que sucede en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y de tipo retardado y en los nódulos linfáticos que

**TABLA 26-12**
**CAUSAS PRINCIPALES DE BASOFILIA**

| |
|---|
| **Alérgicas (fármacos, alimentos)** |
| **Inflamación** |
| Artritis reumatoide juvenil |
| Colitis ulcerativa |
| **Infección** |
| Viral (varicela, gripe) |
| Tuberculosis |
| **Neoplasia** |
| Síndromes mieloproliferativos |
| Leucemia basófila |
| Carcinoma |
| **Endocrinas** |
| Diabetes mellitus |
| Mixedema |
| Administración de estrógenos |



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1117 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



drenan los sitios de tumores malignos. También se observa en la macroglobulinemia de Waldenström, en la médula ósea de la mujer con osteoporosis posmenopáusica, en los síndromes mielodisplásicos y después de la quimioterapia contra la leucemia.

# Trastornos de los blastocitos hematopoyéticos

## TRASTORNOS NO MALIGNOS DE BLASTOCITOS

### Los trastornos por alteración de los blastocitos hematopoyéticos pueden manifestarse en múltiples series hematopoyéticas

#### Anemia aplásica

***La anemia aplásica es un trastorno de blastocitos hematopoyéticos pluripotenciales que provoca insuficiencia de la médula ósea. La médula es hipocelular y todas las líneas celulares de la sangre están disminuidas (pancitopenia).***

**FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** la anemia aplásica es una enfermedad heterogénea rara provocada por la lesión de los blastocitos hematopoyéticos. En 50-70% de los casos, no hay una etiología identificable (tabla 26-13). En el 10-20% de los casos, se debe a una lesión en la médula. En el resto de los casos, la anemia aplásica es hereditaria. El insulto inicial puede ser una lesión tóxica predecible dependiente de la dosis (p. ej., ciertos fármacos de quimioterapia, químicos y radiación ionizante). La lesión medular puede deberse a una lesión inmunológica idiosincrática, independiente de la dosis, como ocurre en los casos idiopáticos o después de ciertas exposiciones a fármacos o virus. La causa hereditaria más común de anemia aplásica es la anemia de Fanconi, como se comenta a continuación. Dependiendo de la causa, la lesión en los blastocitos puede ser o no reversible.

En algunos pacientes, la lesión de los blastocitos es un fenómeno inmunitario: clínicamente responde a la globulina antitimocito o a otros agentes inmunosupresores. Otros casos probablemente reflejan una anomalía intrínseca en los blastocitos, como lo sugiere la evolución subsecuente de los trastornos de los blastocitos clonales (hemoglobinuria paroxística nocturna, mielodisplasia, leucemia aguda).

**PATOLOGÍA:** la médula ósea en la anemia aplásica muestra una reducción variable en la celularidad, dependiendo de la etapa clínica de la enfermedad. Las estirpes mieloides, eritroides y megacariocíticas están disminuidas, con un incremento relativo en los linfocitos medulares y las células plasmáticas. Conforme la celularidad medular disminuye, hay un incremento correspondiente de la grasa (fig. 26-34). La anemia aplásica se caracteriza por anemia, leucopenia (principalmente granulocitopenia) y trombocitopenia. A pesar de los elevados niveles de EPO, no hay reticulocitosis, lo que pone de relieve el defecto subyacente de blastocitos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con anemia aplásica muestran signos y síntomas atribuibles a la pancitopenia (p. ej., debilidad, fatiga, infección y sangrado). En el caso de la anemia aplásica sin tratamiento, el pronóstico es grave, con una supervivencia promedio de 3-6 meses. Solamente el 20% sobreviven más de un año. El tratamiento inmunosupresor a menudo causa remisiones transitorias. El trasplante de médula ósea o de blastocitos puede ser curativo.

**TABLA 26-13**
**ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA APLÁSICA**

| |
|---|
| Idiopática (dos tercios de los casos) |
| Radiación ionizante |
| **Fármacos** |
| Agentes quimioterápicos |
| Cloranfenicol |
| Anticonvulsivos |
| Agentes antiinflamatorios no esteroideos |
| Oro |
| **Químicos** |
| Benceno |
| **Virus** |
| Virus de la hepatitis C (VHC) |
| Virus de Epstein-Barr (VEB) |
| Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) |
| Parvovirus B-19 |
| **Hereditaria** |
| Anemia de Fanconi |

#### Anemia de Fanconi

***La anemia de Fanconi es el síndrome hereditario más común de disfunción de la médula ósea.*** Se conocen 15 genes asociados que se han denominado FANC (por el grupo de complementación de Fanconi), seguidos de la letra A, B y así sucesivamente. Las mutaciones más comunes afectan a los genes FANC A, C, G y D2 (FANCD1 también es BRCA2; v. caps. 5 y 25). Los pacientes afectados pueden ser evidentes al nacimiento o poco después, pues frecuentemente tienen anomalías en los pulgares y el radio, además de otras malformaciones cutáneas, renales y

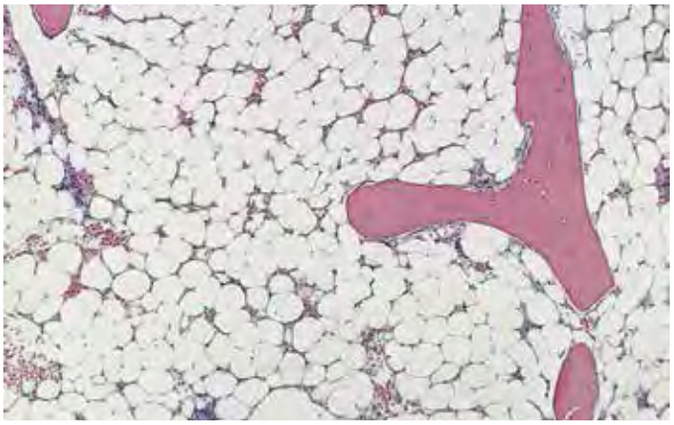


**FIGURA 26-34. Anemia aplásica.** La médula ósea consiste en gran medida en células grasas y carece de actividad hematopoyética normal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1118 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



de otro tipo. La incidencia agregada de la anemia de Fanconi es menor de 1 por cada 100 000 nacidos vivos.

El defecto subyacente está en la reparación del ADN, y en particular en la reparación de los enlaces cruzados entre las cadenas de ADN, como las que pueden ocurrir durante la duplicación del ADN. Los diferentes miembros de la familia génica de Fanconi regulan las funciones clave en esta vía e interactúan con otros genes de daño/reparación del ADN, tales como el ATM, ATR y BRCA1 (v. cap. 5).

La anemia aplásica asociada con la anemia de Fanconi generalmente se presenta en la primera década de la vida y puede ser el evento centinela. Todas las series hematopoyéticas están afectadas. Es importante distinguir a los pacientes con anemia de Fanconi de otros con anemia aplásica, pues los pacientes con Fanconi no responderán a los tratamientos inmunosupresores utilizados para las personas con anemia aplásica idiopática. Los andrógenos pueden ser útiles para tratar la disfunción de la médula ósea causada por la anemia de Fanconi, pero el trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección. Desafortunadamente, la sensibilidad de estos pacientes a los agentes que dañan el ADN complica el acondicionamiento previo al trasplante.

Las complicaciones a largo plazo de la anemia de Fanconi, en caso que los pacientes sobrevivan los eventos de disfunción hematopoyética, incluyen el desarrollo de síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (v. a continuación) durante la adolescencia o el inicio de la vida adulta. Además, dado que los defectos en la reparación del ADN afectan a todas las células, los pacientes con anemia de Fanconi son sumamente propensos a desarrollar tumores epiteliales más adelante en la vida.

## Algunos trastornos de blastocitos hematopoyéticos afectan una sola serie de forma preferencial

### Aplasia pura de eritrocitos

***La aplasia pura de eritrocitos (APE) es la supresión medular selectiva de los precursores comprometidos con la línea eritroide.*** Los leucocitos y las plaquetas no están afectados.

**FISIOPATOLOGÍA:** la APE se debe en la mayor parte de los casos a la supresión inmunitaria de la producción de eritrocitos, y su etiología es desconocida. En ocasiones se debe a una infección viral (parvovirus B19) o lesiones en el timo (p. ej., timoma, hiperplasia del timo). Los antígenos P en las membranas de los eritrocitos son receptores para el parvovirus, lo que explica que la infección se encuentre limitada a los precursores de la línea eritroide.

El **síndrome de Diamond-Blackfan** es una APE causada por mutaciones *de novo* o hereditarias en una de muchas proteínas ribosomales. Se manifiesta en los primeros 2 años de vida con anemia, con o sin anomalías físicas que incluyen labio o paladar hendido, micrognatia, anomalías en las extremidades y estatura baja. La anemia es causada por un defecto en los precursores eritroides que muestran una menor respuesta a la eritropoyetina y una disminución de la emergencia eritroide y la capacidad de formar colonias.

**PATOLOGÍA:** en la APE, la celularidad global de la médula es normal, pero los precursores eritroides están ausentes o están detenidos en la etapa de eritroblasto (pronormoblasto). En los casos causados por el parvovirus B19, los proeritroblastos tienen inclusiones virales intranucleares. Los precursores mieloides y megacariocíticos tienen un número adecuado y muestran una maduración normal.

Los pacientes con APE desarrollan anemia moderada a grave, a menudo con índices macrocíticos. A pesar de un aumento en la EPO, no hay reticulocitosis concomitante.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la APE adquirida se manifiesta como una enfermedad aguda autolimitada o un proceso crónico recidivante. La **APE aguda autolimitada** a menudo se debe al parvovirus B19. Este trastorno puede no volverse clínicamente evidente, a menos que el paciente sufra anemia hemolítica crónica subyacente (p. ej., esferocitosis hereditaria, anemia de células falciformes). Estos casos pueden complicarse con una «crisis» aplásica (p. ej., agravamiento súbito de la anemia). Los pacientes inmunocomprometidos no eliminan la infección por parvovirus y la anemia puede ser prolongada. La **APE crónica recidivante** puede ser idiopática o asociarse con una lesión subyacente en el timo. En dichos casos, la timectomía puede corregir la anemia.

El síndrome de Diamond Blackfan suele poner en riesgo la vida a causa de la anemia severa y el impacto gradual de la sobrecarga de hierro. Algunos pacientes responden a los glucocorticoides.

### Hemoglobinuria paroxística nocturna

***La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno clonal de blastocitos adquirido que se caracteriza por anemia hemolítica intravascular debida a una mayor sensibilidad de los eritrocitos a la lisis mediada por complemento.***

**PATOGENIA MOLECULAR:** el defecto subyacente en la HPN comprende una mutación somática en el gen del *fosfatidilinositol glucano clase A (PIG-A),* en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1) en los blastocitos hematopoyéticos (tabla 26-14). Esta mutación altera la síntesis de GPI (glucosil fosfatidil inositol), que normalmente ancla a muchas proteínas (p. ej., CD14, CD16, CD55, CD59) a las membranas de los eritrocitos. La pérdida subsecuente del **factor acelerador del decaimiento** (CD55) y, de forma más importante, del **inhibidor de membrana de la lisis reactiva** (CD59) de sus superficies hace que los eritrocitos sean más susceptibles a la lisis por complemento. Los leucocitos y las plaquetas derivadas de esos blastocitos anómalos también pierden las proteínas de membrana vinculadas con GPI.

La HPN puede desarrollarse como un trastorno primario o evolucionar a partir de una anemia aplásica preexistente. Dado que es un defecto clonal, puede progresar a **mielodisplasia** o leucemia aguda manifiesta (véase a continuación). Algunos pacientes tienen varias poblaciones clonales de eritrocitos, con diferente susceptibilidad al complemento.

**PATOLOGÍA:** durante los episodios de hemólisis, los pacientes desarrollan anemia normocítica o macrocítica de gravedad variable, con una respuesta apropiada de los reticulocitos. Debido a que la hemólisis es intravascular, la hemoglobinuria está presente y con el tiempo puede desarrollarse una deficiencia de hierro por la pérdida de hierro recurrente en la orina. **La HPN se diagnostica demostrando en la citometría de flujo que los eritrocitos carecen de proteínas ancladas a GPI.** La leucopenia y la trombocitopenia son frecuentes, y la sensibilidad al complemento pude causar una activación plaquetaria inapropiada.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes pueden tener hemólisis intravascular intermitente, aunque sólo una minoría la tienen por la noche. La trombosis venosa y arterial, especialmente el síndrome de Budd-Chiari (trombosis de la vena hepática; v. cap. 20), está incrementada en la HPN a causa de la activación plaquetaria mediada por el complemento. La trombocitopenia puede causar sangrado. El tratamiento es de soporte; el trasplante de médula ósea es curativo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1119 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



**TABLA 26-14**
**ANOMALÍAS GENÉTICAS COMUNES ASOCIADAS CON LAS PROLIFERACIONES MIELOIDES**

| Enfermedad | Anomalía genética/cromosómica asociada | Importancia |
|---|---|---|
| Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) | Mutaciones en PIG-A | Característica de la HPN |
| Leucemia mieloide crónica (LMC) | t(9;22)(q34;q11) (cromosoma Filadelfia) | En gran parte define a la LMC |
| | Trisomía 8; trisomía 19; isocromosoma 17q; segundo cromosoma Filadelfia | Ocurre en algunos casos en la fase blástica de la LMC |
| Policitemia vera | Trisomía 8 o 9; del 20q; del 13q; del 9p | Asociada en algunos casos |
| | JAK2 V617F | Vista en el 95 % de los casos de policitemia vera |
| Mielofibrosis primaria (MFP) | del (13)(q12-22) | Asociada en algunos casos |
| | del(6)t(1;6)(q21-23;p21.3) | Fuertemente asociada en algunos casos |
| | JAK2 V617F | Se observa en el 50 % de la MFP |
| Trombocitopenia esencial (TE) | del 20q; trisomía 8 | Ayuda al diagnóstico si está presente |
| | JAK2 V617F | Se observa en el 40 % de los casos de TE |
| | Mutaciones MPL | Se observa en casos raros de TE |
| Síndromes mielodisplásicos | 5q- | Sugiere un pronóstico favorable |
| | 7q- | Sugiere un pronóstico desfavorable |
| Leucemia mieloide aguda (LMA) | t(8;21)(q22;q22); inv(16)(p13;q22); t(16;16)(p13.1;q22); t(9;11)(p22;q23); t(6;9)(p3;q34); inv(3)(q21;q26.2) | Se observan en algunos casos de LMA con anomalías cromosómicas recurrentes |
| Leucemia promielocítica aguda (LPA) | t(15;17)(q22;q12) | Define LPA |
| Leucemia monocítica aguda (LMoA) | del(11q); t(9;11); t(11;19) | Se observa en algunos casos de LMoA |
| Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) | inv(16)(p13;q22); del(16q) | Se observa en algunos casos de LMMA |
| Leucemia megacarioblástica aguda | t(1:22)(p13;q13) | Se observa en algunos casos, particularmente en niños |
| Sarcoma mieloide | Translocaciones que afectan (11q23), mutaciones en NPM | Se observa en algunos casos, no es exclusivo de los sarcomas mieloides |

## LEUCEMIAS Y SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

***Los leucocitos malignos se originan de células mieloides o linfoides.*** Las proliferaciones malignas de células mieloides derivan de células de la médula ósea y se manifiestan como **síndromes mielodisplásicos** o **neoplasias mieloproliferativas.** En contraste, los **linfocitos malignos** pueden originarse en cualquier sitio donde haya células linfoides. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en los criterios morfológicos convencionales, en el inmunofenotipo y en las anomalías citogenéticas y moleculares. En el año 2008, la OMS realizó cambios significativos en la clasificación de las enfermedades malignas hematopoyéticas.

### Las neoplasias mieloproliferativas son trastornos clonales del blastocito

***Las neoplasias mieloproliferativas son trastornos hematopoyéticos clonales del blastocito, con proliferación aumentada, desregulada de uno o más de los linajes mieloides (granulocitos, eritrocitos o megacariocitos).*** Basados en la nueva clasificación de la OMS, se distinguen cuatro tipos adicionales y cuatro tipos bien establecidos: **leucemia mieloide crónica positiva a *BCR-ABL1*; policitemia verdadera; mielofibrosis primaria; trombocitemia esencial; leucemia neutrófila crónica; leucemia eosinófila crónica; mastocitosis, y neoplasia mieloproliferativa, inclasificable** (tabla 26-15).

De manera típica, las neoplasias mieloproliferativas afectan a adultos entre los 40 y los 80 años de edad. Son de relativa rareza, con una incidencia anual de 6 a 10 casos por 100 000. La causa suele ser desconocida, aunque la radiación o la exposición al benceno se han vinculado en sólo algunos pocos casos. También hay evidencia de una susceptibilidad hereditaria a las neoplasias mieloproliferativas. Los rasgos característicos de todos los subtipos incluyen la hipercelularidad de la médula ósea con maduración hematopoyética efectiva y números aumentados de eritrocitos, granulocitos y/o plaquetas. La fibrosis de la médula ósea de diferentes grados acompaña con frecuencia a las neoplasias mieloproliferativas. Las mutaciones de oncogenes específicos y/o las translocaciones son diagnósticas de ciertas neoplasias mieloproliferativas (v. a continuación).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1120 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



**TABLA 26-15**
**NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS[a]**

| | Leucemia mieloide crónica, positiva a BCR-ABL1 | Policitemia verdadera | Mielofibrosis primaria | Trombocitemia esencial |
|---|---|---|---|---|
| **Características clínicas** | | | | |
| Rango de edad pico (años) | 25-60 | 40-60 | 50-70 | 50-70 |
| Esplenomegalia | 90% | 75% | 100% | 30% (ligera) |
| Hepatomegalia | 50% | 40% | 80% | 40% (ligera) |
| Conversión leucémica aguda | 80% | 5-10% | 5-10% | 2-5% |
| Supervivencia promedio (años) | 3-4 | 13 | 5 | >10 |
| **Médula ósea** | | | | |
| Histopatología | Panhiperplasia (con predominio granulocítico) | Panhiperplasia (predominantemente eritroide) | Panhiperplasia con fibrosis | Grandes megacariocitos en grupos |
| Relación M:E | 10:1 a 50:1 | ≤2:1 | 2:1 a 5:1 | 2:1 a 5:1 |
| Fibrosis | <10% | 15-20% | 90-100% | <5% |
| **Datos de laboratorio** | | | | |
| Hemoglobina | Anemia leve | >20 g/dL | Anemia leve | Anemia leve |
| Morfología de los eritrocitos | Ligera anisocitosis y poiquilocitosis | Ligera anisocitosis y poiquilocitosis | Eritrocitos inmaduros y marcada anisocitosis y poiquilocitosis | Microcitos hipocrómicos |
| Granulocitos | Moderada a marcadamente incrementada con espectro de maduración | Normal a ligeramente incrementada; puede mostrar unas pocas formas inmaduras | Normal a moderadamente incrementada; algunos leucocitos inmaduros | Normal a ligeramente incrementada |
| Plaquetas | Normal a moderadamente incrementada | Normal a moderadamente incrementada | Incrementada a disminuida | Marcadamente incrementada con formas anormales |
| **Genética** | Cromosoma Filadelfia: reordenamiento del gen *BCR/ABL* | Mutación activante de JAK2 | Mutación activante de JAK2 | Mutación activante de JAK2 |

Relación M:E, relación entre mieloide y eritroide.
*Otras neoplasias mieloproliferativas incluyen la leucemia neutrófila crónica, la leucemia eosinófila crónica, la mastocitosis y neoplasias mieloproliferativas inclasificables.

## Leucemia mieloide crónica

*La LMC deriva de un blastocito de la médula ósea pluripotencial anormal y resulta en una leucocitosis neutrófila muy marcada en todo el espectro de la maduración mieloide*. Se requiere un **cromosoma Filadelfia,** o la demostración molecular del **gen de fusión *BCR/ABL*,** para establecer el diagnóstico. La LMC es la enfermedad mieloproliferativa más común y representa el 15-20% de todos los casos de leucemia.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la causa de la LMC se desconoce en la mayoría de los casos. La exposición a radiación y a agentes nefrotóxicos como el benceno se ha implicado en un pequeño número de casos. Las células leucémicas de la LMC representan blastocitos clonales pluripotenciales con la capacidad para diferenciarse a lo largo de las vías mieloide o linfoide; sin embargo, la mayoría de los casos muestra diferenciación granulocitaria predominante. Una translocación equilibrada recíproca puede encontrarse en el 95% de los casos si se usan técnicas citogenéticas convencionales y/o las técnicas de hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH). Esta translocación incluye el intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22, que resulta en un cromosoma Filadelfia [t(9;22)(q34;q11)] (tabla 26-14 y fig. 26-35 A). El cromosoma Filadelfia en sí mismo es un derivado (acortado) del cromosoma 22 [der(22q)]. El gen *BCR* (región agrupada de rotura puntual) en el cromosoma 22 se fusiona con el gen *ABL* del cromosoma 9 para formar el gen de fusión *BCR/ABL*. Un pequeño número de casos tiene translocaciones crípticas que comprometen a 9q34 y 22q11, que no pueden identificarse mediante la citogenética convencional. En tales casos, el gen de fusión *BCR/ABL* puede detectarse por FISH (fig. 26-35 B) o técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa y de la transcriptasa inversa (RT-PCR).

***En la gran mayoría de los casos, el gen de fusión anormal* BCR/ABL *codifica una proteína de fusión de 210-kd (p-210) con actividad de tirosina cinasa, activa de manera constitucional, que es central en la patogenia de esta neoplasia***. Esta tirosina



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1121 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



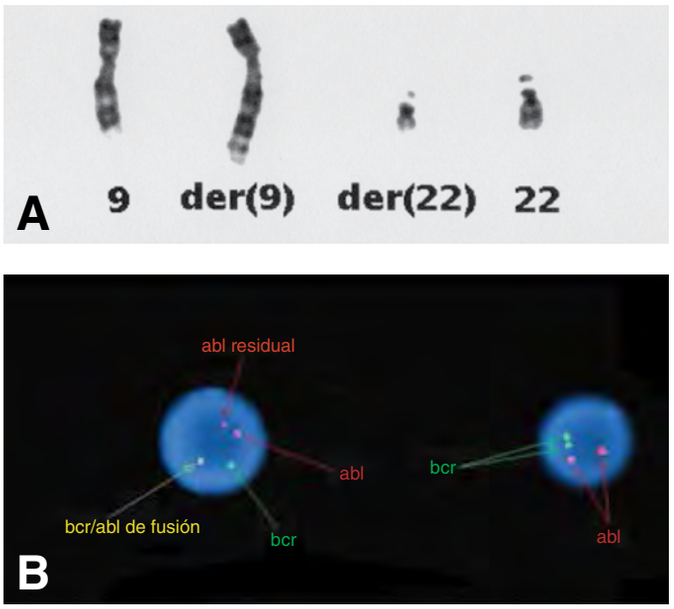



**FIGURA 26-35. Leucemia mieloide crónica. A.** Se muestra el cromosoma Filadelfia der(22). **B.** Hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) en un paciente con leucemia mieloide crónica positiva al t(9;22) (cromosoma Filadelfia). *Imagen derecha.* Una célula normal contiene dos genes separados bcr (cromosoma 22) y abl (cromosoma 9). *Imagen izquierda.* Una célula leucémica con una señal de fusión bcr/abl; una señal residual abl, y dos señales normales abl y bcr derivadas de los cromosomas normales 9 y 22, respectivamente.

cinasa activada conduce a la autofosforilación de la oncoproteína y a la activación subsecuente de las vías de señalización corriente abajo implicadas en la proliferación, la diferenciación, la sobrevida y la adherencia celulares. Con mucha menos frecuencia, el gen de fusión *BCR/ABL* resulta de una rotura en las regiones agrupadas de rotura puntual, lo que produce proteínas de fusión alternativas como la p190 y la p230. Mientras que pequeñas cantidades del producto de fusión p190 pueden encontrarse en la LMC, esta forma de la fusión BCR/ABL se observa de manera más frecuente en la **leucemia linfocítica aguda (LLA) positiva al cromosoma Filadelfia que se produce fuera del contexto de la LMC.** La RT-PCR puede utilizarse para determinar el producto de fusión específico BCR/ABL presente en las células leucémicas así como para cuantificar la cantidad de producto de fusión, lo cual es útil para vigilar la respuesta del paciente al tratamiento. La adquisición de anomalías cromosómicas adicionales (p. ej., un segundo cromosoma Filadelfia o la trisomía 8) indica la progresión de la enfermedad a una forma agresiva en el contexto clínico.

**PATOLOGÍA:** la LMC puede presentarse en una **fase crónica**, **acelerada** o **blástica.**

- La **fase crónica de la LMC** se presenta con leucocitosis, que consiste en neutrófilos en todas las etapas de maduración con un pico de mielocitos y neutrófilos maduros. Por definición, los blastos representan menos del 10% de los leucocitos circulantes de la médula ósea. La basofilia y la eosinofilia son frecuentes. El recuento plaquetario es normal o está aumentado y puede exceder de $10^6$/µl. La biopsia de la médula ósea muestra hipercelularidad, de manera habitual con desaparición total del espacio medular por células que de manera predominante son mieloides y sus precursoras (fig. 26-36). Con frecuencia, los megacariocitos forman grupos y muestran características morfológicas anormales como micromegacariocitos e hipolobulación de los núcleos. Las fibras de reticulina son normales o están incrementadas de forma moderada.
- La **fase acelerada de la LMC** representa la progresión de la enfermedad desde la fase crónica de la LMC. La fase acelerada de la LMC se define por uno de los siguientes criterios: *1)* recuento de leucocitos en aumento, *2)* aumento de la esplenomegalia sin respuesta al tratamiento, *3)* trombocitopenia persistente o trombocitosis que no responde al tratamiento, *4)* anomalías cromosómicas adicionales, *5)* más del 20% de basófilos sanguíneos y *6)* el 10-20% de blastos en la sangre o la médula ósea.
- La **fase blástica de la LMC** es la evolución a leucemia aguda y se caracteriza por *1)* al menos un 20% de blastos en la sangre periférica o en la médula ósea, *2)* proliferación extramedular de blastos (piel, nódulos linfáticos, bazo, hueso, cerebro) y *3)* grupos de blastos en la biopsia de la médula ósea. La fase blástica anuncia un empeoramiento del pronóstico. En el 70% de las crisis blásticas, los blastos leucémicos muestran morfología e inmunofenotipo de linaje mieloide; en el 30% son linfoblastos, por lo general con un inmunofenotipo del linfocito B precursor (expresan CD10, CD19, CD34 y transferasa de desoxinucleotidilo terminal [TdT]). En el 80% de los

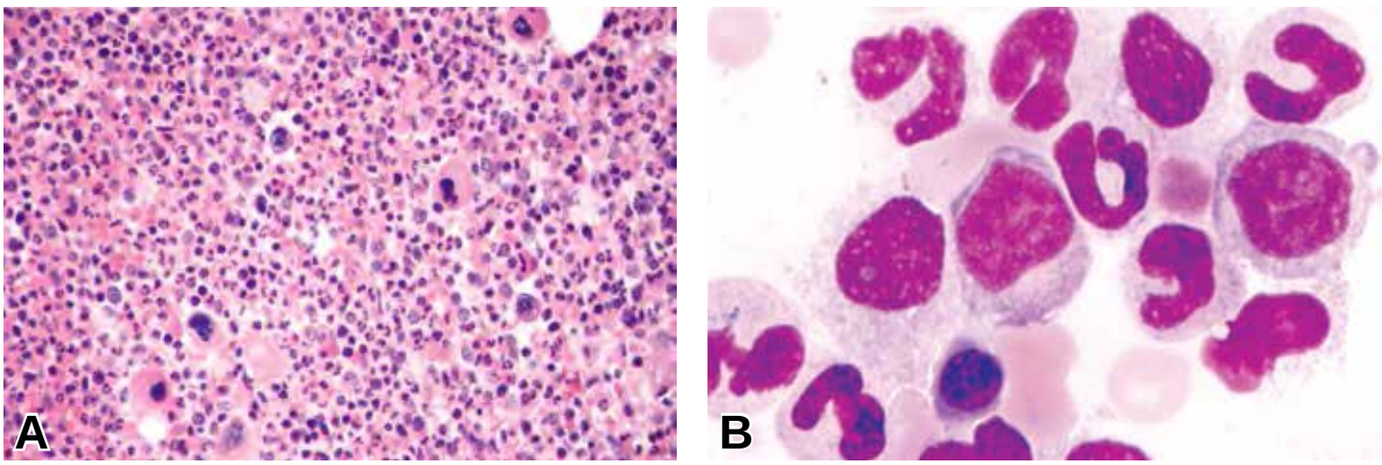



**FIGURA 26-36. Leucemia mieloide crónica. A.** La médula ósea es extremadamente hipercelular debido a un incremento en las precursoras de los granulocitos, de los granulocitos maduros y de los megacariocitos maduros. **B.** El frotis de un aspirado de médula ósea del mismo paciente revela numerosos granulocitos en varias etapas de desarrollo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1122 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



casos, la transformación a la fase acelerada o la crisis blástica se acompaña de alteraciones citogenéticas adicionales (tabla 26-14).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la incidencia máxima se produce en la quinta y sexta décadas de la vida, con un ligero predominio masculino. Los pacientes con LMC manifiestan fatiga, anorexia, pérdida de peso y malestar abdominal vago causado por la hepatoesplenomegalia. Con frecuencia, el dolor agudo en el cuadrante superior izquierdo es un síntoma de infarto esplénico. Los hallazgos en la sangre incluyen anemia leve a moderada, leucocitosis y basofilia absoluta. Los granulocitos periféricos están muy aumentados, con un rango de maduración total, con picos en los mielocitos y en los neutrófilos segmentados. El deterioro clínico suele anunciar la fase blástica.

***La LMC es un paradigma de enfermedad maligna con una anomalía citogenética bien definida que puede convertirse en objetivo terapéutico de un tratamiento farmacológico específico.*** El fármaco imatinib compite con éxito por el sitio de unión del ATP de la tirosina cinasa *BCR/ABL*, por lo que la inactiva. En general, con el imatinib, la supervivencia se mejora en el 70-90%. Sin embargo, la resistencia a este fármaco como consecuencia del desarrollo de subclones con mutaciones puntuales dentro del bolsillo de unión del ATP se ha estado incrementando. El trasplante de médula ósea alógeno también se usa con intenciones curativas en algunos pacientes con LMC.

### Policitemia verdadera

***La PV es una neoplasia mieloproliferativa que se origina en un blastocito hematopoyético clonal, caracterizada por la producción autónoma de eritrocitos que no es regulada por la EPO.*** *Se trata de una proliferación clonal no sólo de elementos eritroides sino también de megacariocitos y granulocitos en la médula ósea*. Como la policitemia secundaria y otras neoplasias mieloproliferativas se parecen a la PV tanto en el terreno clínico como en el patológico, la OMS estableció los criterios diagnósticos de la policitemia. El diagnóstico de PV requiere que estén presentes los dos criterios mayores y un criterio menor, o el primer criterio mayor y dos criterios menores. Los criterios mayores incluyen *1)* masa de eritrocitos incrementada o una hemoglobina mayor de 18,5 g/dl en hombres y 16,5 g/dl en mujeres y *2)* presencia de la mutación V617F u otra similar en la cinasa 2 Janus (JAK-2). Los criterios menores incluyen *1)* falta de elevación de la EPO; *2)* médula hipercelular con panmielosis, que incluye hiperplasia eritroide, granulocitaria y megacariocítica, y *3)* formación de colonias eritroides *in vitro* en ausencia de estimulación con factores de crecimiento (producción endógena).

**FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR:** la PV deriva de la transformación maligna de un blastocito hematopoyético con compromiso primario del linaje eritroide. La proliferación del clon neoplásico se produce sobre todo en la médula ósea, pero puede afectar a sitios extramedulares como el bazo, los nódulos linfáticos y el hígado **(metaplasia mieloide).**

Como se menciona al principio de este capítulo, la EPO es el regulador primario de la eritropoyesis y su síntesis en el riñón es controlada por factores de transcripción que se producen en respuesta a la hipoxia hística. Las células progenitoras eritroides neoplásicas de la PV son sensibles a la EPO, como sus contrapartes normales. En medios de cultivo semisólidos, forman agrupaciones frondosas de células eritroides (BFU-E) cuando se exponen a la EPO. No obstante, en la etapa más madura formadora de colonias (CFU-E), las células neoplásicas forman colonias eritroides en medios de cultivo semisólidos incluso sin estimulación de eritropoyetina. Tales colonias eritroides autónomas, «CFU-E endógenas», son características de la PV a través de la enfermedad. En contraste, la formación de CFU-E en células progenitoras eritroides normales requiere añadir EPO («CFU-E exógena»).

La proliferación autónoma de más células maduras confiere una ventaja proliferativa a las células neoplásicas, ya que la mayor masa de eritrocitos suprime la secreción normal de EPO y la función de las restantes células progenitoras normales. En la PV, los niveles séricos de EPO son por lo tanto normales o bajos a diferencia de la eritrocitosis secundaria (funcional), en la cual los valores de EPO están elevados.

Una mutación somática en la cinasa 2 Janus (JAK2; V617F) se encuentra en más del 95% de los pacientes con PV. Esta mutación con ganancia de función, la cual se suscita en el blastocito hematopoyético y se encuentra en todos los linajes mieloides, determina que las células hematopoyéticas sean hipersensibles a los factores de crecimiento y a las citocinas, incluida la EPO. La familia JAK2 de factores de transcripción desempeña un papel crítico en la señalización de las citocinas en las células hematopoyéticas normales, de manera primaria mediante la activación de transductores de señal y activadores de proteínas de transcripción. Los estudios *in vitro* indican que la activación de la mutación JAK2 confiere una ventaja proliferativa y de supervivencia a las precursoras hematopoyéticas. La mutación JAK2 V617F no es por completo específica de la PV, ya que puede encontrarse en otras neoplasias mieloproliferativas. Los pacientes con la mutación JAK2 tienen una duración más prolongada de la enfermedad y un riesgo más alto de sufrir complicaciones hemorrágicas y fibrosis.

Los cariotipos citogenéticos anómalos se encuentran en alrededor del 20% de los pacientes con PV, los más frecuentes de los cuales se detallan en la tabla 26-14. *El cromosoma Filadelfia o la proteína de fusión BCR/ABL no se encuentran en la PV.*

**PATOLOGÍA:** ***la médula ósea de la PV es hipercelular, con hiperplasia de todos los elementos: eritroides, granulocitarios y megacariocíticos*** (tabla 26-15). Aunque la panmielosis es característica, los hallazgos morfológicos y el curso clínico varían de acuerdo con la etapa de la enfermedad. Las tres etapas incluyen las fases prepolicitémica, la policitémica abierta y la de mielofibrosis pospolicitémica. En las etapas prepolicitémica y policitémica predominan los precursores eritroides, y la relación mieloide-eritroide es menor de 2:1. La maduración eritroide es normal. La serie granulocitaria también muestra maduración normal. De manera típica, los megacariocitos se hallan aumentados en número, son de tamaño variable y tienden a agruparse. En más del 95% de los casos, el hierro teñible de la médula está disminuido o ausente. Un incremento leve a moderado en la reticulina es común en las etapas iniciales. En la etapa más tardía de mielofibrosis pospolicitémica, o «fase de desgaste», la eritropoyesis disminuye y la médula es reemplazada por fibrosis de reticulina y colágeno.

Es típico encontrar agrandado el bazo, con acumulación acentuada de eritrocitos en los cordones y senos de la pulpa roja. En la fase policitémica, hay mínima evidencia, si es que alguna, de hematopoyesis extramedular. Este fenómeno se incrementa en la fase mielofibrótica pospolicitémica y se caracteriza por la formación de precursoras de las células sanguíneas fuera de la médula. Aunque el sitio principal de hematopoyesis extramedular es el bazo, el hígado y los nódulos linfáticos son otros posibles sitios y contienen focos de células precursoras eritroides, granulocitos y megacariocitos inmaduros.

La concentración de la hemoglobina en la sangre puede superar los 20 g/dl y el hematócrito sobrepasa del 60% (tabla 26-14). De manera inicial tiene lugar una leucocitosis leve a modera-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1123 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



da de 10 000-25 000/µl en dos terceras partes de los casos. De manera inicial, se produce una trombocitosis leve a moderada (400 000-80 0000 plaquetas/µl) en la mitad de los casos, y suele mostrar características morfológicas anormales. La anemia es un criterio de la fase final de la PV, la de desgaste. La hiperuricemia y la gota secundaria pueden estar presentes y se relacionan con un recambio celular rápido.

En la fase policitémica, el frotis de sangre periférica revela hacinamiento de eritrocitos, los cuales suelen ser normocrómicos y normocíticos. Se observa hipocromía y microcitosis si hay deficiencia de hierro. La anemia por deficiencia de hierro es común en la PV, en gran medida debido a que el hierro almacenado se deriva hacia la masa de eritrocitos incrementada o se pierde en la flebotomía o el sangrado proveniente del tubo digestivo. En las etapas finales de la PV, se desarrolla anemia y los frotis de sangre periférica muestran un cuadro leucoeritroblástico, poiquilocitosis y eritrocitos en forma de lágrima.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en Norteamérica, se observan de 8 a 10 casos por año de PV por millón. La edad media en el momento del diagnóstico es de 60 años. La tendencia inicial es gradual, los síntomas en general son inespecíficos, aunque de manera típica se relacionan con el incremento de la masa eritrocitaria. La plétora y la esplenomegalia son datos tempranos. La cefalea, el mareo y los trastornos visuales resultan de la hipertensión y/o las perturbaciones vasculares en el cerebro y la retina. Pueden observarse una angina de pecho, secundaria a la lentificación del flujo sanguíneo coronario, y cuadros de claudicación intermitente causados por el flujo sanguíneo periférico tortuoso en las extremidades inferiores. Las úlceras gástricas o duodenales pueden ser consecuencia de los problemas circulatorios en el tubo digestivo y tal vez (en parte) de la liberación de histamina por los basófilos. Las complicaciones trombóticas principales tienen lugar en alrededor del 20% de los casos, entre los que se incluyen el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio.

El curso clínico de la PV tiende a verificarse en las tres fases que ya fueron descritas. La **fase prepolicitémica** es la fase prodrómica que se caracteriza por eritrocitosis limítrofe o leve con hiperplasia eritroide leve, pero no al grado de permitir el diagnóstico de PV. El diagnóstico puede alcanzarse si se basa en el nivel bajo de la EPO, la identificación de la mutación JAK-2 u otra similar o la formación de colonias eritroides endógenas. Más tarde, cuando la masa de eritrocitos se incrementa de manera definitiva, significa que se alcanzó la etapa policitémica. En el 10% de los casos, la enfermedad evoluciona hasta la fase pospolicitémica (desgaste), cuando la proliferación excesiva de células eritroides acaba, lo que resulta en una disminución de la masa eritrocitaria y anemia. Otro 10% de los casos progresa a mielofibrosis con hematopoyesis extramedular, como en otras neoplasias mieloproliferativas **(mielofibrosis pospolicitémica).** La **leucemia mieloide aguda** o la **mielodisplasia** se producen en hasta un 15% de los casos de PV y en parte pueden ser causados por el tratamiento con $^{32}P$ o agentes alquilantes. La progresión de la enfermedad es con frecuencia resultado de la evolución cariotípica, con adquisición de anomalías cromosómicas complejas.

Con la PV, la supervivencia promedio es de 13 años. Las causas específicas de muerte relacionadas con la enfermedad en sí incluyen trombosis, hemorragia, leucemia mieloide aguda (LMA) y la fase de desgaste. La reducción terapéutica de la masa eritrocitaria por flebotomías repetidas o quimioterapia representa un tratamiento efectivo en la mayoría de los casos. Los inhibidores de JAK2 han mostrado resultados esperanzadores.

## Mielofibrosis primaria

***La mielofibrosis primaria es una neoplasia mieloproliferativa clonal en la que la fibrosis de la médula ósea se acompaña de megacariopoyesis y granulopoyesis marcadas. La hematopoyesis extramedular está presente cuando la enfermedad se desarrolla por completo.***

**PATOGENIA MOLECULAR:** como en otros tipos de neoplasias mieloproliferativas, en ocasiones la exposición al benceno o la radiación ha sido implicada en la mielofibrosis primaria (mielofibrosis idiopática crónica). Los megacariocitos neoplásicos producen factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento transformante β, los cuales son poderosos mitógenos de los fibroblastos. Por último, el espacio medular completo es desplazado por tejido conjuntivo, aunque los fibroblastos no son parte del trastorno clonal de blastocitos. En la fase fibrótica, los blastocitos clonales ingresan en la circulación y dan origen a la hematopoyesis extramedular en múltiples sitios anatómicos, en especial el bazo. Alrededor del 50% de los pacientes con mielofibrosis primaria tiene la mutación JAK2 V617F, la cual es importante en la patogenia de la enfermedad. Una minoría de casos tiene mutaciones en *MPL*, un gen que codifica al receptor de la trombopoyetina. Algunas anomalías cromosómicas sugieren, pero no prueban, la mielofibrosis primaria (tabla 26-14).

**PATOLOGÍA:** la mielofibrosis primaria evoluciona a través de dos etapas, la etapa prefibrótica y temprana y la etapa fibrótica. La mayoría de los pacientes se diagnostica en la etapa fibrótica, pero el 30-40% se detecta en la etapa prefibrótica. La **etapa prefibrótica** suele presentarse con trombocitosis inexplicada y cuenta con una médula ósea hipercelular con proliferación predominante de neutrófilos, megacariocitos y fibrosis mínima. Los megacariocitos adoptan la forma de agrupamientos densos y los núcleos adquieren lobulaciones atípicas y un «aspecto de nubes». En la **etapa fibrótica,** la sangre muestra leucopenia o leucocitosis marcada, y suelen estar presentes precursores mieloides y eritrocitos nucleados (leucoeritroblastosis). Los eritrocitos muestran poiquilocitosis y formas similares a lágrimas (fig. 26-37 A). La celularidad de la médula ósea se reduce de manera gradual y los focos de hematopoyesis que contienen la mayoría de los megacariocitos atípicos alternan con regiones hipocelulares o acelulares. La abundante fibrosis de reticulina o colágeno en la médula define esta etapa (fig. 26-37 B). La hematopoyesis extramedular conduce a esplenomegalia, hepatomegalia y linfoadenopatías, y puede verse en otros órganos.

La OMS requiere la presencia de tres criterios mayores y dos criterios menores diagnosticar de mielofibrosis primaria. Los criterios mayores son la proliferación de megacariocitos con o sin fibrosis, la ausencia de características de otras neoplasias mieloproliferativas bien definidas y la demostración de un marcador genético clonal como la mutación *JAK2.* Los criterios menores incluyen leucoeritroblastosis, anemia y esplenomegalia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la incidencia anual de mielofibrosis idiopática se estima en 0,5-1,5×100 000. Se trata de una enfermedad de las personas mayores con una incidencia máxima en la séptima década. Una cuarta parte de los pacientes con mielofibrosis idiopática es asintomática en el momento del diagnóstico. La enfermedad se detecta por esplenomegalia durante la exploración física o a través de la demostración de eritrocitos en forma de lágrimas o trombocitosis. Los síntomas clínicos iniciales son inespecíficos e incluyen fatiga, fiebre baja, sudores nocturnos y pérdida de peso. La función plaquetaria puede afectarse y asociarse con agregación plaquetaria aumentada y trombosis o agregación plaquetaria disminuida con diátesis hemorrágica. La transformación en LMA se produce en el 5-30% de los casos (tabla 26-14).

## Trombocitemia esencial

***La trombocitemia esencial (TE) es un trastorno neoplásico raro de los blastocitos hematopoyéticos que se caracteriza por la***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1124 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



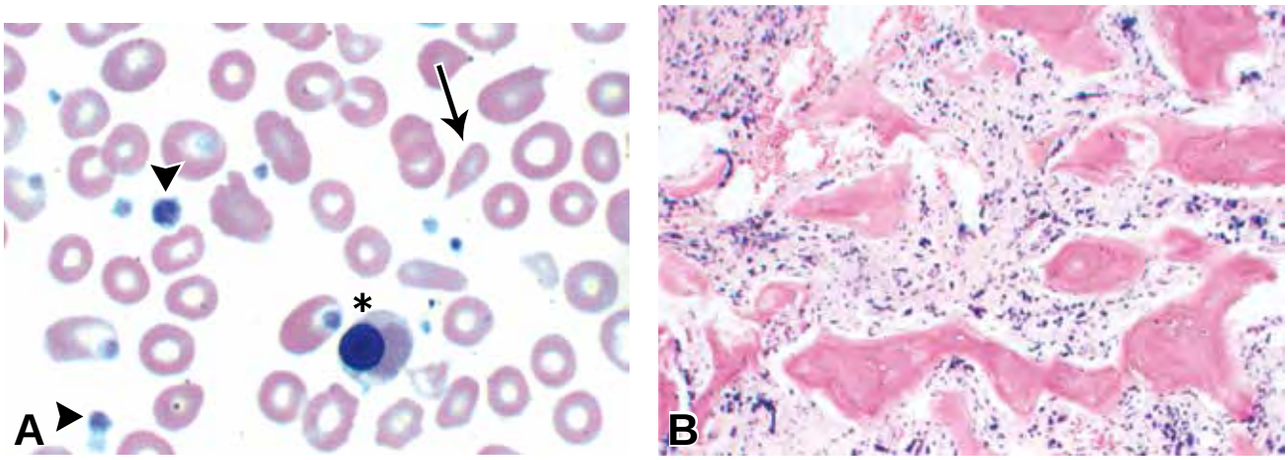



**FIGURA 26-37. Mielofibrosis idiopática crónica. A.** Un frotis periférico muestra anisocitosis (eritrocitos de diferentes tamaños), poiquilocitosis con forma de lágrima (*flecha*) y eritrocitos nucleados (*). También se observan plaquetas gigantes *(puntas de flecha)*. **B.** Un corte de la médula ósea muestra fibrosis colagenosa, osteoesclerosis y numerosos megacariocitos anormales.

***proliferación descontrolada de megacariocitos.*** Un incremento marcado y sostenido de las plaquetas circulantes (>450 000/µl) es acompañado por episodios recurrentes de trombosis y hemorragia. La enfermedad afecta a personas de edad media, con un ligero predominio en los hombres (tabla 26-14).

**PATOGENIA MOLECULAR:** la trombocitemia esencial es un trastorno clonal que se supone deriva de la transformación neoplásica de un blastocito hematopoyético único, con compromiso principal, pero no exclusivo, hacia el linaje megacariocítico. La enfermedad se caracteriza por una proliferación marcada de megacariocitos, con hasta un incremento mayor de 15 veces en la producción plaquetaria y trombocitosis marcada consecuente (a veces excede del millón/µl). Alrededor del 40-50% presenta la mutación *JAK2* V617F u otra anomalía funcional equivalente. El 1-2% de los casos presenta una mutación en el gen *MPL*. Las anomalías cromosómicas incluyen la deleción 20q y la trisomía 8 se identifica en casi el 5-10% de los casos.

**PATOLOGÍA:** el diagnóstico de trombocitemia esencial requiere la exclusión de otras neoplasias mieloproliferativas crónicas. Las anomalías de la función plaquetaria son comunes en la trombocitopenia primaria. Episodios recurrentes de trombosis en las arterias y las venas se atribuyen a la trombocitosis grave y la hemorragia refleja los defectos en la función plaquetaria. Las trombosis en el bazo, con los infartos subsecuentes, pueden conllevar atrofia esplénica. La anemia por deficiencia de hierro sigue a la hemorragia digestiva o urogenital. La médula ósea es normocelular o hipercelular, con células grasas disminuidas (fig. 26-38). Los números incrementados de megacariocitos grandes, hiperlobulados, «en forma de cuerno de ciervo» forman agrupamientos o láminas cohesivos en la médula. Las fibras de reticulina medulares están aumentadas en una tercera parte de los casos, pero la mielofibrosis postrombocitemia esencial es rara. El almacenamiento de hierro es normal o bajo.

El bazo se encuentra ligeramente aumentado de tamaño en la mitad de los casos de trombocitemia primaria. Al examen microscópico, la hematopoyesis extramedular es común, pero la metaplasia mieloide extensa sólo aparece cuando se desarrolla mielofibrosis. La sangre periférica muestra trombocitosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el curso clínico de la trombocitemia esencial es prolongado, con una supervivencia promedio de unos 10-15 años. En los casos que no se tratan, la trombosis de las grandes arterias y venas es común, en especial en las piernas, el corazón, el intestino y los riñones. La hemorragia es menos común, por lo general a partir de las superficies mucosas, y es leve, sin llegar a poner en riesgo la vida. La LMA sobreviene en hasta un 5% de los casos. La enfermedad se trata con féresis plaquetaria y quimioterapia mielosupresiva.

## Mastocitosis

***La mastocitosis es un trastorno hematopoyético clonal que se caracteriza por la acumulación anómala de mastocitos en ciertos tejidos, sobre todo la piel y la médula ósea.*** La reciente clasificación de la OMS colocó los trastornos por mastocitos neoplásicos sistémicos en la categoría de las neoplasias mieloproliferativas. Los diferentes suptipos se caracterizan por compromiso hístico y manifestaciones clínicas.

***MASTOCITOSIS CUTÁNEA:*** la lesión puede presentarse como un nódulo simple de color marrón bronceado en los neonatos o como numerosos grupos de nódulos cutáneos en niños pequeños. El subtipo más común se denomina **urticaria pigmentosa.** Esta entidad se presenta como máculas o pápulas cutáneas de distribución simétrica, de color marrón bronceado,

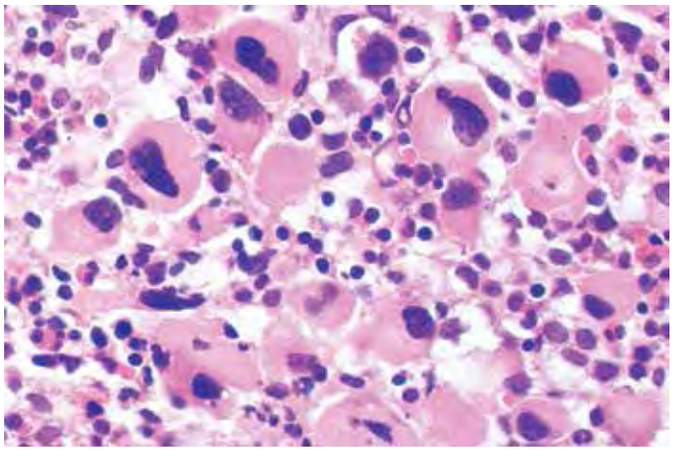


**FIGURA 26-38. Trombocitemia esencial.** Un corte de la médula ósea muestra un incremento exagerado en el número de megacariocitos, los cuales muestran características atípicas y formas hipolobuladas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1125 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



que por lo regular aparecen en lactantes y niños pequeños. La piel del tronco es la que más se afecta, pero cualquier lugar cutáneo puede estar comprometido. ***Al microscopio, se observa un infiltrado diseminado perivascular y perianexial dérmico de mastocitos.*** La resolución espontánea suele producirse en la pubertad y el compromiso sistémico no se presenta.

***MASTOCITOSIS SISTÉMICA:*** se trata de una neoplasia mielógena rara que se caracteriza por la infiltración de numerosos órganos con mastocitos, entre los cuales destacan la piel, los nódulos linfáticos, el bazo, el hígado, los huesos, la médula ósea y el tubo digestivo. La mastocitosis sistémica tiene varias posibles manifestaciones, entre las que se reconoce una forma indolente, un subtipo relacionado con una enfermedad de células hematológicas clonales cuyo linaje no corresponde al del mastocito, una forma agresiva y una forma leucémica (leucemia de mastocitos). Puede producirse la transición entre estos tipos. En la mayoría de los casos de mastocitosis sistémica hay una mutación activadora en el dominio de la tirosina cinasa del protooncogén *c-kit* (D816V), la cual subestima la naturaleza neoplásica del trastorno. La forma indolente de la mastocitosis sistémica puede manifestarse en lesiones de la piel, que en el terreno clínico son indistinguibles de la mastocitosis cutánea.

***En la leucemia de mastocitos, la médula ósea y la sangre periférica muestran un incremento significativo de mastocitos atípicas (más del 20% de la médula ósea), y en la médula ósea es asimismo evidente un agotamiento de células grasas y de precursoras hematopoyéticas normales.*** Desde el punto de vista morfológico, las células circulantes muestran las típicas características citológicas de los mastocitos o de variantes menos diferenciadas con morfología de tipo blástica.

**PATOLOGÍA:** en la mastocitosis sistémica, de manera inicial, los nódulos linfáticos muestran infiltración perifolicular y perivascular por mastocitos (fig. 26-39). También pueden observarse agregados compactos de mastocitos dentro de las áreas paracorticales. El bazo muestra agregados nodulares de mastocitos con fibrosis densa acompañante en las pulpas roja y blanca. En el hígado, las tríadas portales se comprometen primero. El compromiso de la médula ósea puede ser peritrabecular, perivascular o difuso, y hay con frecuencia fibrosis acompañante y eosinofilia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mastocitosis sistémica se produce a cualquier edad, pero los adultos de la sexta y séptima décadas de la vida son los que se afectan de manera más asidua. Los pacientes con mastocitosis sistémica sufren síntomas relacionados con la sobreproducción de varios mediadores que de manera habitual producen los mastocitos y los basófilos, como la histamina, la prostaglandina $D_2$ y el tromboxano $B_2$. La mayoría experimenta dolor gastrointestinal y diarrea. Los valores séricos de **triptasa** suelen estar elevados. Los episodios anafilácticos, con prurito, urticaria y síntomas asmáticos, son comunes. La infiltración extensa de mastocitos en la médula ósea conduce a anemia, leucopenia y trombocitopenia también secundarias. El pronóstico es variable, dependiendo del subtipo. La forma indolente de la mastocitosis sistémica sigue un curso crónico, con alrededor de la mitad de los pacientes sobreviviendo 5 años. Se logra un alivio, cuando menos parcial, con antagonistas de los receptores $H_1$ y $H_2$. No existe un tratamiento efectivo para los procesos de enfermedad subyacentes.

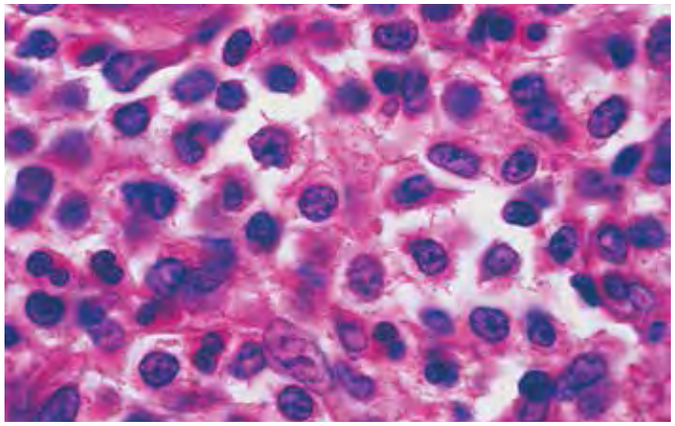


**FIGURA 26-39. Mastocitosis.** Un corte de un nódulo linfático muestra la desaparición de la arquitectura normal por láminas de mastocitos. Los núcleos situados en el centro son de redondos a elongados y en ocasiones indentados. El citoplasma es rosa pálido y finamente granular.

## Los síndromes mielodisplásicos son trastornos clonales que causan hematopoyesis ineficaz

***En los síndromes mielodisplásicos (SMD), la citopenia de la sangre periférica se acompaña de hipercelularidad de la médula ósea con hematopoyesis ineficaz. Esta última supone una morfología displásica en una o más líneas hematopoyéticas y confiere un mayor riesgo de transformación a LMA.*** *Existe una discrepancia aparente entre la escasez de los elementos de la sangre periférica y la hipercelularidad en la médula ósea, que se produce debido a que la hematopoyesis ineficaz causa un aumento de la apoptosis en la médula.*

Existen varios subtipos de SMD, dependiendo si la displasia afecta a una o más líneas celulares y el porcentaje de blastos en la sangre o la médula ósea. ***Todos los subtipos muestran anemia refractaria y/u otra citopenia. La eritrocitosis, leucocitosis y trombocitosis no se presentan en los SMD, a diferencia de otras NMP (neoplasias mieloproliferativas) (v. anteriormente).*** En los SMD, hay menos del 20% de blastos en la sangre o la médula ósea, que es diferente de las leucemias agudas, donde la sangre y la médula ósea tienen un 20% o más de blastos. La progresión de SMD a LMA (p. ej., progresión de hematopoyesis ineficaz a un estado proliferativo) ocurre en el 30-40% de los casos que habitualmente tienen inestabilidad genética. Esta progresión coincide con más anomalías genéticas. Algunos subtipos de SMD de bajo grado tienen cursos clínicos más estables y no progresan, o progresan rara vez, a LMA.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los SMD pueden ser primarios *(de novo)* o secundarios (relacionados con el tratamiento). Los pacientes con mielodisplasia secundaria suelen tener un antecedente terapéutico de quimioterapia (en particular, agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II) o radioterapia. Otros factores de riesgo de SMD incluyen la exposición al benceno, fumar cigarrillos y trastornos congénitos como la anemia de Fanconi o el síndrome de Kostmann.

**PATOLOGÍA:** la subclasificación del SMD se basa en la presencia de **displasia** en uno o más de los linajes hematopoyéticos y en la proporción de mieloblastos. La displasia es el signo que se observa con más frecuencia en los precursores eritroides, los cuales muestran cambios megaloblastoides, multinucleación, gemaciones nucleares y formación de puentes entre núcleos y cariorrexis (fig. 26-40). Las precursoras eritroides con mitocondrias recargadas de hierro alrededor de los núcleos **(sideroblastos en anillo)** se encuentran en varios subtipos de SMD (fig. 26-41 A). Entre las características disgranulopoyéticas se reconocen la hiposegmentación nuclear (células de seudo-Pelger-Huët) y la hipogranulación citoplasmática. Los megacariocitos displásicos pueden ser mononucleares o hipolobulados, o mostrar separación nuclear (fig. 26-41 B).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1126 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



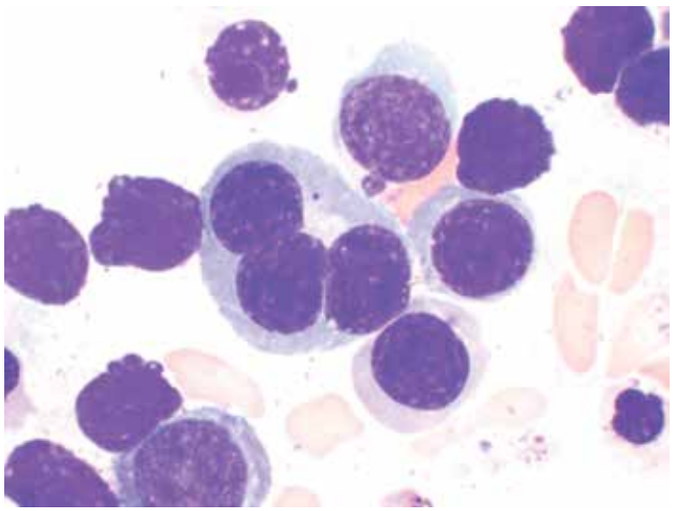


**FIGURA 26-40. Síndrome mielodisplásico.** Se muestran precursores eritroides megaloblásticos y multinucleados.

la discriminación cuidadosa del porcentaje de blastos es crítica en la subcategoría de SMD y el curso clínico de la enfermedad.

***Los estudios citogenéticos y moleculares son esenciales para el diagnóstico y el pronóstico de los síndromes mielodisplásicos.*** Las anomalías clonales se identifican en alrededor del 50% de los casos. La deleción aislada del cromosoma 5 (5q–), cuando es acompañada por anemia macrocítica, eritropoyesis megaloblastoide con o sin sideroblastos en anillo y recuentos plaquetarios normales o incrementados con megacariocitos monolobulados, define a una entidad clinicopatológica que se produce de manera primaria en las mujeres mayores e indica un pronóstico más favorable. En contraste, la deleción del cromosoma 7 (7q–) tiene un pronóstico desfavorable (tabla 26-14). ***Cuanto más anomalías cromosómicas hay, menos favorable es el resultado.***

Otras técnicas han identificado mutaciones recurrentes adicionales. La mayoría de estas afectan a genes que codifican los componentes de la regulación epigenética o la maquinaria del espliceosoma de ARN (v. cap. 5). Estos hallazgos sugieren que los factores epigenéticos tienen una función importante en la patogenia de los SMD.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los SMD suelen presentarse en los pacientes mayores con una edad media de 70 años. Como los diversos subtipos de SMD clasificados por la OMS exceden los objetivos del presente trabajo, no serán abordados. ***Sin embargo, como una característica común general, los SMD se presentan con síntomas relacionados con las diversas citopenias en sangre periférica: debilidad en la anemia, infecciones recurrentes en la neutropenia y hemorragias en la trombocitopenia. Hasta un 40% de los pacientes con SMD progresan a LMA.*** La progresión a LMA y el pronóstico general dependen del subtipo morfológico de SMD. Los números mayores de blastos, las anomalías citogenéticas complejas y una citopenia aumentada confieren un peor pronóstico.

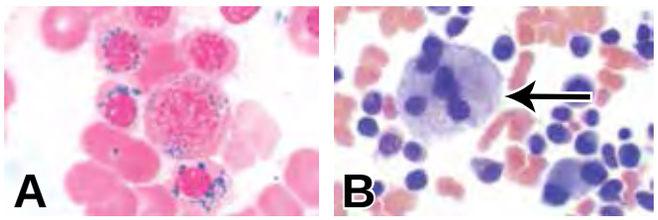



**FIGURA 26-41. Síndrome mielodisplásico. A.** El frotis de un aspirado de médula ósea teñido con azul de Prusia muestra una célula precursora eritroide que contiene mitocondrias cargadas de hierro que rodean los núcleos (sideroblastos anillados). **B.** Megacariocito displásico con separación nuclear *(flecha).*

## La leucemia mieloide aguda es una proliferación clonal de mieloblastos en la médula con su aparición subsecuente en la sangre y tal vez en tejidos extramedulares

***El diagnóstico de LMA requiere más del 20% de mieloblastos en la sangre periférica o la médula ósea. Estos criterios se relajan en los casos de numerosos tipos de LMA con anomalías citogenéticas específicas (tabla 26-14). La LMA con t(15;17)(q22;q12) es la leucemia promielocítica aguda (LPA). Tales tipos se definen como LMA con independencia del recuento de células blásticas.*** Cuando están presentes menos del 20% de blastos en la LMA sin anomalías citogenéticas recurrentes, la enfermedad debe considerarse en la categoría del SMD o la neoplasia mieloproliferativa. La LMA se clasifica en seis tipos diferentes (tabla 26-16):

1. **LMA con anomalías genéticas recurrentes.**
2. **LMA con cambios relacionados con mielodisplasia.**
3. **Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento.**
4. **LMA no categorizada de otra forma.**
5. **Sarcoma mieloide.**
6. **Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down.**

***La leucemia aguda puede derivar de los linajes mieloides (70%) o linfoides (30%).*** Las últimas se explican a continuación bajo el encabezado de enfermedades malignas linfoides.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mayoría de los casos de LMA es de etiología desconocida, aunque en unas pocas circunstancias ha sido documentada una interrelación causal entre radiación, quimioterapia citotóxica o exposición al benceno. Una incidencia incrementada de LMA se advirtió después de la detonación de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki. Fumar cigarrillos duplica el riesgo de sufrir una LMA (v. cap. 8).

**PATOLOGÍA:** los mieloblastos malignos de la LMA son detectables en la médula ósea y, en la mayoría de los casos, la sangre. De manera típica, las células malignas están empacadas dentro de la médula ósea y desplazan a las células hematopoyéticas normales (fig. 26-42). Los mieloblastos son células de tamaño intermedio a grande con núcleos redondeados o ligeramente irregulares y cromatina nuclear inmadura. Según el subtipo de LMA, inclusiones citoplasmáticas escasas, eosinófilas, los ***bastones de Auer,*** pueden estar presentes en el citoplasma (fig. 26-43). Estas inclusiones, las cuales son gránulos primarios coalescentes, son específicas para el linaje mieloide y excluyen el diagnóstico de LLA.

La inmunofenotipificación por citometría de flujo y estudios citogenéticos son esenciales para la clasificación correcta de la LMA. Los antígenos mieloides que se expresan con más frecuencia son CD13, CD15, CD33 y CD117 (c-kit), además del marcador de la célula progenitora CD34. La LMA con diferenciación megacariocitoblástica puede mostrar los marcadores plaquetarios-megacariocíticos CD41 y CD61 (complejo plaquetario Gp IIb/IIIa).

Además, la tinción citoquímica, incluyendo la mieloperoxidasa, el negro de Sudán y la esterasa inespecífica (EIN), continúan siendo de utilidad para clasificar los casos de LMA.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1127 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



**TABLA 26-16**

**CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) DE LA OMS**

| |
|---|
| **Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes** |
| LMA con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 |
| LMA con inv (16)(p13q22) de los eosinófilos de la médula ósea anormal o t(16;16)(p13;q22); CBFβ/MYH11 |
| Leucemia promielocítica aguda [LMA con t(15;17)(q22;q12)(PML/RARα] y variantes **(M3)** |
| LMA con (9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL |
| LMA con t(6;9)(p23:q34); DEK-NUP214 |
| LMA con inv(3)(q21q24.2) o t(3;3)(q21;126.2); RPN1-EVI1 |
| LMA (megacarioblástica)) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 |
| LMA con mutaciones genéticas (NPM1, CEBPA, FLT3, etc.) |
| **Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia** |
| Después de un síndrome mielodisplásico o de un síndrome mielodisplásico/trastorno mieloproliferativo |
| Sin antecedentes de síndrome mielodisplásico |
| **Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento** |
| Relacionadas con agentes alquilantes |
| Relacionadas con el inhibidor de la topoisomerasa tipo II (algunas pueden ser linfoides) |
| Otros tipos |
| **Leucemia mieloide aguda sin otra categoría** |
| LMA con mínima diferenciación **(M0)** |
| LMA sin maduración **(M1)** |
| LMA con maduración **(M2)** |
| Leucemia mielomonocítica aguda **(M4)** |
| Leucemia monoblástica y monocítica aguda **(M5)** |
| Leucemia eritroide aguda **(M6)** |
| Leucemia megacarioblástica aguda **(M7)** |
| Leucemia basofílica aguda |
| Panmielosis aguda con mielofibrosis |
| **Sarcoma mieloide** |
| **Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down** |

LPM, leucemia promielocítica; OMS, Organización Mundial de la Salud; RAR, receptor del ácido retinoico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***la mayoría de los casos de LMA se produce en adultos, con una edad promedio de 67 años al inicio. Los problemas principales relacionados con la LMA reflejan la acumulación progresiva en la médula de células mieloides inmaduras que pierden el potencial para su diferenciación y maduración posteriores.*** Mientras que los mieloblastos leucémicos se replican a una tasa más lenta que las células precursoras hematopoyéticas normales, la frecuencia de muerte celular espontánea es también menor que la normal. El fondo común expandido de blastos leucémicos anormales invade la médula y suprime la hematopoyesis normal. ***En consecuencia, los problemas clínicos principales de la LMA son la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia.*** Las infecciones, en particular por microorganismos oportunistas (p. ej., hongos), son comunes, como lo son las hemorragias cutáneas (petequias y equimosis) y las hemorragias serosas sobre las vísceras. La LMA sin tratar es portadora de un pronóstico sombrío. La quimioterapia conduce a la remisión en más del 50% de los pacientes, pero la supervivencia total a 5 años es menor del 30%. El trasplante de médula ósea es un recurso común de tratamiento para las formas de LMA de alto riesgo y para las que recaen.

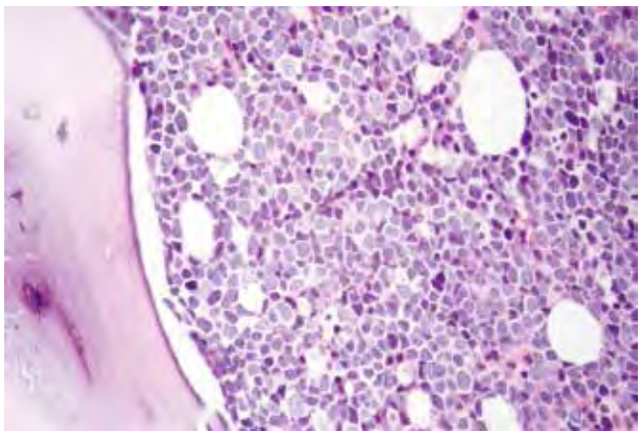


**FIGURA 26-42. Leucemia mieloide aguda.** Un corte de la médula ósea es hipercelular, lo que resulta de la destrucción de la arquitectura normal por parte de los mieloblastos.

### Subtipos seleccionados de leucemia mieloide aguda

***LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON ANOMALÍAS GENÉTICAS RECURRENTES:*** existen múltiples anomalías citogenéticas vinculadas con esta categoría de LMA (tabla 26-14). Estas incluyen AML con *NPM-1* o *CEBPA* mutados.

La LMA con t(15;17)(q22;q12), también denominada **leucemia promielocítica aguda,** ***se define por la translocación cromosómica que afecta el gen de la*** **leucemia promielocítica 1** ***(LPM-1) en el cromosoma 15q22 y el gen del receptor del ácido retinoico α (RARA) en 17q2***. La leucemia promielocítica aguda afecta sobre todo a pacientes de edad media y representa el 5-10% de todos los casos de LMA.

***La leucemia promielocítica aguda es un paradigma de enfermedad que se define por su estructura molecular, en la cual el defecto genético subyacente determina el tipo de tratamiento.*** Las translocaciones resultan en el gen de fusión *PML/RARA* que codifica un receptor del ácido retinoico funcional. El receptor puede ser alcanzado por el ácido retinoico todo-*trans* (ATRA), el cual media la maduración de las células tumorales. La médula ósea está rellena de células tumorales que tienen características morfológicas promielocíticas. Los bastones de Auer pueden ser

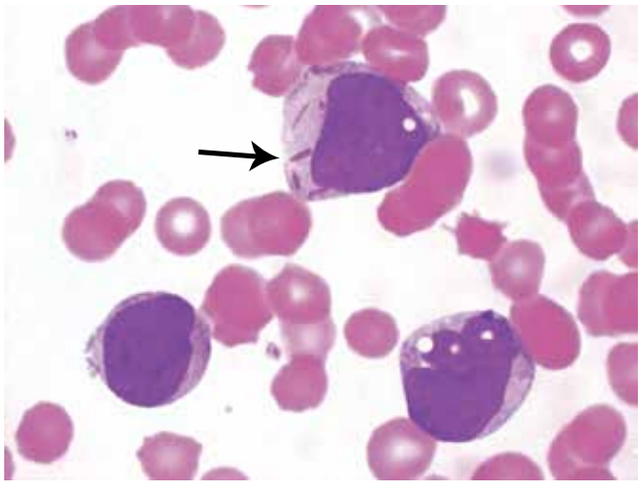


**FIGURA 26-43. Leucemia promielocítica aguda.** Los bastones de Auer son acentuados *(flecha).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1128 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



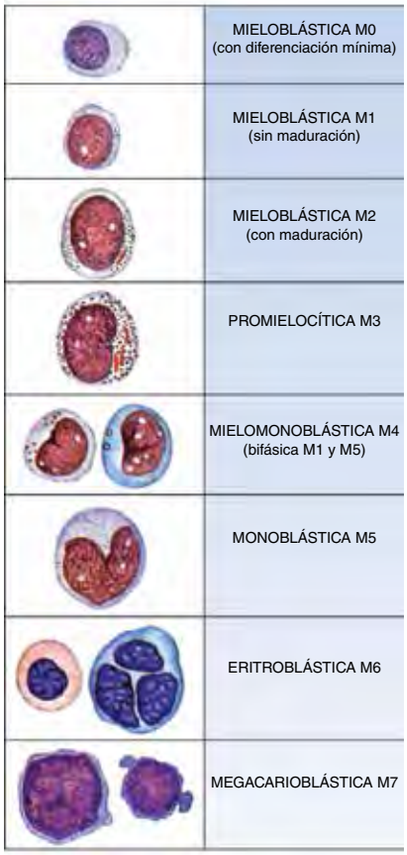



**FIGURA 26-44. Morfología de la leucemia mieloide aguda (LMA)** en la clasificación tradicional Franco-Americana-Británica (FAB), ahora dentro del ámbito de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) «LMA no categorizada de otra manera».

abundantes. Las células leucémicas son muy reactivas a la mieloperoxidasa o al negro de Sudán. ***Con frecuencia, los pacientes con leucemia promielocítica aguda se presentan con CID.*** Las células leucémicas senescentes se desgranulan y activan la cascada de la coagulación. El tratamiento con ATRA induce la maduración de las células tumorales y evita la desgranulación y la CID. El pronóstico de la leucemia promielocítica aguda es más favorable que el de todas las otras LMA.

***NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO: la quimioterapia citotóxica o la radioterapia utilizadas en una enfermedad maligna previa pueden inducir cambios mutacionales que conduzcan a neoplasias hematopoyéticas varios años después de dicho tratamiento***. En esta categoría se incluyen las LMA, el síndrome mielodisplásico y las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas relacionadas con tratamiento mutagénico anterior. Con frecuencia, los agentes alquilantes y la radiación dan origen en la mayor parte de los casos a mielodisplasia y a la LMA subsecuente después de 5-10 años. En contraste, los inhibidores de la topoisomerasa II (epipodofilotoxinas) conducen a una LMA evidente con una latencia de 1-5 años. Casi todas las neoplasias mieloproliferativas relacionadas con el tratamiento tienen anomalías citogenéticas y pronósticos adversos.

***LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO CATEGORIZADA DE OTRO MODO:*** este conjunto de leucemias no alcanza las características de cualquiera de los otros subtipos de LMA. Por otro lado, son grupos basados en la vieja clasificación Franco-Americana-Británica (FAB). La clasificación de la OMS incorpora el esquema de la FAB (fig. 26-44):

- **LMA con diferenciación mínima:** las células leucémicas son mieloblastos inmaduros con o sin criterios morfológicos definitorios del linaje mieloide. La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo establece la naturaleza mieloide de las células tumorales. El pronóstico es desfavorable.
- **LMA sin maduración:** menos del 10% de las células mieloides son promielocitos o células mieloides más maduras. La enfermedad se produce con más frecuencia en personas de edad media.
- **LMA sin maduración:** está presente más del 10% de células mieloides en maduración (promielocitos y más avanzadas).
- **Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA):** este tumor está compuesto de una mezcla de neutrófilos y sus precursores más monocitos y sus precursores. Los últimos constituyen el 26-80% de las células tumorales. La leucemia mielomonocítica aguda representa el 5-10% de todas las LMA.
- **Leucemia monoblástica/monocitaria aguda (LMoA):** al menos el 80% de las células mieloides presenta diferenciación monocitoide, incluyendo monoblastos, y promonocitos y monocitos anómalos. Constituye del 5-8% de todos los casos de LMA y se observa en pacientes más jóvenes.
- **Leucemia eritroide aguda:** las leucemias eritroides agudas presentan proliferación eritropoyética marcada. Existen dos subtipos. La eritroleucemia se caracteriza porque todos los precursores eritroides constituyen más del 50% de todas las células nucleadas en la médula ósea, y al menos 20% de la población eritroide restante son mieloblastos. El segundo tipo, la leucemia eritroide pura, se caracteriza por células neoplásicas inmaduras comprometidas con el linaje eritroide que constituyen más del 80% de las células nucleadas de la médula ósea. Una forma rara y crónica de esta enfermedad tiene eritoblastos puros (**mielosis eritrémica** o **síndrome de di Guglielmo**).
- **Leucemia megacarioblástica aguda (LMegA):** al menos el 50% de los blastos muestra un inmunofenotipo megacariocítico.

***SARCOMA MIELOIDE:*** **el sarcoma mieloide es un tumor sólido extramedular de mieloblastos o monoblastos** (fig. 26-45).

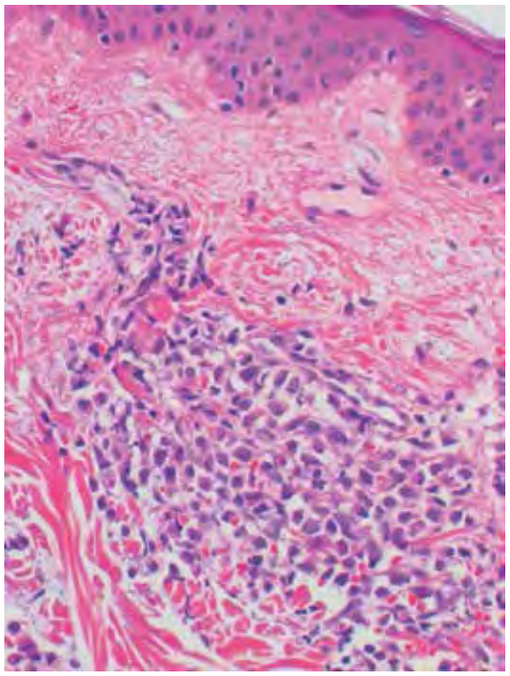


**FIGURA 26-45. Sarcoma mieloide.** La piel de un paciente con leucemia monoblástica aguda (leucemia cutis) muestra células mieloides neoplásicas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1129 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



En ocasiones, esta entidad se denomina **cloroma,** a raíz de su color verdoso, **sarcoma granulocítico** o **sarcoma monoblástico**. La **diferenciación monoblástica** es rara y de manera habitual se relaciona con translocaciones que incluyen al gen de la leucemia mielomonocítica *(LMM)* (11q23). El sarcoma mieloide puede evolucionar *de novo* o acompañar a la LMA, y asimismo puede representar la fase blástica de un trastorno mieloproliferativo. El pronóstico se determina con base en el proceso leucémico subyacente.

# Trastornos del sistema linfoide

## NÓDULOS LINFÁTICOS Y LINFOCITOS NORMALES

El sistema linfoide consiste en linfocitos del fondo circulante de linfocitos T y B, linfocitos citolíticos naturales y en los órganos linfoides secundarios, los cuales sobre todo incluyen a los nódulos linfáticos, el bazo y el timo. Además de las amígdalas de la orofaringe y la nasofaringe (anillo de Waldeyer), agregados de tejido linfoide organizado conocidos como tejido linfoide vinculado con las mucosas (TLVM) también están presentes en sitios extraganglionares como el tubo digestivo, los pulmones y la piel. Las placas de Peyer del íleon terminal representan un ejemplo prototipo de TLVM.

Los linfocitos de las amígdalas y de las placas de Peyer arriban a tales sitios por migración a través de células endoteliales altas de los vasos sanguíneos, las cuales son comparables con las de las vénulas poscapilares que se encuentran en los nódulos linfáticos. ***El tejido linfoide vinculado con las mucosas desempeña un papel importante en la protección inmunitaria del huésped en áreas vulnerables a invasores potenciales***. La secreción de IgA es un componente destacado de esta función protectora.

Los tres tipos principales de linfocitos (T, B y linfocitos citolíticos naturales) derivan de blastocitos linfoides de la médula ósea (fig. 26-2). Los linfocitos T maduran y se diferencian en el timo, mientras que los linfocitos B se someten a activación, transformación y selección en los nódulos linfáticos y el bazo. Los linfocitos citolíticos naturales no atraviesan una fase de «educación tímica o ganglionar», y en lugar de ello se liberan a la circulación general, donde son reconocidos como grandes linfocitos granulares. Con independencia del tipo, el desarrollo de los linfocitos se relaciona con una secuencia sometida a un control muy estrecho en la expresión y el silenciamiento génicos, los cuales resultan en una ganancia secuencial y pérdida de expresión de antígenos nucleares, citoplasmáticos y/o superficiales en tales células. ***El patrón de la expresión antigénica identifica al linaje y la etapa de maduración de las células linfoides benignas y neoplásicas*** (v. a continuación y cap. 4).

***NÓDULOS LINFÁTICOS:*** los nódulos linfáticos se localizan a lo largo de los vasos linfáticos a través de todo el cuerpo. Por palpación y exploración física, los nódulos linfáticos normales son de forma redondeada o similar a un frijol y miden menos de 1 cm de diámetro. Los nódulos linfáticos que exceden de 1 cm se consideran agrandados para la interpretación clínica y pueden ser anómalos si se los observa con el microscopio. Los conjuntos regionales de nódulos linfáticos se conocen como cadenas o grupos (p. ej., cadena ganglionar linfática cervical, cadena ganglionar linfática inguinal), y en ocasiones muchos nódulos de una cadena o un grupo pueden estar agrandados y/o adherirse entre sí, lo cual es con frecuencia una característica de malignidad. La identificación de cadenas anómalas es importante en la clasificación de la etapa de malignidad.

Cada nódulo linfático está rodeado por una cápsula fibrosa delgada con trabéculas que forman radiaciones internas de apoyo estructural (fig. 26-46). Subyacente a la cápsula fibrosa se sitúa el seno subcapsular, el cual recibe el líquido linfático (que contiene antígenos potenciales) desde los **vasos linfáticos aferentes** que penetran en el nódulo linfático por diferentes puntos a lo largo de la cápsula. El **seno subcapsular** se extiende a lo largo de las trabéculas fibrosas, donde forma los senos trabeculares, que acaban por conectarse con el extremo eferente de los vasos linfáticos. Los senos están revestidos por fagocitos mononucleares que están comprometidos en la presentación de antígenos (v. cap. 4). La disposición de los senos maximiza la exposición de los antígenos extraños presentes en el líquido linfático a los macrófagos y a los linfocitos inmunorreactivos.

Los nódulos linfáticos están compuestos por una **corteza externa** y una **médula interna** (fig. 26-46). La corteza puede subdividirse en el área folicular (la cual contiene de manera predominante linfocitos B) y el área paracortical (la cual consiste en forma predominante en linfocitos T y contiene muchas vénulas poscapilares). Los linfocitos de la circulación ingresan en la corteza ganglionar por migración a través de las células endoteliales altas de las vénulas poscapilares de la **paracorteza.** Los linfocitos T tienden a permanecer en la paracorteza, mientras que los linfocitos B se alojan en los **centros germinales foliculares**.

La corteza rica en linfocitos B contiene dos tipos de folículos: *1)* folículos con inactividad inmunitaria, que se denominan **folículos primarios** y que consisten en conjuntos cohesivos de pequeños linfocitos sin centros germinales bien definidos o zonas del manto, y *2)* folículos con actividad inmunitaria, denominados **folículos secundarios**, que contienen centros germinales. Los centros germinales contienen grandes linfocitos sin dividir **(centroblastos)** mezclados con linfocitos pequeños y más grandes con núcleos escindidos **(centrocitos).**

Los centros germinales también contienen macrófagos dispersos en cuyo interior se observan restos fagocitados nucleares y citoplasmáticos (macrófagos con «cuerpo coloreable») y células dendríticas foliculares que son importantes en la presentación de antígenos. Las **células dendríticas foliculares** son células estrelladas con procesos citoplasmáticos largos. Se encargan de presentar antígenos a los linfocitos foliculares. Los macrófagos, y en menor extensión las células dendríticas, proveen factores de crecimiento a los linfocitos B activados.

La paracorteza rica en linfocitos T, también conocida como corteza profunda, yace entre folículos de linfocitos B y en la profundidad a estos. Además de los linfocitos T, en la paracorteza se encuentran macrófagos dispersos y **células dendríticas interdigitantes.** Estas procesan y presentan antígenos a los linfocitos T.

***DESARROLLO DE LINFOCITOS B:*** las **células progenitoras de los linfocitos B** se originan en la médula ósea (fig. 26-47) (y se denominan hematogonias). Estas células linfoides B normales tienen un fenotipo similar al de las **células precursoras de los linfocitos B de la LLA** y están presentes en números relativamente bajos en la médula ósea. Similares a sus contrapartes leucémicas, las progenitoras del linfocito B normal expresan los antígenos superficiales del linfocito B temprano **CD10** (antígeno común de la leucemia aguda y del linfoma) y **CD19,** así como el antígeno nuclear **desoxinucleotidiltransferasa terminal.** Estas células carecen o expresan de forma mínima el CD20, un marcador que se encuentra en niveles altos en las poblaciones de linfocitos B más maduros, y también pueden carecer de la expresión de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas superficiales. Pueden observarse números incrementados de hematogonias durante las infecciones virales y en la recuperación de la médula ósea después de quimioterapia o de un trasplante de blastocitos.

***Una fracción de los linfocitos B derivados de la médula ósea se aloja de manera subsecuente en los centros germinales de los nódulos linfáticos, donde se desarrollan de manera adicional y se produce la selección.*** De modo específico, los linfocitos B con suficiente afinidad por los antígenos sobreviven a la reacción del centro germinal y terminan por abandonar el compartimento folicular. A medida que los linfocitos B maduran, los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1130 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



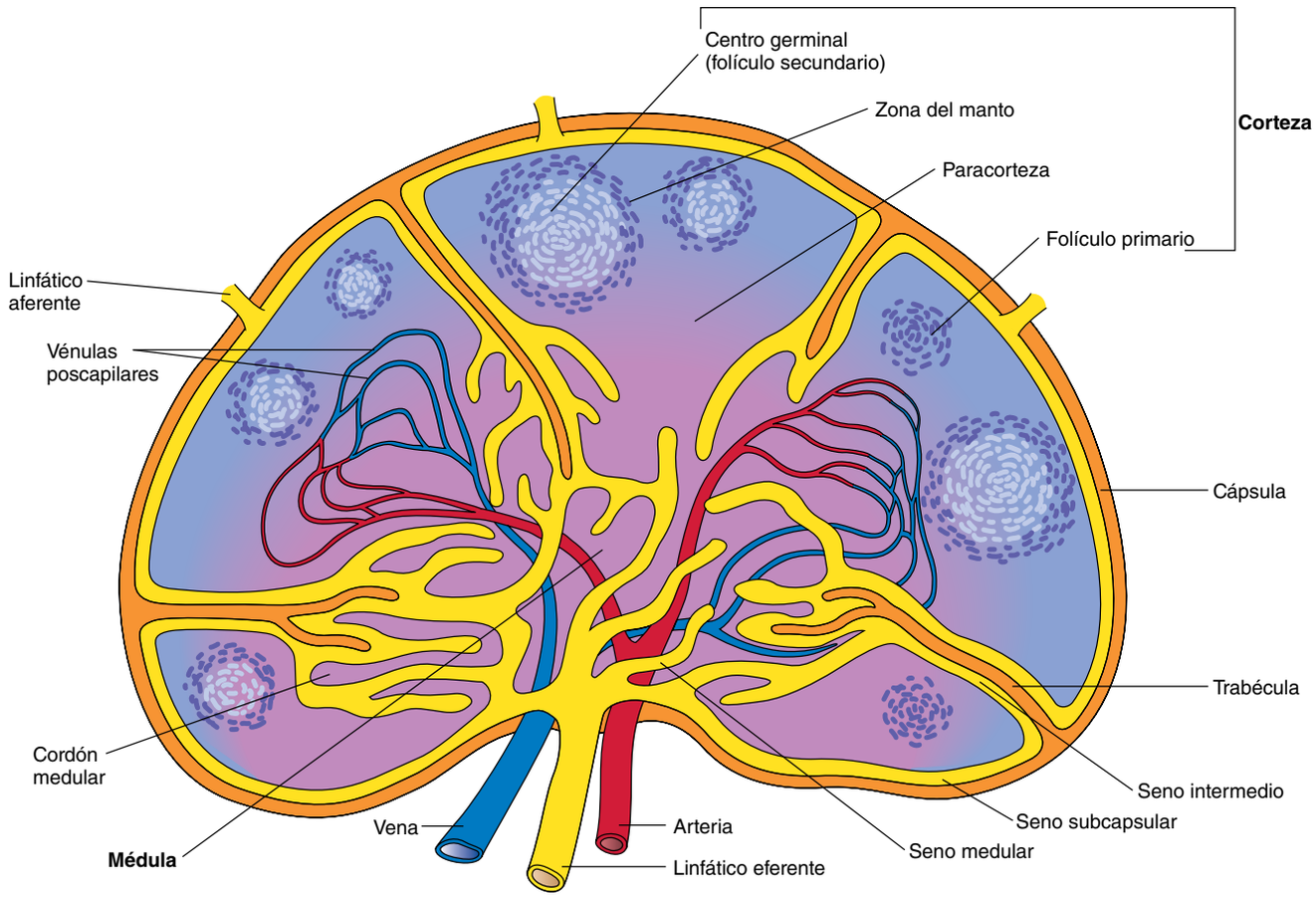



**FIGURA 26-46. Estructura del nódulo linfático normal.**

genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulina se redistribuyen en preparación para la síntesis de moléculas de IgM. En los linfocitos B precursores (progenitores), la IgM se expresa en el citoplasma. Los linfocitos B maduros expresan los antígenos de todos los linfocitos B, CD19, CD20 y CD22, y las cadenas liviana y pesada de las inmunoglobulinas de superficie. Después de la activación y la expansión clonal en los centros germinales, los linfocitos B migran a los cordones medulares dependientes del linfocito B de los nódulos linfáticos y se convierten en **células plasmáticas** secretoras de inmunoglobulina o salen de los nódulos linfáticos como **linfocitos B de memoria.**

Las células plasmáticas tienen núcleos excéntricos con la cromatina en grumos marginada en la membrana nuclear, lo que de manera tradicional se describe como «cromatina en carátula de reloj». El abundante citoplasma de color azul púrpura de las células plasmáticas muestra con frecuencia una zona clara paranuclear que representa al complejo de Golgi. En la etapa de célula plasmática, las células linfoides dejan de expresar de manera habitual el CD20 o la inmunoglobulina superficial.

***LINFOCITOS T:*** los blastocitos linfoides que migran desde la médula ósea al timo se exponen a numerosas hormonas tímicas que inducen la expresión secuencial de todos los antígenos de superficie del linfocito T como CD2, CD3, CD5 y CD7, y CD4 o CD8 (fig. 26-48). ***La recombinación de los genes del receptor del linfocito T lleva a la generación de diversas poblaciones de linfocitos T, cada uno de los cuales tiene la capacidad de reconocer un antígeno.*** Los linfocitos T sin la capacidad de reconocer antígenos extraños con una alta afinidad y los linfocitos T que reconocen autoantígenos se seleccionan en forma negativa y se someten a apoptosis. Cuando están maduros y «educados», los linfocitos T migran desde el timo a los nódulos linfáticos, el bazo y la sangre periférica para convertirse en **linfocitos T postímicos.**

Cuando se exponen a antígenos extraños específicos del receptor (no propios) en el contexto de las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, los linfocitos T $CD4^+$ se activan a través de la liberación de factores de crecimiento mitógenos como la IL-1 y la IL-2. Los antígenos que se presentan a los linfocitos T cooperadores son fragmentos peptídicos derivados de la digestión parcial de las proteínas extrañas por parte de macrófagos y/u otras células presentadoras de antígenos. A su vez, los linfocitos T cooperadores interactúan con los linfocitos B que expresan la misma especificidad antigénica, sobre los cuales aceleran la proliferación e inducen su diferenciación en células plasmáticas, que son las encargadas de producir los anticuerpos específicos contra el antígeno.

Los linfocitos T $CD8^+$ se activan cuando sus receptores reconocen antígenos peptídicos que se presentan en asociación con las moléculas HLA de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad, después de lo cual se convierten en células supresoras/citotóxicas. Las células $CD8^+$ limitan la expansión de los linfocitos B activados y detienen la respuesta inmunitaria en un asa de respuesta de retroalimentación negativa.

***LINFOCITOS CITOLÍTICOS NATURALES Y CITOTÓXICOS:*** un pequeño subgrupo del fondo total linfocitario pierde la expresión de los antígenos usuales de los linfocitos T o B y conforma el grupo de los **linfocitos citolíticos naturales** (NK, *natural killer*). Estas células citotóxicas no requieren reconocimiento antigénico para iniciar su función destructora. El linfocito citolítico natural es un linfocito grande con citoplasma granular, que por eso se conoce también como **linfocito granular grande**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1131 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



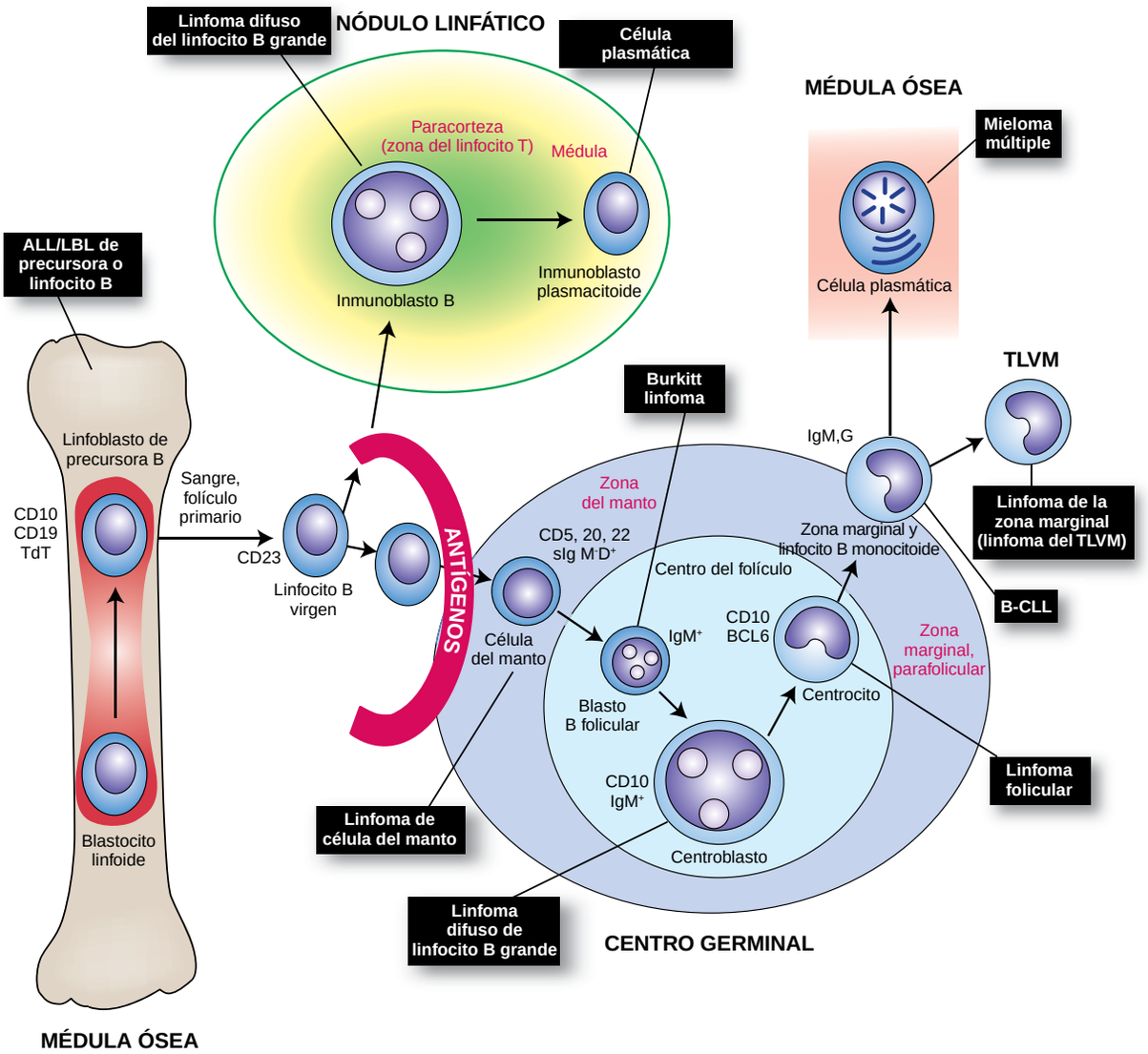



**FIGURA 26-47. Vía de la diferenciación del linfocito B normal y de las neoplasias correspondientes del linfocito B.** Después del blastocito linfoide y de la etapa precursora en la médula ósea, los linfocitos B maduran en linfocitos B vírgenes y se dirigen a los órganos linfoides secundarios (de manera primaria, los nódulos linfáticos). La reacción del centro germinal representa una plataforma importante para las mutaciones en el gen de la región variable de la inmunoglobulina, un cambio en la cadena pesada de la Ig y la diferenciación en células plasmáticas y en linfocitos B de memoria. Se muestran los marcadores de designación grupal (CD). Los inmunoblastos de linfocitos B y los inmunoblastos plasmacitoides residen en la paracorteza rica en linfocitos T y la médula, respectivamente. Los linfocitos B de la zona marginal se dirigen a sitios con tejido linfoide vinculado con las mucosas (TLVM) y a la médula ósea. La transformación neoplásica se produce en todas las fases de la diferenciación del linfocito B. ALL/LBL, leucemia/linfoma linfoblástico; B-CLL, leucemia linfocítica crónica por linfocito B; Ig, inmunoglobulina.

(fig. 26-49). Estas células se distinguen de los linfocitos T maduros por su falta de expresión de CD3 de superficie y por su positividad a otros antígenos superficiales como CD16 y CD56.

Los linfocitos muestran un aspecto morfológico heterogéneo en los frotis teñidos de sangre periférica y de médula ósea, así como en cortes de tejidos. Similares a otras células blásticas, las células linfoides inmaduras tienen un cociente alto entre el núcleo y el citoplasma, cromatina nuclear fina y nucléolos visibles. Durante el proceso de maduración y diferenciación, las células linfoides pueden mostrar un rango que va de células grandes a pequeñas, pero por lo general muestran cromatina nuclear más grumosa y cantidades variables de citoplasma (con o sin gránulos) al compararlas con las células inmaduras (blastos). Mientras que de manera habitual se encuentra una variedad de tamaños celulares (incluidas las frecuentes células transformadas o activadas grandes) en los órganos linfoides secundarios, los linfocitos predominantes entre los que circulan en sangre periférica y aquellos que se encuentran en la médula ósea son pequeños y heterogéneos (fig. 26-49).

En frotis de sangre periférica, los linfocitos T citotóxicos transformados se reconocen como **variantes de linfocitos** (y a veces se denominan «**linfocitos atípicos**»). Las variantes de linfocitos tienden a tener citoplasma abundante de color azul grisáceo y múltiples nucléolos en los frotis teñidos con la coloración de Wright-Giemsa. En cortes de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina, estas mismas células tienen núcleos de redondos a ovales, uno a varios nucléolos eosinófilos opuestos a la membrana nuclear y abundante citoplasma de claro a púrpura. ***Los linfocitos T y B no pueden distinguirse en los frotis o en los cortes de tejidos teñidos de rutina. La identificación precisa y la caracterización de las células linfoides requieren el análisis inmunofenotípico mediante el uso de citometría de flujo o inmunohistoquímica.*** En la sangre periférica, el 60-80 % de los linfocitos circulantes son linfocitos T, el 10-15 % son linfocitos B y el resto son células NK.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1132 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



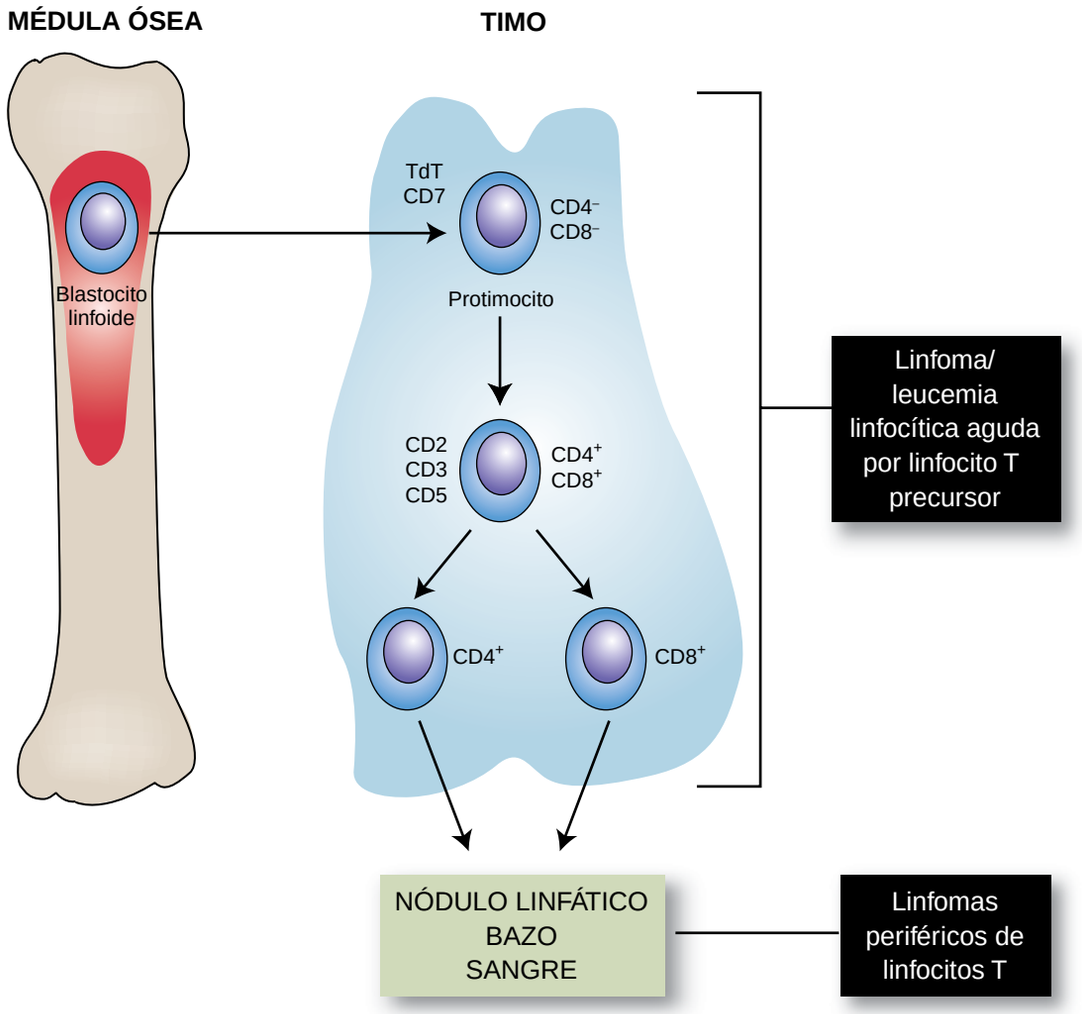



**FIGURA 26-48. Vías del desarrollo del linfocito T normal y de las neoplasias correspondientes por linfocito T.** CD, designación grupal; TdT, desoxinucleotidiltransferasa terminal.

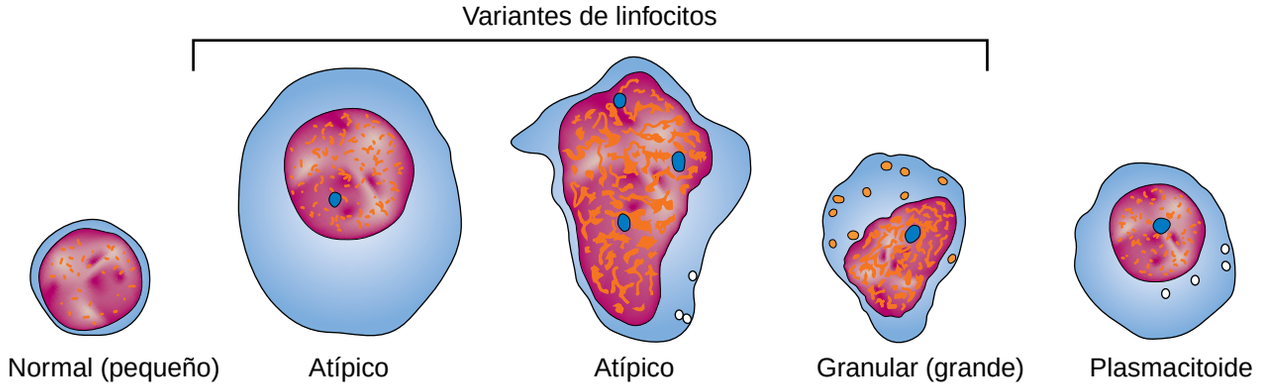



**FIGURA 26-49. Morfología de los linfocitos.** El término «variantes de los linfocitos» se refiere a los linfocitos atípicos y a los linfocitos granulares grandes. **Los linfocitos atípicos** son grandes y muestran citoplasma de azul oscuro a gris pálido; se observan en procesos reactivos benignos. **Los linfocitos granulares** grandes son células linfoides de intermedias a grandes con algunos gránulos citoplasmáticos rosados. Son linfocitos T supresores, algunos con funciones asesinas naturales (NK , *natural killer*), y pueden estar incrementados en trastornos benignos o malignos. **Los linfocitos plasmacitoides** tienen abundante citoplasma azul y se observan en algunos trastornos reactivos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1133 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



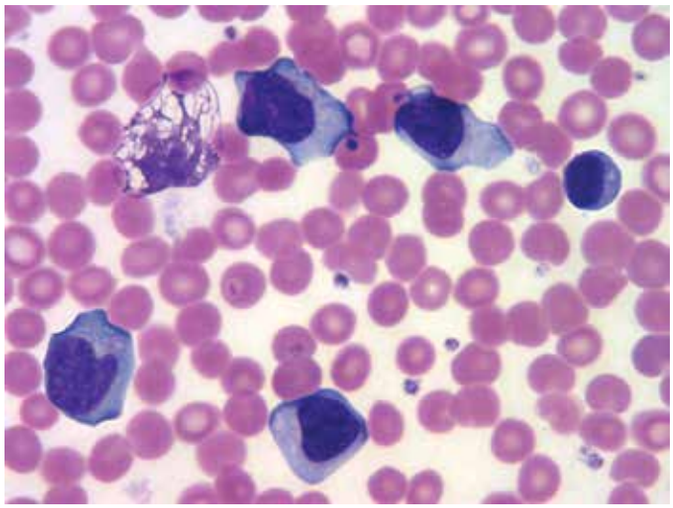


**FIGURA 26-50. Mononucleosis infecciosa.** Una linfocitosis absoluta causada por una población heterogénea de células linfoides pequeñas y grandes, entre las que se incluyen linfocitos atípicos, es característica del trastorno causado por el virus de Epstein-Barr.

## TRASTORNOS BENIGNOS DEL SISTEMA LINFOIDE

### En la linfocitosis benigna se produce un incremento transitorio en el número absoluto de linfocitos circulantes

Los límites superiores de lo normal son 4000/µl en adultos, 7000/µl en niños y 9000/µl en lactantes. Los linfocitos de la linfocitosis benigna suelen ser de aparición reactiva y heterogéneos desde el punto de vista morfológico, pero también pueden verse linfocitos atípicos (figs. 26-49 y 26-50). La mononucleosis infecciosa como consecuencia de la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) es la causa más común de linfocitosis reactiva; sin embargo, otras infecciones virales pueden producir síndromes similares (p. ej., citomegalovirus [CMV]). Otras causas menos comunes de linfocitosis reactiva incluyen tos ferina, infecciones bacterianas crónicas como la tuberculosis y la brucelosis, el estrés y fumar cigarrillos. La linfocitosis absoluta persistente mayor de 4000/µl, en particular en adultos, aumenta la sospecha de un trastorno linfoproliferativo y exige una evaluación adicional.

### La plasmacitosis de la médula ósea suele implicar un trastorno de la célula plasmática

- **Células plasmáticas en la sangre periférica:** es raro encontrar células plasmáticas circulantes en la sangre periférica. Cuando se observan, suelen ser parte de un espectro de células linfoides que se encuentran en el contexto de la mononucleosis infecciosa, como en los síndromes causados por virus diferentes al VEB. La presencia de células plasmáticas circulantes en un adulto aumenta la sospecha de una neoplasia por célula plasmática, como el mieloma por esta célula.
- **Plasmacitosis reactiva de la médula ósea:** de manera habitual, las células plasmáticas representan menos del 3% de todas las células hematopoyéticas en la médula ósea. Los números mayores del 3% definen una plasmacitosis, la cual puede ser policlonal o monoclonal. En niños y adultos jóvenes, la mayor parte de las plasmacitosis es causada por afecciones reactivas como las infecciones crónicas o los trastornos inflamatorios sistémicos. Las enfermedades autoinmunitarias son una causa particularmente común de plasmacitosis de la médula ósea, en especial en la mujer. Una plasmacitosis también puede acompañar a una neoplasia metastásica que compromete la médula ósea. ***La plasmacitosis medular mayor del 10% guarda una relación típica con un trastorno de la célula plasmática.*** Tanto en las proliferaciones reactivas como en las neoplásicas de la célula plasmática, la inmunoglobulina puede acumularse en el citoplasma para formar glóbulos eosinófilos prominentes, los cuales se conocen como cuerpos de Rusell. De manera similar, las células plasmáticas benignas y neoplásicas pueden contener seudoinclusiones nucleares conocidas como cuerpos de Dutcher. Estas seudoinclusiones representan inmunoglobulinas invaginadas en el núcleo y se observan en cortes transversales.

### La linfocitopenia suele reflejar una reducción en los linfocitos T cooperadores

La linfocitopenia en sangre periférica se define como una disminución en los linfocitos sanguíneos a menos de 1500/µl en adultos o menos de 3000/µl en niños. Como los linfocitos predominantes en la sangre son los T cooperadores ($CD4^+$), por lo general la linfocitopenia indica que esta población de linfocitos está disminuida. Existen varios mecanismos por los cuales se produce una linfocitopenia:

- **Producción reducida de linfocitos:** una variedad de síndromes de inmunodeficiencia congénitos y adquiridos se caracteriza por la producción reducida de linfocitos. La producción reducida de linfocitos T se produce con algunos linfomas como el de Hodgkin, en particular en las etapas avanzadas.
- **Destrucción aumentada de linfocitos:** los linfocitos se destruyen por tratamientos médicos como la radioterapia, la quimioterapia, la administración de globulina antilinfocítica, adrenocorticotropina y corticoesteroides. Algunas infecciones virales, en particular la del VIH, se relacionan con la destrucción de linfocitos T y linfopenia.
- **Pérdida de linfocitos:** los trastornos intestinales relacionados con daño de los conductos linfáticos pueden conducir a la pérdida de linfa y linfocitos hacia la luz intestinal. Estos trastornos incluyen enteropatías perdedoras de proteínas, enfermedad de Whipple y trastornos que se acompañan de presión venosa central aumentada (p. ej., insuficiencia cardíaca derecha y pericarditis constrictiva crónica). El daño inmunitario de los linfocitos puede producirse en enfermedades del colágeno vascular como el lupus eritematoso sistémico.

### La hiperplasia reactiva del nódulo linfático es una respuesta a infecciones, inflamaciones o tumores

Los nódulos linfáticos pueden mostrar hiperplasia de todos los compartimentos celulares o cualquier combinación de linfocitos B, linfocitos T y células fagocitarias mononucleares en respuesta a una variedad de trastornos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos (fig. 26-51).

La histopatología y el grado de agrandamiento ganglionar en la hiperplasia reactiva se relacionan con la edad del paciente (los niños tienden a mostrar mayor inmunorreactividad que los adultos), la competencia inmunitaria del huésped EE.UU. y el tipo de agente infeccioso o trastorno inflamatorio.

La **linfoadenitis supurativa aguda y necrosante** se suscita en nódulos linfáticos que drenan sitios de infecciones bacterianas o micóticas agudas. Los nódulos linfáticos supurativos se agrandan con rapidez debido al edema y la hiperemia, y suelen ser sensibles a la palpación debido a la distensión de la cápsula. Al microscopio, los senos de los nódulos linfáticos y el estroma están infiltrados con linfocitos polimorfonucleares (neutrófilos) y números variables de macrófagos blandos. Suelen estar presentes granulomas bien o mal formados, y la necrosis puede ser focal y geográfica o extensa. El sitio anatómico de la linfoadenopatía reactiva provee con frecuencia datos sobre su causa. Por ejemplo, los nódulos linfáticos auriculares

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1134 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



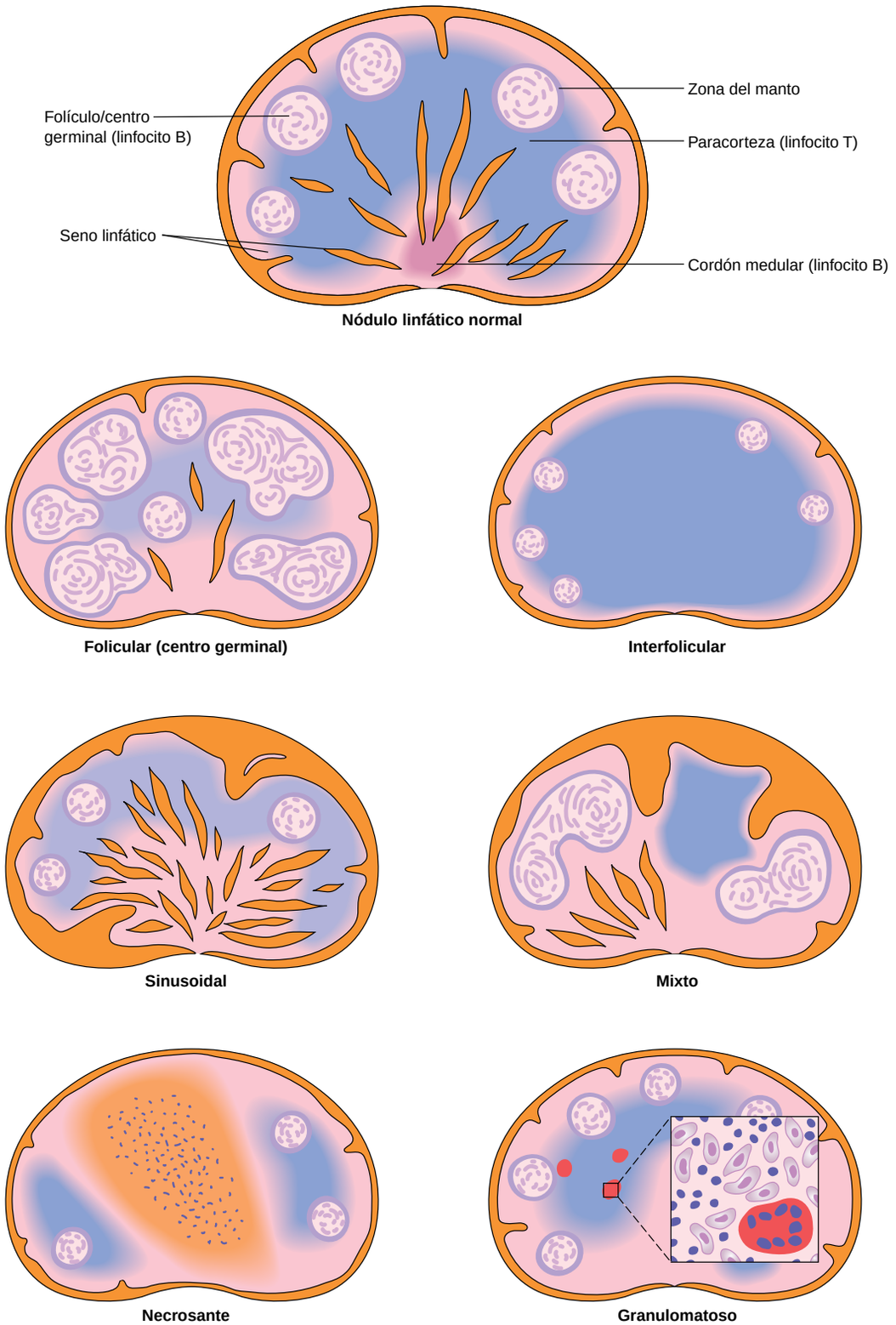



**FIGURA 26-51. Patrones de linfoadenopatía reactiva.** Los principales patrones de hiperplasia reactiva se contrastan con la arquitectura de un nódulo linfático normal. La **hiperplasia folicular**, con un número mayor de folículos agrandados y de forma irregular, es característica de la inmunorreactividad del linfocito B. La **hiperplasia interfolicular,** con expansión de la paracorteza, es típica de la inmunorreactividad por linfocitos T. El **patrón sinusoidal** es tipificado por la expansión de los senos por macrófagos blandos. Este patrón se observa en las proliferaciones reactivas del sistema fagocitario-mononuclear. Un **patrón mixto** de hiperplasia folicular, interfolicular y sinusoidal es común en una variedad de reacciones inmunitarias complejas. En la **linfoadenitis necrosante,** las variables de necrosis se encuentran dentro de los nódulos linfáticos, con o sin la presencia de neutrófilos. Agrupamientos cohesivos de macrófagos y en ocasiones de células gigantes multinucleadas son característicos del **patrón de inflamación granulomatosa.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1135 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



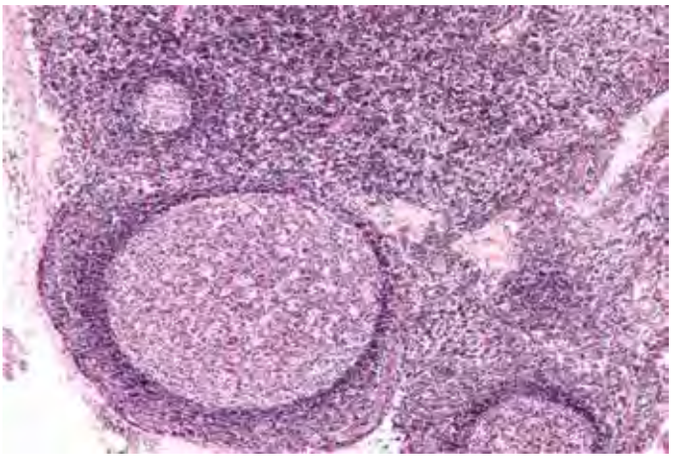


**FIGURA 26-52. Nódulo linfático con hiperplasia folicular reactiva.** Un corte de un nódulo linfático hiperplásico muestra folículos muy agrandados (centros germinales) que contienen numerosos macrófagos con citoplasma pálido.

posteriores están agrandados en la infección por rubéola, los nódulos linfáticos occipitales, en las infecciones del cuero cabelludo; los nódulos linfáticos cervicales posteriores, en la toxoplasmosis; los nódulos linfáticos axilares, en infecciones de los brazos y la pared torácica, y los nódulos linfáticos inguinales, en infecciones venéreas y de las piernas. La linfoadenopatía generalizada puede suscitarse en infecciones sistémicas, hipertiroidismo, reacciones de hipersensibilidad farmacológica y enfermedades autoinmunitarias.

### Hiperplasia folicular

La **hiperplasia de los folículos secundarios** (centros germinales) y la plasmacitosis de los cordones medulares indican inmunorreactividad de linfocitos B. En la **hiperplasia folicular reactiva inespecífica,** se desarrollan folículos hiperplásicos prominentes sobre todo en la corteza del nódulo linfático (figs. 26-51 y 26-52). Los folículos son redondos o de forma irregular y pueden ser confluentes o fusionarse. Los linfocitos B activados en los folículos son células que pueden ser pequeñas y con núcleos irregulares, escindidos a inmunoblastos grandes. Numerosas figuras mitóticas reflejan la proliferación rápida de los linfocitos B activados. Macrófagos benignos dispersos con abundante citoplasma pálido que contiene restos nucleares picnóticos y citoplasmáticos imparten el característico patrón en «cielo estrellado» a los centros foliculares benignos. Un manto bien definido de linfocitos B pequeños normales rodea los folículos y los separa de manera precisa de las regiones interfoliculares.

La causa de la hiperplasia folicular reactiva inespecífica suele ser desconocida, aunque una causa viral, farmacológica o inflamatoria se sospecha con frecuencia. Las características de un curso clínico rápido y la resolución completa de la linfoadenopatía siguen a la eliminación del estímulo.

La linfoadenopatía reactiva (localizada o generalizada) causada por la hiperplasia folicular y la plasmacitosis interfolicular es común en la artritis reumatoide. La hiperplasia folicular también se encuentra en las etapas iniciales de la infección por el VIH. Vale la pena señalar aquí que los nódulos linfáticos de los individuos con VIH/SIDA muestran una alta incidencia de neoplasias malignas superpuestas (como linfomas difusos de linfocito B, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y sarcoma de Kaposi) o una infección oportunista (como la de una micobacteria atípica y el CMV).

### Hiperplasia interfolicular

La hiperplasia de la corteza profunda o paracorteza (hiperplasia interfolicular o difusa) es característica de la inmunorreactividad del linfocito T.

La **hiperplasia interfolicular reactiva inespecífica** (fig. 26-51) es causada de manera habitual por infecciones virales o reacciones inmunitarias. Aunque la causa precisa permanece con frecuencia sin determinarse, la afección suele resolverse con prontitud. La hiperplasia interfolicular del nódulo linfático es un hallazgo común en las enfermedades virales como la mononucleosis infecciosa, la infección por varicela-herpes zóster, el sarampión y la linfoadenitis por CMV.

El **lupus eritematoso sistémico** (LES) se vincula con frecuencia con una linfoadenopatía que se caracteriza por hiperplasia interfolicular con inmunoblastos y células plasmáticas prominentes, así como necrosis de focal a masiva. La arteriolitis, con necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, se observa con frecuencia. A diferencia de la linfoadenitis supurativa aguda y necrosante, los neutrófilos no están presentes en la linfoadenitis que acompaña al LES.

### Patrones mixtos de la hiperplasia reactiva de los nódulos linfáticos

Algunas enfermedades infecciosas se relacionan con patrones mixtos de hiperplasia ganglionar linfática, en las cuales se destacan numerosas características diferentes. Por ejemplo, en la **toxoplasmosis**, se observa una hiperplasia folicular acentuada y pequeñas acumulaciones de macrófagos epitelioides en las regiones interfoliculares y que rodean a los folículos hiperplásicos (figs. 26-51 y 26-53). La **enfermedad de arañazo de gato** provoca una hiperplasia folicular y granulomas supurativos de aspecto estrellado (fig. 26-54). La linfoadenitis causada por el **linfogranuloma venéreo** y la **tularemia** (v. cap. 9) es indistinguible de la que origina la enfermedad por arañazo de gato.

### La histiocitosis sinusal representa un aumento en los macrófagos

En histiocitosis sinusal se produce un incremento en los macrófagos hísticos (histiocitos) dentro de los senos subcapsulares y trabeculares de los nódulos linfáticos (fig. 26-51 y 26-55). Los histiocitos sinusales derivan de los monocitos sanguíneos. La histiocitosis sinusal es común en los nódulos linfáticos que

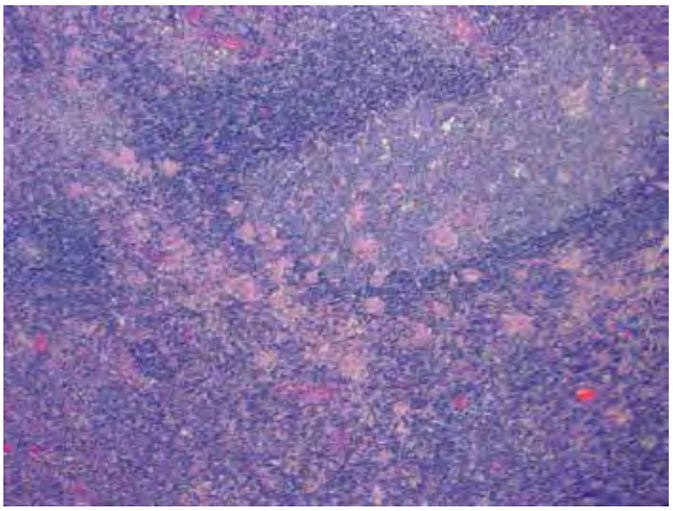


**FIGURA 26-53. La toxoplasmosis.** Una sección de un nódulo linfático muestra grupos de macrófagos epitelioides color rosa e hiperplasia folicular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1136 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



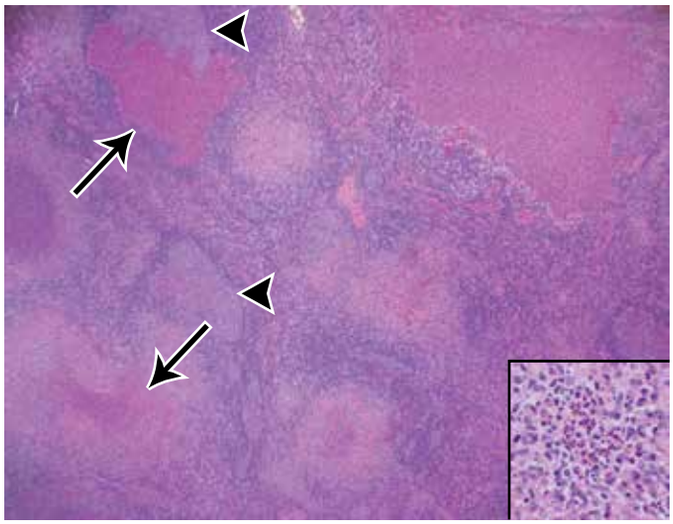


**FIGURA 26-54. Enfermedad por rasguño de gato.** Hiperplasia folicular *(puntas de flecha)* está marcada por granulomas de forma irregular *(flechas),* que en ocasiones invaden los centros germinales. *Recuadro:* los granulomas están compuestos de núcleos centrales de neutrófilos con macrófagos circundantes.

drenan sitios de carcinoma y, con menos frecuencia, focos inflamatorios e infecciosos. La naturaleza de los restos fagocitarios en el citoplasma de los macrófagos ayuda a identificar el origen de la histiocitosis sinusal. Por ejemplo, el pigmento antracótico se observa con frecuencia en los macrófagos de los nódulos linfáticos mediastínicos que muestran histiocitosis sinusal. Los macrófagos que contienen eritrocitos y pigmento de hemosiderina caracterizan los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria y los sitios de drenaje de las hemorragias.

Los nódulos linfáticos con histiocitosis sinusal pueden o no estar agrandados patológicamente. La histiocitosis sinusal común no debe confundirse con la **histiocitosis sinusal con linfoadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman),** la cual se caracteriza por una linfoadenopatía bilateral marcada (por lo regular cervical) causada por la gran expansión de los senos ganglionares a causa de histiocitos que contienen linfocitos intactos (emperipolesis). La mayoría de los casos de enfermedad

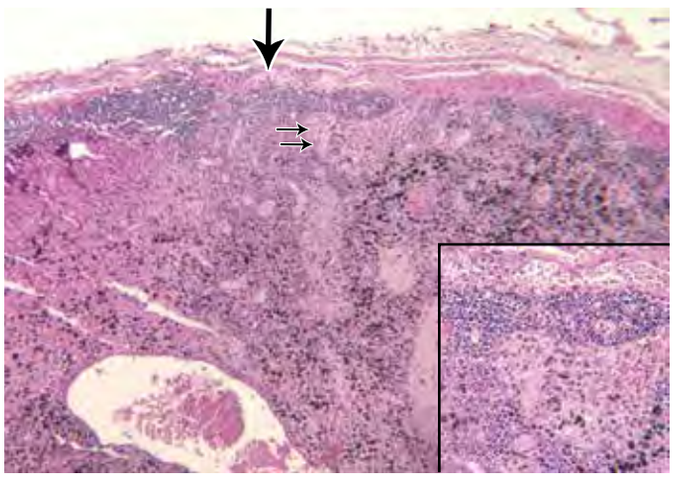


**FIGURA 26-55. Histiocitosis de los sinuosides.** En este nódulo linfático hiliar, los macrófagos son prominentes en el seno subcapsular *(flecha única)* y también en los senos de drenaje *(flechas dobles). Recuadro:* una proyección de alto poder muestra los macrófagos grandes y rosas, tanto en la parte inferior del seno subcapsular como en el seno de drenaje.

de Rosai-Dorfman se produce en la segunda década de la vida y la enfermedad se relaciona con frecuencia con datos sistémicos entre los que se incluyen fiebre, leucocitosis y una hipergammaglobulinemia.

### La linfoadenopatía dermatopática se presenta en las dermatosis crónicas

La linfoadenopatía dermatopática se refiere a cambios reactivos específicos en los nódulos linfáticos que son causados por una variedad de dermatosis crónicas. Esta reacción es resultado del drenaje de lípidos, melanina y hemosiderina desde la piel afectada a los nódulos linfáticos regionales. Los nódulos linfáticos muestran una reacción inmunitaria al material antigénico drenado desde la piel, el cual se acumula sobre todo en los macrófagos paracorticales. La paracorteza se expande por una población de células heterogéneas que consiste en células de Langerhans, células reticulares interdigitantes y macrófagos cuyos citoplasmas contienen lípidos o un pigmento granular, color café, de melanina.

## LINFOMAS

***Los linfomas son proliferaciones malignas de linfocitos.*** Los linfomas de linfocitos B, linfocitos T y células NK se categorizan como **inmaduros** (derivados de células precursoras; linfoblastos) o **maduros** (derivados de células efectoras maduras). Estos últimos son más comunes. Mientras que todos los linfomas son neoplasias malignas, hay un espectro amplio de comportamiento clínico, en el que algunos siguen un curso clínico indolente (en ocasiones incluso no requieren tratamiento) y otros muestran un comportamiento agresivo (y causante de la muerte en corto tiempo si no se trata).

Los linfomas afectan de manera especial los nódulos linfáticos, pero cualquier tejido u órgano puede estar afectado (p. ej., tubo digestivo, tiroides, hígado, piel, pulmones, cerebro, gónadas). Cuando el linfoma compromete la sangre periférica y/o la médula ósea, se dice que es leucémico o periferilizado.

Más allá de las amplias categorías de linfocitos B, T y célula NK, los linfomas se clasifican de manera adicional de acuerdo con la célula postulada de origen, la contraparte celular normal, el inmunofenotipo, las alteraciones moleculares/genéticas, las características clínicas y la morfología. Además, todavía existe una distinción entre el linfoma no Hodgkin y el de Hodgkin (LH). La clasificación de la OMS de los tumores linfoides, la cual tiene en cuenta todos estos parámetros, es el esquema de clasificación que se usa de manera habitual por parte de médicos y patólogos. Los principales tipos de linfomas de linfocitos B, T y NK reconocidos se muestran en las tablas 26-17 y 26-18. Ejemplos seleccionados se tratan en las siguientes secciones.

### La leucemia linfocítica aguda y el linfoma por linfocito B precursor es una enfermedad maligna de los linfoblastos B

Los linfocitos malignos de una LLA de linfocito B precursor y del linfoma linfoblástico de linfocito B son células inmaduras (precursoras) conocidas como **linfoblastos.** Cuando la proliferación del linfoblasto B incluye la médula ósea y/o la sangre periférica, se usa el término **leucemia linfocítica aguda,** mientras que si la proliferación del linfoblasto incluye en forma predominante tejidos extramedulares (p. ej., nódulos linfáticos), se prefiere el término **linfoma linfoblástico.**

**EPIDEMIOLOGÍA:** ***la leucemia linfocítica aguda por linfocito B precursor es la forma más común de leucemia de la niñez.*** Alrededor del 75% de los ca-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1137 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



**TABLA 26-17**
**CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA OMS DE LAS NEOPLASIAS POR LINFOCITOS B**

| |
|---|
| **Neoplasia por linfocito B precursor** |
| Leucemia linfocítica aguda/linfoma por linfocito B precursor |
| **Neoplasias por linfocitos B maduros** |
| Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño |
| Leucemia prolinfocítica por linfocito B |
| Linfoma linfoplasmacítico |
| Linfoma de la zona marginal esplénica |
| Leucemia por célula peluda |
| Mieloma por célula plasmática |
| Gammopatía monoclonal de significancia indefinida |
| Plasmacitoma solitario del hueso |
| Plasmacitoma extraóseo |
| Amiloidosis primaria |
| Enfermedades de cadenas pesadas |
| Linfoma por linfocito B de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide vinculado con las mucosas (linfoma del TLVM) |
| Linfoma por linfocito B de la zona marginal ganglionar |
| Linfoma folicular |
| Linfoma de la célula del manto |
| Linfoma mediastínico por linfocito B grande (tímico) |
| Linfoma intravascular por linfocito B grande |
| Linfoma con derrame primario |
| Linfoma/leucemia de Burkitt |

OMS, Organización Mundial de la Salud.

**TABLA 26-18**
**CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA OMS DE LAS NEOPLASIAS POR LINFOCITOS T Y POR CÉLULAS NK**

| |
|---|
| **Neoplasia por linfocito T precursor** |
| Leucemia linfocítica aguda/linfoma por linfocito T precursor |
| **Neoplasias por linfocitos T maduros** |
| **Leucémicas/diseminadas** |
| Leucemia prolinfocítica por linfocito T |
| Leucemia linfocítica granular por linfocito T grande |
| Leucemia por linfocito citolítico natural (célula NK) agresivo |
| Leucemia/linfoma por linfocito T adulto |
| **Cutáneas** |
| Micosis fungoides |
| Síndrome de Sézary |
| Linfoma anaplásico cutáneo primario |
| Linfoma por célula grande |
| Papulosis linfomatoide |
| **Otros extraganglionares** |
| Linfoma extraganglionar por célula NK/T, de tipo nasal |
| Linfoma por linfocito T de tipo enteropatía |
| Linfoma hepatoesplénico por linfocito T |
| Linfoma por linfocito T parecido a la paniculitis subcutánea |
| **Ganglionares** |
| Linfoma angioinmunoblástico por linfocito T |
| Linfoma periférico por linfocito T, sin otra especificación |
| Linfoma anaplásico de células grandes |
| **Neoplasias de linaje y etapa de diferenciación inciertos** |
| Linfoma por célula NK blástica |

OMS, Organización Mundial de la Salud.

sos tiene lugar en niños menores de 6 años de edad, aunque la enfermedad puede presentarse en todas las edades. La incidencia mundial se estima de 1-4,75 por 100 000 individuos, y en EE.UU. afecta a 1,65 por 100 000 personas al año. Numerosos ambientes y factores genéticos han sido incriminados en la etiología de la LLA, como el síndrome de Down, el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia, la neurofibromatosis tipo I y la exposición en el útero a radiaciones ionizantes y solventes. A diferencia de la LLA por linfocito T precursor, la mayoría de los casos de LLA por linfocito B precursor es leucémica más que linfomatosa en su presentación.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las anomalías cromosómicas están presentes en la mayoría de los casos de LLA por linfocitos B precursores, incluyendo las anomalías numéricas como estructurales (tabla 26-19). Las translocaciones son comunes, incluyendo las que afectan a los cromosomas 9 y al 22 (fusión *BCR/ABL*; cromosoma Filadelfia), que suele generar una proteína más pequeña (p190) en la LLA-B durante la niñez que en la LLA-B en la vida adulta y la LMC (p210). Otros cambios cromosómicos pueden afectar el pronóstico (tabla 26-19).

**PATOLOGÍA:** los linfoblastos son células de tamaño pequeño a mediano con una relación alta entre el núcleo y el citoplasma alta, cromatina nuclear fina, nucléolos poco aparentes y citoplasma agranular (fig. 26-56). De manera típica, los linfoblastos representan cuando menos el 20% de la celularidad de la médula ósea y pueden encontrarse

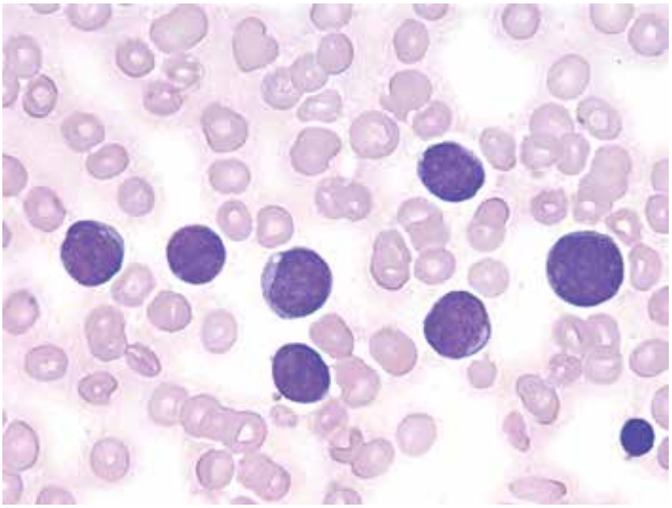


**FIGURA 26-56. Leucemia linfocítica aguda.** Los linfoblastos de la sangre periférica tienen núcleos irregulares e incrementados con cromatina nuclear fina, nucléolos visibles y cantidades variables de citoplasma agranular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1138 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



**TABLA 26-19**
**ANOMALÍAS GENÉTICAS COMUNES ASOCIADAS CON LAS PROLIFERACIONES DE LAS CÉLULAS LINFOIDES**

| Enfermedad | Anomalía genética/cromosómica asociada | Importancia |
|---|---|---|
| Leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos B | t(9;22) translocaciones que afectan *MLL* en 11q23 | Los niños a menudo producen p190 bcr/abl, mientras que los adultos producen p210 bcr/abl a partir de t(9;22) |
| | Hiperdiploidía | Mejor pronóstico |
| | Hipodiploidía | Peor pronóstico |
| Leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos T | Genes TCR translocados a sitios que afectan a *MYC, TAL1, RBTN1, RBTN2, HOX11* | Provoca la alteración en la regulación transcripcional |
| Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/ linfomas linfocíticos de células pequeñas | del 13q12-14; reordenamientos génicos frecuentes en el gen *IgVH* | |
| | del 11q; trisomía 12; del 17p | El locus 17p codifica p53; estos cambios confieren un pronóstico más adverso |
| Linfoma folicular | t(14;18)(q32;q21) | Característico, conduce a la sobreexpresión de Bcl-2 |
| | Inactivación de p53; activación de *MYC* | Transformación a un fenotipo más agresivo |
| Linfoma de células del manto | t(11;14)(q13;q32) | Evento genético primario, regula positivamente la ciclina D1 |
| | Mutacíon en 11q22-23 | Inactiva *ATM* |
| Linfoma de la zona marginal | t(11;18); t(1;14) | Ya no responde solamente al tratamiento antibiótico |
| | Mutaciones de los genes de la región IgV; trisomía 3 | |
| Linfoma difuso de linfocito B grande | Reordenamientos que afectan a 3q27 | 3q27 incluye al locus *BCL6* |
| | Reordenamientos t(14;18) que afectan a *MYC* | Suelen conllevar un pronóstico más adverso |
| Linfoma de Burkitt | Reordenamientos que afectan a *MYC:* t(8;14) o t(2:8) o t(8;22) | Reordenamiento característico |
| Mieloma de células plasmáticas | Reordenamientos clonales que afectan a los genes IgH y L | |
| | Anomalías del número cromosómico | Pronóstico adverso |
| | Translocaciones de IgH con *ciclina D1, C-MAF, FCFR3, ciclina D3, MAFB;* monosomía o deleción parcial del cromosoma 13 | |
| | t(4;14); t(14;16); t(14;20); del 17p | Pronóstico más adverso |
| Linfoma anaplásico de células grandes | t(2;5)(que afecta a la cinasa del linfoma anaplásico y a los genes *NPM*) | Tiende a ocurrir en pacientes más jóvenes, regula positivamente *ALK,* mejor pronóstico |

números variables de células blásticas circulando en la sangre periférica. La inmunofenotipificación citométrica de flujo es necesaria para confirmar el diagnóstico. Mientras que todos los casos tienen evidencia de diferenciación en linfoblastos B, los patrones inmunofenotípicos vistos en la LLA por linfocito B precursor son variables y reflejan las diferentes etapas de la maduración inicial del linfocito B (fig. 26-47). Los antígenos iniciales que indican la diferenciación en linfocitos B son CD10, CD19 y TdT. Las neoplasias de linfocito B que expresan Ig superficial no se consideran neoplasias precursoras, ya que la expresión de Ig superficial es una característica de los linfocitos B maduros.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las células leucémicas de la LLA por linfocito B precursor proliferan en la médula ósea y desplazan a los elementos medulares normales, lo que resulta en anemia, trombocitopenia y neutropenia. La organomegalia y el compromiso del sistema nervioso central son comunes debido a que la enfermedad se disemina desde la médula ósea. Las células tumorales de crecimiento rápido de la médula ósea causan dolor óseo y artralgias, y pueden ser los síntomas de presentación más tempranos en la niñez.

El pronóstico para la LLA por linfocito B precursor de la niñez suele ser excelente, con tasas de remisión completas mayores del 90% cuando se recurre a los protocolos terapéuticos modernos. Entre otras variables, la edad menor de 1 año o mayor de 12, el inicio en adultos mayores y/o la presencia de ciertas anomalías citogenéticas (p. ej., t[9;22], t[1;19], t[4;11], hipodiploidía) son indicadores pronósticos malos. Todas las translocaciones que afectan el gen *MLL* en 11q23 se asocian con un peor pronóstico a pesar de la edad.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1139 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



El tratamiento incluye quimioterapéuticos o trasplante de blastocitos en pacientes con características de riesgo alto o en quienes no responden a la quimioterapia.

### La leucemia linfocítica aguda y el linfoma por linfocito T precursor es una neoplasia de los linfoblastos T

La LLA por linfocito T precursor y el linfoma linfoblástico por linfocito T son neoplasias por linfocitos T inmaduros. Como con la LLA-B, la aplicación del término **leucemia** o **linfoma** suele ser arbitraria.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la LLA por linfocito T precursor se presenta a cualquier edad. Representa el 15% de todas las LLA en la niñez y afecta a los adolescentes más frecuentemente que a los niños más jóvenes. La LLA por linfocitos T es más común en hombres que en mujeres. En los adultos, el 25% de las leucemias linfoblásticas agudas son LLA por linfocitos T precursores. Comparada con su contraparte del linfocito B, la LLA por linfocito T precursor tiene más probabilidad de tener una presentación linfomatosa.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los genes que codifican las cuatro cadenas del receptor del linfocito T (cadenas α, β, γ y δ) participan con frecuencia en translocaciones cromosómicas con genes de factores de transcripción (tabla 26-19). La yuxtaposición de los loci del receptor del linfocito T a uno de los genes asociados en la transcripción resulta con frecuencia en una regulación transcripcional perturbada.

**PATOLOGÍA:** el aspecto morfológico de los linfoblastos T es similar al de los linfoblastos B (fig. 26-56). La expresión antigénica en la LLA por linfocito T precursor refleja la diferenciación y maduración normal del linfocito T en la médula ósea y el timo (fig. 26-48). El antígeno del linfocito T inicial es CD7, seguido por CD2 y CD5. Durante la diferenciación tímica, los linfocitos T se vuelven positivos a CD1a y CD3 citoplasmático (CD3c; CD3ε), CD4 y CD8. Como en la LLA por linfocito B precursor, los linfoblastos de la mayoría de los casos de LLA por linfocito T son positivos a TdT.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la sangre y la médula ósea casi siempre están comprometidas en la LLA por linfocito T precursor. El recuento de leucocitos en el momento de la presentación suele ser alto y de manera regular se encuentra una masa mediastínica u otra masa hística (linfoma). La linfoadenopatía y la organomegalia son comunes y los derrames pleurales se encuentran con frecuencia. De forma particular, a menudo se presenta **adenopatía mediastínica** en hombres adolescentes. El tumor muestra crecimiento rápido y los pacientes con compromiso mediastínico se presentan con una urgencia respiratoria debido a la compresión de las vías aéreas centrales o a un síndrome de la vena cava superior. En general, la LLA por linfocito T precursor tiene un pronóstico peor que la LLA por linfocito B precursor en los niños, pero tiene un resultado ligeramente mejor que la LLA-B en adultos.

### Los linfomas por linfocitos B maduros (periféricos) son el tipo más común de linfoma en el mundo occidental

Las enfermedades malignas por linfocitos B maduros derivan de la proliferación clonal de linfocitos B periféricos. Como los linfocitos B progresan a través de múltiples pasos de diferenciación y maduración desde linfocitos B vírgenes a células plasmáticas maduras, los linfomas pueden originarse en cualquier punto a lo largo de esta vía (fig. 26-47).

**EPIDEMIOLOGÍA:** los linfomas por linfocitos B maduros constituyen más del 90% de todas las neoplasias linfoides en todo el mundo. Son más comunes en los países desarrollados, en particular en EE.UU., Australia, Nueva Zelanda y Europa occidental, y su incidencia está en aumento. En EE.UU., la incidencia de todas las neoplasias linfoides se acerca a 34 casos por año por 100 000 personas, mientras que la incidencia de linfomas por linfocito B sólo es de alrededor de 26 casos por año por 100 000. La frecuencia de los tipos específicos de linfoma por linfocito B varía en diferentes partes del mundo. Por ejemplo, el linfoma de Burkitt es endémico en África ecuatorial (donde es la enfermedad maligna más común de la niñez), pero representa sólo el 1-2% de todos los linfomas en EE.UU. y Europa occidental. De manera parecida, la frecuencia de linfoma folicular es más alta en Estados Unidos y en Europa occidental en relación con la frecuencia que presenta en Sudamérica, Europa del este y Asia. ***Alrededor del mundo, los linfomas más comunes son el linfoma folicular (29%) y el linfoma difuso de células grandes (37%), exclusivo del linfoma de Hodgkin y del mieloma de célula plasmática (tabla 26-20).***

La mayoría de los linfomas por linfocitos B maduros se produce en la sexta y séptima décadas de la vida. Una variante de linfoma difuso por linfocito B grande, conocido como linfoma mediastínico por linfocito B grande, representa una excepción, ya que se observa con más frecuencia a una edad promedio de 35 años. Con la exclusión del linfoma de Burkitt y el linfoma difuso por célula B grande, los linfomas por linfocito B maduro son poco comunes en la niñez.

Los factores de riesgo para el desarrollo del linfoma por linfocito B incluyen anomalías del sistema inmunitario (como inmunodeficiencias [p. ej., SIDA, inmunodepresión yatrógena] y enfermedades autoinmunitarias, ciertos agentes infecciosos (p. ej., VEB, hepatitis C, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia*), exposiciones ambientales (p. ej., herbicidas y pesticidas) e incluso polimorfismos genéticos en varios genes inmunorreguladores.

**TABLA 26-20**
**FRECUENCIA DE LINFOMAS POR LINFOCITOS B Y T/NK**

| Diagnóstico | Casos totales (%) |
|---|---|
| Linfoma difuso por linfocito B grande | 30,6 |
| Linfoma folicular | 22,1 |
| Linfoma del TLVM | 7,6 |
| Linfomas por linfocitos T maduros (excepto LACG) | 7,6 |
| Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño | 6,7 |
| Linfoma de células del manto | 6,0 |
| Linfoma mediastínico por linfocitos B grandes | 2,4 |
| Linfomas anaplásico de células grandes | 2,4 |
| Linfoma de Burkitt | 2,5 |
| Linfoma de la zona ganglionar marginal | 1,8 |
| Linfoma linfoblástico por linfocito T precursor | 1,7 |
| Linfoma linfoplasmacítico | 1,2 |
| Otros tipos | 7,4 |

LACG, linfoma anaplásico de células grandes; NK, *natural killer;* TLVM, tejido linfoide vinculado con las mucosas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1140 11/10/16 14:58

booksmedicos.org

**FISIOPATOLOGÍA:** la mayoría de los linfomas por linfocito B periférico se produce sin causa aparente; sin embargo, el deterioro del sistema inmunitario y ciertos agentes infecciosos pueden dar origen a ciertos tipos de linfomas malignos (tabla 26-21). La inmunodeficiencia causada por la infección por el VIH y la **inmunodepresión** terapéutica en **receptores de aloinjertos** favorece el desarrollo del linfoma por linfocito B grande o del linfoma de Burkitt. Los linfomas por linfocito B de bajo grado pueden desarrollarse en pacientes con ciertos tipos de **enfermedad autoinmunitaria.** Por ejemplo, los pacientes con la enfermedad de Sjögren o la tiroiditis de Hashimoto (v. caps. 11, 27 y 29) pueden desarrollar un linfoma por linfocito B de la zona marginal extraganglionar (linfoma del TLVM). El **virus de Epstein-Barr** está ligado al linfoma de Burkitt endémico, a los linfomas que acompañan al VIH y a las neoplasias linfoides relacionadas con inmunodepresión. Otros virus que predisponen a enfermedades malignas por linfocito B incluyen al virus 8 del herpes humano en el linfoma con derrame primario y al virus de la hepatitis C en el linfoma linfoplasmacitario que acompaña a la crioglobulinemia de tipo 2. El linfoma del TLVM se relaciona con frecuencia con la infección del estómago por *H. pylori* (v. cap. 19) y con frecuencia se cura después del tratamiento antibiótico.

Como ya se comentó, en la actualidad los linfomas se clasifican de acuerdo con su contraparte linfocitaria normal respectiva (fig. 26-47). Después de la etapa precursora, los linfocitos B sufren reordenamientos del gen *VDJ* de la inmunoglobulina y maduran hasta linfocitos B vírgenes positivos para la IgM y la IgD de superficie, que con frecuencia expresan CD5. Estas células dan origen al **linfoma de células del manto.** Los linfocitos B activados y grandes **(centroblastos)** migran a los centros germinales, donde maduran y se convierten en células más pequeñas con un núcleo escindido **(centrocitos).** Los centroblastos y centrocitos expresan los marcadores de la célula del centro germinal BCL-6 y CD10 y carecen de expresión de Bcl-2 de proteínas antiapoptóticas. Los **linfomas foliculares** derivan de linfocitos B del centro germinal y consisten en una mezcla de centroblastos y centrocitos que sobreexpresan Bcl-2, lo que les da una ventaja de supervivencia. El **linfoma de Burkitt** y algunos **linfomas difusos por linfocito B** grande también derivan de los linfocitos de los centros germinales.

Los linfocitos B de memoria de etapa tardía residen en la zona marginal, la cual es el compartimento más externo del folículo linfoide. Las variantes de los **linfomas de la zona marginal** incluyen al **linfoma de la zona marginal esplénica** y a los **linfomas del TLVM** del estómago y de otras superficies mucosas. Además, los linfocitos B de memoria de etapa tardía pueden dar origen a la leucemia linfocitaria crónica/linfoma linfocítico pequeño **(LLC/LLP).** En último lugar, algunos linfocitos B se diferencian en células plasmáticas. Estas células son los únicos linfocitos B que secretan inmunoglobulinas, aunque carecen de la expresión de las inmunoglobulinas de la superficie celular. Las células plasmáticas migran a la médula ósea, donde dan origen al **mieloma múltiple.**

**TABLA 26-21**

**TRASTORNOS CON RIESGO AUMENTADO DE LINFOMA MALIGNO SECUNDARIO**

| |
|---|
| Síndrome de Sjögren |
| Tiroiditis de Hashimoto |
| Receptores de trasplante renal y cardíaco |
| SIDA |
| Infección por VEB |
| Infección por VHH-8 |
| Gastritis positiva a *Helicobacter pylori* |
| Hepatitis C |
| Síndromes de deficiencia inmunitaria congénita |
| Chediak-Higashi |
| Wiskott-Aldrich |
| Ataxia-telangiectasia |
| Deficiencia de IgA |
| Deficiencia inmunitaria combinada grave |
| Enfermedad por cadena pesada α |
| Enfermedad celíaca |
| Linfoma de Hodgkin (postratamiento) |

Ig, inmunoglobulina; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus del herpes humano.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los diversos tipos de linfomas por linfocito B maduro pueden comportarse de una manera clínicamente indolente o agresiva. El comportamiento puede predecirse por la morfología, el inmunofenotipo, las lesiones genéticas y la presentación clínica (incluida la etapa) asociados con el linfoma. ***En términos generales, y con pocas excepciones, los linfomas por linfocito B maduro compuestos por linfocitos pequeños suelen seguir un curso clínico indolente, mientras que aquellos compuestos de células predominantemente grandes siguen un curso agresivo, que es fatal con rapidez si no se trata.*** Ejemplos de linfomas por linfocito B maduro indolentes incluyen (pero no se limitan) a la leucemia linfocitaria crónica por linfocito B/linfoma linfocitario por linfocito B pequeño, linfoma folicular, linfoma de linfocito B de la zona marginal extraganglionar (linfoma del TLVM) y linfoma linfoplasmacitario; ejemplos de linfomas agresivos por linfocito B maduro son el linfoma difuso por linfocito B grande, el linfoma de Burkitt y el linfoma por células del manto (LCM). Este último representa una excepción importante a la regla general de que la morfología celular pequeña predice un comportamiento indolente (v. a continuación).

Aunque parezca irónico, a pesar de que los linfomas indolentes siguen un curso clínico prolongado, suelen ser incurables si se usa el tratamiento estándar. En contraste, los linfomas agresivos progresan con rapidez, pero gran parte de ellos es curable con los tratamientos convencionales. Desafortunadamente, desde el punto de vista clínico, no todos los linfomas pertenecen de manera inequívoca a alguna categoría.

La siguiente explicación acerca de los linfomas por linfocito B sigue los paradigmas del desarrollo del linfocito B que se destacan en la figura 26-47.

### Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño de linfocito B

La LLC/LLP de linfocito B es una neoplasia por linfocito B $CD5^+$ maduro, compuesta por una población monomorfa en la que predominan los linfocitos pequeños, los cuales muestran contornos nucleares redondeados a ligeramente irregulares mezclados con una población menor de células más grandes con núcleos redondos y nucléolos basófilos únicos conocidos como prolinfocitos (en sangre) o parainmunoblastos (en los tejidos). La LLC/



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1141 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



LLP de linfocito B afecta la sangre periférica, la médula ósea, los nódulos linfáticos y/o sitios extraganglionares. Cuando la enfermedad sólo se encuentra en la sangre y en la médula ósea (leucemia), se prefiere el término **LLC**. Si las células tumorales dan origen de manera predominante a linfoadenopatías o masas tumorales sólidas, el término **LLP** es más apropiado. Como estas dos presentaciones son indistinguibles en el terreno morfológico, fenotípico y genético, con frecuencia se las considera una sola entidad. La LLC/LLP sigue por lo general un curso clínico indolente, a diferencia del LCM, el cual es también un linfoma de linfocitos B maduros que expresan CD5.

**EPIDEMIOLOGÍA: la LLC de linfocito B es la forma más común de leucemia en adultos en el mundo occidental**. La incidencia anual se acerca a 2-6 casos por 100 000 individuos, pero la incidencia se incrementa con la edad hasta 12,8×100 000 a la edad de 65 años, la cual es la edad promedio en el momento del diagnóstico. El diagnóstico de LLC/LLP se hace con más frecuencia en hombres que en mujeres. El LLP representa alrededor del 7% de todos los linfomas no Hodgkin que se diagnostican en las biopsias de tejidos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la vasta mayoría de los casos de LLC/LLP de linfocito B tiene anomalías citogenéticas. Las más comunes se detallan en la tabla 26-19. Casi la mitad de los casos de LLC-B no sufre mutaciones somáticas en genes de la región variable (es decir, *IgVH* no mutado) y, por lo tanto, tiene el genotipo de los linfocitos B vírgenes. La otra mitad sufre mutaciones del gen *IgVH* (es decir, muta) y se parece a los linfocitos B del centro posgerminal. Los casos con segmentos de inmunoglobulinas sin mutar tienden a seguir un curso clínico más agresivo por razones que se desconocen.

**PATOLOGÍA:** los nódulos linfáticos comprometidos por la LLC/LLP desaparecen por la proliferación de linfocitos predominantemente pequeños, en un patrón difuso o vagamente nodular o seudofolicular (fig. 26-57 A). En la LLC/LLP, la sangre periférica muestra una linfocitosis absoluta compuesta por linfocitos monótonos, pequeños en su mayoría, con contornos nucleares redondos a ligeramente irregulares y citoplasma escaso de color azul grisáceo (fig. 26-57 B). Los frotis periféricos también contienen un alto número de células dañadas (células borrosas; fig. 26-57 B). La cromatina nuclear es grumosa y con frecuencia tiene un aspecto turbio que se parece al del lodo agrietado; en las células pequeñas, los nucléolos están ausentes.

De manera adicional a las células pequeñas, todos los casos también muestran una población de células más grandes con contornos nucleares redondos, menos cromatina condensada y un nucléolo central destacado; en la sangre, estas células se conocen como prolinfocitos y suelen representar menos del 10% de los linfocitos totales. Con el fin de establecer el diagnóstico de LLC en ausencia de enfermedad basada en los tejidos, el número total de linfocitos B monoclonales circulantes debe exceder de 5000/μl.

El patrón vagamente nodular es más aparente con pequeño aumento, y el examen adicional de las áreas que se tiñen en forma menos marcada revela los así llamados centros de proliferación, que contienen un número bajo de células grandes conocidas como parainmunoblastos (fig. 26-57 C). Largas láminas confluentes de parainmunoblastos u otras células linfoides grandes pueden representar la transformación en un linfoma difuso de linfocito B grande (v. a continuación). El LLC/LLP infiltra la pulpa esplénica blanca y la roja así como las áreas portales del hígado. El compromiso de la médula ósea abarca desde la desaparición completa del espacio medular a una distribución en parches intersticial o no paratrabecular.

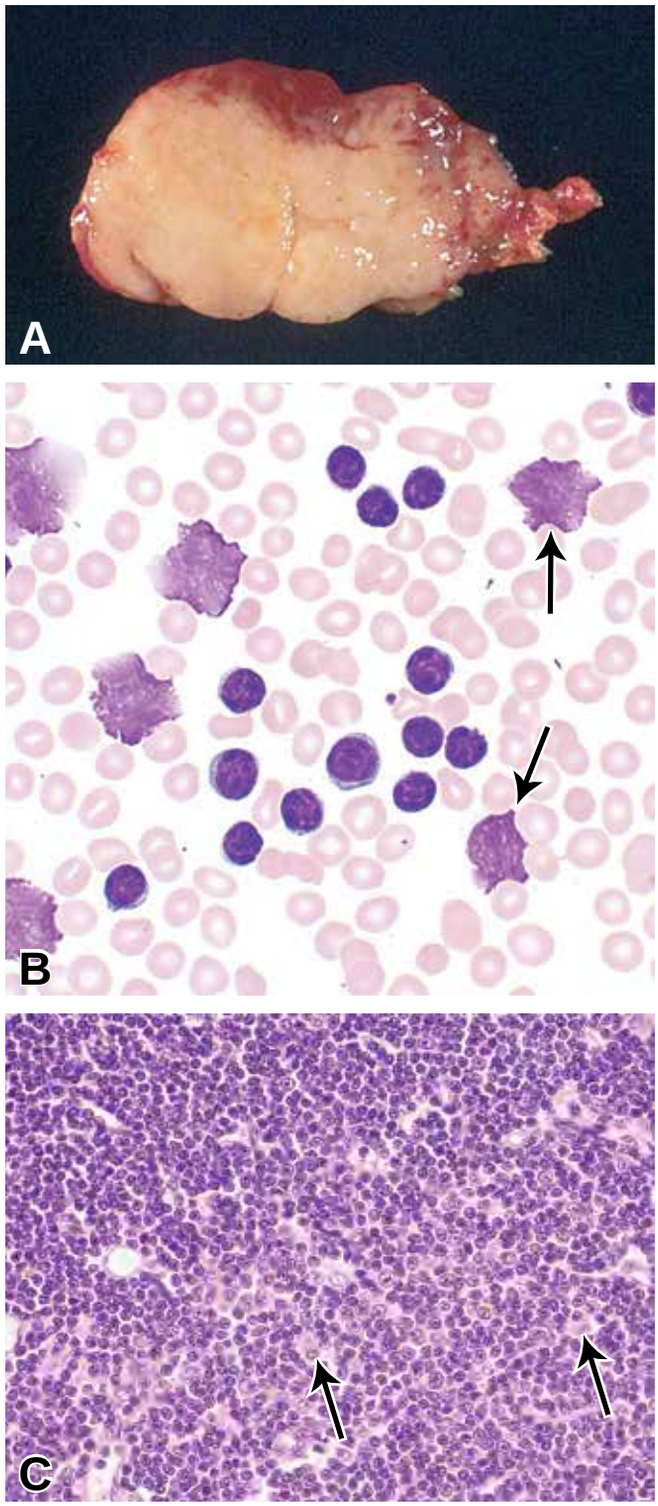



**FIGURA 26-57. Linfoma linfocítico de linfocito B pequeña/leucemia linfocítica crónica. A.** Imagen directa de un nódulo linfático cortado, agrandado, muestra el característico aspecto uniforme en carne de pescado, uniforme, brillante, que se observa en los tejidos afectados por el linfoma. **B.** Un frotis de sangre periférica muestra numerosos linfocitos de tamaño pequeño a intermedio con cromatina nuclear aglutinada. Las células denudadas dispersas (células frágiles desde el punto de vista osmótico) también están presentes *(flechas).* **C.** Al examen microscópico, la arquitectura ganglionar es reemplazada por la proliferación difusa de pequeños linfocitos mezclados con un número bajo de células más grandes conocidas como parainmunoblastos *(flechas),* que se encuentran en centros de proliferación dispersa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1142 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



El inmunofenotipo de la LLC/LLP de linfocito B es característico. Las células neoplásicas expresan todos los antígenos del linfocito B, entre los que se incluyen CD19, CD20, CD22 y CD79, así como CD5, CD23 y la cadena ligera de la inmunoglobulina de superficie. Es importante advertir que las células de la LLC/LLP muestran expresión más débil de CD20 y de la cadena ligera de la inmunoglobulina comparadas con otras neoplasias de linfocito B maduros, datos que son útiles en el diagnóstico. Algunos casos de LLC/LLP expresan CD38 y/o ZAP-70, y estos marcadores sirven como indicadores pronósticos que se usan con frecuencia junto con otras pruebas moleculares y FISH para ayudar a predecir el resultado de cada paciente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con LLC/LLP es asintomática y muchos casos se diagnostican de forma incidental. Con frecuencia, el primer indicio de la enfermedad proviene del hallazgo de un recuento de sangre completa anómalo en el que se observa una linfocitosis absoluta. El recuento total de linfocitos es variable, pero de manera habitual un recuento absoluto de linfocitos B monoclonales de al menos 5000 células/µl es necesario para establecer el diagnóstico de LLC fuera del contexto de una enfermedad basada en un tejido. El análisis citométrico del flujo de la sangre periférica es suficiente para establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos. Los otros recuentos periféricos pueden ser normales o normales, y datos como el recuento plaquetario y el nivel de hemoglobina se usan para clasificar la etapa de LLC/LLP. Los recuentos de eritrocitos y plaquetas son normales al principio, pero a medida que la enfermedad avanza puede desarrollarse una anemia grave, trombocitopenia e incluso neutropenia. Se observa una prueba de Coombs positiva durante el curso de la enfermedad en hasta el 20% de los casos, y ello puede relacionarse con una anemia hemolítica de mediación inmunitaria. Una paraproteína monoclonal pequeña está presente en algunos pacientes, la mayoría de los cuales son del tipo de cadenas pesadas de IgM (en contraste con los pacientes con mieloma múltiple, quienes suelen tener paraproteinemias con mayor frecuencia IgG).

Las deficiencias inmunitarias, sobre todo de linfocitos B pero también de linfocitos T, son comunes. La causa de la disfunción del linfocito B se desconoce. La hipogammaglobulinemia se produce en el 50-75% de los casos en algún momento del curso de la enfermedad, y su grado se correlaciona en general con la etapa de la enfermedad y es la causa de las complicaciones infecciosas. Los pacientes con LLC-B también tienen linfocitos T aumentados en sangre periférica (>3000/µl). Hay un incremento de los linfocitos T $CD8^+$ y una reducción correspondiente en las células $CD4^+$, con una disminución resultante en la relación $CD4^+/CD8^+$. Con frecuencia, los linfocitos T muestran un deterioro de la hipersensibilidad de tipo retardado *in vitro*, la cual también contribuye a incrementar el riesgo de infección. Las complicaciones infecciosas más comunes son las bacterianas, seguidas por las infecciones virales y las micóticas, en ese orden.

La supervivencia promedio de los pacientes con LLC/LLP se aproxima a los 4-6 años, pero el curso y pronóstico de la enfermedad son muy variables. Por ejemplo, los pacientes con una carga de enfermedad baja pueden sobrevivir más de 10 años, mientras otros con la forma extensa de la enfermedad o características pronósticas malas experimentan una progresión rápida y sucumben en 2 a 3 años. La presencia de ciertas lesiones moleculares presagian un peor pronóstico (tabla 26-19).

La supervivencia de los pacientes con LLC/LLP también recibe el impacto del riesgo de la transformación o progresión a una neoplasia de linfocitos B más agresiva. ***La transformación a una leucemia prolinfocítica es la forma más común de progresión y se produce en alrededor el 15-30% de los casos.*** Esta forma de transformación se caracteriza por el empeoramiento de las citopenias, el aumento de la esplenomegalia y un incremento progresivo en el número de prolinfocitos en la sangre periférica o de parainmunoblastos en los nódulos linfáticos u otros tejidos.

La transformación del linfoma difuso de linfocito B grande, conocido como **síndrome de Richter,** se produce en casi el 10% de los casos. Esta forma de progresión está marcada por la aparición de una masa de rápido agrandamiento, el empeoramiento de los síntomas sistémicos y un nivel alto de deshidrogenasa láctica en el suero. También se advierten otras formas raras de transformación, como un linfoma de Hodgkin o una transformación similar al Hodgkin que se produce con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ciertos medicamentos quimioterapéuticos. La mayoría de los pacientes que experimenta una transformación prolinfocítica o de Richter sobrevive menos de 1 año.

Los pacientes asintomáticos con LLC/LLP que han tenido recuentos de linfocitos estables pueden no requerir tratamiento. La quimioterapia con múltiples agentes y/o el tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados (es decir, rituximab) se usa en pacientes con enfermedad en la etapa alta o en la forma agresiva, pero por lo general la enfermedad es de condición incurable.

### Linfoma folicular

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia de linfocito B maduro compuesta de linfocitos B del centro folicular (células del centro germinal). En contraste con los linfomas difusos de linfocitos B, los linfomas foliculares deben tener cuando menos arquitectura folicular parcial para satisfacer los criterios diagnósticos. Las células neoplásicas del LF son heterogéneas y consisten en células escindidas pequeñas y grandes y en centroblastos. El LF muestra un comportamiento clínico variable, que va de indolente a agresivo y que en ocasiones es predecible por el grado histológico, el cual se basa en el número de centroblastos presentes en los folículos neoplásicos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el LF es el segundo linfoma más común en el mundo, pero es la forma más común de linfoma no Hodgkin en EE.UU., donde constituye el 20% de todos los linfomas adultos. Es una enfermedad que predomina en adultos, con una incidencia pico en la sexta década de la vida. Rara vez se presenta en individuos menores de 20 años y se presenta con más frecuencia en mujeres que en hombres.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la t(14:18) es la anomalía genómica característica ligada del LF. Se encuentra en hasta el 90% de los LF de grado I y II (denominados también linfomas foliculares de bajo grado; tabla 26-19). En esta anomalía se pone la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2 bajo el control del promotor IgH, lo que resulta en la sobreexpresión de la proteína Bcl-2. ***La proteína Bcl-2 es un inhibidor de la apoptosis y se cree que otorga a las células del linfoma una ventaja en la supervivencia.*** Además del reordenamiento *Bcl-2/IgH*, se han encontrado varias otras alteraciones genéticas en el LF y algunas de esas se relacionan con la progresión/transformación de las formas indolentes de grado bajo a las formas más agresivas de grado alto o LDCBG (tabla 26-19).

**PATOLOGÍA:** con bajo aumento, los nódulos linfáticos (u otros tejidos) afectados por el linfoma folicular muestran un patrón nodular característico (folicular) o una combinación de patrones arquitectónicos nodular y difuso (fig. 26-58). Los folículos neoplásicos están presentes en alta densidad y con frecuencia se encuentran en una distribución «espalda con espalda» con muy poca intervención de la paracorteza. Los centros foliculares neoplásicos (centros germinales) están compuestos por una mezcla de células pequeñas y grandes con contornos nucleares irregulares (centrocitos/células



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1143 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



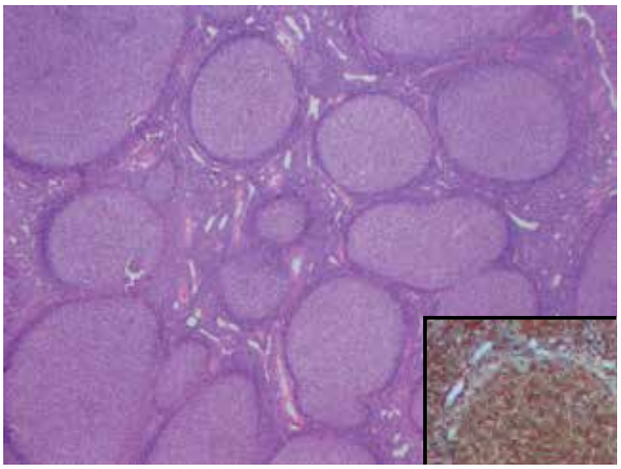


**FIGURA 26-58. Linfoma folicular.** La arquitectura del nódulo linfático normal es reemplazada por folículos linfoides malignos en un patrón de espalda con espalda. *Recuadro:* los centros germinales de los folículos linfoides malignos pueden distinguirse de los centros germinales normales/reactivos mediante técnicas de inmunohistoquímica para Bcl-2.

escindidas) y centroblastos dispersos, los cuales tienen contornos nucleares redondos y múltiples nucléolos fijos a la membrana nuclear.

El grado histológico es una de las características que determinan el pronóstico en el LF. Existen tres grados histológicos de LF que se distinguen por el número de centroblastos encontrados por campo de gran aumento (fig. 26-59). Las áreas difusas no son raras en el LF, pero en general no impactan en el pronóstico a menos que estén compuestas por grandes linfocitos B, en cuyo caso se hace un diagnóstico de LDCBG concurrente. La médula ósea está afectada en casi el 40-60 % de los casos; se encuentra un patrón de compromiso paratrabecular característico. Las células circulantes del linfoma folicular se encuentran en la sangre periférica de alrededor del 10 % de los casos. Estas muestran irregularidad nuclear prominente y hendiduras nucleares profundas.

Los linfomas foliculares expresan todos los antígenos del linfocito B, como el CD19, CD20, CD22 y CD79a, PAX-5 y expresión de inmunoglobulina de superficie celular, que en la mayor parte de los casos contiene sólo un tipo de cadena ligera (κ o λ). Además, los LF también expresan a los marcadores de la célula del centro germinal CD10 y Bcl6, como sería esperable que lo fuera por su origen en el centro folicular. A diferencia del LCM y de la LLC/LLP de linfocito B, los LF no expresan CD5. Las células del linfoma folicular expresan la proteína Bcl-2 en más del 90 % de los casos (fig. 26-58, recuadro). Este último dato suele ser útil en la distinción del LF de la hiperplasia folicular, la cual tiene folículos negativos a Bcl-2.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con linfoma folicular se presenta con una adenopatía generalizada. Más del 80 % de los pacientes tiene una enfermedad en etapa III o IV en el momento del diagnóstico inicial. Se producen presentaciones extraganglionares, pero son relativamente raras si se las compara con otros linfomas de linfocitos B. La linfoadenopatía es indolora y puede ir seguida de un curso de atenuaciones y recaídas. Algunos pacientes informan de que tienen fiebre, fatiga y sudores nocturnos (síntomas B) durante el curso de la enfermedad.

La mayoría de los casos de LF sigue un curso clínico indolente y debido a que la enfermedad suele ser incurable, el tratamiento no está siempre indicado en el momento del diagnóstico. La supervivencia promedio total es de alrededor de 7-9 años, y no mejora de manera evidente con la quimioterapia de dosis altas. Como se explicó antes, el curso clínico se relaciona con el

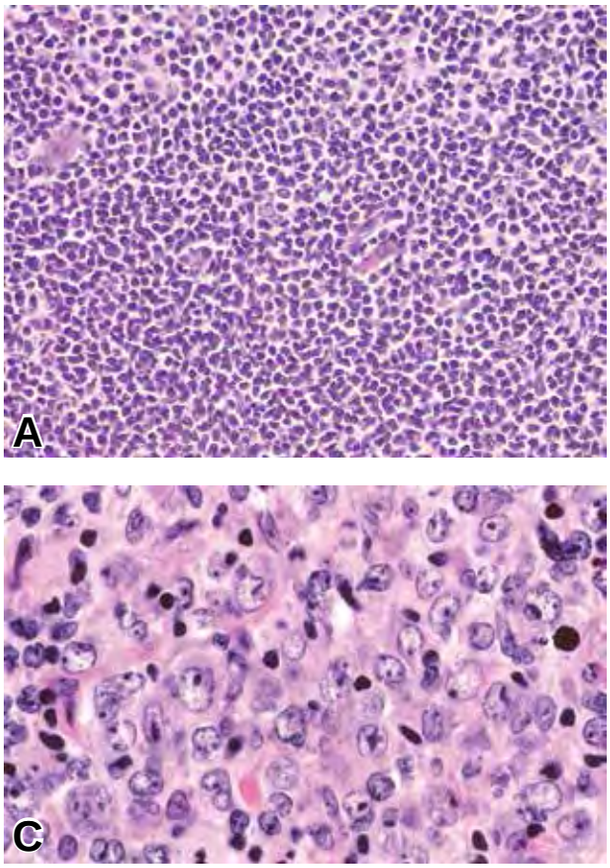



**FIGURA 26-59. Gradación del linfoma folicular. A. Linfoma folicular grado 1.** Los folículos neoplásicos están compuestos de forma predominante por células pequeñas divididas (centrocitos) y sólo unos pocos centroblastos dispersos están presentes. **B. Linfoma folicular grado 2.** El folículo neoplásico muestra una mezcla de células divididas pequeñas y grandes y centroblastos que se caracterizan por presentar múltiples nucléolos *(flechas).* **C. Linfoma folicular grado 3.** El folículo neoplásico muestra un predominio de centroblastos con sólo raros centrocitos mezclados. La persistencia de un patrón folicular ayuda a distinguir a esta entidad del linfoma difuso de células grandes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1144 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



grado histológico y la progresión/transformación a una enfermedad más agresiva se suscita en hasta el 50% de los casos en el transcurso del tiempo.

### Linfoma de células del manto

El linfoma de células del manto es una neoplasia por linfocitos B maduros $CD5^+$ compuesto por una población monótona de linfocitos de tamaño pequeño e intermedio con contorno nuclear irregular que recuerda a los linfocitos normales que se hallan en la zona del manto que rodea a los centros germinales.

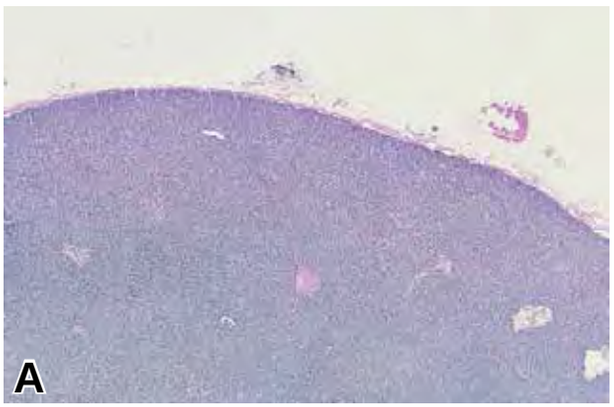
**EPIDEMIOLOGÍA:** el linfoma de células del manto representa menos del 10% de todos los tipos de linfomas por linfocito B. Se trata de una enfermedad de los adultos con una edad promedio de 60 años y afecta a los hombres dos veces más que a las mujeres; no se observa en los niños.

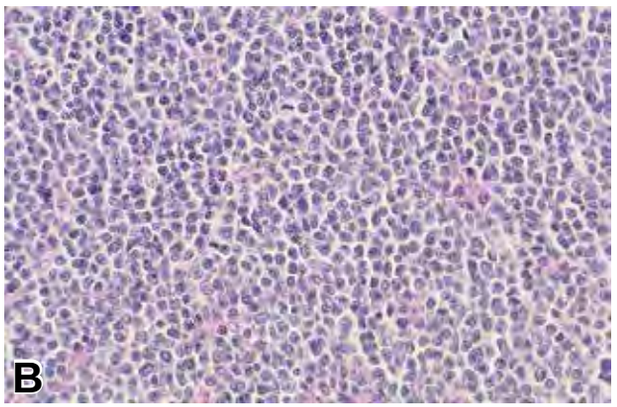
**PATOGENIA MOLECULAR:** la translocación cromosómica recíproca t(11;14) se considera el hecho genético primario en casi todos los casos de LCM (tabla 26-19). Esto causa la sobreexpresión de la ciclina $D_1$. La ciclina $D_1$ ejerce control en el ciclo celular y en la transición desde la fase $G_1$ a la fase S al complejizarla con Cdk4/6. Este hecho resulta en la fosforilación del retinoblastoma (Rb) y en la activación subsecuente de factores de transcripción que promueven la progresión de la fase $G_1$ a la fase S del ciclo celular (v. cap. 5). Se han identificado numerosas alteraciones oncógenas más en la LCM; estas se listan en la tabla 26-19.

**PATOLOGÍA:** los nódulos linfáticos afectados en el LCM muestran un infiltrado linfoide difuso algo nodular compuesto por linfocitos B de tamaño pequeño a mediano con contornos nucleares irregulares. En algunos casos, los linfocitos del LCM son redondos y se asemejan a los linfocitos de la LLC/LLP por linfocito B, lo cual es frecuente en el diagnóstico diferencial, sobre todo porque ambas coexpresan CD5 de manera aberrante. Una de las características más típicas en los casos usuales de LCM es la monotonía sorprendente de las células del linfoma con respecto a tamaño y forma (fig. 26-60 A). A diferencia de muchos otros linfomas por linfocito B pequeño, las células transformadas grandes y/o los centroblastos están ausentes o son excepcionales en el LCM. La presencia de histiocitos epitelioides dispersos y de vasos sanguíneos pequeños y hialinizados completa el cuadro de los casos típicos.

Se reconocen dos variantes principales: una con un patrón de apariencia más nodular donde las células del linfoma rodean los centros germinales **(patrón de la zona del manto)** y otros donde las células son más grandes y se parecen a los linfoblastos **(variante blástica/blastoide).** Se cree que el patrón de la zona del manto se comporta de una manera menos agresiva comparado con el tipo típico, mientras que la variante blástica/blastoide se sabe que es más agresiva. Mientras que de manera primaria el LCM es una enfermedad basada en los ganglios, acaba por afectar muchos tejidos y órganos diferentes, con el bazo, la médula ósea y el tubo digestivo como los sitios comunes de la enfermedad. El compromiso mucoso multifocal del tubo digestivo (la mayor parte del intestino delgado y el colon) resulta en un patrón conocido como **poliposis linfomatosa.**

Los linfomas de células del manto expresan los marcadores de linfocito B CD19 y CD20 y muestran restricción de la cadena ligera superficial. Las células del linfoma también son positivas a CD5, pero son negativas a CD10 y CD23. ***Como hecho importante, debe destacarse que las células del LCM son positivas a la ciclina D1*** (fig. 26-60 B). Este inmunofenotipo combinado con las características morfológicas ayuda a distinguir al LCM de otros linfomas por linfocito B pequeño con un curso más indolente.



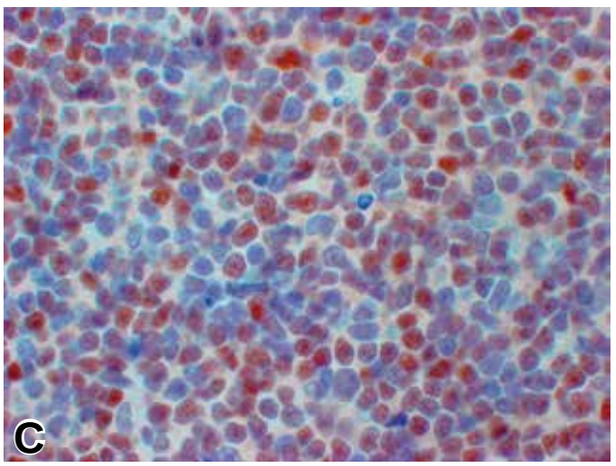




**FIGURA 26-60. Linfoma de células del manto (LCM). A.** La arquitectura del nódulo linfático está completamente borrada por un infiltrado de linfocitos pequeños. **B.** En una exploración más cercana, la población de linfocitos consiste en células pequeñas y monótonas con núcleos irregulares. A diferencia de los linfomas linfocíticos pequeños, la LCM tiene muy pocas células grandes entremezcladas. **C.** La tinción nuclear para Bcl-1 (ciclina D1) es positiva. Este hallazgo se correlaciona con la presencia de t(11;14), la presentación típica en LCM.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1145 11/10/16 14:58

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con LCM se presenta con una enfermedad de etapa alta (III o IV). Casi una tercera parte de los pacientes tiene compromiso de la sangre periférica en el momento del diagnóstico. Pese a su morfología celular pequeña, el LCM muestra un comportamiento clínicamente agresivo y se considera incurable con quimioterapia estándar. La supervivencia promedio es de alrededor de 5 años para la variante típica del LCM y de alrededor de 3 años con la variante blástica/blastoide.

### Linfomas de la zona marginal

Los linfomas de la zona marginal consisten en un grupo heterogéneo de neoplasias de linfocitos B maduros que se originan en los nódulos linfáticos, el bazo y tejidos extraganglionares. Se ha postulado que las células del linfoma se originan de la zona marginal de los folículos linfoides, la cual contiene linfocitos B de memoria que han pasado por la reacción del centro germinal (centro posgerminal). Con independencia del sitio primario del compromiso, todos los linfomas de la zona marginal comparten características morfológicas e inmunofenotípicas similares. Debido a que representan el prototipo del linfoma de la zona marginal, las explicaciones adicionales se limitarán a los linfomas de linfocitos B de la zona marginal extraganglionar, los cuales también se conocen como **linfomas del TLVM.**

Los linfomas del TLVM son linfomas indolentes de linfocitos B compuestos por una población heterogénea de linfocitos B pequeños entre los que se incluyen células similares a los centrocitos (células de la zona marginal), linfocitos monocitoides, linfocitos pequeños y células linfoides más grandes dispersas, que se parecen a los centroblastos e inmunoblastos que se observan en sitios extraganglionares como el tubo digestivo, las glándulas salivales, los anexos del ojo, los pulmones y la piel. La diferenciación en célula plasmática está presente en una proporción variable de casos.

**EPIDEMIOLOGÍA:** los linfomas del TLVM constituyen alrededor el 5-10% de todos los linfomas de linfocitos B y representan el tipo más común de linfoma gástrico. La mayoría de los casos se produce en adultos con una edad promedio de 60 años; en cambio, sólo rara vez se presentan en niños y adultos jóvenes. Hay un ligero predominio femenino debido en parte a su relación con enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto). La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, también denominada enfermedad de cadena α o **linfoma del Mediterráneo,** es un subtipo de linfoma del TLVM que produce cadenas pesadas α.

**FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR:** el linfoma del TLVM se origina en el contexto de una inflamación crónica, con más frecuencia causada por autoinmunidad o infección. La neoplasia por linfocito B monoclonal se desarrolla en un segundo plano de un problema que comienza como una reacción policlonal benigna, seguida por la acción de mutaciones genéticas y/o lesiones cromosómicas en los linfocitos B. Los linfocitos T son necesarios para mantener el crecimiento y la supervivencia de la población neoplásica de linfocitos B. ***La infección prototipo que dirige al linfoma del TLVM es el linfoma gástrico relacionado con la gastritis por* H. pylori** (v. cap. 19). Los linfomas del TLVM gástricos que se encuentran en las fases iniciales del desarrollo pueden curarse con la antibioticoterapia que se utiliza para erradicar *H. pylori*. Los linfomas del TLVM que han progresado hasta adquirir translocaciones cromosómicas (tabla 26-19) no responden de manera satisfactoria a la terapia antibiótica sola. La diseminación a sitios distantes y/o la transformación en linfomas difusos de linfocitos B grandes se produce cuando se adquieren lesiones genéticas adicionales. Una progresión similar desde un infiltrado linfoide policlonal a monoclonal se observa en los linfomas relacionados con el VEB.

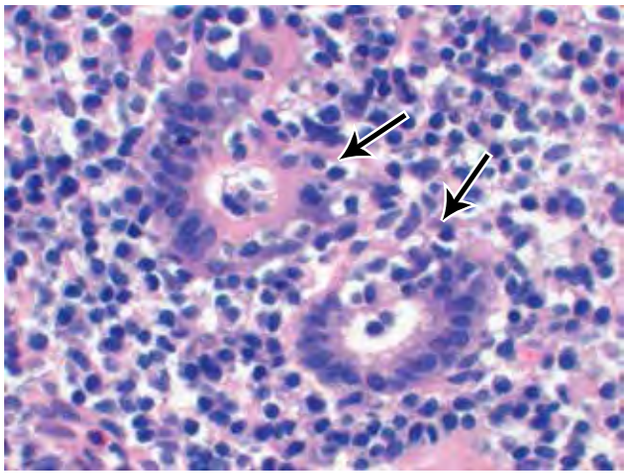


**FIGURA 26-61. Linfoma de tejido linfoide vinculado con las mucosas (TLVM).** Una biopsia de estómago muestra las características lesiones linfoepiteliales que se observan en los linfomas TLVM *(flechas).* Los linfocitos infiltrantes son linfocitos B.

**PATOLOGÍA:** los linfomas del TLVM de etapa inicial presentan al examen microscópico linfocitos expandidos de la zona marginal que rodean e infiltran los folículos reactivos del linfocito B. Los linfocitos B malignos son heterogéneos e incluyen proporciones variables de linfocitos angulados pequeños, linfocitos monocitoides de tamaño intermedio con abundante citoplasma, linfocitos plasmacitoides e incluso células plasmáticas clonales entremezcladas. Las células tumorales invaden el epitelio glandular o los epitelios de las superficies mucosas, lo que produce **lesiones linfoepiteliales** (fig. 26-61). En ocasiones, también se produce la transformación del linfoma del TLVM (indolente) en linfoma de linfocito B grande.

No hay un inmunofenotipo específico que caracterice a los linfomas del TLVM. La mayoría de las células tumorales expresa IgM y muestra restricción de las cadenas ligeras. Los linfomas del TLVM expresan antígenos vinculados al linfocito B y son negativos a CD5, CD23 y a la ciclina D1, lo cual los distingue de la LLC/LLP-B y del linfoma de células del manto. También son negativos al CD10, lo cual los diferencia del linfoma folicular.

De manera característica, los linfomas del TLVM muestran mutaciones somáticas en los genes de la región variable. Las anomalías citogenéticas más comunes se listan en la tabla 26-19; junto con los reordenamientos del gen *IgH* clonal, pueden ayudar a establecer el diagnóstico si los infiltrados gástricos son sutiles.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los linfomas del TLVM compromete el estómago y otros sitios mucosos, como la vía respiratoria. También pueden verse en glándulas salivales, anexos oculares, piel, glándula tiroides y mamas. Los linfomas del TLVM permanecen localizados por períodos prolongados y tienden a seguir un curso clínico indolente. Los linfomas del TLVM que afectan la piel son sensibles a la radioterapia, y los linfomas del TLVM gástricos secundarios a la infección por *H. pylori* responden con frecuencia a la terapia con antibióticos sola. También puede ocurrir una transformación en linfomas difusos de linfocitos B grandes, y está asociada con una enfermedad más agresiva que a menudo requiere quimioterapia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1146 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



### Linfoma linfoplasmacítico

El linfoma linfoplasmacítico es una neoplasia por linfocito B maduro relativamente rara compuesta por linfocitos pequeños, linfocitos plasmacitoides y células plasmáticas que de manera primaria comprometen la médula ósea y en ocasiones el bazo y los nódulos linfáticos. Hay considerable superposición morfológica e inmunofenotípica con el linfoma del TLVM, y en parte la distinción radica con frecuencia en el sitio del compromiso. La mayoría de los casos se acompaña de una paraproteína sérica monoclonal de gran tamaño (por lo general del tipo IgM), pero no se requiere su constatación para el diagnóstico. Un subgrupo de pacientes con linfoma linfoplasmacítico (y a veces linfoma del TLVM) desarrolla el síndrome clínico de la **macroglobulinemia de Waldenström,** la cual se relaciona con un **síndrome de hiperviscosidad.** La enfermedad suele acontecer en adultos que atraviesan por las décadas quinta a sexta de la vida y se comprueba un ligero predominio masculino.

**PATOLOGÍA:** la médula ósea afectada por el linfoma linfoplasmacítico muestra un infiltrado linfoide denso variable compuesto por una población heterogénea de linfocitos pequeños, linfocitos plasmacitoides y células plasmáticas maduras con un patrón difuso y no paratrabecular. En algunos casos puede encontrarse un número bajo de células linfoides transformadas grandes. De manera habitual, en los cortes de tejidos se encuentran las células linfoplasmacíticas con seudoinclusiones nucleares conocidas como cuerpos de Dutcher (inmunoglobulinas). Los frotis de aspirados de médula ósea teñidos muestran las características citológicas de manera ventajosa y también revelan un número mayor de mastocitos normales en la mayoría de los casos. El linfoma linfoplasmacítico puede afectar la sangre periférica, pero sólo de manera excepcional produce una linfocitosis absoluta como la LLC/LLP. Un patrón de compromiso interfolicular se observa de manera más asidua en nódulos linfáticos afectados por un linfoma linfoplasmacítico y en muchos casos la arquitectura ganglionar suele estar preservada.

Los linfomas linfoplasmacíticos expresan todos los antígenos del linfocito B y son negativos a CD5, CD10, CD23 y a la ciclina D1. El componente de célula plasmática puede determinarse por el marcador de esta (CD138) y en adición la clonalidad de las células plasmáticas puede documentarse con cortes de tejidos en los que se usan tinciones inmunohistoquímicas para las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas κ y λ. En el linfoma linfoplasmacítico se han encontrado anomalías cromosómicas u oncógenas inespecíficas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en el momento de la presentación, fatiga, debilidad y pérdida de peso son las quejas más frecuentes de las personas que padecen un linfoma linfoplasmacítico. Estos datos inespecíficos suelen relacionarse con la anemia que causa la infiltración medular o la hemólisis de mediación inmunitaria. Alrededor de la mitad de los pacientes tiene linfoadenopatía y/o organomegalia en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes tendrá una paraproteína IgM en suero. Algunos pueden tener una paraproteína diferente (IgG, IgA) o no tener ninguna. La viscosidad de la sangre aumentada que causa la presencia de la macroglobulinemia se presenta en alrededor del 30% de los pacientes, y esta hiperviscosidad sérica puede relacionarse con deterioro visual, problemas neurológicos, sangrado y crioglobulinemia. El intercambio plasmático terapéutico (plasmaféresis) suele ser necesario para controlar las complicaciones del síndrome de hiperviscosidad hasta que se inicie el tratamiento definitivo.

El linfoma linfoplasmacítico es una enfermedad indolente que sigue un curso progresivo. La supervivencia promedio es cercana a 5-10 años. Como otros linfomas de linfocito B pequeño, suele ser incurable y la transformación en un linfoma difuso de linfocito B grande puede acontecer durante el curso de la enfermedad en una pequeña proporción de casos. Esto último se acompaña de una supervivencia menor.

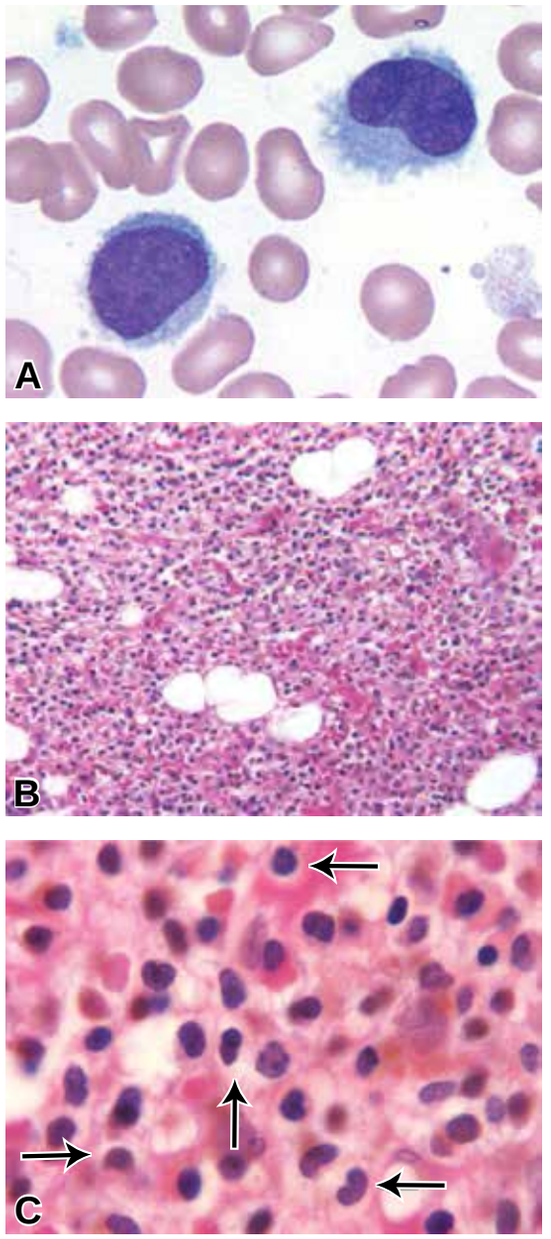



**FIGURA 26-62. Leucemia de células peludas. A. Frotis periférico en el que se demuestra el aspecto «velloso» de las células leucémicas en la leucemia de células peludas. B. Biopsia de médula ósea en la que se muestra la infiltración de la médula** por linfocitos de tamaño pequeño a intermedio con núcleos ovales a reniformes y citoplasma pálido con proyecciones peludas circunferenciales que se observan en la sangre periférica y en los frotis de aspirados de médula ósea. **C. Microfotografía de alto poder de linfocitos que infiltran la médula ósea en la leucemia de células peludas.** Pueden apreciarse *(flechas)* las típicas células en «huevos estrellados», con núcleos redondos-ovales a reniformes.

### Leucemia de células peludas

La leucemia de células peludas es una neoplasia de linfocitos B clonales compuesta de linfocitos de tamaño pequeño a intermedio con citoplasma pálido abundante y protrusiones



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1147 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



citoplasmáticas de tipo velloso que afecta la médula ósea y la sangre periférica (fig. 26-62 A). Se ha postulado que la célula maligna se origina en linfocitos B periféricos similares a los que se encuentran en la etapa del centro posgerminal (linfocito B de memoria activado en forma tardía). La leucemia de células peludas es rara y afecta sobre todo a hombres en la edad media en adelante, con una relación entre hombres y mujeres de 5:1. La esplenomegalia marcada es una presentación común.

**PATOLOGÍA:** la leucemia de células peludas muestra infiltrados intersticiales sutiles que no perturban la arquitectura medular normal. Las células peludas tienen abundante citoplasma claro comparado con los linfocitos pequeños normales, lo cual les otorga un aspecto de «huevos estrellados» (fig. 26-62 B y C). Tanto el hígado como el bazo muestran un compromiso acentuado, pero por lo general los nódulos linfáticos están preservados. Las características inmunofenotípicas de la leucemia de células peludas son específicas, lo que permite distinguirla de otras neoplasias por linfocitos B pequeños. Las células peludas expresan todos los antígenos del linfocito B, como CD19 y CD20, y como CD11c, CD22, CD25 y CD103. Casos excepcionales muestran expresión variable de CD5, CD10 e incluso ciclina D1. Las células neoplásicas son positivas a la fosfatasa ácida resistente al tartrato, pero el uso de esta tinción citoquímica ha sido reemplazado en gran medida por técnicas de inmunofenotipificación más confiables en la práctica clínica. No se han encontrado anomalías citogenéticas específicas en la leucemia de células peludas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con leucemia de células peludas se presenta con esplenomegalia, leucopenia y monocitopenia, o a veces pancitopenia. La hepatoesplenomegalia es menos común y la linfoadenopatía periférica es rara; las infecciones son frecuentes y se producen en alrededor de una tercera parte de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Por otra parte, el trastorno es indolente, y pueden alcanzarse remisiones completas y durables con análogos de la purina como la desoxicoformicina o la 2-clorodesoxiadenosina.

### Linfoma difuso por linfocito B grande

Los linfomas difusos por linfocito B grande (LDCBG) son un grupo heterogéneo de neoplasias por linfocitos B agresivas pero potencialmente curables. La heterogeneidad de los LDCBG es evidente en los niveles morfológico, inmunofenotípico, genético y clínico. Mientras algunos casos de LDCBG se originan *de novo*, otros representan la transformación o progresión desde un linfoma indolente.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el linfoma difuso por linfocito B grande es el linfoma por linfocito B más común en el mundo. La enfermedad ha sido el contribuyente más importante a la incidencia en aumento del linfoma no Hodgkin durante las últimas décadas. El linfoma difuso por linfocito B grande se produce en todos los grupos de edad, pero prevalece en las edades de 60-70 años. Es un poco más común en hombres que en mujeres.

**FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR:** la causa del LDCBG se desconoce, pero se sabe que las alteraciones de la función inmunitaria son importantes, ya que un buen número de casos se asocia con infecciones virales, como VEB, VIH y rara vez virus 8 del herpes humano. La frecuencia de los casos positivos al VEB es más alta en los pacientes inmunodeprimidos y en aquellos mayores de 50 años de edad. Diversos mecanismos patógenos contribuyen al desarrollo del LDCBG, en la cual se observan un gran número de reordenamientos cromosómicos (tabla 26-19). Algunos de estos comprenden genes que alteran directa o indirectamente la apoptosis y tienen una influencia importante en el pronóstico. Algunas translocaciones se solapan con los reordenamientos característicos del LF (tabla 26-19).

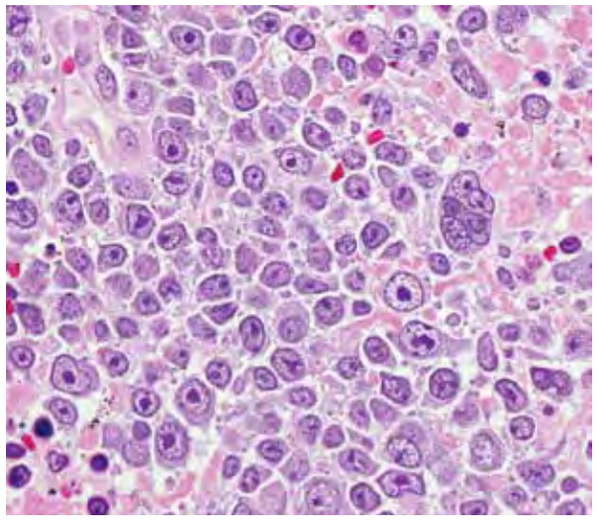


**FIGURA 26-63. Linfoma difuso de linfocito B grande.** Están presentes láminas de grandes células de linfoma con nucléolos prominentes.

**PATOLOGÍA:** el LDCBG se caracteriza por una proliferación difusa de linfocitos B neoplásicos grandes (fig. 26-63). Las células del linfoma grande son comparables en tamaño al núcleo de un histiocito (macrófago) o aproximadamente el doble del tamaño de un linfocito normal. Están descritas las variantes (es decir, centroblástico, inmunoblástico). Las células malignas del LDCBG son en ocasiones pleomórficas y/o de aspecto anaplásico, o pueden semejarse a las células que se observan en otras neoplasias malignas como el carcinoma, el melanoma o los seminomas. Las tinciones inmunohistoquímicas en los cortes de tejidos fijados son por lo tanto necesarias de manera habitual para establecer el diagnóstico correcto del LDCBG. ***A pesar de que el LDCBG compromete con más frecuencia los nódulos linfáticos, también se presenta a menudo en tejidos extraganglionares con el tubo digestivo como un sitio común de la enfermedad.***

El inmunofenotipo de las células malignas de la LDCBG varía. A menudo, las células expresan los antígenos completos de los linfocitos B, como CD19 y CD20. Sin embargo, debido al efecto de una pérdida aberrante completa, la regulación a la baja o el tratamiento, es posible que las células del linfoma no necesariamente expresen estos marcadores comunes. En ese caso, pueden ser útiles marcadores adicionales de la diferenciación de linfocitos B como CD22, CD79 y PAX-5 para diferenciar la LDCBG de otras neoplasias con morfología similar. Las células de LDCBG pueden o no expresar CD10 y BCL-6, marcadores de la diferenciación de las células del centro germinal. A veces expresan CD5. La mayor parte del tiempo se presenta la restricción de las cadenas ligeras de Ig superficial. Todos los casos son negativos para TdT y ciclina D1, que diferencian a la LDCBG del linfoma linfoblástico de linfocitos B (positivo a TdT) y MCL (ciclina D1), respectivamente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayoría de los pacientes con LDCBG presenta con frecuencia un crecimiento tumoral rápido en los ganglios y/o en sitios extraganglionares. Puede estar comprometido uno o múltiples

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1148 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



sitios, pero alrededor del 50% de los pacientes tiene una enfermedad en etapa baja (etapa I o II) en el momento de la presentación. Puede producirse compromiso de la médula ósea, pero ello suele suceder tarde en el curso de la enfermedad. El compromiso de la sangre periférica es raro. Los síntomas tienden a relacionarse con el sitio del compromiso. Por ejemplo, una gran masa en el colon puede producir obstrucción o perforación intestinal, mientras que una masa de crecimiento rápido en el mediastino puede concluir en la obstrucción de la vena cava superior, lo que determina la aparición de un síndrome de la vena cava superior. Las manifestaciones sistémicas como fiebre, fatiga y sudores nocturnos («síntomas B») no son comunes en los pacientes con LDCBG.

En términos generales, los linfomas difusos de linfocito B grande son neoplasias agresivas que, si no se tratan, se convierten con rapidez en mortales. Debido a que tales tumores son por lo general neoplasias de proliferación rápida, son, sin embargo, susceptibles a los quimioterápicos, y la remisión completa puede alcanzarse en el 60-80% de los pacientes. El resultado del paciente depende de la etapa tumoral y aquellos con la enfermedad limitada alcanzan mejores resultados comparados con los que padecen la enfermedad diseminada (etapa alta) en el momento del diagnóstico.

### Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt (LB), una de las enfermedades malignas de crecimiento más rápido, se define por una translocación cromosómica que afecta al oncogén *MYC* (v. cap. 5). Está compuesto por una población monomorfa de células de tamaño intermedio, que con frecuencia se presenta en sitios extraganglionares y tiene propensión hacia la leucemia. Mientras que la translocación MYC es muy característica, es inespecífica y se requiere una combinación de características diagnósticas para confirmar el diagnóstico.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el LB existe en tres variantes diferentes, cada una con distintas presentaciones clínicas, características morfológicas y patobiología. El **LB endémico** se presenta en África ecuatorial y en Papúa, Nueva Guinea. Es la enfermedad maligna de la niñez más común en tales áreas, con una incidencia pico entre los 4 a 7 años de edad. La mandíbula, otros huesos faciales y las vísceras abdominales están comprometidos por lo general en los casos endémicos. El **LB esporádico** se presenta alrededor del mundo y sobre todo afecta a niños y adultos jóvenes. Si bien muestra una incidencia baja entre todos los linfomas en el mundo occidental (1-2%), representa alrededor del 30-50% de todos los linfomas de la niñez. La edad promedio en los pacientes adultos es de 30 años. Como la mayoría de los otros linfomas de linfocitos B, los hombres se afectan más que las mujeres. En contraste con el LB endémico, la variedad esporádica se presenta con frecuencia como una masa abdominal que compromete la región ileocecal. El **LB relacionado con inmunodeficiencia** se presenta sobre todo en personas infectadas con el VIH y puede constituir la manifestación inicial del SIDA.

**PATOGENIA MOLECULAR:** todos los casos se vinculan con una translocación que compromete al gen *c-MYC* en el cromosoma 8, ya sea poniéndola bajo el control de los promotores de IgH [t(8;14)] o IgL [t(2,8 para κ) o (8;22 para λ)] (tabla 26-19). En los casos endémicos, la rotura del cromosoma 14 tiene lugar en la región de unión de la cadena pesada, como se observa en los linfocitos B iniciales. En el LB esporádico, la translocación se produce en la región de cambio de la Ig, la cual es más característica de los linfocitos B maduros. En estos casos, la expresión del gen *MYC* dirigida por el promotor de la cadena pesada de la inmunoglobulina lleva a un crecimiento de la célula tumoral descontrolado (v. cap. 5).

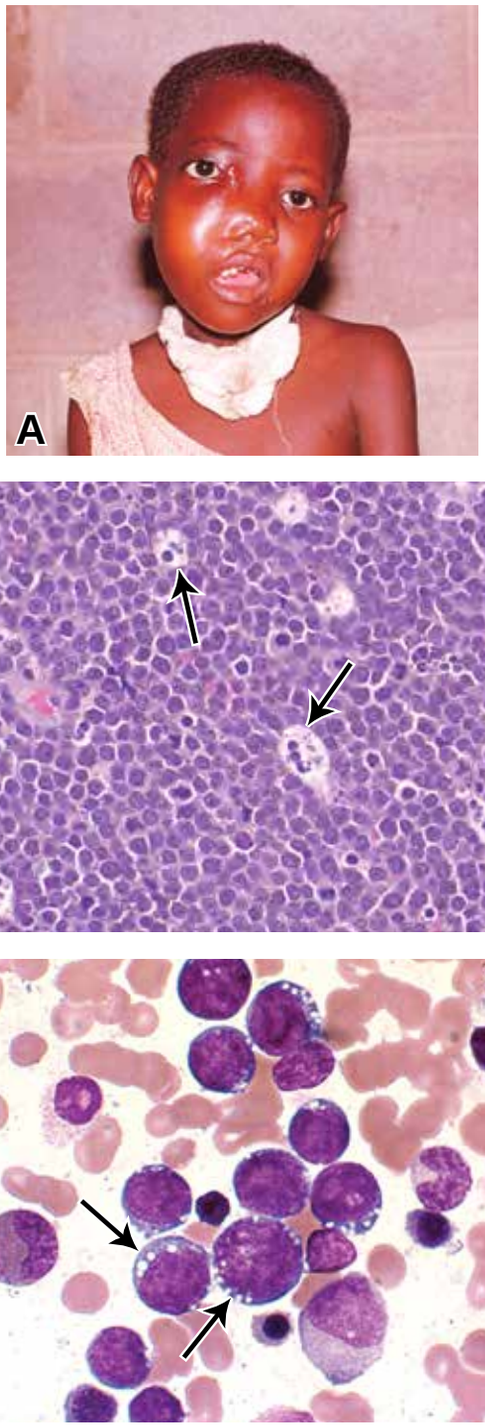



**FIGURA 26-64. Linfoma de Burkitt. A.** Un tumor de la mandíbula distorsiona la cara del niño. **B.** El nódulo linfático está destruido por linfocitos neoplásicos con numerosos macrófagos en «cielo estrellado» *(flechas)*. **C.** Un frotis de un aspirado de médula ósea muestra características citológicas típicas de un linfoma de Burkitt. Obsérvese el citoplasma muy basófilo y las vacuolas con lípidos *(flechas)*.

El VEB está presente en casi todos los casos de LB endémico, pero se encuentra en menos del 30% de los casos esporádico y relacionados con inmunodeficiencia. El estado socioeconómico bajo acompaña más al LB esporádico positivo al VEB. Muchos pacientes experimentan una etapa prodrómica de activación del linfocito B policlonal causada por infecciones bacterianas, virales o parasitarias (p. ej., paludismo).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1149 11/10/16 14:58

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLOGÍA:** de manera típica, el LB produce tumores extraganglionares en lugar de linfoadenopatía. Todas las variantes de este linfoma tienen un riesgo alto de compromiso del sistema nervioso central. La presentación clásica del LB endémico es un tumor destructivo en la mandíbula o en otros huesos faciales (fig. 26-64 A). Los pacientes con el LB esporádico se presentan de manera típica con masas abdominales. Todos los tipos pueden afectar los ovarios, los riñones y las mamas. Algunas veces, los pacientes con tumores muy voluminosos se presentan con leucemia de Burkitt y compromiso extenso de la médula ósea.

Al examen microscópico, las células del LB son de tamaño intermedio y carecen de atipia citológica significativa. Los cortes hísticos revelan un número alto de figuras mitóticas, lo que demuestra la tasa de proliferación extremadamente alta en este tumor. Los detritos celulares de las células tumorales apoptóticas son depurados por los macrófagos, cuya distribución diseminada imparte un patrón en «cielo estrellado» bajo la magnificación microscópica de pequeño aumento (fig. 26-64 B). Los frotis de aspirados teñidos con Wright-Giemsa demuestran numerosas vacuolas lípidas en la profundidad del citoplasma basófilo de las células tumorales (fig. 26-64 C).

Las células del linfoma de Burkitt expresan IgM superficial y cadena ligera de la inmunoglobulina, y son positivas a los antígenos comunes del linfocito B (CD19, CD20, CD22). También son positivas a los marcadores CD10 y BCL-6, lo que apoya su origen postulado en los centros germinales. Las células del LB no expresan TdT, lo que ayuda a distinguir a estos tumores de la LLA/linfoma por linfocito B precursor (v. anteriormente).

Todas las variantes del LB son muy agresivas y la mayoría de pacientes presenta tumores extraganglionares voluminosos y una carga tumoral alta. La mayor parte de los pacientes se presenta después de un breve período sintomático con enfermedad de etapa alta (III o IV). Debido a su tasa proliferativa marcada, el LB responde a la quimioterapia intensiva, y pueden lograrse tasas de curación de hasta un 90% en pacientes con enfermedad en etapa baja y en el 60-80% de los pacientes con enfermedad en etapa alta. Los niños y los adultos jóvenes tienden a obtener mejores resultados que los adultos con LB. El síndrome de lisis tumoral puede producirse después de la iniciación del tratamiento como consecuencia de la muerte rápida de las células tumorales y puede conducir a una mortalidad temprana del paciente.

## Neoplasias de células plasmáticas

Las neoplasias de células plasmáticas son un grupo de trastornos que resultan de la expansión clonal de linfocitos B diferenciados en forma terminal (células plasmáticas), los cuales son capaces de producir una paraproteína monoclonal **(gammopatía monoclonal).** Las principales neoplasias de células plasmáticas incluyen la gammopatía monoclonal de significancia indefinida (GMSI), el mieloma de célula plasmática (mieloma múltiple), el plasmacitoma, la enfermedad por depósito de inmunoglobulina (amiloidosis y enfermedad de cadenas ligeras) y el mieloma osteoesclerótico (**enfermedad POEMS,** sigla extraída de *p*olineuropatía, *o*rganomegalia, trastornos *e*ndocrinos, *m*ieloma y lesiones en la piel [*skin*]). Estas son enfermedades que afectan a adultos casi de manera exclusiva. La descripción adicional se limitará a la GMSI y al mieloma de célula plasmática.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** se han identificado numerosos factores de riesgo para la neoplasia de células plasmáticas.

- Una **predisposición genética** la sugiere una incidencia aumentada de mieloma múltiple en los familiares en primer grado de pacientes con neoplasias de células plasmáticas y la frecuencia más alta de mieloma múltiple en los afroamericanos.
- La **radiación ionizante** ha sido incriminada en la etiología de la neoplasia de células plasmáticas. Los supervivientes de largo plazo de la detonación atómica de Hiroshima y Nagasaki tienen una incidencia cinco veces más alta de mieloma múltiple.
- La **estimulación antigénica crónica** puede constituir un factor de riesgo. Algunos casos de mieloma múltiple se han relacionado con infecciones crónicas como la que produce el VIH y la osteomielitis crónica y con trastornos inflamatorios crónicos (p. ej., la artritis reumatoide). Se ha propuesto una hipótesis de los golpes por medio de la cual la estimulación antigénica conduce a la proliferación reactiva, policlonal de linfocitos B y un hecho mutágeno subsecuente establece un clon maligno único.

### Gammopatía monoclonal de significancia indefinida

La GMSI se encuentra en alrededor del 3% de las personas mayores de 50 años y en más del 5% de gente mayor de 70 años. Se define por *1)* la presencia de una paraproteinemia monoclonal menor de 3 g/dl; *2)* menos del 10% de células plasmáticas en la médula ósea; *3)* falta de daño del órgano terminal (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas), y *4)* exclusión de otras neoplasias de linfocitos B o enfermedades conocidas que producen una paraproteína monoclonal (proteína M).

La GMSI por IgM se relaciona más a menudo con un clon de linfocitos B secretoras de inmunoglobulinas y puede progresar a un linfoma de linfocitos B pequeños con diferenciación en células plasmáticas como el linfoma linfoplasmacítico. La GMSI que no es por IgM se relaciona con más frecuencia con la presencia de células plasmáticas clonales y puede progresar a una neoplasia de células plasmáticas malignas auténtica. Aunque la GMSI que no es por IgM se asocia con un clon expandido de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina, que se ha mostrado que tienen lesiones genéticas similares a las del mieloma múltiple, se considera una afección preneoplásica, con una tasa de progresión a una neoplasia de célula plasmática abierta (p. ej., mieloma múltiple, amiloidosis) de alrededor del 1% por año para la vida de los individuos afectados.

### Mieloma de células plasmáticas

El mieloma de células plasmáticas (MCP) es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se acompaña de una proteína M en el suero y/o la orina. En forma primaria, la enfermedad se centra en la médula ósea y tiende a ser multifocal. La enfermedad presenta un espectro clínico amplio que va de la asintomática e indolente a la muy agresiva con compromiso leucémico. El diagnóstico se basa en una combinación de datos clinicopatológicos, los cuales de rutina incluyen estudios radiográficos y de laboratorio.

**EPIDEMIOLOGÍA:** el MCP representa cerca del 10% de todas las enfermedades malignas hematológicas. En EE.UU. se documentan alrededor de 7 500 casos por año, para una incidencia total de 6 casos por 100 000 personas. La enfermedad es más común en hombres que en mujeres y se produce con una frecuencia dos veces mayor en la población afroamericana que en la caucásica. La incidencia del MCP se incrementa con la edad, y la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 69 años. Más del 90% de los casos se presenta en personas mayores de 50 años. El MCP no afecta niños y es sumamente raro en adultos menores de 30 años. Existe una predisposición familiar y así los individuos que tienen a un familiar en primer grado con MCP presentan un riesgo incrementado cerca de cuatro veces de desarrollar la enfermedad.

**PATOLOGÍA:** el mieloma de células plasmáticas produce múltiples lesiones óseas destructivas a través del esqueleto; estas lesiones tienen un aspecto lítico o en «sacabocados». Columna vertebral, costillas, cráneo, pelvis,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1150 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



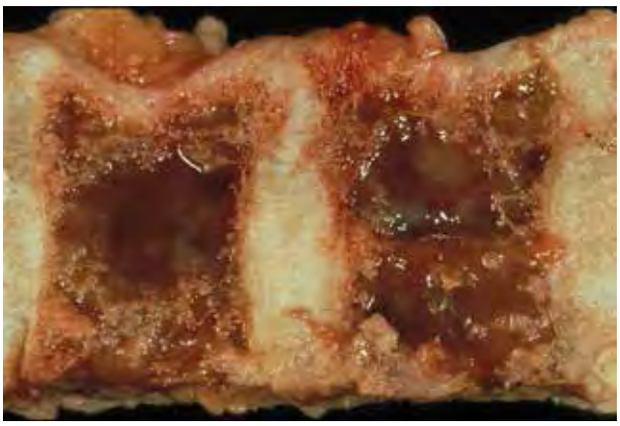


**FIGURA 26-65. Mieloma de células plasmáticas.** Múltiples lesiones óseas líticas están presentes en las vértebras. Huesos como este tienen tendencia a presentar fracturas patológicas.

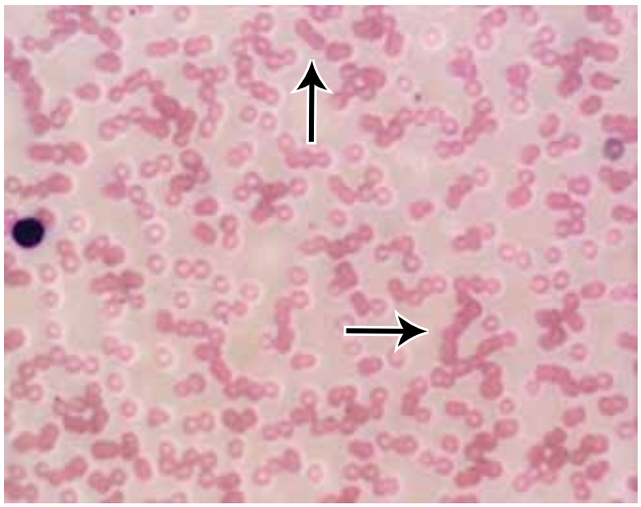


**FIGURA 26-67. Mieloma de células plasmáticas, pilas de moneda *(rouleaux)* en la sangre periférica.** En el mieloma de células plasmáticas, la sangre periférica generalmente muestra eritrocitos que parecen estar adheridos entre sí, como las monedas en un rollo, en pilas de moneda *(flechas)*.

fémur, clavículas y escápulas son los huesos que se afectan con más frecuencia. Las fracturas patológicas se producen porque los tumores de células plasmáticas llenan la cavidad medular por focos, erosionan el hueso esponjoso y acaban por destruir la corteza ósea. Al examen directo, el hueso afectado contiene masas de tejido blando rojas gelatinosas demarcadas con claridad de los tejidos normales circundantes (fig. 26-65). La extensión más allá de la cavidad medular dentro del tejido blando circundante puede ser evidente si la corteza ósea ha sido destruida.

***El examen patológico de la médula ósea es esencial en el diagnóstico de MCP*** y muestra grupamientos intersticiales, nódulos característicos y/o láminas confluentes de células plasmáticas pueden verse en cortes de biopsias con aguja gruesa de la médula ósea. Debido a que los infiltrados plasmáticos malignos del MCP adoptan una distribución en parches, cantidades variables de médula ósea normal están presentes en muchos casos. Sin embargo, estas reservas medulares no se observan siempre y es menos probable que lo hagan en la enfermedad avanzada. Los infiltrados de células plasmáticas comprometen más del 30% del volumen de la médula ósea y grandes masas confluentes de células plasmáticas sin células hematopoyéticas normales mezcladas de fondo favorecen con fuerza el diagnóstico de MCP, incluso en ausencia de otros datos clinicopatológicos típicos.

Las tinciones inmunohistoquímicas de las células plasmáticas (p. ej., CD138) son útiles en extremo para la valoración del grado y patrón de infiltración de la médula ósea en los cortes hísticos. Los frotis de los aspirados de médula ósea teñidos con la coloración de Wright-Giemsa muestran una plasmacitosis variable en el MCP, otra vez debido en parte a la distribución en parches de la enfermedad. Las células plasmáticas del mieloma pueden parecerse a las células plasmáticas normales (fig. 26-66 A), o pueden mostrar un aspecto inmaduro, plasmablástico o pleomórfico (fig. 26-66 B). En ocasiones hay inclusiones citoplásmicas y nucleares debido a la acumulación o la degradación parcial de inmunoglobulina.

La formación de pilas de monedas de eritrocitos (fig. 26-27) en los frotis de sangre periférica refleja el tipo y la cantidad de paraproteína circulante. Los niveles altos de proteína M determinan que los eritrocitos se adhieran unos con otros extremo con extremo, dando el aspecto de una pila de monedas. Las

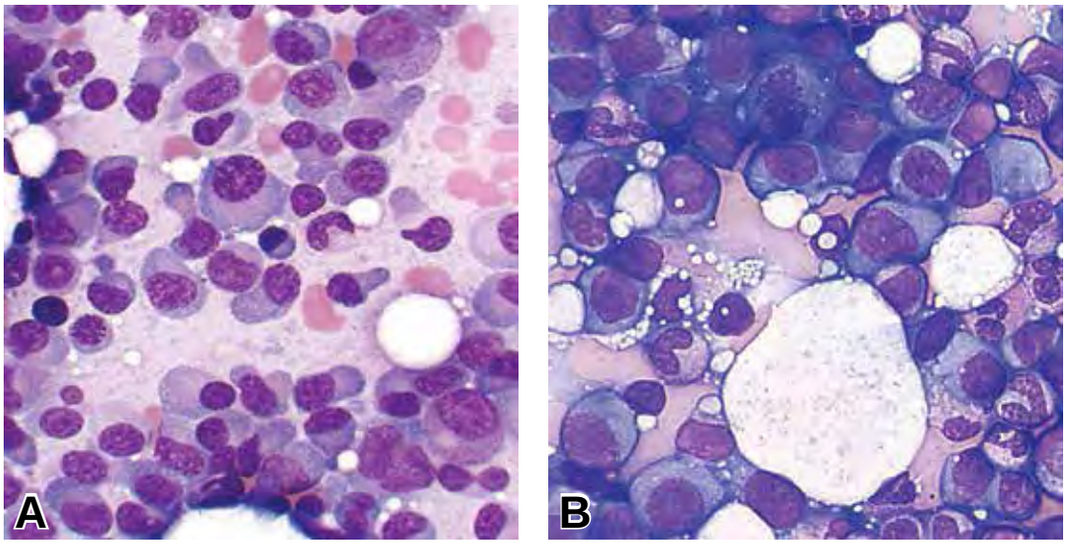



**FIGURA 26-66. Mieloma de células plasmáticas (MCP).** Las células plasmáticas neoplásicas muestran características citológicas variables, que van desde células de apariencia normal **(A)** a células que se parecen a blastos **(B)**. El número total, la clonalidad y los datos clinicopatológicos ayudan a distinguir al MCP de otras proliferaciones de células plasmáticas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1151 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



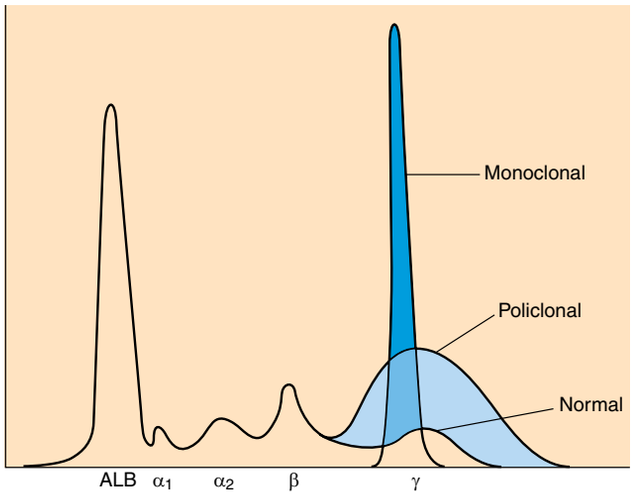



**FIGURA 26-68. Los patrones electroforéticos de las proteínas séricas anormales contrastan con el patrón normal.** La hipergammaglobulinemia policlonal, característica de los procesos reactivos benignos, muestra un incremento amplio basado en las inmunoglobulinas como consecuencia de la secreción de inmunoglobulinas por una miriada de células plasmáticas reactivas. La gammopatía monoclonal de significancia indefinida (GMSI) o la neoplasia de células plasmáticas muestran un pico estrecho, o espiga, como consecuencia de la homogeneidad de las moléculas secretadas de inmunoglobulina por un solo clon de células plasmáticas aberrantes. ALB, albúmina.

células plasmáticas circulantes se encuentran en porcentajes bajos en una minoría de casos de MCP, pero puede producirse una plasmacitosis marcada en sangre periférica cuando se suscita una leucemia de célula plasmática. Las anomalías renales se observan en más de la mitad de los casos (v. cap. 22).

En el MCP, las células plasmáticas suelen expresar al marcador linfoide B CD79a, a los marcadores de células plasmáticas CD38 y CD138 y a la inmunoglobulina *citoplasmática* monotípica. A diferencia de las células plasmáticas normales, las células del mieloma suelen carecer de CD19 y, en contraste con los linfocitos B maduros, son negativas a CD20. La expresión aberrante de varios marcadores como CD56, CD117, CD52, CD10 y CD20 puede ser vista en un número variable de casos. Algunos casos son positivos a la ciclina D1 y poseen una translocación t(11;14); tales casos deben distinguirse de la LCM. En la mayoría de las situaciones, la cadena pesada en la paraproteína monoclonal es IgG o IgA. Rara vez se secretan IgD o IgE. La inmunoglobulina completa se produce en el 85% de los casos; sólo se producen cadenas ligeras en el restante 15% **(enfermedad de cadenas ligeras).** En algunos casos no puede detectarse la paraproteína en el suero o la orina (mielomas no secretores). La evaluación de laboratorio de la gamopatía monoclonal requiere la electroforesis de proteínas en suero (u orina), seguida de la inmunofijación si se halla una proteína restringida (pico) (fig. 26-68). La prueba de inmunofijación confirma si se trata de un pico monoclonal κ o λ, y también identifica el tipo de cadenas pesadas. La IgG representa el 50% de los casos, seguida por IgA (20%), cadenas ligeras solamente (20%) e IgD, IgE y biclonal (<10% combinadas). El tipo del componente M determina la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

**PATOGENIA MOLECULAR:** todos los casos muestran un reordenamiento clonal de los genes de la cadena L y H de Ig. El patrón de la hipermutación somática en las regiones variables de las cadenas pesadas deIg corresponde con el origen en el centro posgerminal de las células neoplásicas en el MCP. Las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales se presentan en el MCP. El gen *IgH* frecuentemente participa en las translocaciones, involucrando a diversos oncogenes (tabla 26-19) y afecta al 40% de los casos. La pérdida total o parcial de uno de los cromosomas 13 ocurre en el 50% de los casos y se piensa que es un evento genético temprano en la neoplasia de células plasmáticas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** como se estableció anteriormente, el diagnóstico de MCP depende de una constelación de datos clinicopatológicos. El trastorno más importante a considerar en el diagnóstico diferencial del MCP es la GMSI, la cual es una entidad más común.

El mieloma sintomático se caracteriza por la presencia de daño de órgano terminal en un paciente con una proteína M en el suero o la orina y una población clonal de células plasmáticas en la médula ósea. Los estudios radiográficos revelan lesiones óseas líticas en casi el 70% de los casos; estas lesiones se relacionan con frecuencia con dolor óseo e hipercalcemia. Una fractura ósea patológica puede ser la manifestación inicial del MCP. En el mieloma múltiple, la destrucción ósea es consecuencia del crecimiento tumoral progresivo y de la secreción del factor activador de osteoclastos por parte de las células plasmáticas malignas. Los osteoclastos también pueden ser activados por la IL-6, cuya actividad está incrementada en pacientes con MCP. El calcio liberado desde los huesos lesionados puede precipitar en los riñones y causar daño renal (nefrocalcinosis).

La proteinuria monoclonal de cadena ligera puede causar daño al epitelio tubular renal, lo que resulta en insuficiencia renal. La supresión de la producción normal de inmunoglobulina por la proteína M puede llevar a complicaciones infecciosas. Alrededor del 70% de los pacientes desarrolla anemia como resultado del desplazamiento de la médula ósea normal o la falta de producción de eritropoyetina debida al daño renal. El suero y/o la orina tienen proteínas M detectables en el 97% de los pacientes (v. anteriormente), el isotopo de las cuales predice la progresión de la enfermedad:

- El **mieloma con IgG** es el mieloma «típico». La supervivencia media es de 3-4 años. Las complicaciones infecciosas son comunes.
- El **mieloma con IgA** causa hiperviscosidad sérica debido a que la IgA tiende a formar dímeros.
- El **mieloma con IgD** es un trastorno clínico agresivo que tiende a producirse en hombres de edad media. La supervivencia media es de 1 año.
- El **mieloma por IgE** es un trastorno clínico raro y agresivo que también tiende a presentarse en hombres adultos jóvenes.
- La **enfermedad de cadenas ligeras** es una variante agresiva en la cual sólo se producen las cadenas ligeras κ o λ. La enfermedad por cadena κ es dos veces más común que la enfermedad por cadena λ, lo que refleja la relación normal entre las cadenas ligeras κ y λ en las células plasmáticas. El patrón de proteínas séricas es normal hasta que la enfermedad renal secundaria evita la filtración glomerular de tales cadenas.

Aunque son inespecíficos, los datos de formación de pilas de monedas en los frotis de sangre periférica conducen a veces al análisis de detección inicial de proteínas séricas y al diagnóstico subsecuente de un trastorno por células plasmáticas. ***Los datos adicionales y las complicaciones relacionadas con el MCP incluyen amiloidosis, síndrome de hiperviscosidad, anomalías de la coagulación, deficiencia inmunitaria humoral y enfermedades malignas mieloides relacionadas con el tratamiento, como la mielodisplasia y la leucemia mieloide aguda.***

El mieloma de células plasmáticas permanece como una enfermedad incurable; sin embargo, tratamientos dirigidos como el bortezomib, un inhibidor del proteasoma, han mostrado una tendencia hacia mejores pronósticos. La supervivencia promedio es cercana a 3,75 años, pero es muy variable, con límites

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1152 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



menores de 6 meses a más de 10 años. La carga de la enfermedad total (valorada por la $\beta_2$-microglobulina sérica y los niveles de albúmina) y las anomalías genéticas (tabla 26-19) son los factores más importantes que influyen en el pronóstico.

### Variantes clínicas del mieloma de células plasmáticas

- El **mieloma asintomático** es una afección en la que los criterios diagnósticos de MCP se llenan por completo pero el paciente no tiene evidencia de daño de órgano final. Esta afección es similar a la GMSI, la cual también muestra una falta de manifestaciones clínicas (p. ej., daño de órgano final), pero es más probable que progrese a un MCP sintomático. Alrededor del 8% de los pacientes con MCP es asintomático de manera inicial y cae dentro de la categoría de esta enfermedad.
- El **mieloma no secretor** representa alrededor del 3% de todos los casos de MCP. En esta variante, hay ausencia de proteína M detectable en inmunofijación. Esta falta de proteína M sérica o urinaria es resultado de la secreción de inmunoglobulina deteriorada por parte de las células plasmáticas malignas (85% de los casos) o por la falta de síntesis de inmunoglobulina por parte de las células plasmáticas malignas no productoras (15% de los casos). Las cadenas ligeras de inmunoglobulina libre se producen en la mayoría de los casos, lo que indica que son mínimamente secretoras. Por otro lado, las características clínicas del MCP no secretor son similares a las del MCP secretor.
- La **leucemia de células plasmáticas** es una variante agresiva del MCP que caracteriza a más del 20% de las células plasmáticas malignas circulantes en sangre periférica. Los pacientes con leucemia de células plasmáticas tienen con frecuencia compromiso extramedular diseminado en el momento de la presentación, con nódulos linfáticos, bazo, hígado, cavidades corporales y líquido cefalorraquídeo como los sitios comunes de la enfermedad. La leucemia de células plasmáticas puede ser la presentación inicial de una neoplasia por células plasmáticas (primaria) o puede evolucionar como una complicación tardía del MCP (secundaria). Muchos casos de leucemia de células plasmáticas son por IgD, IgE o sólo por cadenas ligeras. Un cariotipo citogenético anormal es común en la leucemia de células plasmáticas y tiene una incidencia de lesiones genéticas desfavorables más alta. Como tal, la leucemia de células plasmáticas suele ser una enfermedad agresiva con una supervivencia corta.
- El **plasmacitoma solitario de hueso (plasmacitoma óseo)** se presenta como una lesión esquelética lítica única (que de manera más frecuente afecta las costillas, las vértebras o los huesos pélvicos) y representa alrededor del 3-5% de todas las neoplasias por células plasmáticas. Con mayor frecuencia, los pacientes se presentan con dolor en el sitio del tumor o con una fractura patológica. Puede encontrarse una proteína M en un número variable de pacientes (25-75%), pero sobre todo los pacientes no tienen las características clínicas del MCP y su médula ósea no muestra evidencia de una plasmacitosis. ***Al examen microscópico, los plasmacitomas consisten en láminas difusas de células plasmáticas sin hematopoyesis normal entremezclada.*** La historia natural del mieloma óseo solitario es su progresión a un mieloma múltiple (70%), la extensión local o la recurrencia (15%) o la extensión a un sitio esquelético distante (15%). El control local con radioterapia es con frecuencia la primera línea de tratamiento. La supervivencia promedio es de alrededor de 10 años.
- Los **plasmacitomas extramedulares (extraóseos)** son tumores localizados de células plasmáticas que se producen en tejidos diferentes al hueso. Alrededor del 80% se origina en las vías respiratorias superiores, como los senos nasales, la nasofaringe y las amígdalas. El resto se produce en otros tejidos blandos, como los pulmones, la mama y los nódulos linfáticos. Dada su distribución anatómica, deben distinguirse del linfoma de linfocito B con diferenciación en célula plasmática como los linfomas del TLVM. El plasmacitoma extramedular puede ser tratado en forma definitiva mediante cirugía o radiación local en la mayoría de los casos. La recurrencia local se produce en hasta un 25% de los casos y la progresión a MCP se comprueba en alrededor del 15%.
- La **amiloidosis primaria** es un trastorno causado por una neoplasia de célula plasmática (o linfoma por linfocito B con diferenciación en célula plasmática), que secreta una proteína amiloide similar a la de la cadena ligera (v. cap. 15). Se trata de una enfermedad de los adultos mayores con una edad promedio de 65 años. Casi un 20% de los pacientes con amiloidosis tiene MCP, pero la mayoría sólo alcanza los criterios para GMSI. La presentación clínica se relaciona de manera clásica con el depósito de amiloide en los órganos, lo que resulta en la organomegalia o una disfunción orgánica (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, malabsorción). La púrpura, el dolor óseo, la neuropatía periférica y el síndrome del túnel del carpo son los signos iniciales de la enfermedad. De manera parecida a los trastornos por células plasmáticas, una proteína M puede encontrarse en más del 90% de los casos, y en la gran mayoría de estos es del tipo de la cadena ligera λ. A simple vista, los tejidos infiltrados por depósitos amiloides tienen un aspecto lardáceo denso. La supervivencia promedio de los pacientes con amiloidosis primaria es cercana a los 2 años desde el diagnóstico. Los pacientes con MCP y amiloidosis tienen un resultado más insatisfactorio comparados con aquellos que sólo padecen MCP o amiloidosis. La enfermedad cardíaca relacionada con el amiloide es la causa más común de muerte.

## Los linfomas periféricos por linfocitos T y NK se originan en los linfocitos T postímicos

Existe un grupo heterogéneo de tumores linfoides maduros que surgen de los tejidos linfoides externos al timo, como en los nódulos linfáticos, el bazo, el intestino y la piel (fig. 26-48). Son de relativa rareza en comparación con los linfomas de linfocitos B, y suelen tener peor pronóstico.

**EPIDEMIOLOGÍA:** las neoplasias por linfocitos T maduros constituyen alrededor del 12% de todos los linfomas no Hodgkin en todo el mundo. La incidencia de linfomas por linfocitos T y NK es más alta en Asia que en el mundo occidental. Los principales factores de riesgo de la neoplasia por linfocitos T incluyen la prevalencia del virus tipo 1 de la leucemia humana de linfocitos T (HTLV-1) y del VEB en el ambiente, combinado con una predisposición genética racial a estos virus (v. cap. 5). En el sudoeste de Japón donde el HTLV-1 es endémico y alrededor el 8-10% de la población es seropositiva, y el riesgo de por vida de desarrollar la leucemia/linfoma por linfocito T del adulto es cercano al 5%. Los linfomas por linfocitos T asociados con el VEB son más comunes en los asiáticos que en otros grupos raciales.

**PATOLOGÍA:** las neoplasias por linfocitos T y NK periféricos muestran características morfológicas variables. Los nódulos linfáticos afectados y otros tejidos suelen estar difusamente destruidos por una población heterogénea de células linfoides malignas que van desde el tamaño pequeño al grande y relativamente blandas a muy anaplásicas en su apariencia. Los eosinófilos y los macrófagos benignos se encuentran con frecuencia en relación con el infiltrado neoplásico por linfocitos T, tal vez reclutados en su mayor parte en el sitio del compromiso por citocinas que elaboran las células del linfoma. Se observa una vascularidad acentuada en ciertos tipos de linfomas por linfocitos T.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1153 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



Desde el punto de vista inmunofenotípico, los linfomas por linfocitos T maduros se caracterizan por la expresión de CD3 de superficie; un número variable de otros antígenos del linfocito T como CD2, CD5 y CD7; CD4 o CD8, y las subunidades $\alpha$-$\beta$ o $\gamma$-$\delta$ del receptor del linfocito T. ***Debido a que los linfocitos T $\alpha$-$\beta$ son más comunes, la mayoría de los linfomas periféricos por linfocitos T pertenecen al tipo $\alpha$-$\beta$.*** Los linfocitos T $\gamma$-$\delta$ constituyen menos del 5% de todas los linfocitos T, se encuentran junto a las superficies epiteliales y dentro de la pulpa roja esplénica. Los linfocitos T $\gamma$-$\delta$ no expresan CD4, CD5 ni CD8.

Algunos linfomas por linfocitos T maduros tienen un fenotipo **citotóxico** y son positivos a las proteínas asociadas a los gránulos perforina, granzima B y antígeno intracelular del linfocito T. En contraste con las neoplasias por linfocitos T inmaduros (como el linfoma linfoblástico por linfocitos T), las neoplasias por linfocitos T maduros son negativas a TdT.

Las células NK carecen de la expresión del CD3 de superficie, pero expresan la subunidad ε del CD3, la cual es intracelular. También expresan otros marcadores relacionados con el linfocito T como CD2, CD7 y CD8, así como CD16 y CD56.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** desde el punto de vista clínico, las neoplasias periféricas por células NK y T se agrupan en formas **leucémica**, **ganglionar**, **extraganglionar** y **cutánea**. ***Son leucemias que de manera habitual están diseminadas ampliamente en el momento de la presentación (etapa alta), y por lo tanto suelen ser más agresivas comparadas con las neoplasias por linfocitos B.*** Las manifestaciones sistémicas como la fiebre, el prurito, la eosinofilia y la pérdida de peso son comunes. Los linfomas por linfocitos T y NK se tratan con una quimioterapia basada en múltiples fármacos similar a la que se usa en otros linfomas agresivos; sin embargo, la mayor parte de las neoplasias por linfocitos T responden escasamente al tratamiento, y la supervivencia total a 5 años se aproxima al 20-30%.

### Leucemia/linfoma por linfocito T del adulto

La leucemia/linfoma por linfocito T del adulto (LLT-A) es causada por el retrovirus humano **HTLV-1.** La contraparte normal de la LLT-A es un linfocito T $CD4^+$ activada, madura.

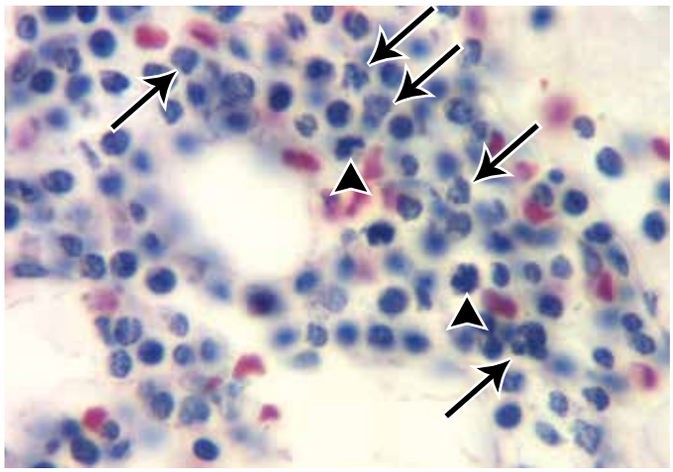


**FIGURA 26-69. Linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto (LLT-A).** Esta enfermedad se caracteriza por la proliferación de linfocitos T malignos (aquí, en la médula ósea) con núcleos extremadamente irregulares y protuberantes *(flechas).* La tasa mitótica entre las células malignas es característicamente elevada *(puntas de flecha).*

**EPIDEMIOLOGÍA:** además del sudoeste de Japón, la LLT-A también es endémica en partes del Caribe y del África central. Alrededor del mundo, representa casi el 10% de todas las neoplasias por linfocitos T maduros. La mayor parte de los casos se presenta en personas de regiones endémicas del mundo, pero también se observan casos esporádicos. La enfermedad tiene un período de latencia prolongado y los individuos procedentes de áreas geográficas con una prevalencia alta del virus causal se exponen temprano en su vida. La LLT-A sólo se verifica en adultos, con una edad media de 58 años. El HTLV-1 puede transmitirse por la leche materna y a través de la exposición a la sangre y los productos sanguíneos.

**PATOLOGÍA:** la LLT-A está en su mayor parte diseminada en el momento de la presentación. Los lugares usuales comprometidos son los nódulos linfáticos, el bazo, la médula ósea, la sangre periférica y la piel. Esta última es el sitio extralinfático más común de la enfermedad, y se afecta en más del 50% de los casos. Las células linfoides neoplásicas tienen un aspecto muy variable (fig. 26-69), pero a menudo muestran circunvoluciones nucleares prominentes y lobulaciones, y se les describe un aspecto similar a una flor (células en flor). Las células neoplásicas en la LLT-A expresan antígenos relacionados con el linfocito T como CD2, CD3 y CD5, pero por lo regular carecen de CD7. La mayoría de los casos expresa CD4, y CD25 se expresa con fuerza en casi todos los casos. ***Las células tumorales muestran un patrón en el reordenamiento del gen del receptor del linfocito T clonal y son positivas a la clonalidad integrada del HTLV-1.*** Una proteína viral conocida como p40 (Tax) conduce a la activación transcripcional de numerosos genes en los linfocitos infectados. Mientras que el HTLV-1 está ligado de forma causal a la LLT-A, la infección sola es insuficiente para producir la transformación neoplásica de las células infectadas, y se requieren otras lesiones genéticas para la progresión desde la infección del linfocito a la malignidad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la LLT-A es una enfermedad sistémica con manifestaciones multiorgánicas y leucocitosis periférica. Se reconocen las variantes aguda, latente y crónica. La hipercalcemia, con o sin lesiones óseas líticas, es típica. La piel es el sitio extraganglionar más importante de compromiso. La LLT-A aguda tiene un pronóstico malo, con una supervivencia de la mayoría de los pacientes menor de 1 año a pesar de una quimioterapia sistémica agresiva. La muerte se produce a menudo a causa de complicaciones infecciosas, como las que se observan en los pacientes infectados por el VIH. Las formas crónica y latente tienen un pronóstico mejor.

### Micosis fungoides y síndrome de Sézary

La micosis fungoides (MF) es la forma más común del linfoma cutáneo primario por linfocitos T. Se caracteriza por la infiltración de la epidermis por linfocitos T $CD4^+$ malignos (de tipo cooperador) con marcados pliegues nucleares. El síndrome de Sézary es una variante superpuesta de MF que se define por la tríada de eritrodermia, linfoadenopatía generalizada y presencia de células de linfoma circulantes en la sangre periférica (células de Sézary).

**EPIDEMIOLOGÍA:** la micosis fungoides se produce sobre todo en adultos y en sujetos mayores. La enfermedad afecta a los hombres con el doble de frecuencia que a las mujeres.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la MF es un linfoma indolente que progresa de forma lenta a lo largo de los años (en ocasiones décadas) desde pápulas a placas y a lesiones masivas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1154 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



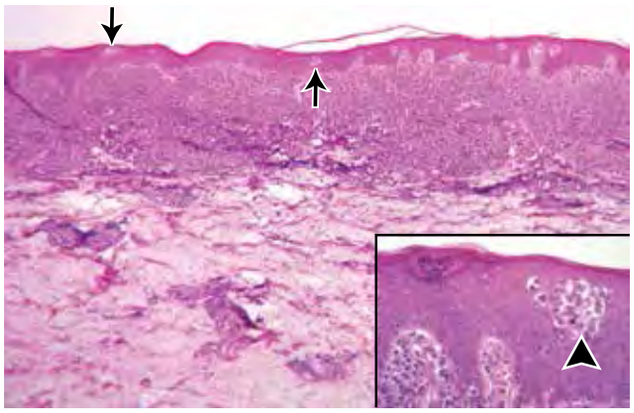


**FIGURA 26-70. Micosis fungoides, fase de placa.** Un infiltrado difuso de linfocitos neoplásicos está presente en la superficie de la dermis y ocasionalmente puede invadir la epidermis, en forma de microabscesos pequeños de Pautrier *(flechas).* La dermis inferior a menudo está respetada. En el *recuadro* se muestra una ampliación de los microabscesos de Pautrier *(puntas de flecha).*

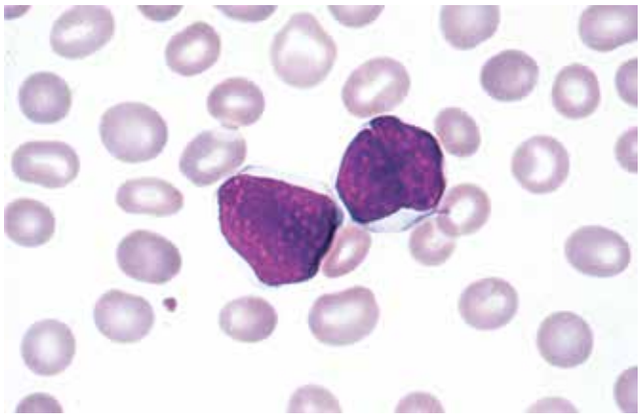


**FIGURA 26-71. Células de Sézary.** Las células típicas son entre medianas y grandes con circunvoluciones nucleares prominentes que resultan en un aspecto cerebriforme. Estas representan la fase leucémica del linfoma cutáneo por linfocitos T, las micosis fungoides.

- La **etapa premicótica** o **eccematosa** tarda algunos años y es difícil de distinguir de muchas dermatosis crónicas benignas. Un espécimen de biopsia de piel no es diagnóstico de linfoma, y muestra una infiltración linfocitaria perianexial y perivascular con eosinófilos y células plasmáticas acompañantes.
- La **etapa de placa** sigue a la primera etapa con placas cutáneas elevadas y bien demarcadas. De manera habitual, el diagnóstico definitivo de MF puede hacerse en esta etapa.
- La **etapa tumoral** se caracteriza por tumores cutáneos elevados, la mayoría de ellos en la cara y en los pliegues corporales, los cuales con frecuencia se ulceran e infectan de manera secundaria. El nombre **micosis fungoides** deriva del aspecto similar a hongos erectos, fungosos, de estos tumores. El compromiso extracutáneo es común, en particular de los nódulos linfáticos, el bazo, el hígado, la médula ósea y los pulmones.

La etapa clínica (es decir, la extensión de la enfermedad) es el factor de impacto más importante en el pronóstico. Los pacientes con enfermedad limitada tienen en general un pronóstico excelente, con tasas de supervivencia similares a las de la población general. El compromiso extracutáneo presagia un pronóstico malo. La supervivencia a 5 años de los pacientes con el síndrome de Sézary se aproxima al 10-20%.

**PATOLOGÍA:** las características histológicas de la MF varían con la etapa de la enfermedad (v. cap. 28). Un infiltrado superficial similar a una banda o un infiltrado linfoide liquenoide con epidermotropismo temprano se observa en la etapa de parches inicial.

La etapa diagnóstica de placa está marcada por la infiltración pronunciada de la epidermis (epidermotropismo). Un infiltrado denso en bandas de células linfoides de tamaño variable llena el espacio subepidérmico (fig. 26-70). Las células tienen un contorno nuclear muy irregular, parecido al de la superficie de la corteza cerebral (núcleo cerebriforme). Estas células linfoides medianas a grandes distintivas, con núcleos hipercromáticos cerebriformes se denominan **células de micosis** y son características. Los **microabscesos de Pautrier** en los espacios intraepidérmicos vacíos son sumamente característicos pero no son comunes.

Los infiltrados dérmicos difusos compuestos por células de linfoma pequeñas, intermedias y/o grandes y falta de epidermotropismo caracterizan a la etapa tumoral. La identificación de células de MF en sitios extracutáneos como los nódulos linfáticos puede ser difícil. Los estudios del reordenamiento del gen del receptor del linfocito T son necesarios como un recurso paralelo a la evaluación histológica.

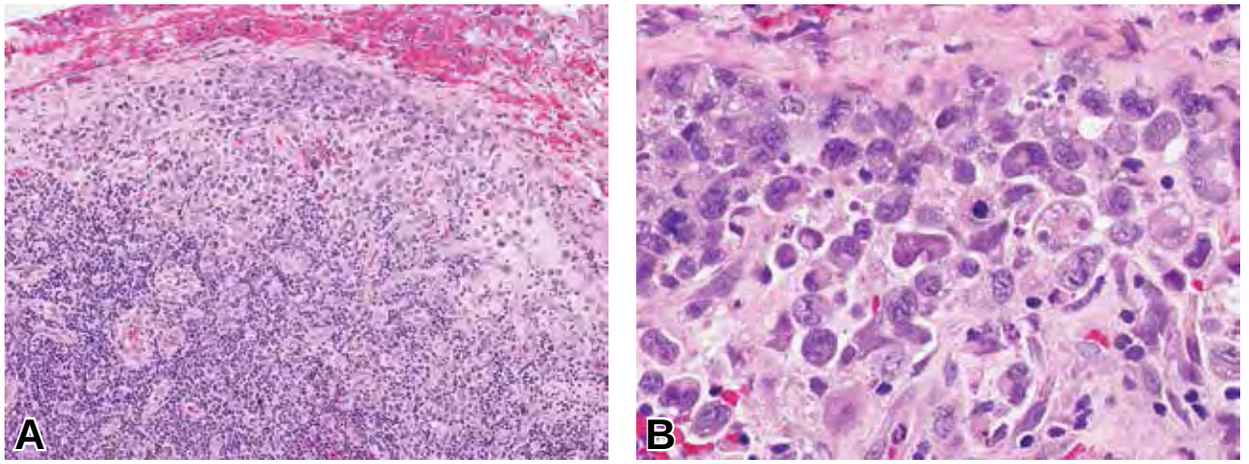



**FIGURA 26-72. Linfoma anaplásico de células grandes (LACG).** Nódulo linfático parcialmente destruido con acumulación de células malignas en el seno subcapsular. Este patrón común de LACG puede confundirse con el carcinoma metastásico. *Recuadro:* las células del linfoma intrasinusoidal son grandes y pleomórficas. Las células con núcleos similares a riñones y una zona eosinófila cercana al núcleo se conocen como las células características que se observan en todas las variantes de LACG.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1155 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



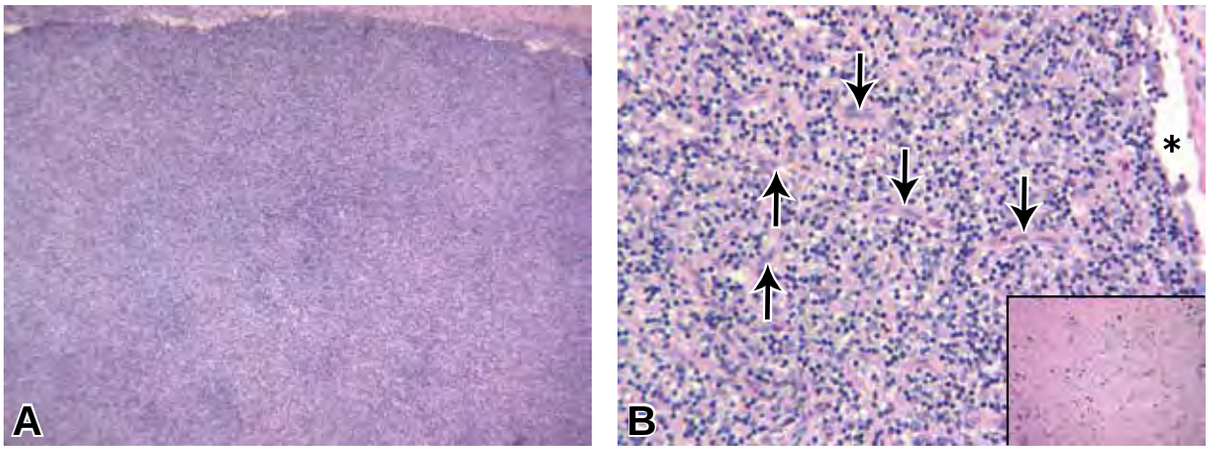



**FIGURA 26-73. Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T. A.** Borramiento completo de las arquitectura de los nódulos linfáticos por un infiltrado que incluye una mezcla de linfocitos T neoplásicos, vasos sanguíneos prominentes y linfocitos B positivos al virus Epstein-Barr (VEB). La cápsula del nódulo linfático está arriba. **B.** Amplificación que muestra los vasos sanguíneos (los vasos representativos se destacan con *flechas*) y sus células endoteliales prominentes. El seno subcapsular es identificado (*). *Recuadro:* hibridación *in situ* para el transcrito del VEB, que demuestra linfocitos B positivos al VEB dispersos y repartidos por toda la proliferación de linfocitos T neoplásicos.

Los característicos núcleos cerebriformes de las células de Sézary ayudan en su identificación en los frotis de sangre periférica de los pacientes con MF (fig. 26-71).

Las células de la MF tienen un inmunofenotipo de linfocito T cooperador y en general expresan CD2, CD3, CD5, CD4 y el receptor del linfocito T α-β. De manera similar a lo que sucede con otros linfomas por linfocitos T maduras, el panantígeno del linfocito T CD7 está aberrantemente ausente. Los reordenamientos del gen del receptor del linfocito T clonal son comunes, y ello ayuda a distinguir los casos sutiles de MF de las dermatosis inflamatorias.

### Linfoma anaplásico de células grandes

Los linfomas anaplásicos de células grandes son neoplasias por linfocitos T maduros compuestos por células linfoides pleomórficas grandes que expresan el marcador de activación linfoide CD30 y afectan sitios ganglionares y extraganglionares (con frecuencia la piel). Esta enfermedad tiene una distribución por edad bimodal; se produce un pico en la juventud y un segundo pico en las personas mayores.

**PATOGENIA MOLECULAR:** algunos casos muestran translocaciones que afectan el gen *ALK* (tabla 26-19) y tienen un pronóstico relativamente bueno. Todos los LACG tienden a ser más agresivos. Su pronóstico es similar al de los tipos inespecíficos de linfoma periférico de linfocitos T.

**PATOLOGÍA:** las características histológicas del linfoma anaplásico de células grandes son variables, pero todos los casos contienen una población de células con núcleos de forma irregular (con frecuencia en forma de herradura o en forma de riñón) y abundante citoplasma, que con frecuencia tiene un área eosinófila característica cerca del núcleo (fig. 26-72). Estas células diagnósticas, que suelen ser grandes, se llaman **células distintivas** y son positivas a CD30. Las células del del linfoma anaplásico de células grandes expresan varios antígenos generales de los linfocitos T y antígenos de los linfocitos T citotóxicos (antígeno intracelular del linfocito T, granzima B), pero la mayoría de los casos son negativos para CD3. Cerca del 90% de los casos tienen reordenamientos en el receptor de los linfocitos T, incluso si las células tumorales no expresan los antígenos de los linfocitos T. La expresión de ALK (v. a continuación) también puede ser útil para el diagnóstico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi todos los pacientes se presentan con la enfermedad en una etapa avanzada (es decir, la etapa III o IV). La adenopatía periférica y central es común y asimismo se presenta el compromiso extraganglionar y de la médula ósea en muchos casos. A menudo, los pacientes tienen síntomas B, en particular fiebre. La supervivencia total a 5 años de los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes positivos a la ALK se acerca al 80%, y cae al 48% en aquellos con tumores negativos a la ALK.

### Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T

El linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T es un linfoma periférico de linfocito T (maduro) agresivo. Los pacientes se presentan con adenopatía generalizada y síntomas consistentes con un proceso de enfermedad sistémica. El infiltrado neoplásico de linfocito T expande las regiones paracorticales de los nódulos linfáticos y se asocia con una proliferación sorprendente de vénulas de endotelio alto. Evidencia del VEB se encuentra en casi todos los casos; no obstante, el VEB se encuentra en los linfocitos B y no en los linfocitos T neoplásicos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T se presenta en adultos y personas mayores. La mayoría de los pacientes llega a la primera consulta con una enfermedad avanzada y suele mostrar linfoadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, afección de la médula ósea, hipergammaglobulinemia y derrames en las cavidades corporales. Un exantema prurítico es también un dato común. Otros hallazgos de laboratorio incluyen aglutininas frías, anemia hemolítica, complejos inmunitarios circulantes y factor reumatoide positivo. Las personas con linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T son inmunodeficientes como consecuencia del proceso neoplásico, y la alta incidencia de linfocitos B positivos al VEB en estos pacientes es una consecuencia de la función inmunitaria alterada. El linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T es un linfoma agresivo con una supervivencia promedio de menos de 3 años. Con frecuencia, los pacientes mueren de complicaciones infecciosas. Algunos pacientes desarrollan un linfoma de linfocito B grande concomitante.

**PATOLOGÍA:** los nódulos linfáticos afectados por el linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T muestran destrucción de la arquitectura parcial o completa a causa de una población heterogénea de células linfoides atípi-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1156 11/10/16 14:58

booksmedicos.org



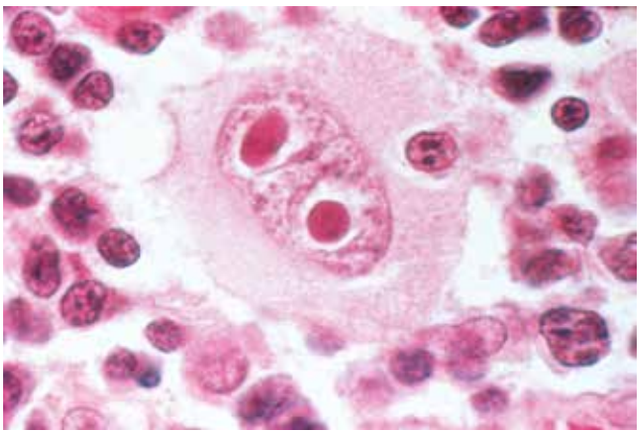


**FIGURA 26-74. Célula clásica de Reed-Sternberg.** Los núcleos con imagen en espejo contienen grandes nucléolos eosinófilos.

cas que van desde el tamaño pequeño hasta el intermedio, en el fondo de una red arborizante muy acentuada de vénulas de endotelio alto. Algunos casos contienen células de linfoma con abundante citoplasma claro y mínima atipia, mientras que otros muestran una población de células linfoides grandes atípicas (fig. 26-73). Los linfocitos T neoplásicos expresan en su mayoría panantígenos de los linfocitos T (CD2, CD3, CD5 y CD7) y CD4 en la mayoría de los casos. Como hecho importante, las células del linfoma muestran un genotipo de linfocitos T cooperadores foliculares con expresión de CD10, CXCL13 y PD1. El reordenamiento clonal del receptor del linfocito T se encuentra en la mayoría de los casos y, además, una minoría de casos también muestra un reordenamiento del gen de la inmunoglobulina clonal (debido a la población expandida de linfocitos B positivos al VEB, *no* a los linfocitos T tumorales).

### En los linfomas de Hodgkin clásicos, un fondo inflamatorio acompaña a las células de Hodgkin y de Reed-Sternberg

Estos linfomas fueron reconocidos y descritos por primera vez por Thomas Hodgkin, del Hospital Guy, en Londres, en 1832, y las primeras descripciones de la célula maligna característica fueron de Sternberg, en 1898, y Reed, en 1902 (desde entonces denominadas células de Reed-Sternberg, fig. 26-74). Se reconocen dos tipos de LH: **linfoma de Hodgkin clásico** y **linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocitario.** En contraste con los linfomas no Hodgkin descritos antes, el LH suele originarse en un nódulo linfático o en cadenas de nódulos linfáticos y con frecuencia se disemina en forma contigua, se presenta sobre todo en personas jóvenes y contiene un número bajo de células neoplásicas en un fondo de células inflamatorias mixtas muy acentuado. ***En la gran mayoría de los casos, las células neoplásicas en ambos tipos de LH se derivan de células linfoides de la etapa del centro germinal de la diferenciación de los linfocitos B.***

**EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** ***el LH es la enfermedad maligna más común en los estadounidenses con edades comprendidas entre los 10 y los 30 años.*** Al año, se reportan unos 8 000 casos en EE.UU., para una incidencia de 3×100 000 individuos. Este es un poco más común en hombres que en mujeres (4:2,5) y en caucásicos que en afroamericanos (3,5:2).

La variación geográfica en la incidencia de LH y algunas características clinicopatológicas que simulan un proceso infeccioso sugieren una etiología viral, pero se carece de pruebas que lo confirmen. La posibilidad de la transmisión horizontal (es decir, mediante contacto interpersonal) de un agente infeccioso ha sido sugerida por varias «miniepidemias» autolimitadas de LH en niños. No obstante, tal agrupamiento de casos aparentes es predecible en estudios estadísticos y no se ha confirmado por estudios epidemiológicos más amplios. Ha sido sugerida una posible interrelación entre el LH y la infección con el VEB. Los adultos jóvenes que han padecido la infección por el VEB (mononucleosis infecciosa) tienen un riesgo incrementado en tres veces de desarrollar LH, y el genoma del VEB se identifica con frecuencia en la célula de Reed-Sternberg.

Los factores genéticos pueden desempeñar algún papel en la patogenia del LH. La frecuencia de ciertos subtipos de LH, en particular el LHA-B18, es más alto en pacientes a los que se les diagnostica LH. Más aún, hay un riesgo incrementado en siete veces de LH en hermanos de pacientes con el trastorno y un riesgo incrementado en 100 veces cuando el hermano es un gemelo monocigoto.

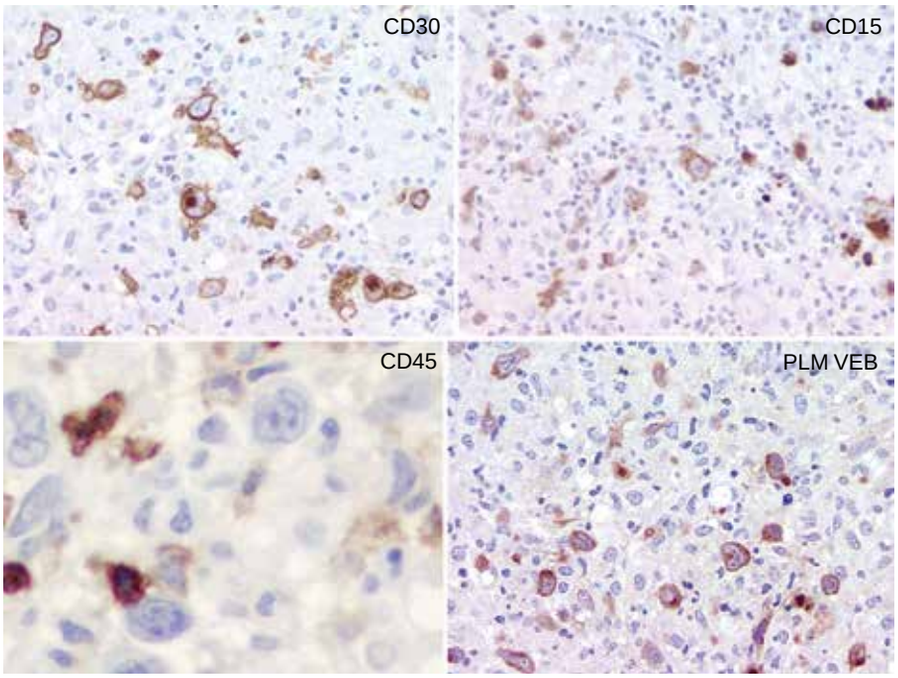



**FIGURA 26-75. Células de Reed-Sternberg y Hodgkin.** Las células de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) son uniformemente positivas a CD30, CD15 y al antígeno de proteína latente de membrana del VEB (PLM VEB) (inmunohistoquímica; cromógeno rojo). El antígeno común de los leucocitos CD45 no se expresa en las células HRS.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1157 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



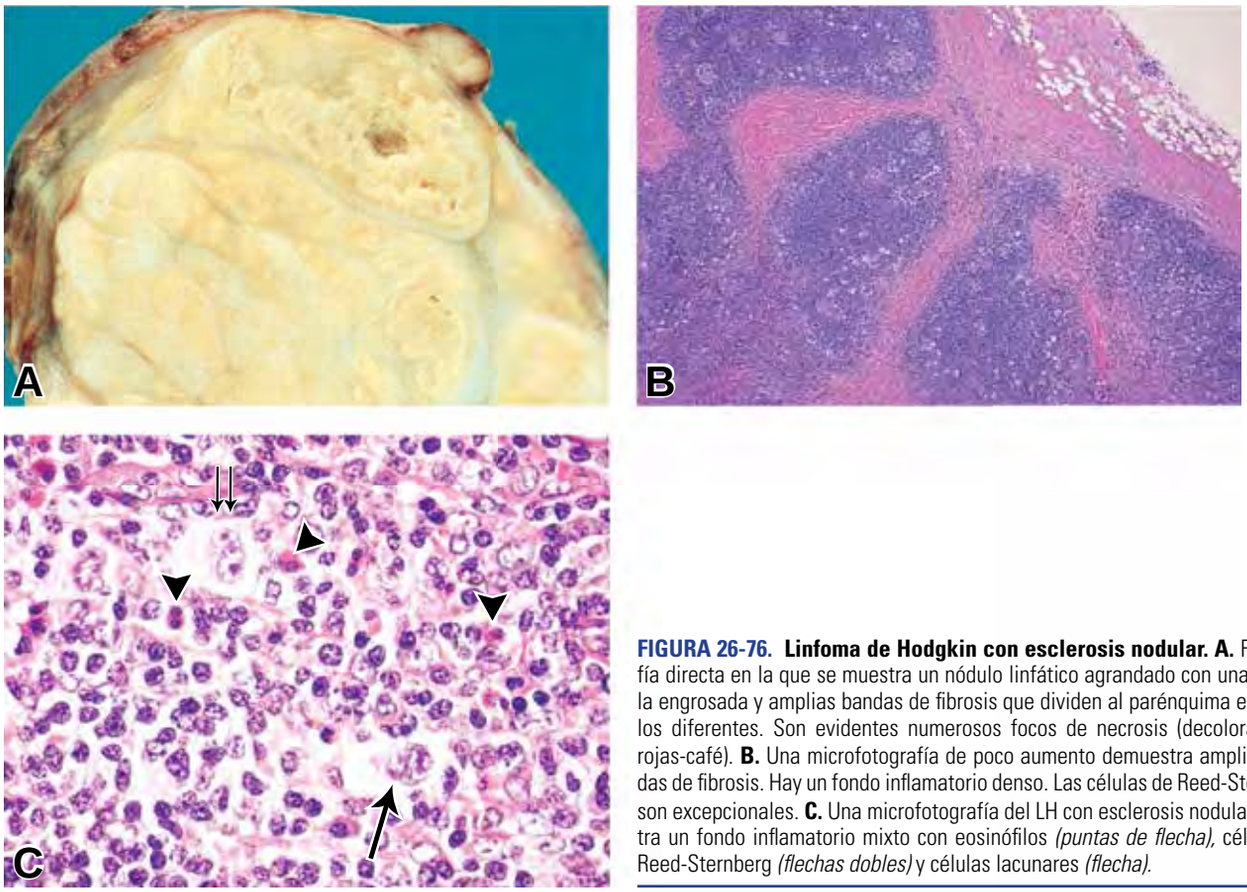



**FIGURA 26-76. Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. A.** Fotografía directa en la que se muestra un nódulo linfático agrandado con una cápsula engrosada y amplias bandas de fibrosis que dividen al parénquima en nódulos diferentes. Son evidentes numerosos focos de necrosis (decoloraciones rojas-café). **B.** Una microfotografía de poco aumento demuestra amplias bandas de fibrosis. Hay un fondo inflamatorio denso. Las células de Reed-Sternberg son excepcionales. **C.** Una microfotografía del LH con esclerosis nodular muestra un fondo inflamatorio mixto con eosinófilos *(puntas de flecha),* células de Reed-Sternberg *(flechas dobles)* y células lacunares *(flecha).*

El estado inmunitario también se observa como un factor en cuando menos algunos casos de LH. El LH es más frecuente en pacientes con inmunidad comprometida o con enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, y el LH representa alrededor del 7% de las enfermedades malignas que se observan en individuos con ataxia-telangiectasia, quienes presentan una incidencia de cáncer incrementada en 100 veces con respecto a la población general.

Desde el punto de vista histórico, la patogenia del LH ha sido difícil de estudiar, en parte debido a la incapacidad para definir el linaje y la clonalidad de las células de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), las cuales constituyen con frecuencia menos del 1% de la población celular total. Estudios recientes indican que en la mayoría de los pacientes con LH, el VEB está presente en las células de HRS. Los antígenos del VEB pueden demostrarse *in situ* en las células tumorales por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* (fig. 26-75). El LH de celularidad mixta se relaciona con el VEB en el 70-80% de los casos, pero en menos del 40% de estos cuando el tipo es la esclerosis nodular.

## Linfoma de Hodgkin clásico

Este linfoma, conocido de manera formal como enfermedad de Hodgkin, es una neoplasia de linfocitos B (en la mayoría de los casos) compuesta por células mononucleares de Hodgkin y células multinucleadas de Reed-Sternberg (fig. 26-74) en un medio celular inflamatorio reactivo que consiste en pequeños linfocitos (en su mayor parte de linfocitos T), células plasmáticas, histiocitos blandos y eosinófilos. Esto se relaciona con un incremento variable de los fibroblastos y/o con bandas características de fibrosis colágena (fig. 26-76). En la gran mayoría de los casos, las células de HRS se dispersan por separado y constituyen sólo una pequeña fracción de todas las células en el nódulo linfático afectado. El linfoma de Hodgkin clásico puede dividirse en cuatro subtipos histológicos, los cuales se basan en gran medida en la naturaleza del fondo de células inflamatorias y de fibroblastos asociados y en el aspecto de las células de HRS: *1)* **esclerosis nodular**, *2)* **mezcla celular**, *3)* **riqueza linfocitaria** y *4)* **agotamiento linfocitario**. Los cuatro subtipos comparten alteraciones en el inmunofenotipo y características genéticas similares, y en esencia los resultados son los mismos con los protocolos de radioterapia y quimioterapia actuales.

**EPIDEMIOLOGÍA:** alrededor del 90-95% de todos los LH corresponde a linfomas de Hodgkin clásicos. La enfermedad tiene una edad de distribución bimodal, con un primer pico entre los 15 y los 35 años y un segundo pico en los adultos mayores. Los individuos con antecedentes de mononucleosis infecciosa causada por el VEB tienen una incidencia más alta de LH clásico.

**PATOLOGÍA:** los nódulos linfáticos afectados por el LH clásico muestran destrucción arquitectónica a raíz de un número variable de células de HRS en un fondo celular inflamatorio mixto y cantidades variables de fibrosis (esclerosis) (fig. 26-76). Las células de Reed-Sternberg prototipo son grandes y cuentan cuando menos con dos lóbulos nucleares o núcleos y abundante citoplasma azul claro (fig. 26-74). Más todavía, los núcleos de las células de HRS clásicas tienen contornos nucleares irregulares, nucléolos eosinófilos prominentes y un halo perinuclear que da a las células el aspecto de «ojos de búho» o una inclusión viral. En ocasiones, las células de HRS sufren apoptosis, lo que resulta en células de aspecto momificado con citoplasma condensado y núcleos picnóticos. ***A pesar de su aspecto característico, las células de HRS pueden ser difíciles de encontrar en el fondo reactivo denso, ya que de manera típica representan el 1-3% de las células totales en el tejido comprometido.***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1158 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



**TABLA 26-22**

**SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ANN ARBOR DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN**

| | | |
|---|---|---|
| Etapa I A o B[a] | I | Compromiso de una sola región ganglionar |
| | | o |
| | $I_E$ | De un órgano o sitio extralinfático único |
| Etapa II A o B | II | Compromiso de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma |
| | | o |
| | $II_E$ | Con compromiso contiguo localizado de un sitio orgánico extralinfático |
| Etapa III A o B | III | Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma |
| | | o |
| | $III_E$ | Con compromiso contiguo localizado de un órgano o sitio extralinfático |
| | | o |
| | $III_S$ | Con compromiso del bazo |
| | | o |
| | $III_{ES}$ | Con compromiso del bazo y de órgano o sitio extralinfático |
| Etapa IV A o B | IV | Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos extralinfáticos con o sin compromiso ganglionar asociado |

[a]A, asintomático; B, presencia de síntomas constitucionales (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso que exceda el 10% del peso corporal basal en los 6 meses precedentes).

Las células de HRS expresan el marcador de activación linfoide CD30 en casi todos los casos (fig. 26-75). Además, también expresan el marcador CD15 de macrófagos/monocitos en el 85% de los casos. A diferencia de los linfomas de linfocitos B no Hodgkin, las células de HRS neoplásicas no expresan de manera típica los antígenos del linfocito B usuales como CD20 y CD79a, y también son negativas a CD45 (antígeno leucocítico común).

Este peculiar inmunofenotipo de las células de HRS, que incluye la falta de marcadores que indiquen la diferenciación en linfocitos B, resultó en décadas de confusión con respecto al origen de estas células, y no fue hasta el advenimiento de las

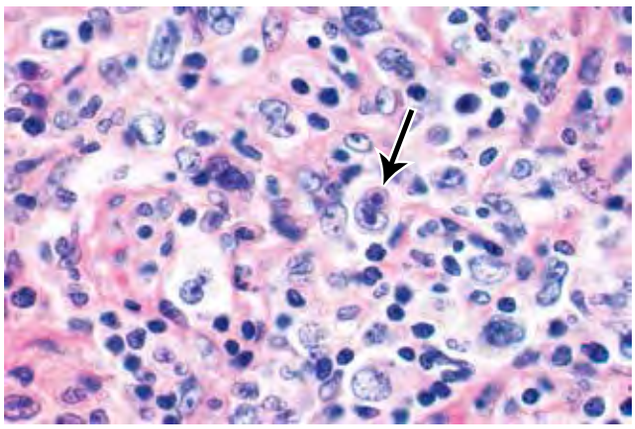


**FIGURA 26-77. Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta.** Microfotografía de un nódulo linfático en la que se muestran las células clásicas binucleadas y mononucleares de Reed-Sternberg *(flecha)* en un fondo inflamatorio mixto que incluye muchos linfocitos pequeños (linfocitos T). Obsérvese la ausencia de bandas fibróticas, las cuales ayudan a distinguir este subtipo del linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.

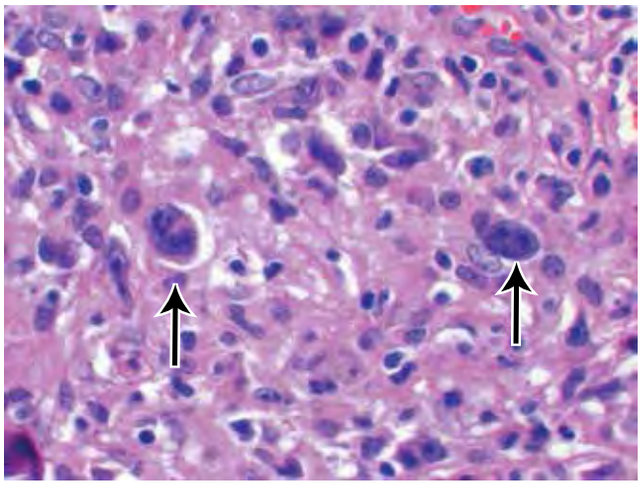


**FIGURA 26-78. Linfoma de Hodgkin sin linfocitos.** Se observan dos células de Hodgkin/Reed-Sternberg *(flechas)*. El número de linfocitos reactivos en el fondo fibrótico está muy reducido. El diagnóstico diferencial en casos como este incluye al linfoma de células grandes.

técnicas diagnósticas moleculares avanzadas a fines de la década de 1990 que se encontró que la clonalidad de estas células se relacionaba con la de los linfocitos B que se originan en las células de los centros germinales. ***Puede encontrarse un reordenamiento del gen de la inmunoglobulina clonal en más del 98% de las células de HRS.***

Las células de HRS producen numerosas citocinas que provocan efectos hísticos característicos. Los eosinófilos son atraídos por los efectos combinados de la IL-5 y la eotaxina, y la IL-6 puede atraer células plasmáticas. El TGF-β activa fibroblastos y es posible que intervenga en la fibrosis nodular. Otros factores de crecimiento y citocinas producidos por las células de HRS son IL-2, 7, 9, 10 e IL-13.

### Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular

El linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular se caracteriza por un engrosamiento fibroso de la cápsula de los nódulos linfáticos, con bandas de esclerosis que se extienden desde la cápsula hasta dentro de la corteza ganglionar, lo que resulta en la formación de nódulos (fig. 26-76 A). Las **células lacunares** son producto de una retracción artificial del tejido fijado con formaldehído (fig. 26-76 C). Los nódulos están compuestos de poblaciones de las células inflamatorias mixtas descritas antes y números variables de células de HRS clásicas y células lacunares. Este subtipo representa alrededor del 70% de todos los casos de LH clásico, y la mayoría de los casos se presenta en el grupo de edad de 15-30 años. El compromiso mediastínico se encuentra en más del 80% de los pacientes y la enfermedad es voluminosa en más de la mitad de estos enfermos. Los síntomas B (tabla 26-22) se producen en hasta un 40% de los pacientes. La afectación de la médula ósea y la asociación con el VEB son relativamente bajas con respecto a los otros tipos. Por eso, este subtipo tiene mejor pronóstico comparado con los otros subtipos.

### Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta

El linfoma de Hodgkin con celularidad mixta contiene células de HRS en un fondo inflamatorio mixto de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y células plasmáticas (fig. 26-77), pero carece de la fibrosis nodular que se observa en el LH con esclerosis nodular. El LH con celularidad mixta representa alrededor del 25% del LH clásico. *Es el subtipo más frecuente en los pacientes infectados con el VIH-1 y muestra la relación más alta con el VEB.* El LH con celularidad mixta es más común en la cuarta y quinta décadas de la vida. Los nódulos linfáticos cervicales son el sitio



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1159 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



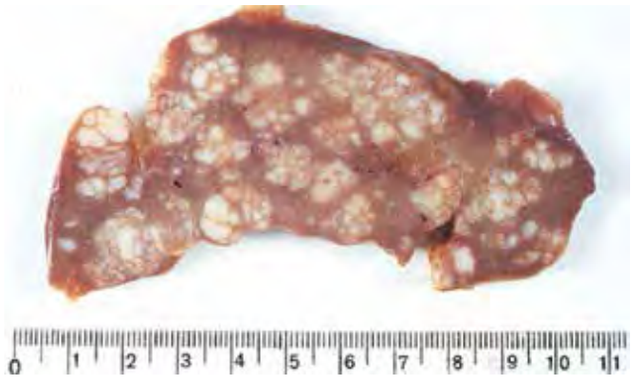


**FIGURA 26-79. Linfoma de Hodgkin que afecta el bazo.** Múltiples masas reemplazan al parénquima esplénico normal. La laparotomía y la esplenectomía ya no se realizan de manera rutinaria para propósitos diagnósticos y de estadificación.

más común de compromiso inicial y, a diferencia del LH con esclerosis nodular, el compromiso mediastínico es raro en el LH con celularidad mixta. El resultado total en los pacientes es similar al del LH con esclerosis nodular con los regímenes terapéuticos modernos.

### Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos

Los casos de linfoma de Hodgkin rico en linfocitos están marcados por la presencia de las células HRS clásicas en el fondo de un infiltrado linfoide nodular (o rara vez difuso) compuesto por linfocitos B pequeños y ausencia de eosinófilos, neutrófilos y esclerosis. Este subtipo es raro, ya que representa sólo el 5% de los casos de LH clásico y tiende a presentarse en las personas mayores. En general, los pacientes se presentan con la enfermedad en etapa baja y no suelen manifestar síntomas B. La supervivencia total es mejor que en todos los otros subtipos de LH clásico y similar a la que se observa en el LH nodular con predominio de linfocitos (v. a continuación).

### Linfoma de Hodgkin carente de linfocitos

El linfoma de Hodgkin carente de linfocitos (LHCL) es el tipo menos común de LH clásico, entre los cuales representa menos del 1% de los casos. Desde el punto de vista histológico, muestra un predominio de células de HRS y/o una ausencia marcada de linfocitos en el fondo (fig. 26-78). La mayoría de los pacientes en quienes se diagnostica LH carente de linfocitos corresponde al sexo masculino, con un rango de edad promedio de 30-40 años. Con frecuencia, este subtipo se relaciona con la infección por el VIH concomitante. Hay una predilección por el compromiso de los nódulos linfáticos retroperitoneales (raro en otros tipos), los órganos abdominales y la médula ósea. Mientras se observa un pronóstico malo en los casos vinculados con la infección por el VIH, el curso de la enfermedad y su resultado son por otra parte similares a los de los otros subtipos. La distinción del linfoma no Hodgkin es con frecuencia más difícil con este subtipo de LH clásico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** de manera habitual, el LH se manifiesta como una adenopatía periférica insensible que afecta un nódulo linfático o un grupo de nódulos linfáticos. Los nódulos linfáticos cervicales y mediastínicos están comprometidos en más de la mitad de los casos y el mediastino anterior también suele estarlo, en especial en el tipo con esclerosis nodular. Con menos frecuencia, los nódulos linfáticos axilares, inguinales y retroperitoneales se presentan agrandados. Los grupos nodulares linfáticos periféricos, como el antecubital, el poplíteo y el mesentérico, tienden a mantenerse preservados. De manera inicial, el LH se extiende de forma previsible entre grupos de nódulos linfáticos contiguos a través de los vasos linfáticos eferentes. A medida que avanza, la propagación se vuelve menos predecible debido a la invasión vascular y la diseminación hematógena (fig. 26-79).

Los síntomas constitucionales (B) se encuentran en el 40% de los pacientes con LH. Entre estos se incluyen una fiebre de grado bajo, la que en ocasiones es cíclica (fiebre de Pel-Ebstein); sudores nocturnos, y pérdida de peso que excede el 10% del peso corporal. El prurito puede surgir conforme la enfermedad progresa. Por razones desconocidas, beber alcohol induce dolor en los sitios afectados en el 10% de los pacientes.

La función deficiente del linfocito T es característica del LH. Los defectos sutiles o de hipersensibilidad de tipo retardado, la cual puede detectarse en la mayoría de los pacientes, incluso en el momento del diagnóstico inicial, tienden a ser más pronunciados a medida que la enfermedad progresa. La anergia a las pruebas cutáneas con antígenos suele apreciarse desde el comienzo del LH. Esta disfunción inmunitaria se debe a los efectos inmunodepresores del tratamiento. En la mitad de los casos se observa una linfocitopenia absoluta (menor de 1 500 células/μl), más a menudo en aquellos que se relacionan con el LH avanzado. La inmunidad humoral está intacta por lo general hasta una etapa tardía en el curso de la enfermedad.

El pronóstico del LH depende sobre todo de la edad del paciente y de la extensión anatómica de la enfermedad (es decir, la etapa). Un mejor pronóstico se vincula con *1)* edad menor, *2)* etapa clínica baja (es decir, de enfermedad localizada) y *3)* ausencia de signos y síntomas "B". El completo Sistema de Estadificación de Ann Arbor (tabla 26-22), que se basa en la evaluación clínica y los datos radiográficos y patológicos, se usa para asignar la etapa.

Las complicaciones del LH incluyen el compromiso de los órganos vitales por el crecimiento tumoral progresivo e infecciones secundarias como consecuencia del defecto primario en la hipersensibilidad de tipo retardado y los efectos inmunodepresores del tratamiento. El desarrollo de enfermedades malignas secundarias después del tratamiento es de especial preocupación, debido a que más del 15% de los pacientes tratados puede acabar por sufrir esta complicación. La LMA se desarrolla en el 5% de los pacientes y los linfomas agresivos de células grandes se presentan con menos frecuencia.

## Linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos

Este tipo de linfoma es diferente del LH clásico que acaba de explicarse. Aunque se clasifica como un LH, tiene características inmunomorfológicas y clinicopatológicas más parecidas a los linfomas no Hodgkin de linfocito B indolentes que al LH clásico. Las células características en el linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos (LHNPL) son variantes de las células de Hodgkin conocidas como células **L y H** (linfocitos e histiocitos), o células en «palomitas de maíz», debido a su aspecto histológico. Como en el LH clásico, en el LHNPL las células neoplásicas se encuentran en números bajos en los tejidos afectados.

El LHNPL es también una neoplasia que se origina en los linfocitos B del centro germinal. En contraste con el LH clásico, las células del linfoma en el LHNPL expresan antígenos específicos del linaje de linfocitos B (como CD20, CD79a e Ig de superficie) y son negativas a la expresión de CD15 y CD30. El reordenamiento del gen de la inmunoglobulina clonal se encuentra en casi todos los casos. Los genes reordenados de la cadena pesada de la inmunoglobulina muestran un grado alto de hipermutación somática en la región variable, lo que indica que su origen más probable se ubica en los linfocitos B del centro germinal.

El LHNPL representa casi el 5% de todos los LH. De manera predominante, afecta a hombres en el grupo de edad de 30-50 años; también se presenta en personas más jóvenes, como

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1160 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



niños. De manera típica, la enfermedad está localizada en el momento del diagnóstico (es decir, en la etapa I). Los nódulos linfáticos cervicales, axilares o inguinales son sitios usuales de la enfermedad. En contraste con el LH clásico, el compromiso mediastínico, esplénico y de la médula ósea es excepcional. El compromiso visceral también es poco común. A diferencia del LH clásico, el LHNPL tiende a «saltarse» regiones ganglionares anatómicas (es decir, una diseminación que no es contigua). Los signos y síntomas B están presentes en sólo el 20% de los casos. El LHNPL sigue un curso clínico indolente y rara vez es fatal. La supervivencia a 10 años de los pacientes con la enfermedad en etapa baja (etapas I o II) es mayor del 80%. El resultado es menos favorable en pacientes con la enfermedad en una etapa avanzada. Entre las complicaciones se incluyen recurrencias, las cuales son comunes, y la progresión a un linfoma difuso de linfocito B grande, lo que sucede en el 3-5% de los casos.

## Los trastornos linfoproliferativos se relacionan con una deficiencia inmunitaria

Mientras que gran parte de los linfomas no Hodgkin y de Hodgkin que se describieron anteriormente se acompaña de disfunción inmunitaria, también se reconoce un grupo específico de trastornos linfoproliferativos relacionados con inmunodeficiencia. Estos trastornos incluyen enfermedades linfoproliferativas asociadas con trastornos inmunitarios primarios (como las deficiencias del ligando CD40, la inmunodeficiencia variable común, el síndrome de Wiskott-Aldrich, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de rotura de Nijmegen y el trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X), lesiones asociadas con la infección por el VIH, trastornos linfoproliferativos postrasplante y trastornos linfoproliferativos relacionados con deficiencias inmunitarias que resultan de otras causas yatrógenas de inmunodepresión.

### Trastornos linfoproliferativos postrasplante

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT) se producen en individuos que están inmunodeprimidos como consecuencia de haber sido receptores de un órgano sólido, o de injertos de médula ósea o blastocitos. Estos trastornos son linfoides o plasmacitarios, y van desde proliferaciones que recuerdan a la mononucleosis infecciosa a los linfomas de células grandes manifiestos, los cuales son casi siempre del tipo del linfocito B. En ocasiones, los TLPT tienen un fenotipo de linfocito T y algunos recuerdan al linfoma de Hodgkin o a neoplasias de células plasmáticas, como el mieloma múltiple y el plasmacitoma. ***La mayoría de estos trastornos refleja infecciones por el virus de Epstein-Barr. El factor de riesgo más importante para los TLPT inducidos por el VEB es la seronegatividad al VEB en el momento del trasplante.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** numerosos factores se enlazan al riesgo de desarrollar un TLPT, como las características del paciente, los tipos de aloinjertos y los regímenes inmunusupresores, los cuales pueden variar entre instituciones. La incidencia de un TLPT sigue con mayor frecuencia un paralelismo muy cercano a lo extensa que resulte la inmunodepresión. Los pacientes con aloinjertos renales tienen la frecuencia más baja de TLPT (<1%), mientras que aquellos que reciben aloinjertos de corazón/pulmón o intestinales tienen la frecuencia más alta de TLPT (>5%). Los pacientes que reciben aloinjertos de blastocitos o médula ósea tienen un riesgo bajo de TLPT (1%). El riesgo en tales individuos se vincula con el grado de coincidencia del HLA, ya que los trasplantes con HLA equivocados o no relacionados presentan las tasas más altas de TLPT. La incidencia de TLPT es más alta en niños y es más probable que sea una consecuencia de la infección primaria por el VEB en esta población de pacientes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la mayoría de los casos es secundaria al VEB, con un período de latencia promedio de menos de 1 año. Sin embargo, los casos negativos al VEB pueden evolucionar en más de 5 años después del trasplante. En los receptores de órganos sólidos, los linfocitos del ***huésped*** se infectan con el VEB, pero en los receptores de aloinjertos de médula ósea, el TLPT es causado por linfocitos infectados del ***donante.***

**PATOLOGÍA:** las características histológicas del TLPT son variables y forman la base para categorizar estas lesiones.

- **Lesiones iniciales**: estas lesiones se caracterizan por la hiperplasia plasmacitaria o los cambios similares a los de la mononucleosis infecciosa. Estas tienden a suceder en pacientes más jóvenes, en particular en aquellos que no han tenido una infección previa por el VEB. Las lesiones iniciales afectan a nódulos linfáticos o amígdalas y adenoides, con más frecuencia que los sitios extraganglionares verdaderos. La regresión espontánea o la regresión con reducción en la inmunodepresión es el curso habitual; empero, en ocasiones algunas lesiones similares a la mononucleosis infecciosa pueden ser mortales. Las lesiones iniciales pueden ir seguidas por otras categorías de TLPT en el transcurso del tiempo.
- **TLPT polimorfos:** estas lesiones están compuestas por una población heterogénea de células, como inmunoblastos, células plasmáticas y linfocitos de tamaño pequeño a intermedio (fig. 26-80). La proliferación linfoplasmacitaria e inmunoblástica atípica tiende a destruir la arquitectura del nódulo linfático y/o a formar masas extraganglionares destructivas. Este es el tipo más común de TLPT que se observa en niños, y con frecuencia sigue a la infección primaria por el VEB. La presentación clínica es indistinguible de la de otros tipos de TLPT. Un número variable de casos se recupera con reducción de la inmunodepresión, pero otros progresan y requieren tratamiento citotóxico para linfomas. Las células atípicas en el TLPT polimorfo muestran genes de la inmunoglobulina reordenados de manera clonal, aunque las clonas detectables

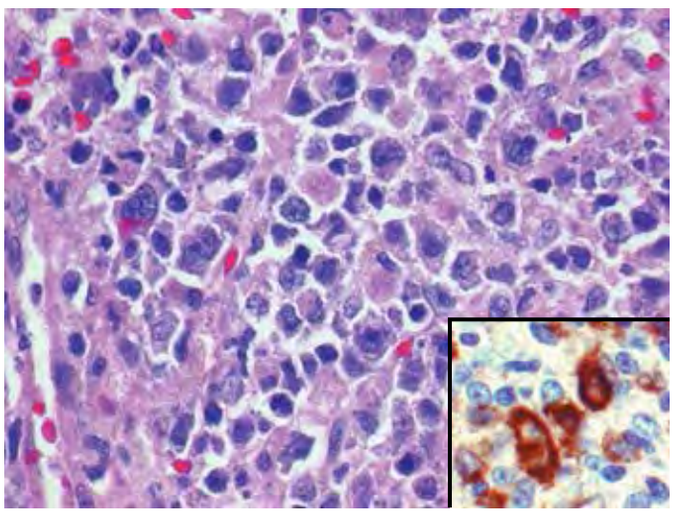


**FIGURA 26-80. Trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT).** El TLPT de tipo polimorfo se caracteriza por la proliferación difusa de células linfoides grandes con reordenamientos del gen de la inmunoglobulina clonal. *Recuadro:* en la mayoría de los casos, los linfocitos neoplásicos son positivos para el virus de Epstein-Barr, lo cual puede valorarse con facilidad mediante tinciones inmunohistoquímicas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1161 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



son menos obvias comparadas con las que se observan en el TLPT monomorfo (v. a continuación).

- **TLPT monomorfos:** estas proliferaciones compuestas por linfocitos monoclonales B transformados o células plasmáticas llenan el diagnóstico de linfoma difuso por linfocito B grande o, menos a menudo, de linfoma de Burkitt o mieloma de célula plasmática o plasmacitoma. La presentación del TLPT monomorfo es parecida a la presentación de otros linfomas o neoplasias de células plasmáticas. En casi todos los casos se observan reordenamientos clonales del gen de la inmunoglobulina; la mayoría de los casos contiene genomas clonales del VEB. Las anomalías citogenéticas son comunes. El tratamiento del linfoma se requiere en la mayoría de los casos. De manera típica, este tipo de TLPT no responde a la reducción de la inmunodepresión como los otros TLPT que ya han sido explicados anteriormente.
- **TLPT tipo linfoma de Hodgkin clásico:** este tipo excepcional de TLPT se produce con más frecuencia en pacientes de trasplantes renales, es casi siempre positivo al VEB y tiene características idénticas a las que se describieron en el linfoma de Hodgkin clásico (v. anteriormente).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con TLPT se presentan con síntomas inespecíficos como letargia, malestar, pérdida de peso y fiebre. La linfoadenopatía y la disfunción del aloinjerto también son comunes. Algunos pacientes, sobre todo los niños, pueden presentarse con síntomas respiratorios obstructivos debido al agrandamiento de las amígdalas. Además de los nódulos linfáticos y las amígdalas, los TLPT afectan con frecuencia sitios extraganglionares y el tubo digestivo, los pulmones y el hígado son sitios comunes de enfermedad. Más todavía, los TLPT afectan con frecuencia al aloinjerto en sí y pueden causar confusión diagnóstica debido a que el rechazo del aloinjerto puede presentarse con características clínicas e histológicas similares. El pronóstico del TLPT es variable y depende en gran medida del tipo de lesión que se encuentra. Las llamadas lesiones «iniciales» (v. anteriormente) tienden a regresar al reducirse la inmunodepresión sin pérdida del injerto. Otras formas que recuerdan a los linfomas declarados también pueden regresar al reducirse la inmunodepresión; no obstante, muchos de estos casos requieren tratamiento citotóxico adicional, como el tratamiento anti-CD20 (rituximab) y la quimioterapia o una combinación de ambos. Los receptores de aloinjertos de médula ósea/blastocito tienden a mostrar una mortalidad más alta como consecuencia del TLPT comparada con la que presentan los receptores de aloinjertos de órganos sólidos, y la mortalidad puede ser menor en niños que en adultos. La vigilancia de la carga viral del VEB en los pacientes seronegativos es una práctica común en muchos centros de trasplantes y ha conducido a una incidencia disminuida en el número de pacientes que se presentan con un TLPT diseminado.

### Trastornos linfoproliferativos relacionados con inmunodeficiencia yatrógena

De manera primaria, estos trastornos se presentan en pacientes que fueron tratados con fármacos inmunodepresores para la atención de enfermedades autoinmunitarias u otras afecciones (con exclusión del trasplante). Las proliferaciones linfoides que se observan en este grupo de pacientes son similares a las que se aprecian en pacientes con TLPT, y van desde trastornos polimorfos hasta linfoma difuso de linfocito B grande, linfoma periférico de linfocito T o linfomas similares al de Hodgkin clásico. El metotrexato, el cual se ha usado en forma extensa para tratar a la artritis reumatoide, fue el primer agente inmunodepresor reportado con una relación confirmada con trastornos linfoproliferativos. Agentes más novedosos usados para tratar la artritis reumatoide, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral α, se han vinculado con una prevalencia más alta de linfoma comparados con los de la población sana de la misma edad. Como la mayoría de los TLPT, los trastornos linfoproliferativos yatrógenos se vinculan con frecuencia con el VEB, pero el VEB solo no es el único factor de riesgo importante en el desarrollo del linfoma; sí son determinantes de importancia la estimulación antigénica crónica causada por la enfermedad inflamatoria del paciente y sus antecedentes genéticos. Cerca del 50% de todos los casos tiene una presentación extraganglionar, con el tubo digestivo, la piel, el hígado, el bazo, los pulmones, los riñones, la glándula tiroides y la médula ósea, así como los tejidos blandos, como los sitios más frecuentes de compromiso. Las restantes características clínicas son similares a las que se relacionan con linfomas que se presentan en pacientes inmunocompetentes.

Muchos de estos tumores se asejeman al linfoma difuso de linfocito B grande o al linfoma clásico de Hodgkin. Como los TLPT, gran parte de los trastornos linfoproliferativos yatrógenos muestra cuando menos una respuesta parcial después del retiro de la medicación inmunodepresora. La mayor parte de las respuestas se produce en casos con células positivas al VEB. En este contexto, la supervivencia total de los pacientes con LDCBG es cercana al 50%.

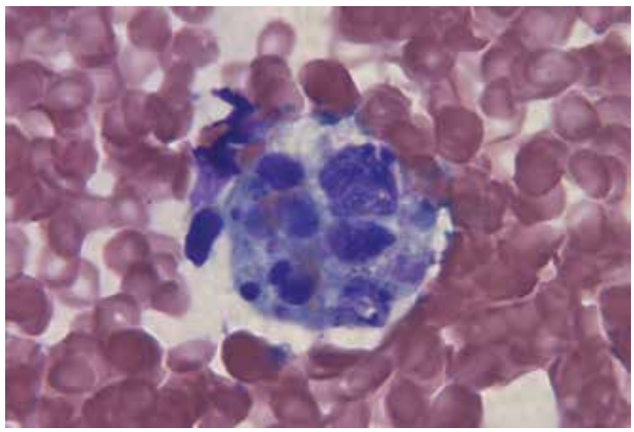


**FIGURA 26-81. Síndrome hemofagocítico.** Desde el punto de vista morfológico, este trastorno se caracteriza por la fagocitosis de las células hematopoyéticas por parte de los macrófagos hísticos. Lo que se muestra aquí es un macrófago engullendo células de la médula ósea.

## TRASTORNOS HISTIOCITARIOS

### Las proliferaciones histiocitarias pueden presentarse en contextos neoplásicos y no neoplásicos

Entre los trastornos no neoplásicos están la enfermedad de Rosai-Dorfman (histocitosis sinusal con linfoadenopatía masiva, v. anteriormente), enfermedades por almacenamiento como la de Niemann-Pick, la enfermedad de Gaucher y la de Tangier (v. cap. 6) y los síndromes hemofagocitarios.

### Trastornos hemofagocitarios

Todos los trastornos hemofagocitarios comparten características comunes de un defecto inmunológico que resulta en la desregulación del sistema inmunitario y en los incrementos consecuentes de ciertas citocinas, lo que produce una activación inadecuadamente regulada del linfocito T y el macrófago. Las células NK son normales en número, pero muestran capacidad insuficiente para regular a las células presentadoras de antígenos, lo que conduce a la activación descontrolada de los linfocitos T

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1162 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



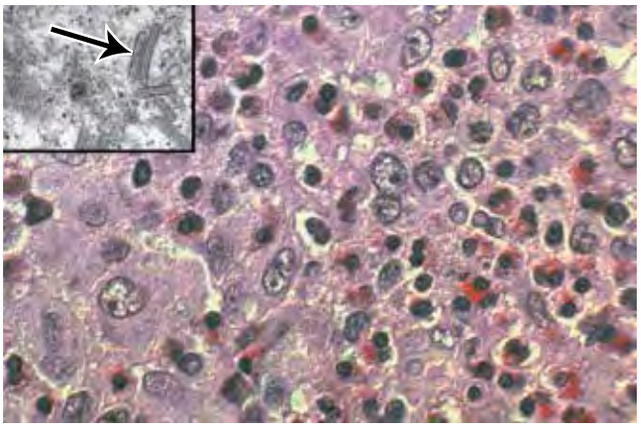


**FIGURA 26-82. Granuloma eosinófilo.** Un corte de una costilla afectada muestra células de Langerhans proliferadas y numerosos eosinófilos. *Recuadro:* una micrografía electrónica muestra gránulos de Birbeck *(flecha)* en la histiocitosis de Langerhans.

$CD8^+$. En consecuencia, los niveles de citocinas proinflamatorias (v. cap. 4), como TNF-α, IL-6 e IFN-γ, están elevados.

Los síndromes hemofagocitarios pueden ser genéticos o adquiridos. El diagnóstico se establece mediante una combinación de criterios clínicos y patológicos que incluyen: *1)* fiebre por encima de 38,5 °C, *2)* esplenomegalia, *3)* anemia, *4)* trombocitopenia, *5)* hipertrigliceridemia e 6) hipofibrinogenemia, acompañados de hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los nódulos linfáticos. En tales órganos, se pueden encontrar macrófagos que han fagocitado células hematopoyéticas normales (fig. 26-81).

Los síndromes hemofagocitarios hereditarios incluyen de manera habitual mutaciones en el gen del *PFR1*. Como hecho característico, estos trastornos se presentan en niños, se relacionan con la activación y proliferación de macrófagos benignos y se caracterizan por la hemofagocitosis, síntomas sistémicos (fiebre, etc.) y la reducción de elementos hematopoyéticos en una o más series de la sangre. Los defectos inmunitarios celulares también pueden acompañar a estas manifestaciones clínicas.

El síndrome hemofagocitario adquirido puede presentarse en diversos contextos. Entre estos se incluyen infecciones virales (infecciones primarias con VEB, CMV, VIH, parvovirus), paludismo, *E. coli*, histoplasmosis y enfermedades malignas hematológicas como los linfomas de linfocitos T y NK. En ocasiones, las enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico) también se relacionan con este síndrome.

## Las neoplasias histiocitarias son trastornos raros derivados de macrófagos, células dendríticas o histiocitos

La incidencia verdadera de estos tumores se desconoce, ya que muchos permanecieron poco reconocidos y caracterizados hasta hace poco tiempo. Las características clinicopatológicas de este grupo de neoplasias son amplias y van desde la indolente a la agresiva. Las entidades reconocidas de este grupo de neoplasias incluyen: **histiocitosis de células de Langerhans, sarcoma histiocitario y folicular** y **sarcomas de células dendríticas interdigitantes.** Sólo se entra en detalles en relación con la primera.

## La histiocitosis de células de Langerhans es una proliferación neoplásica de las células de Langerhans que se produce sobre todo en la niñez

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) representa un espectro de proliferaciones poco comunes de las células de Langerhans. Las enfermedades que se originan en estas células van desde un compromiso asintomático en un solo sitio, como el hueso o los nódulos linfáticos, hasta un trastorno multiorgánico sistémico y agresivo. Las células de Langerhans son fagocitos mononucleares derivados de células precursoras de la médula ósea. Se encuentran en la epidermis, los nódulos linfáticos, el bazo, el timo y los tejidos mucosos. Las células de Langerhans ingieren, procesan y presentan antígenos a los linfocitos T. En los nódulos linfáticos, las células de Langerhans se denominan células interdigitantes del retículo.

La etiología y patogenia de la HCL se desconoce. La demostración reciente de la frecuente, pero no invariable, clonalidad de las células de Langerhans en todas las formas de HCL sugiere con firmeza que se trata de un trastorno neoplásico. Lactantes, niños y adultos jóvenes constituyen la población más afectada. La extensión de la enfermedad y la velocidad de progresión se correlacionan en forma inversa con la edad en el momento de la presentación. Ciertos epónimos se anexaron de manera tradicional a las diversas presentaciones de la HCL, pero estos términos se usan con poca frecuencia.

La forma menos agresiva se denomina **granuloma eosinófilo.** Es un trastorno localizado, suele ser autolimitado, y por lo general corresponde al hueso. Con frecuencia, los nódulos linfáticos, la piel y los pulmones pueden estar menos comprometidos. El granuloma eosinófilo afecta los niños mayores (5-10 años) y los adultos jóvenes (menores de 30 años), en particular hombres, y representa alrededor del 75% de las HCL.

En algunos casos, estas lesiones se presentan como trastornos multifocales y por lo general indolentes, que afectan a un solo sistema orgánico, en gran medida el óseo. Los niños de 2-5 años de edad se presentan en general con múltiples lesiones óseas, en ocasiones relacionadas con masas de tejidos blandos. Estas manifestaciones se denominaron en su momento **enfermedad de Hand-Schüller-Christian.**

La más rara de todas las formas de esta enfermedad (menos del 10% de los casos) es una variante aguda y diseminada de la HCL que de manera habitual se presenta en lactantes y niños menores de 2 años de edad. No hay predominio de género. Las lesiones cutáneas y la hepatoesplenomegalia y linfoadenopatía, así como las lesiones óseas, junto con la pancitopenia son características. En la literatura médica más antigua, esta se denomina **enfermedad de Letterer-Siwe.**

**PATOLOGÍA:** a pesar de su heterogeneidad clínica, las HCL comparten datos histopatológicos comunes (fig. 26-82). Las células se acumulan en un ambiente que contiene eosinófilos, histiocitos y linfocitos pequeños. Las células de Langerhans son grandes (15-25 μm de diámetro), con núcleos hendidos, cromatina vesicular delicada y pequeños nucléolos. Mediante microscopía electrónica, se observa de manera usual una inclusión citoplasmática característica, tubular o en forma de bastón, con un centro denso y una vaina externa doble, el gránulo de Birbeck. Con frecuencia, un extremo del gránulo es bulboso, en cuyo caso se parece a una raqueta de tenis. Los marcadores característicos de la célula inmunitaria idéntica a la de las células de Langerhans epidérmicas incluyen a la proteína S-100 y a CD1a.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas de la HCL reflejan a los sitios afectados. El compromiso de la piel, sobre todo en la variante de Letterer-Siwe, toma la forma de una dermatitis seborreica o eccematoide, más marcada en el cuero cabelludo, la cara y el tronco. La otitis media es común. La linfoadenopatía indolora localizada o generalizada y la hepatoesplenomegalia son frecuentes. Las lesiones líticas del hueso causan dolor o sensibilidad a la palpación (v. cap. 30). La proptosis (protrusión del globo ocular) puede ser una complicación de la infiltración de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1163 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



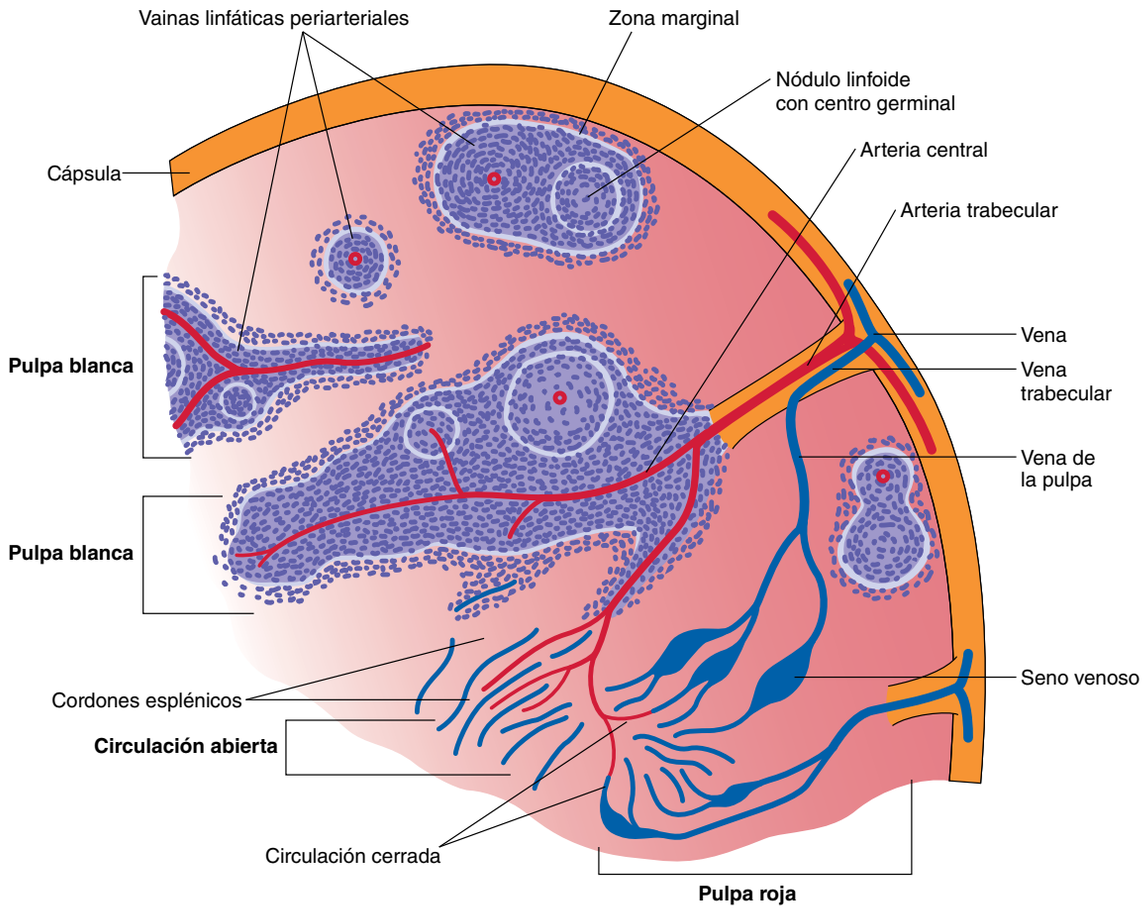



**FIGURA 26-83. Estructura del bazo normal.**

la órbita. La diabetes insípida se produce cuando el eje hipotálamo-hipofisario se afecta. ***La tríada clásica de diabetes insípida, proptosis y defectos en los huesos membranosos se presenta en sólo el 15% de los casos de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian.***

El pronóstico de la HCL depende en primer lugar de la edad en el momento de la presentación, la extensión de la enfermedad y la velocidad de progresión. En general, el trastorno es autolimitado y benigno en las personas mayores (granuloma eosinófilo), mientras que en niños menores de 2 años (enfermedad de Letterer-Siwe) tiende a ser peor. Rara vez, el curso clínico es agresivo e indistinguible del de una neoplasia maligna.

# Bazo

## ANATOMÍA Y FUNCIÓN

El bazo es un órgano linfoide que desempeña su papel principal en la filtración de la sangre al eliminar las células anormales o senescentes, los complejos inmunitarios y las bacterias opsonizadas. El peso del bazo normal se ubica entre 100-170 g, y es impalpable durante la exploración física. La estructura que soporta al bazo consiste en una cápsula fibrosa, radiaciones de trabéculas fibrosas y un marco estrómico delicado de fibras reticulares (fig. 26-83). La arteria esplénica ingresa por el hilio y se ramifica en arterias trabeculares, que siguen el curso de las trabéculas fibrosas. El bazo se divide en áreas de pulpa roja y blanca. Esta división es útil porque la mayoría de las enfermedades afecta un compartimento o el otro.

***PULPA BLANCA:*** el tejido linfoide del bazo, denominado pulpa blanca, está compuesto de masas de linfocitos T y B que encierran una arteria central. El dominio del linfocito T está localizado en la vaina linfoide periarteriolar; el dominio del linfocito B consiste en folículos y una zona marginal perifolicular. Las arterias foliculares, que se originan en la arteria central, ingresan en los folículos de linfocitos B y concluyen en los senos marginales, en la unión entre las pulpas blanca y roja. Los linfocitos circulantes abandonan el sistema vascular desde los senos marginales y transcurren hasta sus dominios respectivos de linfocitos B y T. los linfocitos dejan la pulpa blanca y entran en la pulpa roja por medio de los mismos senos marginales.

Como parte del sistema linfoide periférico, los linfocitos efectores B y T de la pulpa blanca efectúan una función inmunitaria para el sistema circulatorio comparable con la función inmunológica de los nódulos linfáticos. La pulpa blanca es *1)* una fuente de protección de la infección de la sangre de una infección sanguínea, *2)* un sitio principal para la síntesis de anticuerpos IgM opsonizantes y *3)* un sitio de producción de linfocitos y células plasmáticas.

***PULPA ROJA:*** la pulpa roja está compuesta por una red de cordones estrómicos y senos vasculares. La sangre que procede de las arterias penicilares se vacía directamente en los senos (circulación cerrada), con drenaje subsecuente hacia las venas trabeculares y por último a la vena esplénica. Una fracción pequeña (5-10%), es derivada hacia los cordones esplénicos (circulación abierta) y filtrada en forma lenta a través de una red tachonada de macrófagos fagocíticos. La sangre reingresa entonces en los sinusoides a través de estrechas hendiduras compuestas de delgadas células endoteliales con orientación longitudinal y fibras anulares de orientación radial.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1164 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



***De manera primaria, la pulpa roja es un filtro diseñado para tamizar y eliminar células defectuosas o extrañas.*** En los cordones esplénicos, los eritrocitos son sujeto de selección sostenida por fagocitos mononucleares y deben ser deformables para atravesar los estrechos intersticios que se sitúan entre las células endoteliales de revestimiento. También, los eritrocitos deben ser capaces de soportar la hipoxia, la hipoglucemia y la acidosis que son características del microambiente de los cordones estrómicos. Los macrófagos esplénicos reconocen y fagocitan a los eritrocitos senescentes y dañados. De manera habitual, el bazo efectúa la eliminación de alrededor de la mitad de los eritrocitos más viejos, mientras que los restantes se destruyen en el hígado, la médula ósea y otros componentes del sistema fagocitario mononuclear. Después de la fagocitosis y la destrucción de los eritrocitos, el hierro se almacena en primera instancia como hemosiderina en los macrófagos. Luego se libera, se une a la transferrina y se transporta hacia la médula ósea para reutilizarse en la síntesis de nuevos eritrocitos.

Las inclusiones eritrocitarias anómalas, como los cuerpos de Howell-Jolly (remanentes de ADN nuclear), los cuerpos de Heinz (hemoglobina desnaturalizada) y los gránulos sideróticos (hierro) son reconocidos y retirados por los macrófagos, sin destrucción del eritrocito.

**TABLA 26-23**
**CAUSAS PRINCIPALES DE ESPLENOMEGALIA**

| |
|---|
| **Infecciones** |
| Aguda |
| Subaguda |
| Crónica |
| **Trastornos inflamatorios inmunitarios** |
| Síndrome de Felty |
| Lupus eritematoso |
| Sarcoidosis |
| Amiloidosis |
| Tiroiditis |
| **Anemias hemolíticas** |
| **Trombocitopenia inmunitaria** |
| **Hipertensión de la vena esplénica** |
| Cirrosis |
| Trombosis o estenosis de las venas esplénica o porta |
| Insuficiencia cardíaca derecha |
| **Neoplasia primaria o metastásica** |
| Leucemia |
| Linfoma |
| Enfermedad de Hodgkin |
| Síndromes mieloproliferativos |
| Sarcoma |
| Carcinoma |
| **Enfermedades por almacenamiento** |
| Gaucher |
| Niemann-Pick |
| Mucopolisacaridosis |

Algunos lípidos membranosos de los eritrocitos en maduración se eliminan en la pulpa roja. En ausencia de esta función, como sucede después de una esplenectomía, puede haber un exceso de membranas eritrocitarias en relación con el contenido de hemoglobina, lo que condiciona la acumulación central de la hemoglobina y un aspecto de célula en "blanco de tiro".

La mayoría de las células eritroides normales sobrevive, como los granulocitos y las plaquetas. Por último, ingresan en las venas trabeculares y abandonan el hilio a través de la vena esplénica. Un tercio de las plaquetas del fondo plaquetario de la sangre y una fracción pequeña de granulocitos son sometidos a un secuestro normal en el bazo sin que ello cause ningún daño a las células. En contraste, no hay secuestro esplénico significativo de eritrocitos y la esplenectomía es seguida sólo por un aumento en los recuentos plaquetario y granulocítico.

## TRASTORNOS DEL BAZO

El **hiperesplenismo** es un trastorno funcional que, como ya se destacó (v. anemia hemolítica), se caracteriza por anemia, leucopenia, trombocitopenia e hiperplasia compensadora de la médula ósea. En el **hipoesplenismo,** las funciones esplénicas normales están alteradas por alguna enfermedad o están ausentes a consecuencia de una esplenectomía. El deterioro en la filtración expone a un riesgo mayor de bacteriemia grave y de leucocitosis y trombocitosis leves. Los remanentes nucleares y los cuerpos de Howell-Jolly se encuentran en muchos de los eritrocitos circulantes.

La **asplenia,** o ausencia congénita del bazo, es rara y se observa en 1 de cada 40 000 nacimientos, y con frecuencia se observa junto con otras anomalías congénitas. La asplenia adquirida, que sigue a un período de hiperesplenismo, es común en los adultos jóvenes con anemia de células falciformes. En tales pacientes, los infartos múltiples acaban en atrofia e hipoesplenismo. A menudo, los infartos son dolorosos debido a las complicaciones de la periesplenitis fibrinosa. En ausencia del secuestro esplénico de eritrocitos, con la falta consecuente de eliminación de la membrana y de los restos intracelulares excesivos, muchos eritrocitos se convierten en células objetivo y contienen remanentes nucleares, cuerpos de Howell-Jolly o incluso núcleos intactos.

El bazo accesorio es la anomalía congénita más común y se encuentra en alrededor de una sexta parte de las esplenectomías pediátricas. Los bazos accesorios suelen ser solitarios y se localizan en el hilio esplénico, en la cola del páncreas o en el omento gastroesplénico. Después de la esplenectomía, los bazos accesorios pueden aumentar de tamaño de forma considerable, pero rara vez se vuelven lo suficientemente grandes para restablecer las funciones del bazo perdido. Otras anomalías congénitas del bazo incluyen a la poliesplenia con múltiples masas esplénicas pequeñas, fusión, hamartomas y quistes.

### Esplenomegalia reactiva

El bazo es un miembro destacado de los sistemas linfopoyético y mononuclear fagocitario, y la esplenomegalia es común en una variedad de enfermedades benignas y malignas sin relación (tabla 26-23). La esplenitis aguda se origina como consecuencia de infecciones transmitidas por la sangre. De manera típica, el bazo se congestiona, con infiltración de las pulpas roja y blanca por neutrófilos y células plasmáticas. En la mayoría de los casos, el bazo se agranda de forma moderada (400 g).

En las parasitemias aguda y crónica, la pulpa roja puede estar congestionada con los parásitos y sus productos de desecho. Con frecuencia, el bazo se presenta agrandado de manera masiva en el paludismo crónico (hasta de 10 kg). Muestra un engrosamiento fibroso de la cápsula y las trabéculas, con una coloración gris pizarra a negro de la pulpa como consecuencia de la fagocitosis del pigmento palúdico (hematina).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1165 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



En la mononucleosis infecciosa, la mitad de los pacientes tienen esplenomegalia, que rara vez puede provocar una rotura esplénica potencialmente mortal. Los linfocitos reactivos infiltran los sistemas capsular y trabecular y los vasos sanguíneos, debilitando las estructuras de soporte del vaso y predispone a la rotura traumática en la mononucleosis infecciosa. Una población polimórfica de inmunoblastos T y B, que puede incluir formas multinucleadas grandes, invade los cordones de la pulpa roja y los senos.

En los trastornos inflamatorios crónicos, la esplenomegalia está causada por la hiperplasia de la pulpa blanca. Los centros germinales son prominentes, como en la artritis reumatoide, y la pulpa roja muestra un incremento relacionado de fagocitos mononucleares, inmunoblastos, células plasmáticas y eosinófilos. En el lupus eritematoso sistémico, también se observa la necrosis fibrinoide de la cápsula y el engrosamiento concéntrico, o en «piel de cebolla», de las arterias penicilares y las arteriolas centrales de la pulpa blanca.

### Esplenomegalia congestiva

La congestión pasiva crónica del bazo causa esplenomegalia e hiperesplenismo. Lo anterior es más común en pacientes con hipertensión portal causada por cirrosis, trombosis de la vena porta o esplénica o insuficiencia cardíaca derecha. La congestión esplénica también se observa en anemias hemolíticas hereditarias y hemoglobinopatías. Las causas hereditarias comunes de la anemia hemolítica son la esferocitosis y la eliptocitosis hereditarias, así como las hemoglobinopatías, como la talasemia y la anemia de células falciformes. En tales afecciones, los eritrocitos son rígidos y quedan atrapados en la medida en que intentan pasar a través de los cordones esplénicos.

### El bazo en la anemia de células falciformes

El bazo presenta un agrandamiento modesto (300-700 g), y tiene una cápsula engrosada fibrótica. La acentuación focal de la fibrosis capsular conduce a un aspecto como «recubierto de azúcar». La superficie de corte es firme y el color varía de rosado a rojo profundo, de acuerdo con la extensión de la fibrosis. Al microscopio, los senos venosos están distendidos con eritrocitos y rodeados por macrófagos cargados de hemosiderina. Más adelante, como una consecuencia de la hipoxia y los infartos, el parénquima se vuelve fibrótico y la pulpa roja es hipocelular. Los focos de hemorragias lejanas o viejas persisten como cuerpos de Gamna-Gandy, los cuales son nódulos fibróticos que contienen hierro y sales de calcio incrustadas en las fibras de colágeno y elásticas. La pulpa blanca tiende a atrofiarse.

### Esplenomegalia infiltrativa

El bazo puede estar agrandado por un incremento en la celularidad o por el depósito de material extracelular, como la amiloidosis. Los macrófagos esplénicos se acumulan en las infecciones crónicas, las anemias hemolíticas y en una diversidad de enfermedades por almacenamiento, entre las cuales la enfermedad de Gaucher es el prototipo (v. cap. 6). Una diversidad de trastornos neoplásicos efectivos de la médula ósea se acompaña de hematopoyesis extramedular y un incremento correspondiente en el tamaño del bazo. La esplenomegalia también es causada por la infiltración de células malignas en trastornos proliferativos hematológicos como las leucemias y los linfomas, y un síndrome hemofagocitario relacionado con virus.

### Esplenomegalia causada por quistes y tumores

Los quistes esplénicos son raros, y los más comunes son en realidad los seudoquistes. Estos últimos están revestidos por una pared fibrosa y son el residuo de hemorragias o infartos previos. Los quistes hidatídicos equinocócicos son los quistes más comunes en todo el mundo en áreas endémicas de *Echinococcus granulosus* (v. cap. 9), pero son muy raros en EE.UU.

Los tumores esplénicos primarios son también bastante raros. Las neoplasias vasculares son las neoplasias no hematopoyéticas más comunes que comprometen el bazo. Estos tumores incluyen tumores benignos (p. ej., hemangiomas y linfangiomas). De manera habitual de tipo cavernoso, contienen grandes espacios revestidos de endotelio y varían desde focos diminutos a lesiones que ocupan la mayor parte del bazo. Los hemangiomas están ocupados por eritrocitos y los linfangiomas por linfa. Otros tumores benignos son los gliomas de células endoteliales y los hemangioendoteliomas.

***El tumor maligno primario más común del bazo es el hemangiosarcoma.*** El hemangiosarcoma esplénico es una neoplasia rara y muy maligna de las células endoteliales vasculares que tiende a producir metástasis en el hígado a través del drenaje portal. Otras enfermedades malignas como los linfomas malignos o el LH suelen ser parte de una enfermedad generalizada. Pese a su gran aporte sanguíneo y función filtrante, el bazo rara vez se afecta por tumores metastásicos, y sólo en el escenario de una neoplasia ampliamente metastásica.

# Timo

El timo elabora varios factores (hormonas tímicas) que desempeñan un papel clave en la maduración del sistema inmunitario y el desarrollo de la tolerancia inmunitaria. Sobre esta base, en este capítulo se explican ciertas entidades que guardan relación con anomalías del timo.

## ANATOMÍA Y FUNCIÓN

Desde el punto de vista embrionario, el timo deriva del tercer par de bolsas faríngeas, con una contribución inconstante del cuarto par. El órgano muestra un aspecto piramidal irregular, con su base de localización inferior y sus dos lóbulos fusionados en la línea media. Su cápsula fibrosa se extiende dentro del parénquima, donde forma tabiques que delimitan lobulillos. El timo está en gran medida relacionado con el tamaño y el peso corporal totales en el nacimiento, cuando promedia alrededor de 15 g. Continúa su crecimiento hasta la pubertad, cuando puede pesar 30-40 g.

Al examen microscópico, los lobulillos muestran una corteza externa y una médula interna. La corteza consiste en linfocitos muy apiñados, que al encontrarse en esta localización se denominan timocitos. Los timocitos están mezclados con unas pocas células epiteliales y mesenquimatosas. La médula contiene muchas más células epiteliales y algunos pocos timocitos. Los corpúsculos de Hassall son estructuras medulares que se hallan queratinizadas de manera focal, con agregados concéntricos de células epiteliales características del timo.

El timo es el sitio clave para la diferenciación de los linfocitos T (v. cap. 4). También tiene una pequeña población de células neuroendocrinas, lo que puede explicar la aparición de tumores neuroendocrinos en este órgano. El timo también muestra un complemento de células mioides, las cuales se parecen al músculo estriado, pero que se consideran células epiteliales. Su función es incierta.

Con inicio en la pubertad, el timo comienza a involucionar y continúa disminuyendo de tamaño en la etapa adulta. De manera inicial, los timocitos corticales están disminuidos con respecto a las células epiteliales. Al final, el timo consiste en islas de células epiteliales carentes de linfocitos y agregados de corpúsculos de Hassall separados por tejido adiposo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1166 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



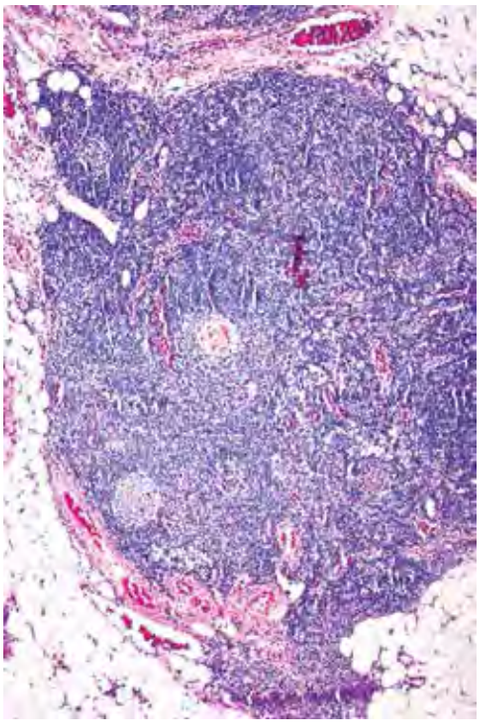


**FIGURA 26-84. Hiperplasia tímica.** Este timo resecado de un paciente con miastenia grave muestra folículos linfoideos con centros germinales.

**FIGURA 26-85. Timoma.** En el corte transversal, el tumor es blanquecino y tiene una superficie abultada con áreas hemorrágicas. Obsérvese la porción anexada de timo normal.

## ANEGENESIA Y DISPLASIA

Las alteraciones en el timo varían desde su ausencia completa (agenesia) o hipoplasia grave, hasta una situación en la cual el timo es pequeño pero muestra una arquitectura normal. Algunas glándulas pequeñas muestran displasia tímica, que se caracteriza por la ausencia de timocitos, unos pocos corpúsculos de Hassall, si acaso, y sólo componentes epiteliales. Varias anomalías del desarrollo guardan relación con deficiencias inmunitarias (v. cap. 4) y trastornos hematológicos.

- La **inmunodeficiencia combinada grave** representa un grupo de síndromes con diferencias genéticas que se caracterizan por defectos de los linfocitos T y B y se acompañan de una displasia tímica grave. Se han observado los modos hereditarios ligados al cromosoma X y los autosómicos recesivos. La inmunodeficiencia combinada grave puede ser causada por mutaciones en cuando menos 10 genes diferentes. La forma más común es el tipo ligado al cromosoma X, causada por mutaciones en el *IL-2RG*, un gen del receptor de esta citocina. Las formas hereditarias recesivas autosómicas comunes incluyen la deficiencia de la desaminasa de adenosina y la IL-7Ra.
- El **síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2** (síndromes de DiGeorge, velocardiofacial, de Shprintzen, de anomalía conotruncal, de cara y síndrome de Cayler) es un espectro de afecciones superpuestas causadas por deleciones 22q11.2. Es uno de los síndromes genéticos más comunes relacionados con manifestaciones clínicas variables (180 como mínimo). Los pacientes con el síndrome de DiGeorge tienen un fallo en el desarrollo de la tercera y la cuarta bolsas branquiales, que resulta en la agenesia o en la hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides, defectos cardíacos congénitos, facies dismórfica y una diversidad de otras anomalías congénitas. En consecuencia, los pacientes tienen hipocalcemia y una deficiencia de inmunidad celular, con una susceptibilidad particular a la infección por *Candida*. Informes recientes indican que los pacientes con el síndrome de deleción 22q11.2 se encuentran también en un riesgo incrementado de sufrir enfermedades psicóticas. Las anomalías endocrinas incluyen hipocalcemia, disfunción tiroidea y estatura baja. El diagnóstico, sospechado en datos clínicos, puede establecerse con facilidad mediante un análisis FISH.
- El **síndrome de Nezelof** se caracteriza por linfopenia, tejido linfoide hipoplásico, arquitectura tímica anormal y función anómala del linfocito T. Es parecido al síndrome de DiGeorge, excepto por la falta de compromiso paratiroideo y cardíaco.
- El **síndrome de Wiskott-Aldrich** es una inmunodeficiencia recesiva ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen codificante de la proteína WAS y caracterizado por un timo hipoplásico, infecciones recurrentes, eccema y trombocitopenia (v. cap. 4). Los pacientes tienen susceptibilidad aumentada a las enfermedades malignas linfoides y a los trastornos autoinmunitarios.
- La **disgenesia reticular** es una forma grave y muy rara de deficiencia inmunitaria que se caracteriza por un timo vestigial y una insuficiencia del desarrollo de los blastocitos de la médula ósea, lo que resulta en linfopenia, granulocitopenia y muerte en útero o en el período neonatal. El defecto primario que perturba la diferenciación de las precursoras de las células mieloides y linfoides se desconoce.
- La **hipogammaglobulinemia de tipo suizo** es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por hipoplasia o displasia tímica grave. Los lactantes con esta afección no tienen linfocitos ni corpúsculos de Hassall en el timo y mueren en

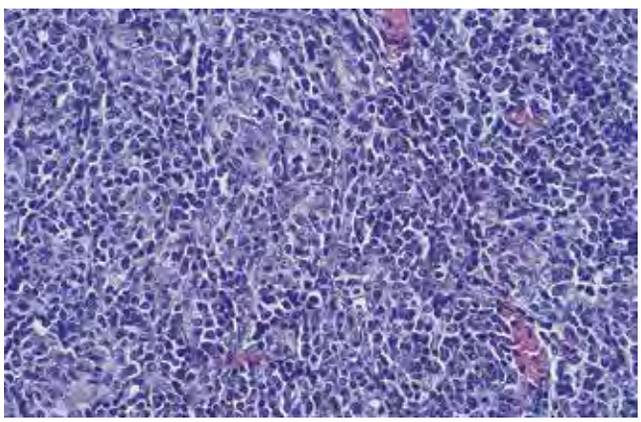


**FIGURA 26-86. Características microscópicas de los timomas.** El tumor consiste en una mezcla de células epiteliales neoplásicas y de linfocitos no tumorales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1167 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



unos pocos años a causa de una diversidad de infecciones. La anomalía representa un fallo del esbozo tímico del cuello para descender al mediastino.

- La **ataxia telangiectasia** es una ataxia cerebelosa autosómica recesiva relacionada con inmunodeficiencia, telangiectasia, sensibilidad aumentada a la radiación ionizante y la aparición frecuente de linfomas. El timo involucionado carece de diferenciación epitelial y de corpúsculos de Hassall. La ataxia telangiectasia clásica es consecuencia de dos mutaciones *ATM* truncantes que causan la pérdida completa de la proteína cinasa ATM (v. cap. 5).

## HIPERPLASIA TÍMICA

***La hiperplasia tímica implica la presencia de folículos linfoides en el timo sin relación con el tamaño de la glándula*** (fig. 26-84). El peso total del timo suele encontrarse dentro del rango normal, aunque puede estar incrementado. Los folículos contienen centros germinales y están compuestos en gran medida por linfocitos B que contienen IgM e IgD. Los folículos tienden a ocupar y distorsionar las zonas medulares.

La relación mejor conocida de la hiperplasia tímica es con la miastenia grave (v. cap. 31), en la cual dos terceras partes de los pacientes presentan esta anomalía tímica. Como hecho interesante, las células epiteliales y mioides tímicas contienen la proteína del receptor nicotínico de la acetilcolina, lo que sugiere una fuente potencial para el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra este receptor. La hiperplasia folicular tímica también puede encontrarse en otras enfermedades en las que se supone que la autoinmunidad desempeña un papel, como en la enfermedad de Graves, en la enfermedad de Addison, en el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia y la artritis reumatoide.

## TIMOMA

***El timoma es una neoplasia de las células epiteliales tímicas.*** Este tumor se presenta casi siempre en la vida adulta y en la mayoría de los casos (80%) es benigno.

**PATOLOGÍA:** la mayor parte de los timomas se halla en el mediastino anterosuperior, aunque unos pocos se han descrito en otras localizaciones en las que se encuentra el tejido tímico, como el cuello, el mediastino medio y posterior y el hilio pulmonar. Los timomas benignos son masas de forma irregular que van desde unos pocos centímetros a 15 cm o más en su dimensión mayor. Son encapsulados, firmes y de color gris amarillento, y se observan divididos en lobulillos por tabiques fibrosos (fig. 26-85). Los tumores grandes muestran focos de hemorragia, necrosis y degeneración quística. En algunas instancias, el timoma completo se vuelve quístico y se requieren múltiples cortes para identificar la naturaleza verdadera de la lesión.

Los timomas consisten en una mezcla de células epiteliales neoplásicas y linfocitos no tumorales (fig. 26-86). Las proporciones de estos elementos varían en cada caso e incluso entre diferentes lobulillos. Las células epiteliales tienen forma rechoncha o fusiforme y sus núcleos son vesiculares. En casos en los que predominan las células epiteliales, pueden mostrar una diferenciación organoide, lo que incluye espacios perivasculares que contienen linfocitos y macrófagos, rosetas de células tumorales y espirales que sugieren la formación frustrada de corpúsculos de Hassall.

***MIASTENIA GRAVE:*** el 50% de los pacientes con miastenia grave son portadores de un timoma. Por el contrario, una tercera parte a una mitad de pacientes con timoma desarrolla miastenia grave. La presencia de timoma en personas con miastenia grave es más común en hombres mayores de 50 años.

Cuando el timoma se acompaña de síntomas miasténicos, las células epiteliales son regordetas más que fusiformes. Los antígenos relacionados con los receptores nicotínicos de la acetilcolina también se han detectado en los timomas. La hiperplasia tímica está casi siempre presente en el tejido tímico no tumoral y los folículos linfoides pueden incluso presentarse en el timoma.

***OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS:*** el timoma también se relaciona con muchas otras enfermedades inmunitarias. Más del 10% de los pacientes presenta hipogammaglobulinemia, y el 5% tiene hipoplasia eritroide. En contraste con la situación relacionada con la miastenia grave, el componente epitelial de los timomas es fusiforme en estos casos. Otras enfermedades vinculadas incluyen miocarditis, dermatomiositis, artritis reumatoide, lupus eritematoso, esclerodermia y síndrome de Sjögren. Ciertos tumores malignos también se han relacionado con el timoma, como la leucemia/linfoma de linfocito T y el mieloma múltiple.

### El timoma maligno invade de forma local y puede enviar metástasis

Una cuarta parte de los timomas no presenta cápsula y muestra características malignas.

**PATOLOGÍA:** el timoma maligno de tipo I es el cáncer más común del timo, y prácticamente es indistinguible del timoma benigno, encapsulado con bases histológicas. Sin embargo, penetra la cápsula, se implanta en las superficies pleural y pericárdica y envía metástasis a los nódulos linfáticos, los pulmones y los huesos.

El timoma maligno de tipo II es un tumor raro, invasivo, que también se denomina carcinoma tímico. Su morfología es muy variable y toma la forma del carcinoma de célula escamosa, del carcinoma similar al linfoepitelioma (idéntico al que se encuentra en la orofaringe; v. cap. 29), una variante sarcomatoide (carcinosarcoma) y varios otros patrones raros. Estas variantes comparten un aspecto epitelial diferente, y un tumor mediastínico que carece de estas características quizá no es un carcinoma tímico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el timoma maligno se trata mediante resección quirúrgica y radioterapia. La quimioterapia se añade en casos con metástasis distantes. El pronóstico del timoma benigno es excelente. La presencia o ausencia de síntomas miasténicos tiene un valor pronóstico escaso. Para los timomas malignos de tipo I, el pronóstico se correlaciona con la extensión de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con timomas de tipo II muere dentro de los 5 años que siguen al diagnóstico.

### Otros tumores del timo son excepcionales

***TUMORES NEUROENDOCRINOS:*** numerosos tumores neuroendocrinos, que son similares en su aspecto e historia natural a los tumores comparables de cualquier sitio, se originan en el timo. Entre estos se incluyen los carcinoides (típicos y atípicos) y los carcinomas (de células pequeñas y grandes). Los tumores neuroendocrinos son inmunorreactivos a las citoqueratinas (AE1/AE3, CAM-5,2) y a los marcadores endocrinos (sinaptofisina, cromogranina, NSE). La ACTH puede ser producida en tales tumores, lo que causa el síndrome de Cushing. Como hecho curioso, la expresión nuclear del factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1) se reporta negativo en muchos tumores neuroendocrinos típicos.

***CARCINOIDE:*** los tumores carcinoides tímicos son malignos y tienden a invadir de manera local y a producir metástasis amplias, aunque si están bien circunscritos pueden curarse

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1168 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



mediante resección local. Como hecho de interés, una tercera parte de estos pacientes presenta un síndrome de Cushing, pero el síndrome carcinoide es excesivamente raro. Los tumores carcinoides tímicos se presentan de manera esporádica, en la forma familiar, y en el contexto de las neoplasias endocrinas múltiples (NEM)-1 y 2A. También se ha descrito la asociación con la neurofibromatosis tipo I. La mayoría de los carcinoides tímicos es atípica (categoría intermedia) con mitosis frecuentes y/o necrosis.

***CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS:*** los carcinomas de células pequeñas, indistinguibles de los que se pueden reconocer en el pulmón, también pueden originarse en el timo. Los carcinomas de células pequeñas tímicos pueden estar mezclados con carcinomas de células escamosas.

***TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES:*** los tumores de células germinales tímicas representan el 20% de todos los tumores mediastínicos. Se supone que se originan en células que se dejan atrás cuando las células germinales migran durante la embriogénesis. La histología de los tumores de células germinales mediastínicas es la misma que la de las gónadas (v. caps. 23 y 24). El teratoma quístico maduro es el más común. El seminoma, el carcinoma embrionario, el tumor del seno endodérmico, el teratocarcinoma, el teratoma inmaduro y el coriocarcinoma también se presentan. Los tumores de células germinales mixtos son comunes.

En ocasiones, los tumores de células germinales mediastínicos pueden contener un componente maligno de tipo somático de sarcoma, carcinoma o de enfermedades malignas hematológicas. Salvo en el caso del teratoma quístico maduro, el cual afecta a ambos sexos por igual, los otros tumores se producen con mayor frecuencia en hombres y el seminoma tímico se origina sólo en este sexo. El pronóstico es similar al de los tumores comparables de las gónadas, excepto para el caso de los tumores de células germinales no seminomatosas mediastínicas, los cuales son más agresivos.

Otras lesiones incluyen tumores estrómicos benignos y malignos. El timolipoma es una masa benigna, bien circunscrita compuesta de tejido adiposo maduro y parénquima tímico poco notable. Los sarcomas estrómicos tímicos son tumores mesenquimatosos malignos de grado bajo, con morfología variable, pero de naturaleza liposarcomatosa con bastante frecuencia.

Las masas no neoplásicas incluyen quistes tímicos, mesoteliales y de tipo entérico.

# Síndromes paraneoplásicos que afectan el sistema hematopoyético

Los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones clínicas asociadas al tumor que ocurren lejos del tumor y están causadas por la secreción de los productos de las células tumorales, como hormonas, citosinas, factores de crecimiento y antígenos tumorales. Pueden anteceder, coexistir o seguir al diagnóstico de una malignidad subyacente. En ocasiones pueden ser los primeros signos de recidiva del tumor. Rara vez, pueden incluso estar presentes cuando los pacientes están en remisión. Sus manifestaciones clínicas son diversas, dependiendo del órgano/sistema afectado, y el reconocimiento temprano de estos síndromes puede facilitar un diagnóstico oportuno del cáncer. El tratamiento más efectivo de los síndromes paraneoplásicos en el contexto del cáncer hematológico continúa siendo el tratamiento del cáncer subyacente.

Los siguientes son síndromes paraneoplásicas comúnmente asociados con los trastornos hematológicos, agrupados por el sistema orgánico donde ocurren las manifestaciones.

## MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS DE LA NEOPLASIA

### Las anomalías en el recuento de la sangre periférica ocurren en varios cánceres hematológicos

Estas pueden ser identificadas antes de hacer el diagnóstico del cáncer, o pueden ser aparentes al momento del diagnóstico.

La **anemia hemolítica autoinmunitaria** tiene una presentación similar a la anemia hemolítica idiopática, con DHL elevada y una disminución de la bilirrubina no conjugada, el recuento de reticulocitos y la haptoglobina sérica. La prueba de antiglobulina directa (PAD) es positiva (IgG). La especificidad de los anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos a causa de la desregulación inmunitaria provoca la pérdida de tolerancia a los autoantígenos (en este caso, los antígenos eritrocitarios) en el contexto de la malignidad. La LLC es un cáncer hematológico frecuente asociado con la anemia hemolítica autoinmunitaria, pero los LNH y los LH también pueden ser la causa.

La **trombocitopenia inmunitaria** se presenta con petequias, hemorragia y hematomas. La especificidad de los anticuerpos se desconoce. Entre las neoplasias hematológicas más frecuentes, la LLC y los linfomas de linfocitos B encabezan la lista.

La anemia hemolítica autoinmunitaria en combinación con la trombocitopenia inmunitaria se conoce como **síndrome de Evans.** Es necesaria la evaluación de un trastorno linfoproliferativo siempre que se hayan descartado drogas, infecciones o enfermedades del tejido conjuntivo.

La **anemia hemolítica microangiopática** relacionada con el cáncer (AHMAC) es una anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa caracterizada por esquistocitos y trombocitopenia. Entre los linfomas, la AHMAC fue descrita en el linfoma de Hodgkin, el linfoma difuso de linfocito B grande, el linfoma intravascular, el mieloma y casos raros de leucemia de células peludas. El tratamiento con plasma fresco congelado o plasmaféresis, que habitualmente es efectivo en la PTT y el SUH, rara vez es eficaz, pero la quimioterapia temprana puede ser efectiva y prolongar la supervivencia.

La **leucocitosis paraneoplásica** con predominio de la neutrofilia y aumento de los niveles séricos de G-CSF se atribuye a la liberación de citosinas (G-CSF y TNF-α) por las células tumorales. Se ha reportado la leucocitosis paraneoplásica en varias

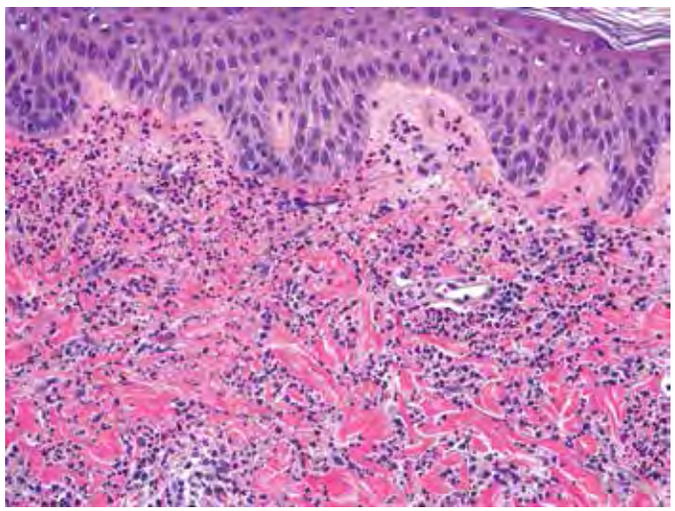


**FIGURA 26-87. Síndrome de Sweet.** Biopsia de la piel en un paciente con síndrome de Sweet, que se presentó clínicamente 4 meses antes que el síndrome mielodisplásico se volviera evidente. Hay un infiltrado neutrófilo denso en la dermis superior e intermedia, que respeta la epidermis sin evidencia de vasculitis.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1169 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



neoplasias del pulmón, del tubo digestivo y genitourinario, en el mieloma múltiple, en el linfoma de Hodgkin y en el linfoma anaplásico de células grandes. Aunque algunos estudios abogan que la presencia de leucocitosis paraneoplásica en el contexto de una neoplasia confiere un pronóstico adverso, no está claro si la asociación de la leucocitosis paraneoplásica y los linfomas tienen el mismo impacto sobre el pronóstico.

Se ha descrito la **eosinofilia sin leucocitosis** en el linfoma de Hodgkin y el linfoma de linfocitos T.

La **leucocitosis paraneoplásica** se ha descrito en el mieloma múltiple, el linfoma de Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes, y está caracterizada por neutrofilia en ausencia de infección y niveles séricos elevados de G-CSF. Se considera que es la consecuencia de la producción de G-CSF dentro del tumor.

La **trombosis venosa profunda** puede ser la manifestación paraneoplásica de los linfomas.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

El **pénfigo paraneoplásico** (PPN) es una enfermedad mucocutánea que debuta con úlceras orales y mucosas dolorosas, con ámpulas cutáneas concomitantes. Además, también puede presentarse la afección ocular (conjuntivitis), pulmonar (enforma de bronquiolitis obliterante) y del sistema nervioso. Por lo tanto, la PPN se considera una forma grave de síndrome multiorgánico autoinmunitaria. La enfermedad, de naturaleza inmunitaria, se inicia por una neoplasia oculta o manifiesta, que dispara la respuesta inmunitaria en forma de producción de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos van dirigidos contra las moléculas de adhesión en la superficie celular (principalmente las proteínas de la familia de la plaquina y desmogleinas). Las neoplasias o trastornos hematológicos se asocian con el 84% de los casos: linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman, tumores de células dendríticas (sarcomas) y timomas. La evaluación histopatológica revela acantolisis intraepidérmica, queratinocitos necróticos y cambios en la interfaz vacuolar. En la PPN, el suero de los pacientes contiene autoanticuerpos que reconocen proteínas en el epitelio. La inmunofluorescencia directa muestra la tinción intercelular y en la membarana basal de IgG y el complemento. La inmunofluorescencia indirecta detecta los anticuerpos séricos que se unen a las superficies celulares del epitelio escamoso estratificado. La respuesta al tratamiento generalmente es pobre, con tasas elevadas de mortalidad.

El **síndrome de Sweet** es una dermatosis aguda neutrofílica febril caracterizada por el inicio abrupto de lesiones dérmicas papulares, acompañada de síntomas sistémicos: fiebre, artralgia, malestar, cefalea y mialgia. Las anomalías de laboratorio, si están presentes, consisten en el aumento de la tasa de sedimentación eritrocitaria y leucocitosis periférica con neutrofilia. Estas lesiones muestran edema dérmico y un infiltrado denso de neutrófilos maduros en la superficie de la dermis, con o sin linfocitos e histiocitos (fig. 26-87). Como un síndrome paraneoplásico que antecede o acompaña a las neoplasias hematológicas, el síndrome de Sweet se observa más frecuentemente en la leucemia mieloide aguda y en los síndromes mielodisplásicos. También ocurre, aunque con menor frecuencia, en los pacientes con neoplasias linfoides (leucemia de células peludas, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin).

El **pioderma gangrenoso** es una enfermedad ulcerativa de la piel que se asocia con mayor frecuencia a la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide. Cuando se asocia con síndromes mielodisplásicos, mieloma o leucemia, la presentación puede ser atípica, con lesiones vesiculobulosas y distribución atípica. El mecanismo se desconoce, pero numerosas citosinas (TNF-α, IFN-γ, G-CSF, IL-6, IL-1β) están elevadas.

Las **vasculitis,** que se manifiestan con una erupción de inicio agudo, pueden ser una manifestación paraneoplásica de neoplasias tales como las leucemias mieloides, los linfomas y la leucemia de células peludas. Se han propuesto varios mecanismos patogénicos: antígenos asociados al tumor que modulan el daño vascular, ya sea directa o indirectamente, mediante la formación de complejos inmunitarios; daño vascular directo que ocurre por autoanticuerpos formados contra las células leucémicas. Los ejemplos de estos incluyen la vasculitis leucocitoclástica cutánea, que es la vasculitis más común asociada con las neoplasias hematológicas. Otras vasculitis (poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, poliangitis microscópica, poliangitis granulomatosa y púrpura de Henoch-Schönlein) se describen con detalle en el capítulo 17.

También se han descrito el **eccema** y el **eritema nodoso** en los linfomas.

## MANIFESTACIONES ENDOCRINAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Se ha descrito **hipercalcemia** en los pacientes con linfoma de Hodgkin. Los mecanismos son la secreción de péptido relacionado con la paratohormona por las células tumorales o el exceso de calcitriol producido por macrófagos reactivos que infiltran los nódulos linfáticos neoplásicos.

La **hipoglucemia** por causas no pancreáticas incluyendo a los linfomas (tumores no secretores de insulina) es el resultado de la hipersecreción de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I e IGF-II) por las células tumorales. Deben excluirse causas endocrinas de hipoglucemia. Las pruebas de laboratorio detectan niveles bajos de glucosa sérica y péptido C.

## MANIFESTACIONES RENALES DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

A menudo ocurren enfermedades glomerulares paraneoplásicas en los linfomas.

La **enfermedad de cambios mínimos** (ECM) se presenta con proteinuria grave al nivel del síndrome nefrótico en ausencia de lesiones glomerulares en la microscopía óptica. A nivel ultraestructural (microscopía electrónica), las células epiteliales glomerulares muestran alteraciones en los podocitos, que normalmente regulan la permeabilidad a las proteínas. La ECM puede tener múltiples etiologías. Entre las neoplasias, el linfoma de Hodgkin es la más común. La fisiopatología no se comprende por completo pero involucra a los podocitos disfuncionales a causa de la producción de citosinas por los linfocitos y macrófagos que han infiltrado el área.

La **glomerulonefritis membranoproliferativa** (GNMP) y la **glomerulonefritis membranosa** (GNM) pueden ser manifestaciones paraneoplásicas de la LLC y el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.

La **glomeruloesclerosis focal y segmentaria** (GEFS) se presenta con proteinuria, síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal progresiva. Las lesiones glomerulares son focales (sólo algunos glomérulos están afectados) y segmentaria (sólo porciones de los glomérulos están afectados), y comúnmente, también pueden ocurrir atrofia tubular y fibrosis intersticial.

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) se deben a respuestas autoinmunitarias específicas a los antígenos pro-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1170 11/10/16 14:59

booksmedicos.org



ducidos por las células tumorales, que imitan o son idénticos a los antígenos normalmente restringidos a las neuronas. En aproximadamente 60% de los pacientes con síndromes paraneoplásicos en el SNC, están presentes anticuerpos específicos, tanto en el suero como en el líquido cefalorraquídeo. Si no se encuentran los anticuerpos, el diagnóstico diferencial es extenso, pues cada uno de los siguientes trastornos puede ser causado por trastornos no neoplásicos como toxinas, infecciones, deficiencias vitamínicas y trastornos metabólicos o autoinmunitarios. El manejo incluye el tratamiento del tumor o la inmunosupresión.

La **degeneración cerebelar paraneoplásica** inicia con mareos, vértigo, ataxia y disartria. Es mediada por anticuerpos específicos (anti-Tr, anti-GAD, anti-mGLuR1). Entre las neoplasias hematológicas, los linfomas de Hodgkin tienen una mayor prevalencia.

La **encefalitis límbica** se presenta con pérdida de la memoria a corto plazo, convulsiones, confusión, problemas del sueño, síntomas psiquiátricos, irritabilidad o depresión. Aunque este trastorno es más común en los tumores no hematopoyéticos (cáncer microcítico de pulmón), también puede observarse en los linfomas, tanto Hodgkin (asociado con anticuerpos anti-Tr) como no Hodgkin (anticuerpos séricos anti-Ma2).

La **encefalomielitis paraneoplásica** es un trastorno inflamatorio de mediación inmunológica que se presenta como una neuronopatía sensorial subaguda. Los anticuerpos específicos descritos son los anti-Hu.

En los linfomas puede presentarse la afección paraneoplásica del sistema nervioso periférico, aunque es rara. El diagnóstico diferencial cuidadoso es importante, ya que las neuropatías por infiltración directa de la raíz a causa de un tumor, el depósito de amiloide o la neuropatía inducida por quimioterapia no son infrecuentes. Las manifestaciones clínicas incluyen la **poliradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI),** la **neuropatía sensitivomotora,** el **síndrome de Guillain-Barré,** la **miotonía** y la **miositis por cuerpos de inclusión.**

## MANIFESTACIONES REUMATOLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Las neoplasias malignas están asociadas con gran variedad de síndromes paraneoplásicos reumatológicos, y las neoplasias más comunes son los carcinomas del pulmón, del tubo digestivo y de la próstata. Los linfomas y las leucemias rara vez participan. Como en otros trastornos paraneoplásicos, debe excluirse una relación anatómica directa entre el tumor maligno y los sitios de manifestación.

La **poliartritis paraneoplásica,** en sus formas de presentación aguda o crónica que afecta a articulaciones pequeñas y grandes, fue descrita en varios casos de linfoma de linfocitos B y leucemias agudas de la línea linfoide y mieloide. En la mayoría de los casos, el tratamiento de la neoplasia subyacente es seguido de la remisión del trastorno reumatológico.

La **dermatomiositis** (DM) y la **polimiositis** (PM) pueden constituir miopatías paraneoplásicas. Se manifiestan con debilidad muscular grave, manifestaciones dermatológicas, debilidad de los músculos respiratorios y disfagia, y su curso clínico sigue al curso del cáncer. El riesgo de cáncer asociado con la DM es muy alto, mientras el riesgo asociado con la PM es menor. La DM se asocia más comúnmente con tumores sólidos (adenocarcinomas del pulmón, del ovario, del cuello del útero, estómago, colon, páncreas) y rara vez con el linfoma. La PM paraneoplásica se asocia con el linfoma.

El **lupus eritematoso sistémico** a menudo es idiopático, pero puede estar asociado con una neoplasia. Los pacientes se presentan con fatiga, mialgia, erupción y artritis. Las pruebas de laboratorio muestran anticuerpos que incluyen al anticuerpo antinuclear (ANA), y al ADN Sm y de doble cadena (dsDNA).

El **síndrome de Sjögren,** que clínicamente se presenta con queratoconjuntivitis seca y xerostomía (sequedad de los ojos y la boca), puede ser una manifestación paraneoplásica del linfoma no Hodgkin o de la leucemia linfocítica crónica. En estos casos, además de los autoanticuerpos séricos como ANA, Ro/SSA y La/SSB, la citometría de flujo o los estudios moleculares detectarán poblaciones anormales de linfocitos B clonales.

## MANIFESTACIONES GENERALES SINTOMÁTICAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

El **prurito paraneoplásico,** definido como un picor que dura más de 6 semanas, ocurre al inicio durante la evidencia clínica de la neoplasia o antecede a los signos clínicos de la neoplasia por semanas o meses. De acuerdo con algunos estudios, el prurirto generalizado es causado por una neoplasia en menos del 10% de los casos. El linfoma y la leucemia son las neoplasias más comunes. Los mecanismos fisiopatológicos siguen siendo poco conocidos.



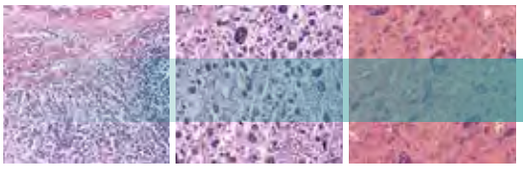
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH026.indd 1171 11/10/16 14:59

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org



27

# El sistema endocrino

Maria J. Merino

**GLÁNDULA HIPÓFISIS**

**Anatomía**

**Hipopituitarismo**

**Adenomas hipofisarios**
Hiperprolactinemia
Adenomas somatótropos
Adenomas corticótropos
Adenoma gonadótropo
Adenoma tirótropos
Adenomas hipofisarios no funcionales

**Hipófisis posterior**

**Eje hipotálamo-hipófisis**

**GLÁNDULA TIROIDES**

**Anatomía**

**Función tiroidea**

**Anomalías congénitas**

**Bocio no tóxico**

**Hipotiroidismo**
Hipotiroidismo primario (idiopático)
Hipotiroidismo bociógeno
Hipotiroidismo congénito

**Hipertiroidismo**
Enfermedad de Graves
Bocio tóxico multinodular
Adenoma tóxico

**Tiroiditis**
Tiroiditis aguda
Tiroiditis autoinmunitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto)
Tiroiditis subaguda (de Quervain, granulomatosa o de células gigantes)
Tiroiditis silente
Tiroiditis de Riedel

**Adenoma folicular de tiroides**

**Cáncer tiroideo**
Carcinoma papilar de tiroides
Carcinoma folicular de tiroides
Carcinoma medular de tiroides
Carcinoma anaplásico (indiferenciado) de tiroides
Linfomas de la tiroides

**GLÁNDULAS PARATIROIDES**

**Anatomía y fisiología**

**Hipoparatiroidismo**
Disminución de la secreción de hormona paratiroidea
Seudohipoparatiroidismo

**Hiperparatiroidismo primario**
Secreción excesiva de PTH
Adenoma paratiroideo
Hiperplasia paratiroidea primaria
Carcinoma paratiroideo
Características clínicas del hiperparatiroidismo

**Hiperparatiroidismo secundario**

**CORTEZA SUPRARRENAL**

**Anatomía**

**Hiperplasia suprarrenal congénita**
Deficiencia de 21-hidroxilasa
Deficiencia de 11β-hidroxilasa

**Insuficiencia corticosuprarrenal**
Insuficiencia suprarrenal primaria crónica (enfermedad de Addison)
Insuficiencia suprarrenal aguda
Insuficiencia suprarrenal secundaria

**Hiperfunción suprarrenal**
Hiperfunción suprarrenal dependiente de corticotropina
Hiperfunción suprarrenal independiente de corticotropina
Otras etiologías del síndrome de Cushing independiente de corticotropina
Características clínicas del síndrome de Cushing
Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)

**Tumores suprarrenales diversos**

**MÉDULA SUPRARRENAL Y CUERPOS CROMAFINES**

**Anatomía y función**

**Feocromocitoma**
Distribución suprarrenal
Paraganglioma

**Neuroblastoma**
Ganglioneuroma

**GLÁNDULA PINEAL**

**Anatomía y función**

**Neoplasias**

**Síndromes paraneoplásicos con función endocrina**
Hormonas peptídicas

La función principal del sistema endocrino es la comunicación. Los sistemas nervioso y endocrino muestran superposición en cuanto a los mediadores solubles a los que recurren y las funciones que cumplen, no obstante la característica definitoria del sistema endocrino es su capacidad para comunicarse a distancia por efecto de mediadores solubles, las hormonas.

El término **hormona** (del griego *horman*, 'poner en movimiento') se aplica a las sustancias químicas secretadas por glándulas que carecen de conductos (es decir, endocrinas) hacia la sangre circulante, que las conduce hasta el órgano diana. Muchas hormonas se ajustan a esta definición, como la hormona tiroidea, los corticoesteroides y las hormonas hipofisarias. En contraste,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1173 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



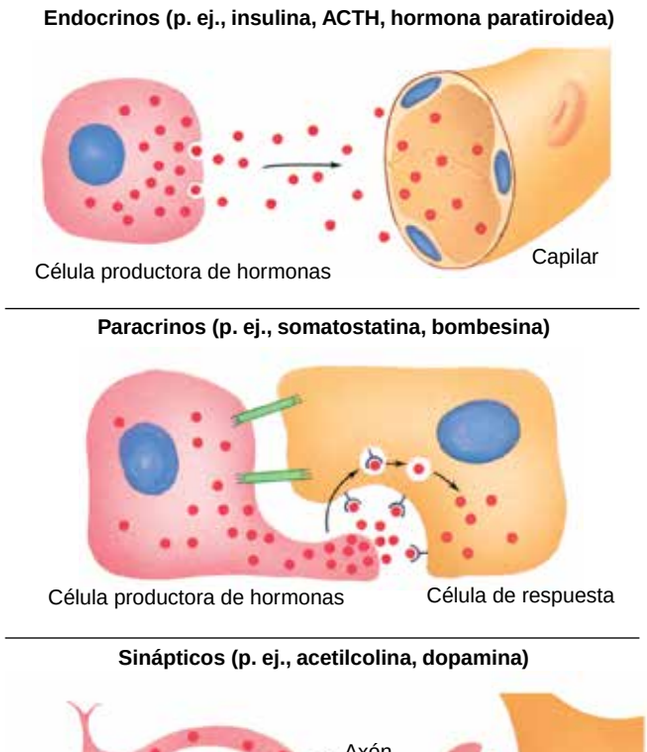



**FIGURA 27-1. Mecanismos de comunicación química entre células.** Los mensajes biológicos pueden transmitirse por medio de mecanismos distintos a la vía endocrina clásica que depende de la circulación. Entre otras se encuentran las modalidades de comunicación paracrina, sináptica y neuroendocrina.

algunas sustancias que se reconocen como hormonas de manera tradicional, como las catecolaminas, se sintetizan en sitios diversos y pueden actuar ya sea en el punto de secreción o transportarse por medio de la circulación. Otros mediadores sólo actúan en compartimentos circulatorios restringidos (p. ej., las hormonas hipotalámicas actúan en la hipófisis y llegan a ella a través de tributarias porta, sin entrar a la circulación sistémica). Por último, muchas hormonas ejercen su efecto en los mismos tejidos en los que se sintetizan, como la sustancia de inhibición mülleriana. Estas variantes de comunicación entre células mediadas por químicos se resumen en la figura 27-1.

*Para poder considerarse una hormona, un mensajero químico debe unirse a un receptor, ya sea en la superficie de la célula o en su interior.* Las hormonas actúan ya sea sobre el blanco efector final o sobre otras glándulas, que a su vez producen otra hormona. Por ejemplo, la hormona tiroidea actúa de manera directa sobre muchos tipos de células periféricas, mientras que la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se libera a partir de la hipófisis e induce a la glándula tiroides a secretar hormona tiroidea. Los trastornos del sistema endocrino pueden inducir una producción excesiva o insuficiente de hormonas. Además, la insensibilidad de los tejidos diana determina efectos similares a los que se relacionan con la producción insuficiente de hormonas.

# Glándula hipófisis

## ANATOMÍA

La glándula pituitaria, o hipófisis, es una glándula pequeña que pesa 0,5 g y mide 1,3×0,9×0,5 cm. Se localiza en la base del cráneo en una cavidad ósea conocida como silla turca dentro del hueso esfenoides.

Anatómicamente, está compuesta de dos lóbulos. El lóbulo anterior, o **adenohipófisis**, surge del ectodermo, constituye el 80% de la glándula y está poblado por células epiteliales. El lóbulo posterior, o **neurohipófisis,** se origina del neuroectodermo como una prolongación del hipotálamo (fig. 27-2). La glándula está cerca del quiasma óptico y los nervios craneales III, IV, V y VI; por lo tanto, el crecimiento de la hipófisis puede alterar la visión o causar parálisis al invadir varios nervios craneales.

El lóbulo anterior se desarrolla de la **bolsa de Rathke,** una evaginación endodérmica de la cavidad oral en desarrollo. Junto a su trayecto de migración, este conducto craneofaríngeo puede dejar restos epiteliales escamosos dentro del esfenoides, que más tarde pueden originar tumores conocidos como **craneofaringiomas.** La neurohipófisis (lóbulo posterior) comienza como una proyección hacia abajo del cerebro y permanece conectada al hipotálamo mediante el tallo hipofisario. El lóbulo intermedio vestigial está delimitado a cada lado por los lóbulos anterior y

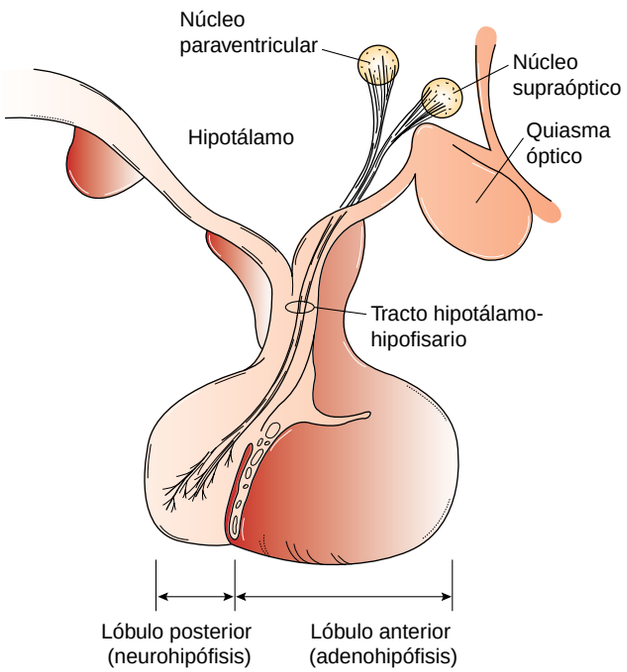



**FIGURA 27-2. La glándula hipófisis.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1174 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



posterior, que contiene pocas cavidades quísticas revestidas por epitelio cuboidal o columnar y se considera parte de la hipófisis anterior en los humanos.

La hipófisis tiene una circulación doble, que se compone de un sistema porta complejo que tiene origen en el hipotálamo, y de una irrigación sanguínea arterial y venosa independiente. El sistema porta hipofisario transporta las hormonas hipotalámicas estimulantes e inhibitorias hacia el lóbulo anterior. El drenaje venoso de la hipófisis sigue al seno cavernoso hasta los dos senos petrosos inferiores.

En el hipotálamo se originan axones y fibras nerviosas amielínicas, que pasan por el tallo de la hipófisis para inervar la neurohipófisis. Estos nervios regulan la secreción de **arginina-vasopresina (hormona antidiurética [ADH])** y **oxitocina,** que se sintetizan en el hipotálamo, se almacenan en el lóbulo posterior y se liberan luego hacia la circulación sistémica.

Las células de la hipófisis anterior están distribuidas en cordones o nidos dentro de un estroma altamente vascularizado. Estas células se han dividido clásicamente en dos grupos de igual número: células teñibles y no teñibles, de acuerdo con sus propiedades de tinción con hematoxilina y eosina (H&E). Estas últimas células son **cromófobas** y tienen poco o ningún contenido hormonal. Los gránulos citoplasmáticos de células teñibles pueden ser acidófilos (eosinófilos) (40%) y contienen hormonas polipeptídicas, y basófilos (10%) que contienen hormonas glucoproteicas. Sin embargo, las propiedades de tinción de los gránulos no reflejan sus funciones, por lo que la clasificación histológica ha sido superada por un sistema que identifica las células mediante las hormonas que secretan, como se identifican por la tinción inmunohistoquímica (fig. 27-3). Las células productoras de hormonas en la hipófisis anterior son:

- **Corticótropos:** estas células basófilas secretan **proopiomelanocortina** y sus derivados, entre los que se encuentran la **corticotropina** (ACTH), que controla la secreción suprarrenal de corticoesteroides; la **hormona estimulante de los melanocitos** (MSH); la **hormona lipotrópica** (LPH), y las **endorfinas.** En los casos de exceso de glucocorticoides, los corticótropos pueden cursar con una alteración denominada cambio hialino de Crooke. Los corticótropos basófilos de la ***pars intermedia*** pueden acumularse y migrar hacia sitios profundos del lóbulo posterior, fenómeno que se denomina «invasión basófila».
- **Lactótropos:** estas células acidófilas secretan **prolactina,** esencial para la lactancia y muchas otras actividades metabólicas.
- **Somatótropos:** estas células acidófilas sintetizan hormona del crecimiento y constituyen la mitad del total de células productoras de hormonas en la adenohipófisis.
- **Tirótropos:** la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se sintetiza en células basófilas pálidas o anfófilas, que integran sólo el 5% del total de células en el lóbulo anterior.
- **Gonadótropos:** la **folitropina** (FSH) **y la hormona luteinizante** (LH) se secretan a partir de las mismas células basófilas que se distribuyen en toda la glándula. En el ovario, la FSH estimula la formación de folículos de Graaf, mientras que la LH induce la ovulación y la formación del cuerpo lúteo.

El lóbulo posterior de la hipófisis se compone de **pituicitos,** que son células de la glía modificadas que carecen de función secretora, de terminales axónicas, y de fibras nerviosas amielínicas que contienen hormona antidiurética y oxitocina. Estas hormonas se sintetizan en las somitas de las neuronas del hipotálamo, y se transportan a lo largo de los axones de la neurohipófisis. Una gran red de capilares rodea a los axones terminales y facilita la liberación de hormonas en los vasos. La hormona antidiurética promueve la reabsorción de agua a partir de los túbulos renales distales; la oxitocina estimula la contracción del útero durante el embarazo a término, así como a las células que circundan a los conductos galactóforos de la glándula mamaria.

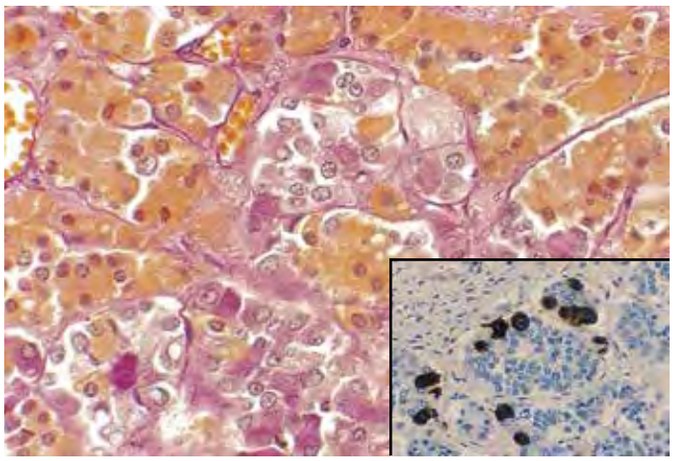


**FIGURA 27-3. Lóbulo anterior normal de la hipófisis.** Con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS)-naranja G, el citoplasma de las células somatótropas y secretores de prolactina captan el naranja G. La mayor parte de las células con citoplasma de tono lavanda sintetiza corticotropina (ACTH; corticótropos). Una tinción inmunohistoquímica (*recuadro*) revela las células que sintetizan hormona del crecimiento (somatótropos).

## HIPOPITUITARISMO

*El hipopituitarismo es un trastorno raro en el que la hipófisis secreta cantidades insuficientes de una o más hormonas.* Esta entidad tiene muchas causas y presentaciones clínicas distintas. Lo más frecuente es que exista deficiencia de sólo una o pocas hormonas hipofisarias. En ocasiones se produce una insuficiencia total de la función hipofisaria, o **panhipopituitarismo.** Los efectos del hipopituitarismo dependen del grado de pérdida, las hormonas específicas afectadas y la edad del paciente. Los síntomas suelen relacionarse con la función inapropiada de las glándulas tiroides y las suprarrenales, así como del sistema reproductor. En los niños pueden presentarse retraso del crecimiento y pubertad tardía.

***TUMORES HIPOFISARIOS:*** más de la mitad de todos los casos de hipopituitarismo en el adulto deriva de tumores hipofisarios, por lo general adenomas. El tumor mismo puede ser funcional, pero los síntomas de hipopituitarismo suelen derivar de la compresión que ejerce la masa sobre el tejido adyacente.

***SÍNDROME DE SHEEHAN:*** el panhipopituitarismo puede derivar de la necrosis isquémica de la glándula, que en muchas ocasiones se debe a la hipotensión intensa secundaria a una hemorragia posparto. En ocasiones infrecuentes puede presentarse sin que exista hemorragia masiva o tras el parto normal. La hipófisis es particularmente vulnerable durante el embarazo debido a la reducción del flujo sanguíneo asociado con su crecimiento en esta etapa. El resultado de la lesión a la glándula es la producción insuficiente, de manera permanente, de las hormonas hipofisarias esenciales (hipopituitarismo). Agalactia, amenorrea, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenocortical son complicaciones importantes (fig. 27-4). El tratamiento del síndrome de Sheehan es la terapia de reemplazo hormonal. Este síndrome se ha vuelto raro en países desarrollados.

***APOPLEJÍA HIPOFISARIA:*** pueden presentarse hemorragia, infarto o ambos procesos en la hipófisis normal, pero por lo menos la mitad de estos casos se produce en asociación con adenomas sin actividad endocrina. En ocasiones la apoplejía



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1175 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



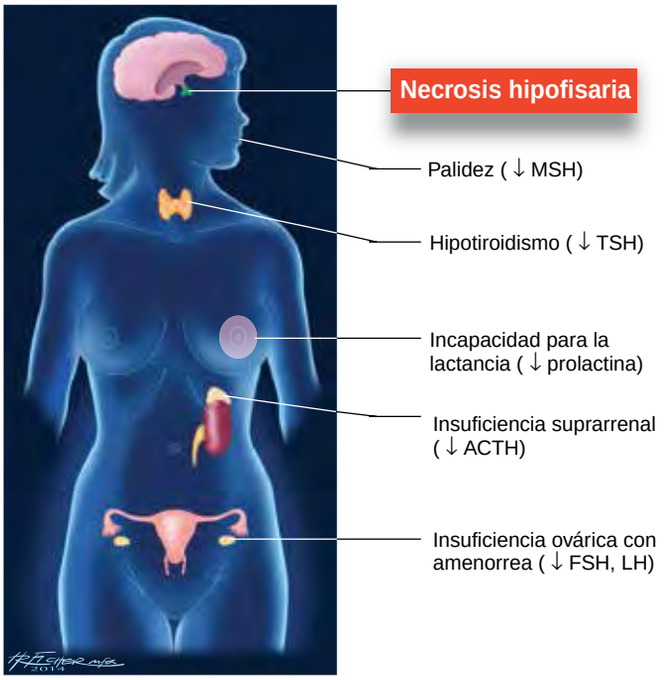



**FIGURA 27-4. Manifestaciones clínicas principales del panhipopituitarismo.** ACTH, corticotropina; FSH, folitropina; LH, hormona luteinizante; MSH, hormona estimulante de los melanocitos; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

hipofisaria desencadena hipopituitarismo. Los síntomas iniciales incluyen cefalea y problemas visuales asociados.

***HIPOPITUITARISMO YATRÓGENO:*** el daño por radiación al eje hipotálamo-hipofisario durante la terapia o la profilaxis con radiación puede inducir anomalías neuroendocrinas, entre las que se encuentra el hipopituitarismo.

***TRAUMATISMOS:*** la lesión traumática cerebral se relaciona con un riesgo significativo para la glándula hipófisis, y conlleva el potencial de desarrollo de diabetes, hipopituitarismo y otras endocrinopatías.

***ENFERMEDADES INFILTRATIVAS:*** las infecciones bacterianas y virales pueden desencadenar inflamación, que es capaz de dañar la glándula. El proceso puede ser primario si sólo la glándula está involucrada o secundario si está asociado con un trastorno sistémico subyacente como una infección fúngica o tuberculosa. La afectación del eje hipotálamo-hipofisario en la histiocitosis de células de Langerhans (v. cap. 26) induce anomalías endocrinas entre las que se hallan la diabetes insípida, en el 5-50% los pacientes, y el panhipopituitarismo, en el 5-20%. La hemocromatosis puede inducir panhipopituitarismo (v. cap. 20) debido al depósito de hierro en la hipófisis.

***ANOMALÍAS GENÉTICAS DEL DESARROLLO HIPOFISARIO:*** la deficiencia congénita de hormona del crecimiento constituye un conjunto único de trastornos. Es posible que se presente de manera aislada en la llamada **deficiencia aislada de hormona del crecimiento** o en relación con otras deficiencias de hormonas de los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis. Se describen cuatro tipos de deficiencia aislada de hormona del crecimiento. Pueden ser familiares o esporádicos. En las variantes familiares, la herencia puede ser autosómica recesiva (AR), autosómica dominante (AD) o recesiva ligada al cromosoma X. La deficiencia aislada de hormona del crecimiento hereditaria está vinculada con mutaciones en los genes de la **hormona del crecimiento humana** (GH) o del receptor de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), como deleciones, sustituciones de aminoácidos y del sitio de empalme. Este síndrome está causado por mutaciones en uno de al menos tres genes. La deficiencia aislada de la hormona del crecimiento tipo IA y II está causada por mutaciones en el gen *GH1*. El tipo IB está causado por mutaciones en el gen *GH1* o *GHRHR*. El tipo III está causado por mutaciones en el gen *BTK*. Cuando no se identifica ningún gen como causa de la enfermedad, se denomina idiopático. La GH recombinante es el tratamiento de elección para los niños con este trastorno.

Se encuentran identificadas varias mutaciones que afectan a los factores de transcripción durante la embriogénesis:

- **Pit-1:** el Pit-1 es un factor de transcripción del homeodominio POU, importante para el desarrollo de los somatótropos, los lactótropos y los tirótropos. Se encuentra codificado en el gen *POU1F1* en el locus cromosómico humano 3p11. Las mutaciones de este gen producen deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, con concentraciones bajas o nulas de GH, prolactina (PRL) y TSH.
- **PROP1 (5q):** el PROP1 es un factor de transcripción del homeodominio semiemparejado hipofisario específico. Las mutaciones de este factor de transcripción inactivan a LH, FSH, GH, PRL y TSH. Este rasgo se hereda como un trastorno autosómico recesivo.
- **HESX1 (3p21):** el gen en cuestión es un miembro de la clase semiemparejada de los genes de la homeocaja, que son importantes para el desarrollo del nervio óptico y la hipófisis. Su expresión se produce antes que la de otros genes del desarrollo. Las mutaciones del *HESX1*, que muestran tanto patrones hereditarios recesivos como dominantes, se relacionan con la displasia septoóptica, el hipopituitarismo o ambos fenómenos. Las endocrinopatías se caracterizan por una deficiencia de la hormona del crecimiento, a las que siguen las deficiencias de TSH y ACTH. Esta mutación también está asociada con el **síndrome de Pickardt,** una forma poco común de hipotiroidismo terciario causado por anomalías en las venas portas que conectan la hipófisis con el hipotálamo.
- **PITX2:** el gen de este factor se expresa en la hipófisis fetal y en la mayor parte de las células de la glándula del adulto. Las mutaciones se vinculan con el **síndrome de Rieger** en el humano, un trastorno autosómico dominante con fenotipo variable que incluye anomalías hipofisarias.
- **LX3/LX4:** los genes que codifican a estos factores pertenecen a la familia LIM de los genes de la homeocaja, y se expresan en forma temprana en la bolsa de Rathke. El *LHX3* se ubica en el cromosoma 9q, y sus mutaciones se asocian a deficiencias de GH, TSH, LH, FSH y PRL. En un solo informe relacionado con una mutación del gen *LX4*, el paciente presentaba deficiencia de GH, TSH y ACTH.

***INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO (SÍNDROME DE LARON):*** *el enanismo tipo Laron es una variante autosómica recesiva rara de talla baja, que se debe a una resistencia extrema a la GH, secundaria a anomalías del receptor de la hormona del crecimiento (GHR).* Desde la perspectiva clínica, los pacientes tienden a ser obesos, con concentraciones elevadas de GH en el suero y concentraciones bajas de factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I). Esta condición se identifica de manera predominante en personas de origen mediterráneo, en particular judíos sefardíes. Resulta interesante que la misma lesión induce el enanismo en los pigmeos africanos.

El síndrome de Laron puede deberse a más de 30 mutaciones del gen *GHR*, todas las cuales afectan al dominio extracelular del receptor. Las presentaciones clínicas son heterogéneas, y casi todos los casos muestran restricción familiar o geográfica. Puesto que la GH actúa al promover la secreción de IGF-I, esta última hormona constituye un tratamiento de restitución efectivo en el síndrome de Laron, que recapitula la mayor parte de los efectos que se atribuyen a la GH misma. Se cree que los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1176 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



pacientes con este síndrome pueden tener menor incidencia de cáncer y diabetes (v. caps. 5 y 13).

***DEFICIENCIA AISLADA DE GONADOTROPINA (SÍNDROME DE KALLMAN):*** *el síndrome de Kallman se caracteriza por hipogonadismo hipogonadotrópico (secundario a deficiencia de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]) y anosmia (ausencia del sentido del olfato).* También pueden existir labio y paladar hendidos y otras anomalías. El síndrome de Kallmann suele diagnosticarse durante la pubertad ante la aparición tardía de las características sexuales secundarias. Es 3-5 veces más habitual en hombres que en mujeres (1:8000). Casi todos los casos son esporádicos, no obstante se describen variantes autosómicas recesivas y dominantes familiares de la enfermedad. El síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X (KAL1) se asocia a mutaciones del gen *KAL1* (Xp23.3), que codifica un componente de la matriz extracelular con actividad antiproteasa putativa y función de adhesión celular. Como consecuencia de esta mutación, las neuronas destinadas a secretar GnRH son incapaces de migrar a partir de su sitio de origen en la yema olfatoria hasta su ubicación normal en el hipotálamo. La variante autosómica dominante de la enfermedad (KAL2) se relaciona con mutaciones del gen que codifica al receptor tipo 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (8p11). Una tercera variante de síndrome de Kallmann (KAL3) parece contar con un patrón de herencia autosómico recesivo, pero aún no se identifica el gen afectado.

***SÍNDROME DE SILLA TURCA VACÍA:*** este término ante todo radiológico describe a una silla turca agrandada que contiene en su base una glándula hipófisis delgada y aplanada (fig. 27-5). Es consecuencia de los defectos o la ausencia congénita del diafragma de la silla turca, que permite la transmisión de la presión del líquido cefalorraquídeo al interior de la silla. El síndrome de silla turca vacía puede inducir grados diversos de disfunción hipofisaria y anomalías endocrinas. Se relaciona tanto con etiologías hipofisarias como no hipofisarias y puede ser el resultado de la regresión de la hipófisis después de una lesión, cirugía o radioterapia. Las anomalías endocrinas son la hiperprolactinemia, la oligomenorrea o la amenorrea, el hipopituitarismo franco, la acromegalia, la diabetes insípida y el síndrome de Cushing.

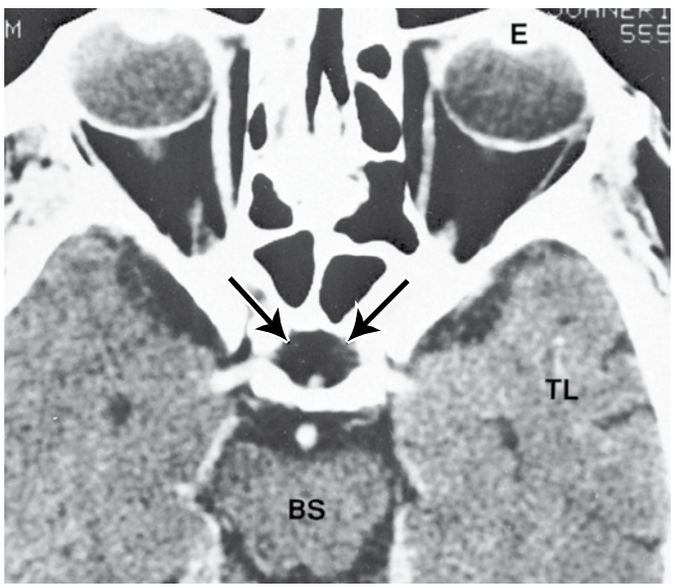



**FIGURA 27-5. Síndrome de la silla turca vacía.** Estudio de tomografía computarizada (TC) del cráneo, en el que un corte axial revela una silla turca vacía (*flechas*). BS, tallo cerebral; E, ojo; TL, lóbulo temporal.

**TABLA 27-1**
**FRECUENCIA DE LOS ADENOMAS DEL LÓBULO ANTERIOR DE LA HIPÓFISIS**

| Tipo celular | Hormona | Frecuencia (%) |
|---|---|---|
| Lactótropo | Prolactina | 26 |
| Célula nula | Ninguna | 17 |
| Corticótropo | ACTH (corticotropina) | 15 |
| Somatótropo | Hormona del crecimiento | 14 |
| Plurihormonal | Múltiple | 13 |
| Gonadótropo | FSH, LH | 8 |
| Oncocitoma | Ninguna | 6 |
| Tirótropo | TSH | 1 |

ACTH, corticotropina; FSH, folitropina; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

## ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas de la adenohipófisis, y se relacionan en muchas ocasiones con secreción excesiva de hormonas hipofisarias, con evidencia de la hiperfunción endocrina correspondiente (tabla 27-1). Afectan a ambos sexos, pero son más frecuentes en adultos y raros en niños. Los **adenomas productores de PRL** son los tumores secretores de hormonas más comunes, tanto en adultos como en niños. Los **adenomas gonadótropos** son más usuales en ancianos. Hasta en el 27% de las autopsias en adultos se identifican **adenomas hipofisarios** pequeños, que al parecer **no** son **funcionales.**

**ETIOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR:** la etiología de los adenomas hipofisarios aún se desconoce, no obstante su patogenia implica la participación de factores hormonales y genéticos. En casos infrecuentes y en aquéllos con distribución familiar, se identifican en el contexto de la NEM tipo 1, que determina una disposición hereditaria a los adenomas hipofisarios, hiperplasia paratiroidea o desarrollo de adenomas paratiroideos, así como adenomas de células de los islotes pancreáticos (v. cap. 21). No hay evidencia de que las mutaciones en *NEM1* estén involucradas en la tumorogénesis hipofisaria esporádica.

En el 40% de los adenomas hipofisarios secretores de hormonas se observan mutaciones puntuales adquiridas de activación en la subunidad estimuladora de la proteína $G_s$, que incita a la actividad del adenilato ciclasa. Las concentraciones intracelulares altas de 3′,5′-monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) pueden estimular la hipersecreción de GH y la proliferación celular. Algunos tumores hipofisarios humanos expresan una variante del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR4) que contiene una cinasa, que se vincula con la formación de tumores hipofisarios en ratones transgénicos. En los adenomas hipofisarios se describen mutaciones o sobreexpresión de distintos genes reguladores, entre los que se mencionan el de la *ciclina D1, el CREB, el ras y el gen transformador de tumores hipofisarios (PTTG).*

Los pacientes con **síndrome de Carney** pueden desarrollar tumores que producen GH y prolactina. Otros síndromes asociados con tumores hipofisarios son el síndrome de **McCune-Albright** y la **acromegalia familiar.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1177 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



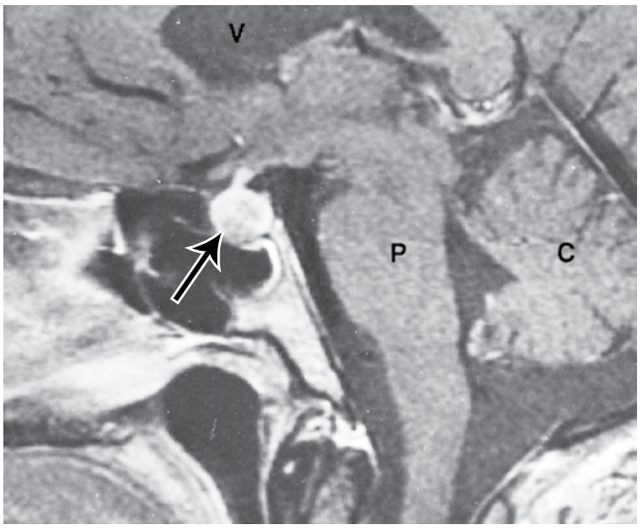



**FIGURA 27-6. Adenoma hipofisario.** Corte sagital de una resonancia magnética cerebral que revela un tumor hipofisario bien delimitado *(flecha)*. C, cerebelo; P, puente; V, ventrículo lateral.

**PATOLOGÍA:** los adenomas hipofisarios se clasificaron en alguna época según las propiedades de tinción de las células que los constituían como acidófilos, basófilos o cromófobos. Estos se relacionaban, de manera respectiva, con la sobreproducción de GH o ACTH, y sin hiperfunción endocrina. Puesto que las propiedades de tinción con hematoxilina y eosina (H y E) de las células tumorales muestran correlación imprecisa con la función hormonal, los adenomas hipofisarios se clasifican en la actualidad a partir de las hormonas que sintetizan. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2004 tiene en consideración sus características histológicas, histoquímicas, inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica.

Los adenomas hipofisarios pueden ser lesiones pequeñas que no determinan el aumento de tamaño de la glándula o bien tumores expansivos que erosionan la silla turca y causan compresión sobre las estructuras craneales adyacentes (fig. 27-6). En general, los adenomas menores de 10 mm de diámetro se denominan microadenomas, mientras que los tumores de mayor dimensión se conocen como macroadenomas. Los microadenomas son asintomáticos hasta que secretan hormonas. Por otra parte, los macroadenomas tienden a inducir síntomas locales por compresión, por efecto de su tamaño, así como manifestaciones sistémicas que derivan de la producción excesiva de hormonas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en general, los síntomas reflejan la hormona producida. Los macroadenomas hipofisarios pueden comprimir el quiasma óptico e inducir cefaleas intensas, hemianopsia bitemporal (pérdida de la visión en la región lateral de los campos visuales de ambos ojos) y pérdida de la visión central. Se presenta parálisis del nervio oculomotor si el tumor invade el seno cavernoso. La extensión hacia el hipotálamo puede interferir las señales nerviosas hipotalámicas que se dirigen a la hipófisis y dar origen a una pérdida de la regulación de la temperatura, hiperfagia y síndromes hormonales. Los síntomas de hipopituitarismo pueden estar presentes, pero es difícil reconocerlos.

### La hiperprolactinemia es la endocrinopatía más habitual causada por adenomas hipofisarios

Casi la mitad de los microadenomas hipofisarios contiene PRL, pero muchos menos parecen secretar la hormona. Los microadenomas productores de PRL son sintomáticos la mayoría de las veces en mujeres jóvenes, pero más de la mitad de todos los prolactinomas aparece en el hombre. Esa diferencia en cuanto a su distribución sexual se relaciona con la aparición más frecuente de síntomas endocrinos en las mujeres. La incidencia real es similar en ambos sexos si se analizan autopsias en forma aleatoria. En general, los adenomas más grandes secretan más PRL. Estos son los adenomas hipofisarios más comunes y representan un cuarto de los tumores benignos de la glándula. Se localizan principalmente en las partes lateral y posterior de la glándula hipofisaria.

**PATOLOGÍA:** los adenomas lactótropos tienden a ser cromófobos y contienen núcleos esferoides con nucléolos prominentes. Están escasamente granulados y pueden mostrar patrones de crecimiento difusos o papilares. Puede aparecer el amiloide endocrino (v. cap. 15) y los cuerpos de psamoma (calcoesferitas), pero no son patognomónicos. Al aplicarse tinciones inmunitarias, los prolactinomas expresan PRL con un «patrón de Golgi» puntiforme característico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en las mujeres los adenomas lactótropos funcionales desencadenan amenorrea, galactorrea e infertilidad. Las concentraciones siempre elevadas de PRL en sangre inhiben el brote secretor hipofisario de LH que se requiere para la ovulación. Los hombres tienden a mostrar disminución de la libido e impotencia sexual. Los microadenomas lactótropos funcionales pueden tratarse con mejores resultados con agonistas de la dopamina (bromocriptina) para inhibir la secreción de PRL; los macroadenomas pueden requerir cirugía o radioterapia. Otros factores que conducen a una secreción excesiva de PRL incluyen el embarazo, la lactancia, la administración de ciertos fármacos o el efecto compresivo que otros tumores ejercen sobre el hipotálamo. Pueden aparecer en niños y adolescentes, y sus síntomas dependen de la edad del paciente. A nivel radiológico, son sobre todo microadenomas y frecuentemente son parte de NEM1. El pronóstico de estos pacientes es bueno.

### Los adenomas somatótropos secretan hormona del crecimiento

Se generan cambios dramáticos como consecuencia de la secreción excesiva de GH. Un adenoma somatótropo que se forma en un niño o adolescente, antes de que ocurra el cierre epifisario, induce **gigantismo.** Por el contrario, una vez que las epífisis de los huesos largos muestran fusión y se ha alcanzado la talla adulta, el mismo tumor induce **acromegalia.** La mayor parte de los tumores corresponde a macroadenomas, que generan un efecto de masa e hipofunción adenohipofisaria inducida por el tumor. La mayoría de los adenomas productores de GH son esporádicos, pero algunos surgen como parte de NEM1 y el síndrome de Carney.

**PATOLOGÍA:** de los pacientes con acromegalia, el 75% presenta un macroadenoma somatótropo dentro de la glándula. Casi todo el resto tiene microadenomas. Dos de las variantes son los adenomas somatótropos con gránulos abundantes y gránulos escasos. Los adenomas somatótropos con gránulos abundantes contienen células acidófilas (fig. 27-7), que muestran una positividad inmunitaria intensa y difusa para GH. Los adenomas somatótropos acidofílicos en general crecen lentamente y permanecen dentro de la silla turca. Los adenomas con gránulos escasos se componen de células cromófobas con inclusiones citoplasmáticas esferoides características que se conocen como «cuerpos fibrosos», y contienen filamentos intermedios de queratina, en particular queratina tipo 8. La variante cromófoba suele crecer con más velocidad, ser invasiva, y mostrar pleomorfismo celular y nuclear.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1178 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



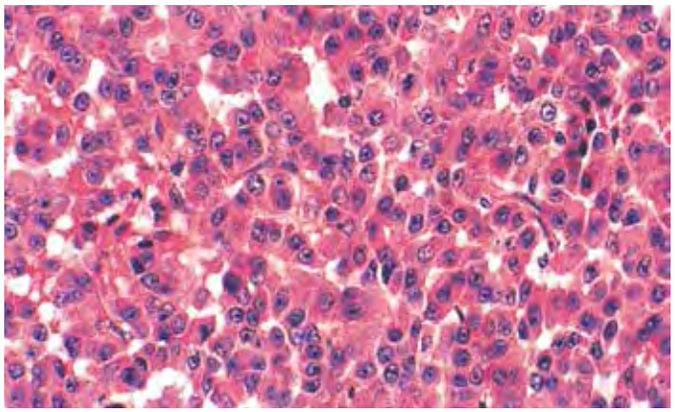


**FIGURA 27-7. Adenoma somatótropo hipofisario de un hombre con acromegalia.** Las células tumorales se disponen en cordones y listones delgados.

Los adenomas mixtos somatótropos-lactótropos (raros) contienen dos tipos celulares, uno que sintetiza GH y otro que sintetiza PRL. En los adenomas somatótropos un solo tipo celular secreta tanto GH como PRL. Los **adenomas acidófilos de blastocitos** son tumores monomorfos con acidofilia discreta, con pleomorfismo nuclear y vacuolas citoplasmáticas grandes. Las características diagnósticas clave de estos tumores incluyen mitocondrias gigantes, cuerpos fibrosos positivos a queratina tipo 8 y exocitosis en situación anormal. Este subtipo muestra más agresividad clínica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la acromegalia es un trastorno infrecuente, con incidencia anual de sólo tres casos por millón. En el transcurso de muchos años, los pacientes con acromegalia desarrollan de manera gradual rasgos faciales toscos (fig. 27-8). Muestran crecimiento excesivo de la mandíbula (prognatismo) y el maxilar, con aumento del espacio entre los dientes incisivos superiores, y ensanchamiento nasal. Las manos y los pies suelen ser grandes, y el diámetro cefálico se incrementa.

La acromegalia tiene un impacto relevante sobre la salud, que rebasa la desfiguración cosmética simple. La incidencia de muerte de origen cardiovascular, cerebrovascular y respiratoria se incrementa. La mayor parte de los individuos desarrolla síntomas neurológicos y musculoesqueléticos, como cefalea, parestesias, artralgias y debilidad muscular. Una tercera parte presenta hipertensión, y la mitad de los pacientes con acromegalia y normotensión muestra aumento de la masa del ventrículo izquierdo y se encuentra en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. La hipertrofia visceral es frecuente. Hasta en el 20% de ellos se desarrolla diabetes, y en el otro 20% se presentan hipercalciuria y litiasis renal. La mitad de las personas con acromegalia padece hiperprolactinemia sintomática (v. anteriormente).

El tratamiento de elección para los adenomas somatótropos es la hipofisectomía transesfenoidal, tras la cual las concentraciones circulantes de GH pueden disminuir hasta alcanzar niveles normales en pocas horas. La radioterapia es una alternativa si la cirugía tiene contraindicación. Un análogo de acción prolongada de la somatostatina, un antagonista de la GH, constituye un adyuvante terapéutico útil. La mayoría de estos tumores se asocian con buen pronóstico.

### Los adenomas corticótropos sintetizan ACTH

El exceso de ACTH induce secreción excesiva de la corteza suprarrenal, que causa **síndrome de Cushing** (v. a continuación). Los tumores suelen ser microadenomas con basofilia intensa y positivos a la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). La inmunohistoquímica identifica la producción de ACTH y también de los péptidos relacionados, como endorfinas y lipotropina. Unos cuantos adenomas corticótropos son cromófobos y tienden a ser más agresivos que sus contrapartes basófilas y pueden mostrar características pleomórficas y apoptosis. El índice proliferativo puede ser variable.

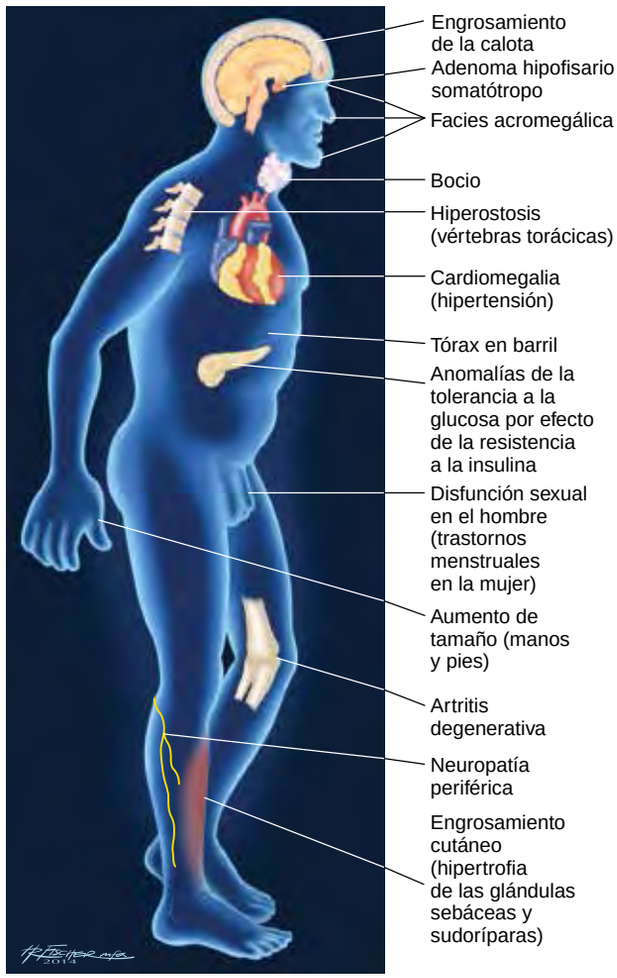



**FIGURA 27-8. Manifestaciones clínicas de la acromegalia.**

La microscopía electrónica revela gránulos secretores numerosos y haces perinucleares de filamentos intermedios finos positivos a queratina (filamentos tipo I). Estos filamentos pueden encontrarse en cantidad suficiente para ser visibles en la microscopía de luz, en la que determinan la **hialinización de Crooke,** lo que guarda relación con la supresión de la secreción de ACTH secundaria a las concentraciones circulantes elevadas de cortisol. Los **adenomas de Crooke** consisten en tumores productores de ACTH con depósitos hialinos masivos a nivel celular.

El pronóstico de estos pacientes depende de la severidad de los síntomas.

### El adenoma gonadótropo secreta hormona LH y FSH

La mayor parte de estos tumores corresponde a macroadenomas, que carecen de actividad hormonal y se detectan ya sea como hallazgos incidentales o por inducir compresión. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran la cefalea, los trastornos visuales y el hipopituitarismo.

En general, los adenomas gonadótropos son cromófobos, PAS negativos y tienen un patrón de crecimiento difuso. Proliferan



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1179 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



con lentitud. Las células tumorales son fuertemente inmunopositivas para FSH, LH o ambas. El tratamiento es la resección quirúrgica y su pronóstico depende de los resultados de la cirugía.

### Los adenomas tirótropos sintetizan TSH

Los adenomas tirótropos son el tipo más raro de adenoma hipofisario. Atraen la atención clínica por efecto de los síntomas de hipertiroidismo, bocio o el desarrollo de una lesión tumoral hipofisaria. De manera característica, los niveles circulantes de TSH y hormona tiroidea son altos, situación única a este tumor. Los adenomas tirótropos son predominantemente macroadenomas y pueden ser invasivos o fibróticos. Los adenomas tirótropos son cromófobos, con células poliédricas o cilíndricas que constituyen seudorrosetas en torno a los vasos sanguíneos. Presentan reacciones inmunitarias positivas para TSH α y β, y en la microscopía electrónica es posible observar que los gránulos secretores se disponen en muchos casos en una sola fila, justo bajo de la membrana plasmática.

Los pacientes con hipotiroidismo de larga evolución pueden mostrar hiperplasia de los tirótropos hipofisarios (células de deficiencia tiroidea), que se presume se forman por una inhibición por retroalimentación insuficiente mediada por la hormona tiroidea.

### Los adenomas hipofisarios no funcionales no se relacionan con endocrinopatías

Una cuarta parte de todos los tumores hipofisarios que se extirpan por vía quirúrgica no secreta hormonas. Los tumores son macroadenomas de crecimiento lento que se diagnostican en individuos de más edad, por el efecto de masa que generan.

Los **adenomas de células nulas** suelen ser cromófobos y surgen en la adenohipófisis, son negativos a la tinción de PAS y muestran crecimiento seudopapilar. Mediante inmunohistoquímica las células tumorales pueden ser negativas a todas las hormonas de la adenohipófisis, o contener pocas células con inmunorreactividad contra cromogranina A y sinaptofisina.

Los **oncocitomas** son variantes no funcionales de los adenomas de células nulas, que se caracterizan por la presencia de células tumorales grandes, eosinófilas y con frecuencia granulares. En general son grandes al momento de la presentación y pueden extenderse fuera de la silla turca. La alteración visual y los síntomas de hipopituitarismo son comunes. Las células neoplásicas se encuentran llenas de mitocondrias, pero en otros sentidos son similares a aquellas de los adenomas de células nulas.

Los **adenomas silentes** difieren de otros adenomas hipofisarios no funcionales porque están bien diferenciados a nivel ultraestructural. A menudo tienen una reacción inmunológica a la ACTH y otras hormonas.

***ADENOMAS PLURIHORMONALES:*** estos adenomas inusuales producen varias hormonas hipofisarias. Las combinaciones más frecuentes incluyen a la GH, PRL y una o más subunidades de hormonas glucoproteicas. El subtipo 3 es agresivo, tiene un perfil ultraestructural único, expresa PRL y se tiñe con TSH.

***CARCINOMAS HIPOFISARIOS:*** no es posible diferenciar los adenomas hipofisarios y los carcinomas a nivel morfológico. Los carcinomas hipofisarios se diseminan a sitios cerebroespinales y/o extracraneales. Cuando son funcionales, secretan principalmente PRL o ACTH.

Los estudios de imagen revelan que el tumor se extiende más allá de la silla turca. Estos tumores son muy raros y su pronóstico es adverso.

## HIPÓFISIS POSTERIOR

La **diabetes insípida** de origen **central** (fig. 27-9) es la única afección relevante que se relaciona con la patología del lóbulo

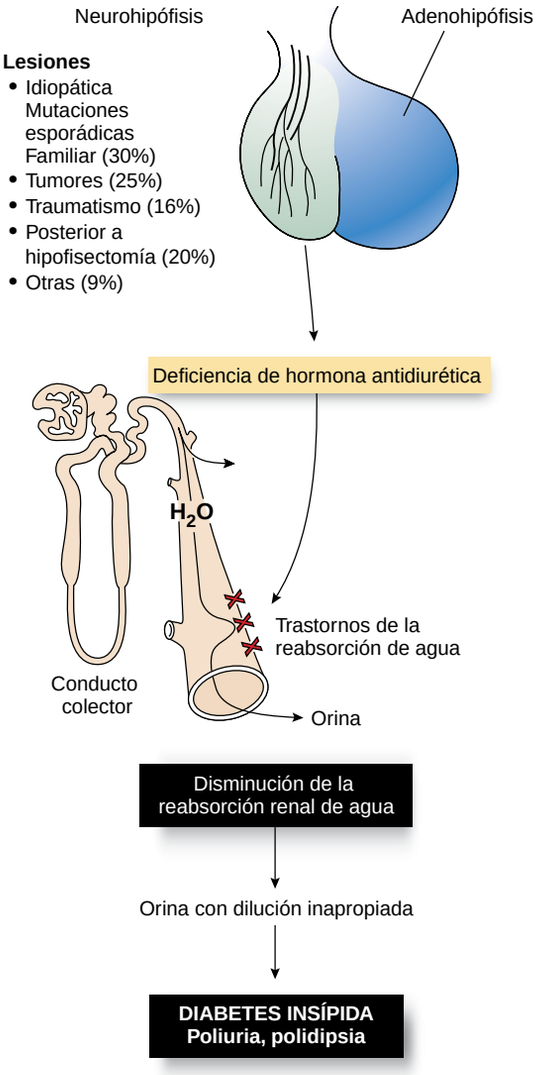



**FIGURA 27-9. Mecanismos patológicos en la diabetes insípida.**

posterior de la hipófisis. Este trastorno se caracteriza por la incapacidad para concentrar la orina y la diuresis crónica de agua (poliuria), sed y polidipsia porque carecen de ADH suficiente (vasopresina). La base bioquímica del trastorno es una deficiencia de hormona antidiurética (vasopresina), a la que secreta la neurohipófisis bajo la influencia del hipotálamo. Una tercera parte de los casos de diabetes insípida central tiene etiología desconocida o puede atribuirse a mutaciones esporádicas o familiares del gen de la vasopresina-neurofisina tipo II. En la actualidad, hay más de 35 mutaciones con la diabetes insípida familiar neurohipofisaria. Las mutaciones o las deleciones en los genes del receptor V2 de la vasopresina (Xq28) y de los canales de agua de acuaporina tipo 2 sensibles a vasopresina también se describen en el contexto de la **diabetes insípida nefrógena.**

Una cuarta parte de los casos de diabetes insípida central se relaciona con tumores cerebrales, en particular el **craneofaringioma** (fig. 27-10; v. cap. 32). Este tumor se forma por encima de la silla turca a partir de los remanentes de la bolsa de Rathke, e invade y comprime los tejidos adyacentes. Los traumatismos y la hipofisectomía por tumores del lóbulo anterior de la hipófisis generan la mayor parte de los casos remanentes de diabetes insípida. En ocasiones infrecuentes la hemorragia localizada o el infarto, la histiocitosis (v. cap. 26) de células de Langerhans o los infiltrados granulomatosos afectan al tallo o al cuerpo del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1180 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



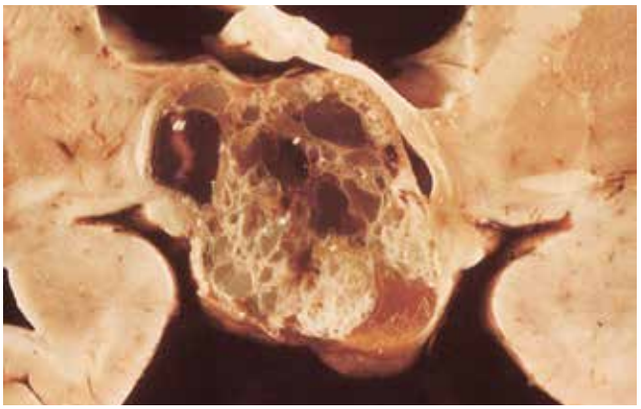


**FIGURA 27-10. Craneofaringioma.** El corte coronal del cerebro revela a un tumor quístico grande que sustituye a las estructuras de la línea media en la región del hipotálamo.

lóbulo posterior. La poliuria puede controlarse mediante la inhalación de polvo de hipófisis posterior o vasopresina. La síntesis paraneoplásica de hormona antidiurética a partir de las células tumorales puede inducir la secreción ectópica de la hormona y un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (v. más adelante).

## EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

El hipotálamo, el tallo hipofisario y la glándula hipófisis constituyen un «sistema neuroendocrino» con integración anatómica y funcional. Los grupos neuronales en el hipotálamo secretan distintos factores que estimulan al lóbulo anterior de la hipófisis (tabla 27-2). Las hormonas que secretan los órganos diana periféricos antagonizan a su vez la secreción de estos factores hipotalámicos, con lo que se completa el asa de retroalimentación. Además, se encuentran identificadas hormonas inhibidoras hipotalámicas específicas. Por ejemplo, la dopamina inhibe la secreción hipofisaria de prolactina.

**TABLA 27-2**

**HORMONAS DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GLÁNDULA DIANA**

| Hipotálamo | Hipófisis | Glándula diana | Hormona inhibitoria periférica |
|---|---|---|---|
| CRH | ACTH | Suprarrenales | Corticoesteroides |
| TRH | TSH | Tiroides | $T_3$, $T_4$ |
| GHRH | Hormona del crecimiento | Diversas | IGF-I |
| Somatostatina | Hormona del crecimiento | Diversas | IGF-I |
| LHRH | LH | Gónadas | Estradiol, testosterona |
| | FSH | Gónadas | Inhibina, estradiol, testosterona |
| Dopamina | Prolactina | Mamas | Se desconoce |

ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; FSH, folitropina; GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; IGF-I, factor de crecimiento similar a la insulina; LH, hormona luteinizante; LHRH, hormona liberadora de la hormona luteinizante; $T_3$, triyodotironina; $T_4$, tetrayodotironina (tiroxina); TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

El hipotálamo puede dañarse por efecto de distintos tumores primarios y metastásicos, infecciones virales e inflamaciones granulomatosas, a la vez que por distintos tipos de trastornos degenerativos y hereditarios. En muchos casos, se produce disfunción hipotalámica en ausencia de alguna anomalía anatómica identificable. Existen distintas condiciones que derivan de trastornos de la función hipotalámica, y entre ellos pueden mencionarse el hipogonadismo, la pubertad precoz, la amenorrea y los trastornos de la alimentación (obesidad o anorexia). Algunos trastornos hipofisarios que se caracterizan por aumento o disminución de la secreción de hormonas se originan a partir de la disfunción hipotalámica.

# Glándula tiroides

## ANATOMÍA

La tiroides es uno de los órganos endocrinos más grandes. Se forma durante una fase temprana de la vida embrionaria y puede reconocerse incluso a los 24 días de edad gestacional. La tiroides primitiva desciende hasta su ubicación definitiva en la región anterior e inferior del cuello mediante la elongación de una estructura tubular que la une a la lengua, el conducto tirogloso, que luego se atrofia alrededor de la 7.ª semana de vida intrauterina. La tiroides del adulto tiene dos lóbulos conectados por un istmo, y se sitúa por debajo del cartílago tiroides y por delante de la tráquea. Cada lóbulo tiene alrededor de 4 cm en su dimensión mayor. La glándula completa pesa 25-35 g. Su superficie de corte muestra un aspecto lobulado brillante, un tanto pardo. Durante su desarrollo temprano la glándula contiene cordones celulares que dan origen a los folículos o ácinos, que constituyen la unidad funcional de la glándula tiroides. Los folículos tienen en promedio 200 µm de diámetro y están constituidos por una sola línea de células cúbicas a las que circunda una membrana basal delicada. Alrededor de 20-40 folículos integran un lóbulo tiroideo, al que irriga una arteria lobulillar y está sostenido por una red difusa de estroma fibroso, linfáticos y tejido conjuntivo. Los folículos de manera eventual se llenan de un material proteináceo eosinófilo que se denomina **coloide.** Esta sustancia corresponde a la tiroglobulina secretada, a partir de la cual se liberan hormonas tiroideas activas.

La tinción inmunohistoquímica para tiroglobulina se ha convertido en un marcador de confianza para la identificación de células foliculares. La tinción nuclear con factor de transcripción tiroideo (TTF1) también identifica al epitelio folicular.

Además de las células del epitelio folicular, la tiroides contiene **células C** o **parafoliculares,** que se localizan en los aspectos laterales de la porción superior de los dos lóbulos tiroideos, y en relación estrecha con los folículos. Estas células pueden derivar de la cresta neural, y son más prominentes en los niños. Las células C sintetizan **calcitonina,** una hormona que reduce los niveles calcio. Las células C son difíciles de identificar mediante las tinciones de rutina, pero se aprecian con facilidad con la inmunotinción contra calcitonina. También expresan marcadores neuroendocrinos, como cromogranina y sinaptofisina.

## FUNCIÓN TIROIDEA

La función primordial de las **células foliculares** en la glándula tiroides es la producción de las hormonas **triyodotironina** ($T_3$) y tetrayodotironina ($T_4$ o **tiroxina**). La $T_4$ es ante todo una prohormona; la efectora principal de la función tiroidea es la $T_3$. Estas moléculas se sintetizan por medio de la yodación de las tirosinas en la tiroglobulina, que está a cargo de las células foliculares. La tiroglobulina yodada se secreta entonces hacia el lumen del



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1181 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



folículo. Única entre las glándulas endocrinas, la tiroides puede almacenar gran cantidad de hormona preformada.

Cuando se requiere, las células foliculares reabsorben la tiroglobulina. Se liberan entonces la $T_4$ y la $T_3$ por medio de escisión proteolítica, y se expulsan a la sangre. La mayor parte de la hormona secretada es $T_4$, que sufre desyodación en los tejidos periféricos para convertirse en su variante activa, $T_3$. Las hormonas tiroideas en la sangre se encuentran tanto en estado libre como en unión a la globulina de unión a tironinas. Las células periféricas sólo captan hormona libre, que se une a los receptores nucleares e inicia la síntesis de proteínas específicas.

La hormona tiroidea actúa sobre casi todos los órganos. Estimula la tasa de metabolismo basal y el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. Incrementa la producción de calor corporal y la síntesis hepática de glucosa, al incrementar la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Promueve la síntesis de muchas proteínas estructurales, enzimas y otras hormonas. Aumenta tanto el consumo de glucosa, como la síntesis de ácidos grasos en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo. En general, la hormona tiroidea ejerce regulación positiva sobre todas las actividades metabólicas del organismo, tanto anabólicas como catabólicas.

La estructura y la función de la tiroides se encuentran ante todo bajo el control de la TSH hipofisaria. A su vez, la hormona tiroidea suprime la secreción de TSH, lo que completa el asa de retroalimentación. El mantenimiento de la producción normal de hormona tiroidea depende de una provisión dietética adecuada de yodo.

## ANOMALÍAS CONGÉNITAS

***AGENESIA TIROIDEA:*** la ausencia total de tejido tiroideo (atirosis) es una anomalía congénita infrecuente que por lo general no se descubre sino hasta varias semanas después del nacimiento, toda vez que la hormona tiroidea materna pasa al feto a través de la placenta.

***ECTOPIA TIROIDEA:*** el tejido tiroideo puede ubicarse fuera de la glándula tiroides, en sitios diversos, como consecuencia de una migración anómala durante el desarrollo embrionario. Estos tejidos muestran función normal y son capaces de sintetizar hormona tiroidea. Pueden desarrollarse focos hiperplásicos y tumores malignos a partir del tejido tiroideo ectópico. Los tumores malignos pueden desarrollarse en ellos.

***TIROIDES ABERRANTE LATERAL:*** este término describe la presencia de tejido tiroideo localizado al lado de las venas yugulares, pero no en los nódulos linfáticos. El tejido tiroideo ectópico puede aparecer en los nódulos linfáticos y en los tejidos blandos adyacentes a la glándula normal. El origen de la tiroides aberrante lateral es controvertido. Algunos sostienen que todos estos casos realmente representan metástasis bien diferenciadas de cánceres tiroideos ocultos; otros lo consideran restos embrionarios laterales a la tiroides. Si el tejido tiroideo aberrante muestra histología maligna (v. a continuación), la lesión debe considerarse una metástasis.

***TIROIDES LINGUAL:*** si la tiroides no puede descender durante la embriogénesis, permanece en su sitio de origen a manera de un nódulo en la base de la lengua. Esto es más común en mujeres y suele identificarse ante la existencia de dificultades para la deglución, el habla o la respiración. Su extirpación puede tener como consecuencia el hipotiroidismo total. La histología de estos tejidos se asemeja al de la tiroides normal.

***TEJIDO TIROIDEO HETEROTÓPICO:*** es posible encontrar nidos de tejido tiroideo en cualquier sitio a lo largo de su vía de descenso hacia la región inferior del cuello. El tejido tiroideo también se encuentra en ocasiones en el pericardio o el mediastino.

***QUISTE DEL CONDUCTO TIROGLOSO:*** si el conducto tirogloso no involuciona de manera completa, es posible identificar un remanente quístico lleno de líquido en cualquier sitio a lo largo de su trayecto de descenso. Este trastorno afecta a pacientes de todas las edades. Los quistes del conducto tirogloso pueden manifestarse a cualquier edad como masas quísticas de dimensión variable (1-4 cm), con frecuencia en la línea media del cuello, y unidos al hueso hioides o a los tejidos blandos. Los quistes pueden encontrarse recubiertos por epitelio plano o de tipo respiratorio, y contener cantidades variables de tejido tiroideo. En los quistes pueden desarrollarse tumores malignos, en particular el carcinoma papilar. La escisión quirúrgica tiene efecto curativo, y deben extirparse porciones del hueso hioides para evitar su recurrencia.

## BOCIO NO TÓXICO

El **bocio,** o crecimiento tiroideo, puede ser nodular o difuso. Se clasifica según su funcionalidad.

*El bocio (de la palabra latina guttur significa 'garganta')* ***no tóxico,*** *que también se denomina simple, coloide o multinodular, o bien hiperplasia nodular, consiste en el crecimiento de la tiroides sin que existan alteraciones funcionales, inflamatorias o neoplásicas.* Estos pacientes se mantienen en eutiroidismo y no cursan con tiroiditis (v. a continuación). Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres (8:1). El bocio difuso es frecuente durante la adolescencia y el embarazo, mientras que el de tipo multinodular suele afectar a pacientes mayores de 50 años.

En el bocio no tóxico, la incapacidad de la glándula para sintetizar hormona tiroidea conduce al crecimiento de la estructura, lo que mantiene el estado eutiroideo.

**FISIOPATOLOGÍA:** la etiología de la disminución de la síntesis de hormona tiroidea se desconoce. Sin embargo, en algunos casos endémicos la disminución de la producción hormonal está causada por un bajo contenido de yodo en el agua potable. La glándula tiroidea puede crecer durante el embarazo y durante el transcurso de alteraciones inflamatorias. El bocio puede desarrollarse en personas que reciben ciertos medicamentos como sulfonamidas o consumen yodo en exceso.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el crecimiento tiroideo nodular simple tiende a distribuirse en familias, lo que sugiere que algún factor genético participa en el trastorno. En algunas familias afectadas por bocio simple se identificaron mutaciones en el gen de la tiroglobulina. Los análisis de vinculación en algunas familias permitieron identificar dos regiones cromosómicas (MNG-1 en el cromosoma 14q, y Xp22) como loci potenciales para el bocio multinodular. Estos nódulos pueden ser monoclonales o policlonales. Recientemente, se ha relacionado al gen D727E del receptor de hormona estimulante de tiroides *(TSHR)* con el bocio nodular.

**PATOLOGÍA:** las dimensiones del bocio no tóxico pueden variar desde la duplicación del tamaño de la glándula normal (40 g) hasta el desarrollo de una glándula tiroides masiva que pese cientos de gramos (fig. 27-11).

Se presenta **bocio no tóxico difuso** en una fase temprana de la enfermedad. La glándula muestra crecimiento difuso, e hipertrofia e hiperplasia de las células del epitelio folicular. En ocasiones el epitelio es papilar. En esta fase, el volumen de coloide en los folículos muestra disminución.

El **bocio no tóxico multinodular** revela una enfermedad de evolución más prolongada. La glándula con aumento de tamaño desarrolla un aspecto nodular creciente, y su superficie de corte de manera característica se encuentra ocupada por nódulos irregulares numerosos. Si estos nódulos contienen gran cantidad de coloide, la tiroides tiende a encontrarse reblandecida, brillante y

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1182 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



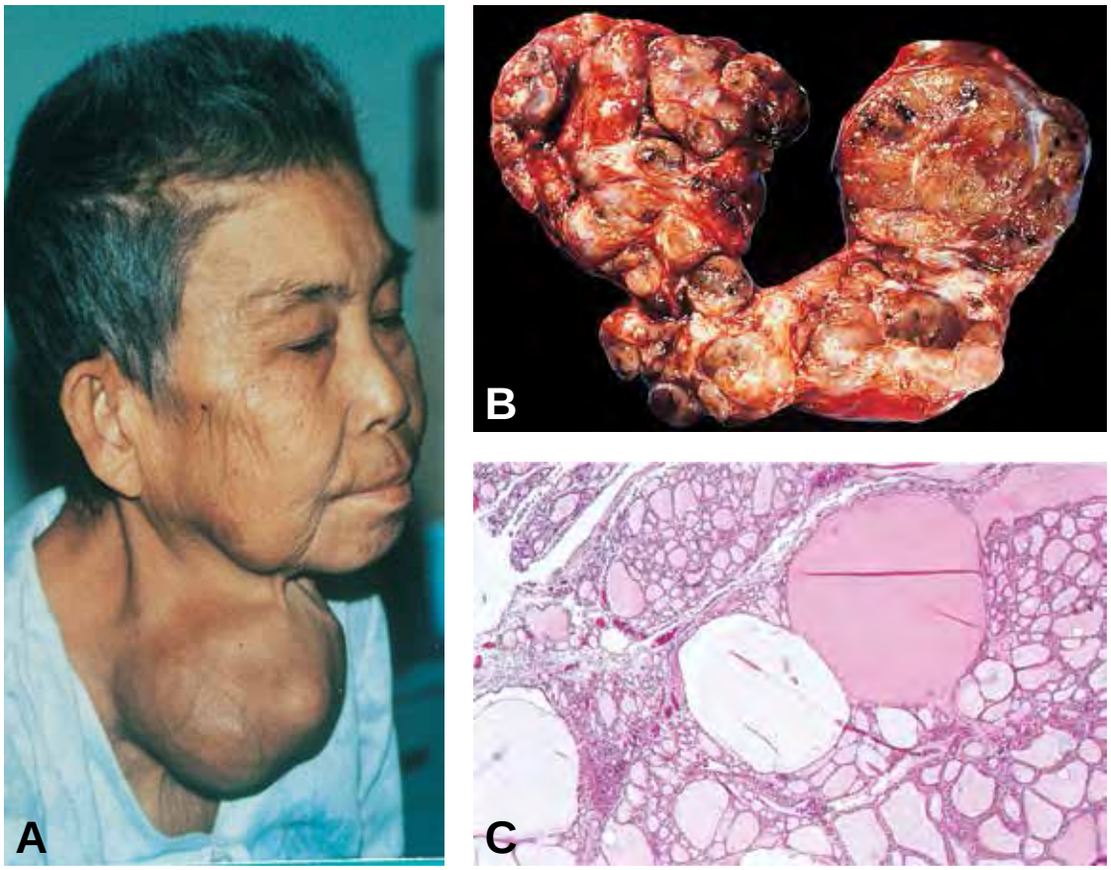



**FIGURA 27-11. Bocio no tóxico. A.** En una mujer de edad avanzada con bocio no tóxico la tiroides sufrió crecimiento hasta originar una tumoración evidente en el cuello. **B.** Corte coronal de la glándula tiroides con crecimiento, que revela nódulos irregulares numerosos, algunos de los cuales presentan degeneración quística, así como una hemorragia antigua. **C.** Microfotografía de uno de los nódulos macroscópicos, que muestra variación intensa del tamaño de los folículos.

eritematosa. En el análisis microscópico los nódulos tienen una variación considerable en tamaño y configuración. Algunos se aprecian distendidos con coloide; otros se encuentran colapsados. Los folículos grandes que contienen coloide pueden fusionarse para constituir un «quiste coloide» incluso mayor. Las células del epitelio que los cubre son planas o cúbicas, y pueden disponerse en papilas que se proyectan hacia el lumen folicular. Los depósitos de hemosiderina y los granulomas de colesterol constituyen evidencia de alguna hemorragia antigua. A cada folículo o a grupos de ellos los separan una fibrosis densa y calcificaciones distróficas. La hemorragia y la inflamación crónica son comunes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con bocio no tóxico se mantienen de manera característica asintomáticos y acuden para solicitar atención médica por la presencia de una masa en el cuello. Los bocios grandes tienen capacidad para inducir disfagia (esófago) o estridor inspiratorio (tráquea), congestión venosa de la cabeza y la cara (venas del cuello) o ronquera (nervio laríngeo recurrente). La hemorragia hacia el interior de un nódulo o quiste puede inducir dolor local. Los pacientes se mantienen eutiroideos cuando las concentraciones sanguíneas de $T_4$, $T_3$ y (por lo general) TSH son normales.

Los bocios no tóxicos se tratan con más frecuencia con hormona tiroidea con el objetivo de reducir las concentraciones de TSH y, de esa manera, la estimulación del crecimiento tiroideo. En pacientes mayores con concentraciones bajas de TSH la supresión adicional mediante administración de hormona tiroidea exógena puede resultar ineficaz, y existe indicación para administrar yodo radiactivo. La cirugía de ordinario está contraindicada, pero puede resultar necesaria si los síntomas de obstrucción local se vuelven problemáticos. Muchos individuos con bocio no tóxico desarrollan de manera eventual hipertiroidismo, en cuyo caso se aplica el término **bocio tóxico multinodular** (v. a continuación).

## HIPOTIROIDISMO

*El término hipotiroidismo hace referencia las manifestaciones clínicas de la deficiencia de hormona tiroidea.* Puede ser consecuencia de tres procesos generales:

- **Defectos de la síntesis de hormona tiroidea,** que coincide con una bociogénesis compensatoria (hipotiroidismo bociógeno).
- **Función tiroidea inadecuada,** por lo general secundaria a una tiroiditis, una resección quirúrgica de la glándula o la administración terapéutica de yodo radiactivo.
- **Secreción inadecuada de TSH** a nivel hipofisario, o de hormona liberadora de hormona tiroidea a partir del hipotálamo.

Otras causas son el embarazo (tiroiditis puerperal), los trastornos congénitos y ciertos medicamentos como el litio.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los defectos de la generación de $H_2O_2$ en la tiroides en algunos pacientes son capaces de inducir hipotiroidismo congénito. Entre estos se encuentran las mutaciones de pérdida de función



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1183 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



de los genes *DUOX2* y *DUOXA2*. También, la clonación del gen *NIS* ha permitido explorar la base molecular del hipotiroidismo congénito debido a un defecto en el transporte del yodo. La inactivación de Kif3a altera la expresión del receptor acoplado a proteína G, que también puede causar hipotiroidismo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas del hipotiroidismo se desarrollan de manera gradual y ponen en evidencia la disminución de la concentración circulante de hormona tiroidea (fig. 27-12). Es frecuente que sus primeras manifestaciones sean fatiga, letargo, intolerancia al frío e incapacidad para concentrarse. Muchos sistemas orgánicos se afectan, y todos presentan hipofunción. El hipotiroidismo se trata de manera efectiva mediante la restitución de hormona tiroidea.

***PIEL:*** casi todos los pacientes con hipotiroidismo clínico aparente presentan signos cutáneos. Los proteoglucanos se acumulan en la matriz extracelular, se unen al agua y causan una variante peculiar de edema que se denomina **mixedema.** Los pacientes con mixedema muestran abotargamiento facial, edema palpebral, edema en manos y pies y macroglosia. El engrosamiento de las membranas mucosas de la laringe induce enronquecimiento. La palidez y disminución de la temperatura de la piel refleja la vasoconstricción cutánea. La piel también se encuentra seca y áspera, debido a que la secreción de las glándulas sebáceas y sudoríparas es inadecuada. Es frecuente la formación de equimosis por efecto del aumento de la fragilidad capilar. Las heridas cutáneas cicatrizan con lentitud.

***SISTEMA NERVIOSO:*** el hipotiroidismo durante el embarazo tiene consecuencias neurológicas graves en el feto, que se manifiestan tras el nacimiento en forma de cretinismo (v. a continuación). Los adultos con hipotiroidismo se encuentran letárgicos y somnolientos, muestran pérdida de la memoria y enlentecimiento de los procesos mentales. Los síntomas psiquiátricos son prominentes: ideación paranoide y depresión son frecuentes. Puede desarrollarse una agitación grave, denominada «**psicosis mixedematosa».** Pueden producirse defectos sensoriales, que incluyen sordera y ceguera nocturna. Puede aparecer ataxia cerebelosa, y los reflejos osteotendinosos son lentos. Se aprecian acumulaciones de material mucinoso en los nervios y el cerebelo.

***CORAZÓN:*** en una fase temprana del hipotiroidismo, la frecuencia cardíaca y el volumen latido se reducen, lo que desencadena la disminución del gasto cardíaco. Si no se administra tratamiento se desarrolla **mixedema cardíaco,** que se caracteriza por la dilatación cardíaca y el derrame pericárdico. El corazón muestra reblandecimiento, con edema intersticial y de los miocitos. Es frecuente la ateroesclerosis coronaria.

***TUBO DIGESTIVO:*** la disminución de la peristalsis induce estreñimiento, que puede tener intensidad suficiente para originar una impactación fecal **(megacolon mixedematoso).**

***SISTEMA REPRODUCTOR:*** las mujeres con hipotiroidismo presentan insuficiencia ovulatoria, deficiencia de progesterona, irregularidad menstrual y metrorragia. En los hombres son frecuentes la disfunción eréctil y la oligospermia.

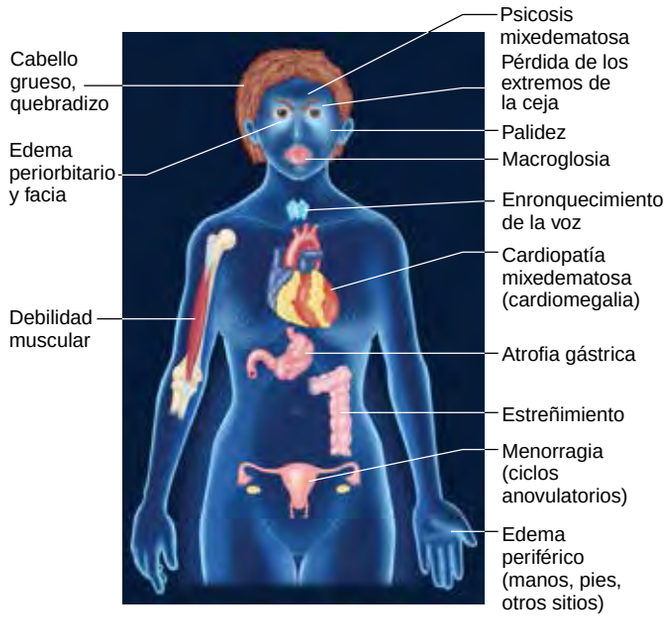



**FIGURA 27-12. Manifestaciones clínicas dominantes del hipotiroidismo.**

## El hipotiroidismo primario (idiopático) es autoinmunitario en muchos casos

El hipotiroidismo primario se desarrolla con más frecuencia durante la quinta y la sexta décadas de la vida y, al igual que la mayor parte de los trastornos tiroideos, es más común en las mujeres que en los hombres. El 75% de los pacientes muestran anticuerpos circulantes contra antígenos tiroideos, lo que sugiere que estos casos representan la fase final de una tiroiditis autoinmunitaria (v. a continuación). El hipotiroidismo no bociógeno puede derivar también de anticuerpos que bloquean a la TSH o a su receptor sin estimular a la tiroides. Algunos casos de hipotiroidismo primario forman parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario, en el que se presentan diabetes dependiente de insulina, anemia perniciosa, hipoparatiroidismo, atrofia suprarrenal e hipogonadismo (v. a continuación).

## El hipotiroidismo bociógeno evidencia la secreción inadecuada de hormona tiroidea

El crecimiento de la tiroides (bocio) puede presentarse en el hipotiroidismo. Puede derivar de la deficiencia de yodo, el consumo de sustancias antitiroideas (fármacos o bociógenos en la dieta), la administración prolongada de yodo y distintos defectos hereditarios que afectan la síntesis de hormona tiroidea. *La evolución de la patología del hipotiroidismo bociógeno es similar a la que se describe antes en el bocio no tóxico.*

### Bocio endémico

*El bocio endémico es un hipotiroidismo bociógeno secundario a la deficiencia de yodo en la dieta en sitios en que existe prevalencia alta de la enfermedad*. Puesto que el agua salada y los alimentos marinos son fuentes ricas en yoduros, los bocios son (o eran) comunes tierra adentro. El área de los grandes lagos en EE.UU., la Europa alpina, el centro de África, regiones de China y los Himalayas tienen estas características. La disponibilidad de sal yodada erradicó el bocio endémico en muchas regiones. De manera independiente, más de 200 millones de personas en todo el mundo aún padecen la enfermedad.

La evolución patológica del bocio endémico es igual a la del bocio no tóxico (v. anteriormente), pero a diferencia de este último, es raro que el bocio endémico produzca hipertiroidismo. Los complementos de yodo pueden revertir al bocio endémico si se encuentra en una fase temprana y difusa, pero tienen poco efecto sobre el bocio multinodular bien desarrollado. Existe indicación para administrar terapia de restitución con hormona tiroidea, y los síntomas locales pueden hacer necesaria la resección quirúrgica.

### Bocio inducido por sustancias antitiroideas

Distintos fármacos y químicos de origen natural que se encuentran en los alimentos suprimen la síntesis de hormona tiroidea, por lo que tienen efecto bociógeno. El bocio que producen puede o no relacionarse con hipotiroidismo. Entre los medicamentos bociógenos se encuentran el **litio,** que se utiliza para el tratamien-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1184 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



to de los trastornos bipolares, la fenilbutazona y el ácido *p*-aminosalicílico. Ciertos vegetales crucíferos (nabo, colinabo, mandioca) contienen bociógenos, y son capaces de potenciar a una dieta con deficiencia de yodo e inducir hipotiroidismo bociógeno.

### Bocio inducido por yodo

El bocio, el hipotiroidismo o ambas condiciones pueden presentarse en individuos que consumen grandes cantidades de yodo, ya sea a manera de componente medicinal (expectorantes que contienen yoduro de potasio) o en alimentos que son en particular ricos en este compuesto halogenado (p. ej., las algas en Japón). En la mayor parte de los casos se desarrolla bocio inducido por yodo en el contexto de una enfermedad tiroidea preexistente, como la tiroiditis. Los neonatos de las mujeres que reciben cantidades mayores de yodo durante el embarazo pueden nacer con bocio.

### El hipotiroidismo congénito también se denomina cretinismo

El cretinismo puede ser endémico, esporádico o familiar, y es dos veces más frecuente en niñas que en niños. En regiones que no son endémicas, el 90% de los casos deriva de defectos del desarrollo de la tiroides **(disgenesia tiroidea).** El resto muestra de manera predominante una variedad de defectos metabólicos hereditarios, entre los que se encuentran las mutaciones de los genes de la TRH y su receptor, de la TSH y su receptor, del simportador sodio-yoduro, de la tiroglobulina y la oxidasa tiroidea.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas del hipotiroidismo congénito se manifiestan en las primeras semanas de vida. Los neonatos se perciben apáticos e inactivos. Su abdomen se encuentra abultado y es frecuente que presenten hernias umbilicales grandes. Su temperatura corporal suele ser menor de 35 °C, y la piel se aprecia pálida y fría. La anemia refractaria y la dilatación cardíaca son frecuentes. Para los 6 meses de edad el síndrome clínico de hipotiroidismo congénito se encuentra bien desarrollado. Retraso mental, detención del crecimiento (por efecto de la maduración ósea deficiente) y una facies característica resultan evidentes. Las concentraciones séricas de $T_4$ y $T_3$ son bajas, y los niveles de TSH muestran elevación (a menos que el problema guarde relación con la carencia de TSH).

Se requiere una terapia oportuna de restitución de hormona tiroidea para prevenir el retraso mental y la detención del crecimiento. Si bien el tratamiento puede prevenir el enanismo, sus efectos sobre el desarrollo mental son menos predecibles. Los niños en quienes el hipotiroidismo se detecta en una fase temprana al realizar un perfil neonatal responden bien a la terapia con hormona tiroidea y en apariencia sus funciones mentales son normales. El tratamiento tardío permite el daño cerebral irreversible.

*El **cretinismo endémico** hace referencia al hipotiroidismo congénito que se presenta en regiones con bocio endémico.* Suelen presentar bocio ambos padres. La enfermedad incluye dos cuadros clínicos que se sobreponen, un síndrome neurológico y uno con predominio hipotiroideo.

- El **cretinismo neurológico** se caracteriza por retraso mental, ataxia, espasticidad y sordera-mutismo. En la variante pura de cretinismo neurológico los niños pueden presentar talla normal y ser casi eutiroideos. Se postula que la deficiencia de yodo durante el primer trimestre del embarazo daña el sistema nervioso en desarrollo (v. cap. 12), de manera independiente a su efecto sobre la síntesis de hormonas tiroideas.
- Se considera que el **cretinismo hipotiroideo** deriva de la deficiencia de yodo en una fase fetal tardía y en el período neonatal. La evolución clínica de estos niños es similar a la que se verifica en otras variantes de hipotiroidismo congénito.

El tratamiento está destinado a reemplazar la hormona tiroidea faltante. La levotiroxina es el medicamento que se utiliza con mayor frecuencia.

## HIPERTIROIDISMO

*El término hipertiroidismo hace referencia a las consecuencias clínicas de las concentraciones excesivas de hormona tiroidea circulante.* Los signos y los síntomas del hipertiroidismo revelan un estado hipermetabólico de los tejidos diana. La hipersecreción prolongada de hormona tiroidea puede derivar de un estimulador anómalo de la tiroides (enfermedad de Graves), enfermedad intrínseca de la glándula tiroides (bocio tóxico multinodular o adenoma funcional) y producción excesiva de TSH en un adenoma hipofisario (raro).

### La enfermedad de Graves es la etiología más frecuente de hipertiroidismo en adultos jóvenes

También conocido como **bocio tóxico difuso** y **enfermedad de Basedow** en la Europa continental, la enfermedad de Graves es un trastorno autoinmunitario que se caracteriza por bocio difuso, hipertiroidismo, exoftalmos (fig. 27-13), taquicardia, pérdida ponderal y dermatopatía. Es el trastorno autoinmunitario con mayor prevalencia en EE.UU., y afecta al 0,5-1% de la población menor de 40 años. La enfermedad también puede manifestarse en niños.

**FISIOPATOLOGÍA:** la etiología de la enfermedad de Graves no se comprende del todo, y al parecer implica una interacción entre los mecanismos inmunitarios, la herencia, el género y quizá factores emocionales.

***MECANISMOS INMUNITARIOS:*** los pacientes con enfermedad de Graves tienen anticuerpos contra la inmunoglobulina G (IgG), que se unen a dominios específicos del receptor de TSH en la membrana plasmática de los tirocitos (fig. 27-14). Estos anticuerpos actúan como agonistas; esto es, estimulan al receptor de TSH, y activan así a la ciclasa del adenilato e incrementan la secreción de la hormona tiroidea.

**FIGURA 27-13. Enfermedad de Graves.** Mujer joven con hipertiroidismo que presenta una tumoración en el cuello y exoftalmos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1185 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



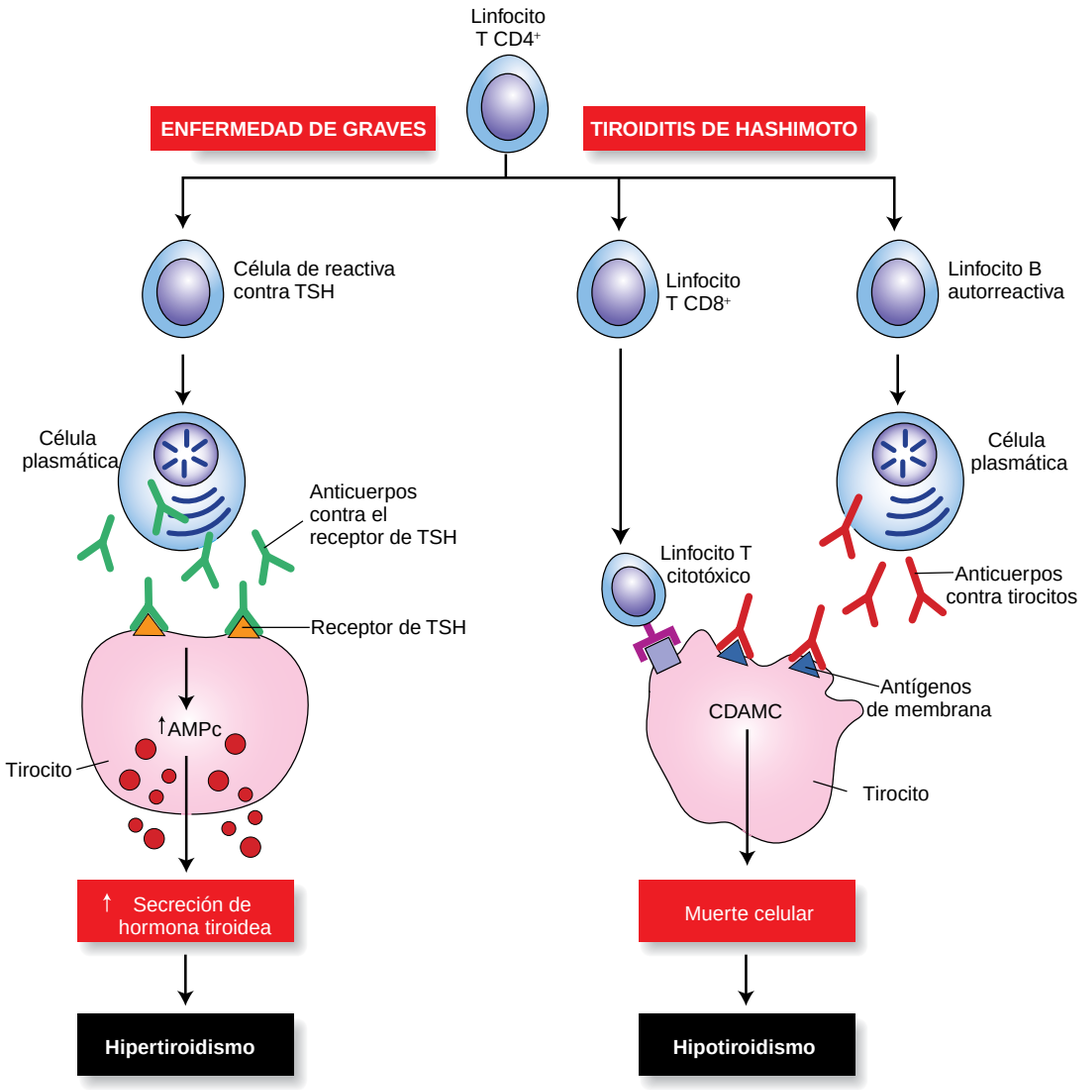



**FIGURA 27-14. Mecanismos inmunitarios de la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto.** Los linfocitos T $CD4^+$ estimulan a los linfocitos B autorreactivos para sintetizar anticuerpos. Los anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) estimulan la síntesis de hormonas tiroideas en la enfermedad de Graves. Los anticuerpos inducen la muerte de los tirocitos en la tiroiditis de Hashimoto por citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células (CDAMC). La muerte de los tirocitos también deriva del ataque de los linfocitos T $CD8^+$ (citotóxicos). AMPc, 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina.

Ante esta estimulación persistente, la tiroides desarrolla hiperplasia difusa y vascularidad excesiva.

La síntesis de estos anticuerpos requiere linfocitos T cooperadores ($CD4^+$) que reconozcan epítopes múltiples en el receptor de TSH y estimulen linfocitos B autorreactivos, que sintetizan entonces inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides.

Los autoanticuerpos en la enfermedad de Graves son heterogéneos, y los que estimulan la secreción de hormona tiroidea sólo son uno de los componentes. Otros anticuerpos son al parecer citotóxicos y pueden causar la insuficiencia tiroidea que se desarrolla con frecuencia tras un curso prolongado en la enfermedad de Graves. Entre ellos se encuentran anticuerpos contra la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea y el simportador sodio-yoduro, todos los cuales pueden desempeñar también algún papel en la patogenia de la tiroiditis linfocítica crónica (enfermedad de Hashimoto; v. a continuación). Los pacientes con enfermedad de Graves muestran concentraciones bajas de linfocitos $CD8^+$ supresores, que pueden desempeñar algún papel en la falta de tolerancia inmunitaria.

***SEXO:*** al igual que otros trastornos autoinmunitarios, la enfermedad de Graves es mucho más común (7-10 veces) en mujeres que en hombres. Suele aparecer durante períodos de desequilibrio hormonal como la pubertad, el embarazo y la menopausia. Los hombres con enfermedad de Graves generalmente son mayores y, aunque el grado de hiperfunción tiroidea a menudo es mayor en hombres que en mujeres, los síntomas tienden a ser menos graves en estos.

***INFLUENCIAS EMOCIONALES:*** los endocrinólogos han observado durante mucho tiempo que la enfermedad de Graves a menudo inicia después de un período de estrés emocional, como la ansiedad por separación, la muerte de un ser querido o una lesión en un accidente. No hay información cuantitativa.

***TABAQUISMO:*** el tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad de Graves, particularmente la gravedad de la enfermedad ocular en los pacientes que desarrollan oftalmopatía.

***OFTALMOPATÍA:*** el exoftalmos (protrusión del globo ocular) es una característica común de la enfermedad de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1186 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



Graves (fig. 27-13), pero su aparición y gravedad se correlacionan mal con los niveles de hormona tiroidea. Probablemente participa una combinación de mecanismos humorales y mediados por células. Los linfocitos T sensibilizados a los antígenos que comparten las células foliculares de la tiroides y los fibroblastos orbitarios (posiblemente el receptor de TSH) se acumulan alrededor del ojo, donde secretan citocinas que activan a los fibroblastos. También existe evidencia de que la producción sistémica o local de anticuerpos estimula la proliferación de fibroblastos orbitarios y produce colágeno y glucosaminoglucanos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el factor de riesgo más importante para la enfermedad de Graves es el antecedente familiar positivo. No existe un gen responsable necesario para el desarrollo de la enfermedad de Graves, y la concordancia en gemelos monocigóticos es sólo del 30-50 %, mientras que en gemelos dicigóticos sólo alcanza el 5 %. Así, es posible que se encuentren involucrados factores tanto genéticos como ambientales. Se considera que las moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA) clase II en los tirocitos (p. ej., HLA-DR3, HLA-DQA1) son estructuras susceptibles, y varias de ellas incrementan hasta cuatro veces el riesgo relativo de padecer enfermedad de Graves. La enfermedad de Graves también se relaciona con el polimorfismo del antígeno tipo 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) en el cromosoma 2q33, lo que revela la importancia de los linfocitos T autorreactivos. Los pacientes con enfermedad de Graves y sus parientes muestran una incidencia bastante más alta de otros trastornos autoinmunitarios, entre los que se encuentran la anemia perniciosa y la tiroiditis de Hashimoto. Algunos familiares en primer grado que se mantienen asintomáticos también muestran incremento de la captación de $^{131}I$. Mientras que los pacientes caucásicos con enfermedad de Graves expresan con más frecuencia HLA-B8 y HLA-DR3, los individuos chinos tienen más probabilidad de ser positivos a HLA-Bw46, y los japoneses a HLA-Bw35.

Una familia polimórfica de genes de reconocimiento reciente denominada gen tipo A relacionado con la cadena del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MICA) se vinculó con la regulación de la enfermedad de Graves. El genotipo MICA A5 constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Graves, mientras que el MICA A6/A9 puede tener un papel preventivo.

Un grupo de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en Xq21.1 sugiere la posibilidad de un locus de riesgo ligado al cromosoma X para la enfermedad de Graves.

**PATOLOGÍA:** la tiroides en la enfermedad de Graves muestra crecimiento simétrico, por lo general de 35-100 g. Su superficie de corte tiene consistencia firme y es color rojo oscuro. Es llamativa la ausencia de la translucidez parda de la tiroides normal, que deriva del coloide almacenado. La glándula muestra hiperplasia difusa y gran vascularidad. Las células epiteliales son altas y cilíndricas, y con frecuencia se disponen en papilas que se proyectan hacia el lumen de los folículos. Esta proliferación papilar puede confundirse con un carcinoma papilar. Sin embargo su núcleo es hipercrómico, y no claro como en el cáncer. Parece existir depleción del coloide, y el que existe se aprecia pálido, festoneado o tiene aspecto «apolillado» en el sitio en que entra en contacto con las células epiteliales (fig. 27-15). El tejido intersticial se encuentra infiltrado por linfocitos B y T diseminados, así como células plasmáticas, y pueden detectarse centros germinales. En ocasiones se identifican folículos hiperplásicos fuera de la cápsula de la glándula, e incluso en el músculo adyacente.

La terapia con fármacos antitiroideos (p. ej., metimazol o propiltiouracilo) induce con frecuencia la intensificación de la hiperplasia tiroidea y deviene en una carencia completa del coloide.

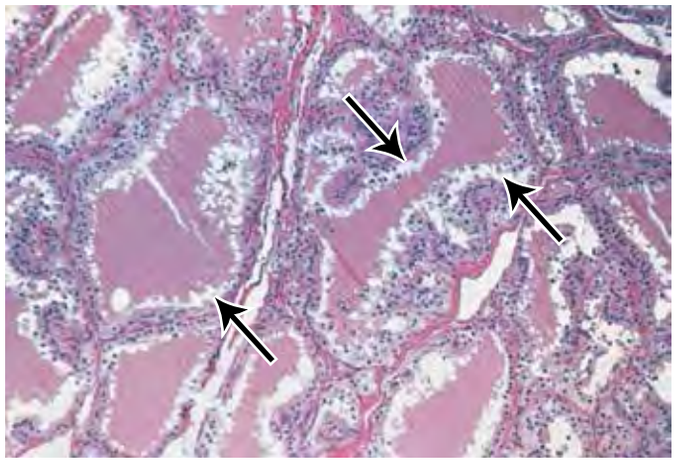


**FIGURA 27-15. Enfermedad de Graves.** Los folículos se encuentran cubiertos por células cilíndricas altas, hiperplásicas. El coloide es de tono rosado y muestra festonamiento periférico adyacente a las células foliculares.

El exoftalmos se debe al crecimiento de los músculos extraoculares de la órbita. Estos músculos son en sí mismos normales, pero su volumen aumenta por la presencia de edema mucinoso, acumulación de fibroblastos e infiltración linfocitaria. El aumento del volumen del contenido orbitario desplaza al globo ocular hacia adelante **(proptosis).**

La piel muestra el depósito de mucopolisacáridos ácidos en la dermis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes detectan el desarrollo gradual de síntomas inespecíficos, como nerviosismo, labilidad emocional, temblor, debilidad y pérdida ponderal (fig. 27-16). Muestran intolerancia al calor, buscan los ambientes más fríos, tienden a sudar en forma profusa y pueden presentar palpitaciones. El exceso de hormona tiroidea reduce la resistencia vascular sistémica, incrementan la contractilidad cardíaca y aumenta la frecuencia cardíaca. En pacientes con cardiopatía previa, puede desarrollarse

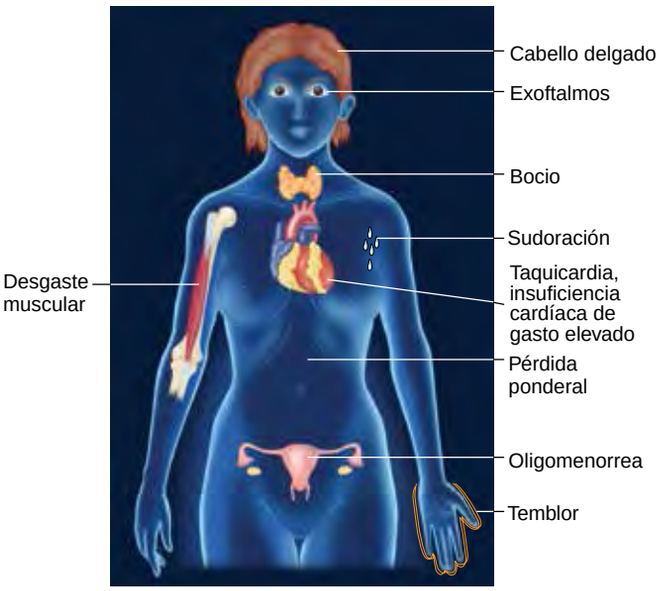



**FIGURA 27-16. Manifestaciones clínicas principales de la enfermedad de Graves.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1187 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



insuficiencia cardíaca congestiva. Las mujeres desarrollan oligomenorrea, que puede transformarse en amenorrea.

Tienen un agrandamiento simétrico, con frecuencia con un soplo audible y frémito palpable. La proptosis y la retracción de los párpados permiten la exposición de la esclerótica por encima del margen superior del limbo. La piel se encuentra cálida y húmeda, y algunos pacientes presentan **dermatopatía de Graves,** un edema pretibial secundario a la acumulación de líquido y glucosaminoglucanos. El incremento de la captación tiroidea de yodo radiactivo, la elevación de las concentraciones séricas de $T_4$ y $T_3$, y los niveles muy reducidos de TSH confirman el diagnóstico.

La evolución de la enfermedad de Graves se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. Si no recibe tratamiento, el hipertiroidismo puede inducir de manera eventual la insuficiencia progresiva de la tiroides y el hipotiroidismo. El tratamiento depende de muchos factores individuales, e incluye la administración de fármacos antitiroideos como tioisocianato, la destrucción del tejido tiroideo con yodo radiactivo, y la terapia adyuvante con corticoesteroides y antagonistas adrenérgicos. No es frecuente que se lleve a cabo una ablación quirúrgica. Aunque se logre el alivio del hipertiroidismo, el exoftalmos suele persistir e incluso agravarse.

### El bocio tóxico multinodular deriva de nódulos tiroideos con autonomía funcional

Muchas personas que padecen bocio multinodular no tóxico suelen tener más de 50 años de edad, y de forma eventual desarrollan una variante tóxica de la enfermedad. El bocio tóxico es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

**FISIOPATOLOGÍA Y PATOLOGÍA:** los mecanismos por los cuales el bocio multinodular no tóxico desarrolla funcionalidad autónoma no están claros, pero existen dos patrones de enfermedad. En algunos pacientes la captación de yodo es difusa y no se modifica tras la administración de hormona tiroidea. Grupos de folículos tiroideos hiperplásicos pequeños se mezclan con otros nódulos de tamaño variable, que parecen ser inactivos. En otras personas, el yodo radiomarcado se acumula en uno o más nódulos. Estos nódulos hiperfuncionantes suprimen la actividad del resto de la glándula. La administración de hormona tiroidea exógena adicional no tiene efecto sobre la captación de yodo, no obstante, las áreas antes inactivas responden a la TSH con un secuestro de yodo. Los nódulos funcionales muestran delimitación histológica clara de las regiones con inactividad. Contiene folículos hiperplásicos grandes, y por ende se asemejan a los adenomas. Los nódulos funcionales no son neoplásicos, pero el cuadro clínico es igual al que se presenta cuando existe una tiroides normal con un solo adenoma hiperfuncionante.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con bocio multinodular tóxico suelen presentar síntomas menos intensos de hipertiroidismo que quienes padecen enfermedad de Graves, y nunca desarrollan exoftalmos. Puesto que los pacientes con bocio tóxico tienen a ser de mayor edad, las complicaciones cardíacas como la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca congestiva pueden dominar el cuadro clínico. Las concentraciones séricas de $T_4$ y $T_3$ suelen mostrar elevación mínima, y la captación de yodo radiomarcado puede ser normal o sólo sufrir elevación discreta. La terapia más frecuente es la administración de fármacos antitiroideos seguida de yodo radiactivo.

### El adenoma tóxico es una neoplasia no funcional

*El adenoma tóxico es un tumor folicular benigno, solitario e hiperfuncionante dentro de una tiroides por lo demás normal.* Es una causa poco frecuente de hipertiroidismo. Dichos tumores muestran una función autónoma, independiente de la TSH y no es suprimido por la hormona tiroidea exógena. Un adenoma tóxico hiperfuncionante suprime de manera eventual al resto de la tiroides, que luego se atrofia. En ese momento, un gammagrama con $^{131}I$ revela un foco único de captación de yodo («nódulo caliente») al interior de una glándula con captación mínima. Muchos adenomas tóxicos, pero no todos ellos, portan algunas mutaciones somáticas del gen del receptor de TSH, que produce la activación constitutiva de la cascada del AMPc y, con menos frecuencia, del sistema fosfatidilinositol-diacilglicerol.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los adenomas tiroideos tóxicos se desarrollan con más frecuencia durante de la cuarta y la quinta décadas de la vida. Los síntomas de hipertiroidismo suelen comenzar cuando el adenoma tiene alrededor de 3 cm de diámetro. La necrosis y la hemorragia espontáneas pueden presentarse dentro del adenoma y aliviar el hipertiroidismo. En este caso, el resto de la glándula retoma su función normal y el adenoma aparece como un nódulo «frío» en un gammagrama, de manera que simula al cáncer tiroideo.

Puesto que suprimen la función del resto del tejido tiroideo normal, los adenomas tiroideos tóxicos se tratan de manera efectiva con yodo radiactivo. Los nódulos grandes pueden extirparse por vía quirúrgica, en particular en pacientes jóvenes, para reducir al mínimo el riesgo de cáncer tiroideo que puede desarrollarse años después de la administración de yodo radiactivo.

## TIROIDITIS

Las **tiroiditis** son un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios de la glándula tiroides, entre los que se encuentran los derivados de mecanismos autoinmunitarios y agentes infecciosos.

### La tiroiditis aguda es causada por infecciones bacterianas o micóticas

El agente infeccioso responsable alcanza la tiroides mediante diseminación hematógena. Pueden verse afectados individuos de cualquier edad, no obstante los niños, los ancianos y los pacientes inmunocomprometidos son en particular susceptibles.

Los pacientes acuden con fiebre, escalofríos, malestar general y tumefacción dolorosa en el cuello. La infección puede involucrar uno de los lóbulos o toda la glándula, con inflamación difusa aguda y crónica, así como formación de microabscesos. En ocasiones raras la tiroiditis aguda se complica por la extensión de la infección hacia la tráquea, el mediastino y el esófago. El pronóstico es excelente si se administra con rapidez terapia antibiótica.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los organismos causales más comunes son estreptococos, estafilococos o neumococos. Otras causas son los hongos y el citomegalovirus (CMV). La tiroiditis tuberculosa es rara pero puede aparecer en pacientes inmunodeprimidos.

### La tiroiditis autoinmunitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto) es la causa más común de hipotiroidismo bociógeno en EE.UU.

La tiroiditis de Hashimoto (TH) generalmente es parte del espectro de las enfermedades autoinmunitarias. Puede afectar

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1188 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



a varios miembros de la familia que también sufren otros trastornos autoinmunitarios como lupus, enfermedad de Graves y escleroderma (v. cap. 11).

**PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia de la TH involucra a la inmunidad celular y humoral. El proceso autoinmunitario en la TH deriva de la activación de los linfocitos T CD4 cooperadores sensibilizados contra antígenos tiroideos (fig. 27-14). Es posible que la activación de los linfocitos T cooperadores se desencadene por una infección viral o bacteriana.

Por su parte, estas células $CD4^+$ estimulan la proliferación de linfocitos T citotóxicos ($CD8^+$) autorreactivas, que atacan a los tirocitos. Los linfocitos activados secretan interferón γ, e inducen a los tirocitos a expresar moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II (HLA-DR, DP, DQ), de manera que expanden la población de linfocitos T autorreactivos. Estos efectos explican la acumulación impresionante de linfocitos en las glándulas de personas con tiroiditis autoinmunitaria.

Las células $CD4^+$ activadas también reclutan a los linfocitos B autorreactivos para que produzcan anticuerpos contra los antígenos tiroideos, como la peroxidasa microsómica tiroidea (95%), la tiroglobulina (60%) y el receptor de TSH. En algunos individuos se describen anticuerpos citotóxicos que fijan al complemento. La citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células puede magnificar aún más la lesión tiroidea. A diferencia de los anticuerpos estimulantes contra el receptor de TSH que existen en la enfermedad de Graves, los autoanticuerpos en la TH bloquean la acción de la TSH. Es posible detectar anticuerpos bloqueadores similares en el 10% de los individuos con tiroiditis autoinmunitaria bociógena y en el 20% de aquéllos con atrofia de la glándula en fase terminal. La mitad de todos los familiares en primer grado de los pacientes con TH tienen anticuerpos antitiroideos, lo que sugiere su transmisión autosómica dominante. Por otra parte, en estos miembros de la familia se describen tanto la enfermedad de Graves como la tiroiditis autoinmunitaria crónica. La prevalencia más alta de otros trastornos autoinmunitarios en los pacientes y sus familiares, entre las que se encuentran el síndrome de NEM tipo 2, la diabetes dependiente de insulina, la anemia perniciosa, la enfermedad de Addison y la miastenia grave, refuerzan la sospecha de una tendencia familiar para la TH. La autoinmunidad y la tiroiditis se presentan con una frecuencia desproporcionada en personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer de tipo familiar, lo que ha obligado a dirigir la atención al cromosoma 21, aunque se desconoce una etiología genética para estos trastornos. Resulta interesante que la mitad de las personas adultas con síndrome de Turner, en particular las que cuentan con isocromosoma X, poseen anticuerpos antitiroideos y una tercera parte desarrolla hipotiroidismo. Sólo se observa de manera constante una asociación con los genes del HLA y el CTLA-4, pero el mecanismo por el que contribuyen a la tiroiditis autoinmunitaria sigue siendo desconocido. Se ha involucrado al gen *HLA-DR5* en las familias con trastornos tiroideos.

La TH alcanza la incidencia más alta en regiones en que el **consumo de yodo** es más alto, por ejemplo Japón y EE.UU. En regiones con deficiencia de yodo, el consumo suplementario de la sustancia incrementa la prevalencia de la inflamación crónica de la tiroides y la presencia de anticuerpos contra la glándula.

**PATOLOGÍA:** la tiroides en los pacientes con TH muestra incremento difuso de volumen y consistencia firme, y pesa 60-200 g. Las superficies de corte tienen un tono café claro y aspecto carnoso, con un patrón nodular vago (fig. 27-17). La cápsula se mantiene conservada; los tejidos periféricos a la tiroides no se afectan. La glándula muestra un infiltrado conspicuo de linfocitos y células plasmáticas, la destrucción y atrofia de los folículos y la metaplasia oxífila de las células del epitelio folicular (**células de Hürthle** o **Askanazy**). Pueden identificarse folículos linfoides, muchas veces con centros germinales. Las células de Askanazy se encuentran repletas de mitocondrias y en muchos casos muestran atipia nuclear, que puede confundirse con cáncer. La fibrosis intersticial existe en distintos grados, y es en particular evidente en un 10% de los casos (variante fibrosa). La tiroides se atrofia de manera eventual en algunos individuos, y su remanente es una glándula pequeña y fibrótica infiltrada con linfocitos. El linfoma tiroideo es una complicación infrecuente de la TH.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la TH afecta en particular a mujeres de 30-50 años de edad, no obstante no respeta a algún grupo etario en particular. Los pacientes pueden iniciar con síntomas específicos como fatiga, depresión y fibromialgia. Los pacientes se presentan con aumento difuso del tamaño de la tiroides, así como hipertiroidismo leve o hipotiroidismo. El bocio se establece de manera gradual, no obstante en ocasiones la glándula crece con rapidez. Al transcurrir el tiempo, una tercera parte y hasta la mitad de los pacientes, con más frecuencia los hombres que las mujeres,

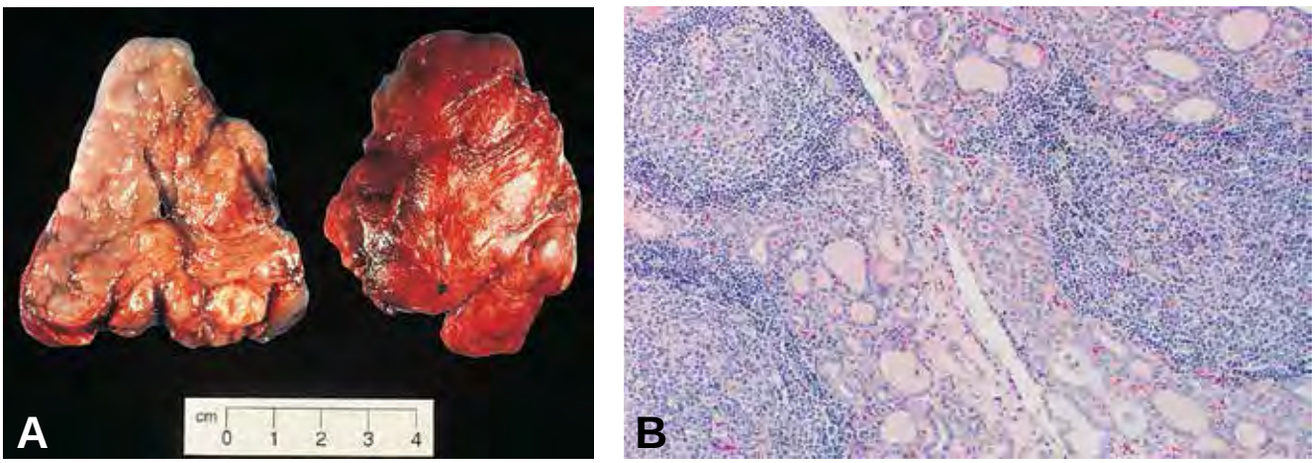



**FIGURA 27-17. Tiroiditis autoinmunitaria crónica (de Hashimoto).** La glándula tiroides muestra agrandamiento simétrico y nodulaciones visibles. **A.** Corte coronal del lóbulo derecho que muestra nódulos irregulares y conservación de la cápsula. **B.** Corte microscópico de la tiroides que revela un infiltrado inflamatorio crónico llamativo y gran cantidad de folículos tiroideos atróficos. Las células inflamatorias integran folículos linfoides prominentes con centros germinales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1189 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



desarrolla hipotiroidismo franco. En ocasiones infrecuentes se presenta hipertiroidismo **(toxicosis de Hashimoto).** La TH se diagnostica en la actualidad mediante la detección de anticuerpos circulantes antitiroideos (que se observan en el 95% de los individuos afectados), **anticuerpos peroxidasa antitiroideos** y **antimicrosómicos, antitiroglobulina** y contra la membrana celular. Los pacientes muestran concentraciones bajas de $T_4$, elevación de la tirotropina sérica y del índice de tiroxina, y aumento de la TSH. Es común que la TH coexista con el cáncer papilar.

Muchos pacientes no requieren tratamiento. La hormona tiroidea se administra para aliviar el hipotiroidismo y disminuye el tamaño de la glándula. La cirugía se reserva para individuos que no responden a la terapia supresora con hormonas o con síntomas problemáticos por presión.

## La tiroiditis subaguda (de Quervain, granulomatosa o de células gigantes) se debe a una infección viral

*La tiroiditis subaguda, también conocida como granulomatosa, de Quervain o no supurativa, es un trastorno infrecuente y autolimitado que se caracteriza por inflamación granulomatosa.* De manera característica se produce tras una infección viral de las vías respiratorias superiores, como la causada por virus de la influenza, adenovirus, ecovirus y coxsackievirus. También se relaciona en ocasiones con el virus de la parotiditis. La tiroiditis de Quervain afecta sobre todo a mujeres de 30-50 años de edad. Su incidencia real se desconoce, puesto que muchas tiroiditis infecciosas se notifican bajo esta denominación.

**PATOLOGÍA:** la tiroides muestra aumento de tamaño, hasta alcanzar 40-60 g, y su superficie de corte es firme y pálida. A la inflamación aguda, con frecuencia con microabscesos, sigue el desarrollo de un infiltrado en parches, formado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que se extiende por toda la glándula. El coloide escapa al tiempo que los folículos se destruyen, e induce una reacción granulomatosa florida (fig. 27-18). Se identifican células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño, que muchas veces contienen coloide. Puede presentarse fibrosis tras la resolución de la inflamación, sin embargo la arquitectura tiroidea normal suele restaurarse.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con tiroiditis subaguda de manera característica detectan dolor en la región anterior del cuello o que se irradia hacia la mandíbula, en ciertas ocasiones acompañado de fiebre, malestar y fatiga. En otros individuos el cuadro es leve y sólo revela síntomas mínimos. El trastorno suele confundirse con una faringitis, como consecuencia de la infección precedente de las vías respiratorias y la presencia de disfonía y disfagia. En la exploración física la tiroides muestra agrandamiento moderado e hipersensibilidad a la palpación. La tiroiditis subaguda suele resolverse en algunos meses sin dejar secuelas clínicas. La captación de yodo suele encontrarse suprimida en las fases tempranas de la enfermedad.

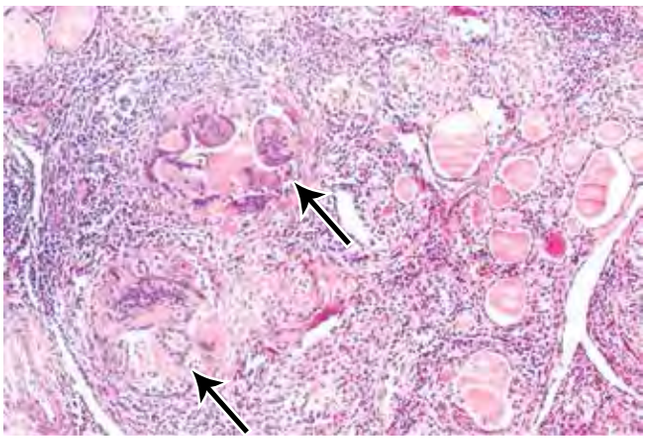


**FIGURA 27-18. Tiroiditis subaguda.** La liberación del coloide hacia el tejido intersticial induce una reacción granulomatosa prominente, con células gigantes de cuerpo extraño numerosas *(flechas).*

La destrucción de los folículos libera hormona tiroidea preformada. Es posible que exista elevación de las concentraciones séricas de $T_4$ y $T_3$, en ocasiones suficiente para inducir hipertiroidismo clínico transitorio. La supresión secundaria de la secreción de TSH conduce a una disminución de la captación del yodo radiomarcado. A esta fase sigue la disminución de las concentraciones séricas de $T_4$ y $T_3$, pero al tiempo que se resuelve la tiroiditis subaguda se restaura un estado eutiroideo. Pueden presentarse niveles bajos de anticuerpos antitiroideos.

## La tiroiditis silente desencadena hipertiroidismo transitorio

La tiroiditis silente, también denominada **tiroiditis subaguda indolora** o **tiroiditis linfocítica,** se caracteriza por aumento indoloro del volumen de la tiroides, hiperparatiroidismo autolimitado, destrucción del parénquima glandular e infiltración linfocitaria. De esta manera, guarda similitud clínica con la tiroiditis subaguda, no obstante desde la perspectiva patológica es más semejante a la TH. *Es importante indicar que la tiroiditis silente difiere de esta última por la inexistencia de anticuerpos antitiroideos u otro tipo de evidencia de tiroiditis autoinmunitaria.* Sin embargo, se refiere que guarda relación con el HLA-DR3. En la tiroiditis subaguda el estado de hipertiroidismo deriva de la liberación de hormona tiroidea preformada, a partir de la glándula lesionada.

La tiroiditis silente afecta de manera predominante a mujeres, muchas veces en el período posparto. El hipertiroidismo suele perdurar 2-4 meses. Su tratamiento es sintomático y la mayor parte de los enfermos recupera el eutiroidismo.

## La tiroiditis de Riedel induce fibrosis tiroidea

El concepto de «tiroiditis» en la tiroiditis de Riedel es en cierta medida erróneo, puesto que esta enfermedad infrecuente también afecta a los tejidos blandos del cuello y puede acompañar a la fibrosis progresiva de otras estructuras, como el retroperitoneo, el mediastino y las órbitas. La tiroiditis de Riedel es de manera primordial una enfermedad de individuos de edad mediana. La proporción entre mujeres y hombres es de 3:1. Esta tiroiditis se considera la manifestación de una enfermedad sistémica relacionada con IgG4.

**PATOLOGÍA:** en el estudio macroscópico se encuentra parte o toda la glándula tiroides con induración rocosa y con consistencia en «madera». El proceso suele ser asimétrico y muchas veces afecta a un solo lóbulo. El infiltrado fibroso se extiende hacia el interior de la glándula tiroides y otros tejidos del cuello, como el músculo esquelético y los nervios, y también puede circundar e infiltrar los nódulos linfáticos y las glándulas paratiroides. El cirujano puede encontrar extrema dificultar para identificar los planos hísticos. Se aprecia tejido fibroso hialinizado denso y un infiltrado inflamatorio crónico en todas las regiones afectadas de la tiroides (fig. 27-19). También pueden identificarse en ellas eosinófilos. Los folículos son normales en las regiones conservadas de la glándula. La fibrosis puede rodear e infiltrar al músculo esquelético, los nervios, el tejido adiposo, los vasos sanguíneos y, en ocasiones, las paratiroides.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes perciben el desarrollo gradual de un bocio indoloro, y acuden con una masa tiroidea indurada. Pueden existir

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1190 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



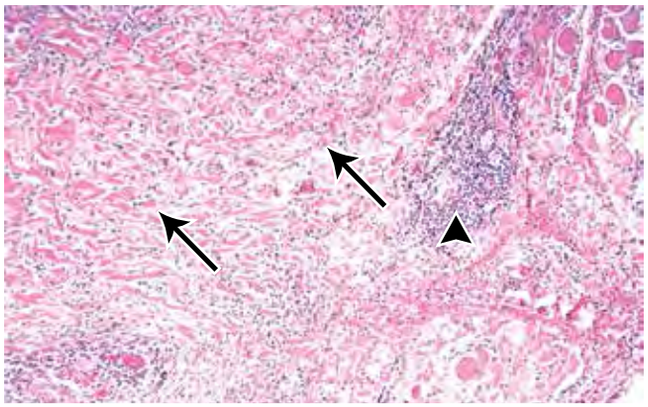


**FIGURA 27-19. Tiroiditis de Riedel.** El parénquima tiroideo se encuentra sustituido en gran medida por tejido fibroso hialinizado *(flechas)* denso y un infiltrado inflamatorio crónico *(punta de flecha).*

lesiones fibrosantes en otros sitios, como el retroperitoneo, el mediastino y los tejidos retroorbitarios. La inmunofenotipificación revela un predominio de linfocitos T, y linfocitos B escasos. La compresión de los órganos del cuello puede inducir al desarrollo de estridor (tráquea), disfagia (esófago) o enronquecimiento (nervio laríngeo recurrente). La afectación de toda la tiroides es infrecuente, y puede inducir hipotiroidismo. Se requiere cirugía para aliviar la compresión de los órganos locales.

## ADENOMA FOLICULAR DE TIROIDES

*El adenoma folicular es un tumor benigno que muestra diferenciación folicular.* Es el tumor tiroideo más común, y de manera característica se presenta en personas con eutiroidismo como un «nódulo frío» (es decir, un tumor que no capta el yodo radiomarcado). Los adenomas foliculares aparecen a menudo en áreas con deficiencia de yodo, en las glándulas radiadas y como parte del síndrome de Cowden (v. cap. 5). Se trata de un tumor encapsulado solitario en que las células se disponen en folículos que se asemejan a la glándula tiroides normal o imitan fases de su desarrollo embrionario. Es posible que se desarrollen adenomas múltiples. Hasta en el 90% de los casos, las lesiones foliculares solitarias y palpables corresponden de hecho al nódulo dominante de un bocio multinodular, y los adenomas foliculares son igualmente infrecuentes. El adenoma folicular es más común durante la cuarta y la quinta décadas de la vida, con una proporción en mujeres y hombres de 7:1. Se encuentra establecido el origen clonal de los adenomas foliculares.

**PATOLOGÍA:** los adenomas foliculares son nódulos solitarios, circunscritos, de 1-3 cm, que protruyen sobre la superficie de la tiroides y se encuentran por completo circundados por una cápsula fibrosa delgada. La superficie de corte del tumor es blanda y más pálida que la glándula circundante. La hemorragia, la fibrosis y los cambios quísticos son comunes. Existen varios patrones histológicos distintivos (fig. 27-20). Estas variantes no tienen un significado clínico o

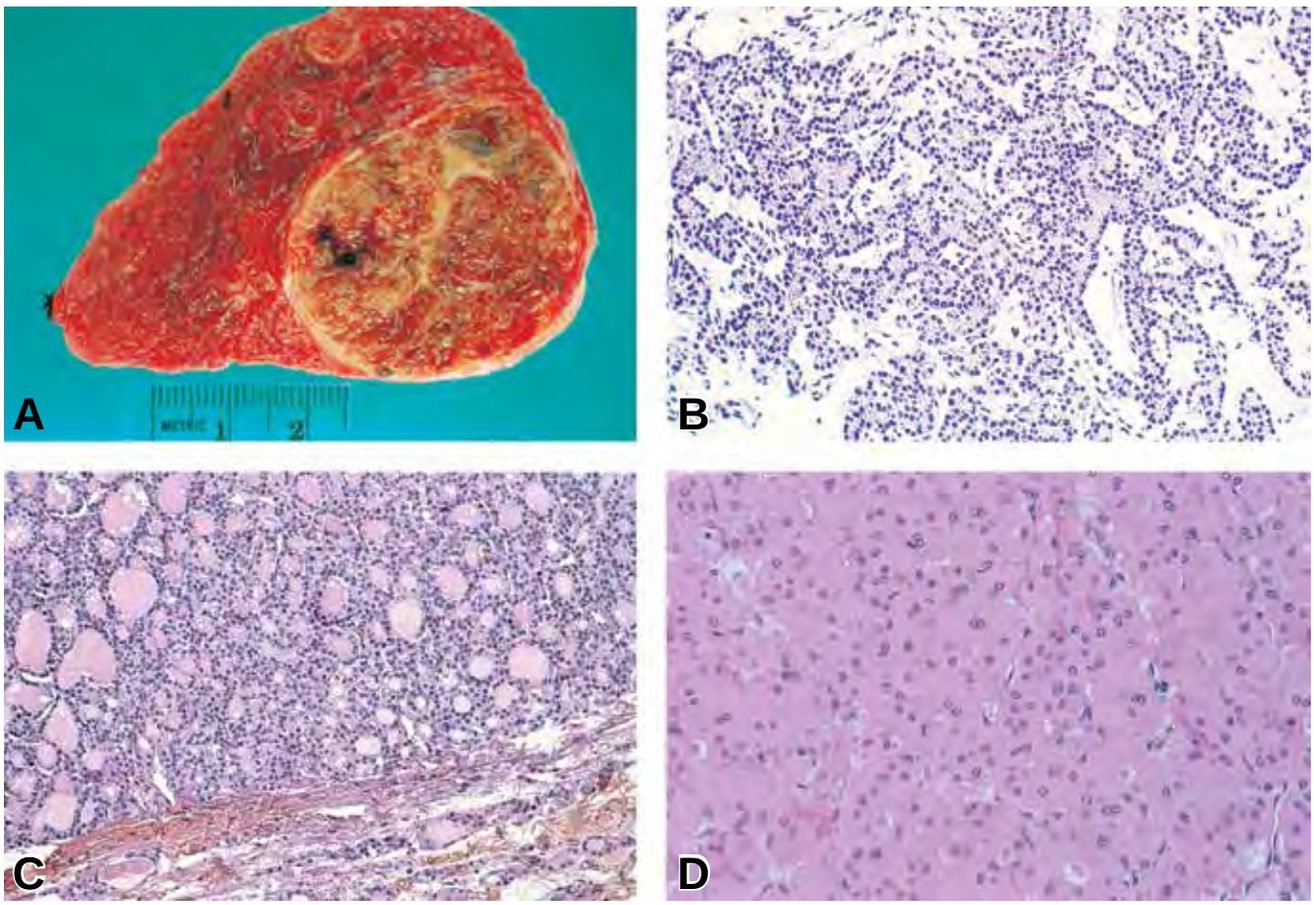



**FIGURA 27-20. Adenoma folicular. A.** Adenoma coloideo. La superficie de corte de un tumor encapsulado revela hemorragia, fibrosis y cambios quísticos. **B.** Adenoma embrionario. El tumor cuenta con un patrón trabecular con folículos mal formados, carentes de coloide o con coloide escaso. **C.** Adenoma fetal. Se aprecia un patrón regular de folículos pequeños. **D.** Adenoma de células de Hürthle. El tumor se compone de células con núcleos regulares pequeños y citoplasma eosinófilo abundante.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1191 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



pronóstico particular, pero es útil reconocerlas para no confundirlas con las neoplasias tiroideas.

- El **adenoma embrionario** se distingue por un patrón trabecular con folículos con estructura mal definida, que contienen coloide escaso o carecen de este (fig. 27-20 B).
- El **adenoma fetal** muestra células similares a las del adenoma embrionario, pero que tienden a disponerse en microfolículos que contienen coloide escaso (fig. 27-20 C).
- El **adenoma simple** muestra folículos maduros con una cantidad normal de coloide.
- El **adenoma coloideo** se asemeja a un adenoma simple, sin embargo los folículos son más grandes y contienen más coloide (fig. 27-20 A).
- El **adenoma de células de Hürthle (oncocítico)** es un tumor sólido con células oxífilas, folículos pequeños y coloide escaso (fig. 27-20 D). Es común que estas lesiones se infarten tras la biopsia por aspiración con aguja fina.
- El **adenoma atípico** muestra mitosis, celularidad excesiva, atipia nuclear o invasión incierta de la cápsula, no obstante es imposible establecer el diagnóstico de carcinoma con certidumbre.

Puede ser difícil diferenciar entre el adenoma folicular y los nódulos adenomatoides. Sin embargo, los nódulos adenomatoides carecen de la delicada cápsula fibrosa que se observa en los adenomas. Los adenomas foliculares muestran una tinción negativa para CK19, que puede ser útil para distinguirlos de otros tumores papilares.

Estas lesiones benignas deben distinguirse de los carcinomas foliculares, que suelen contar con cápsulas más gruesas. La valoración cuidadosa de la cápsula para descartar su invasión o la vasculatura resulta obligada para establecer esta diferencia. *Es posible el desarrollo de tumores malignos asociados a, o dentro de, los nódulos benignos*. La lobectomía quirúrgica para extirpar la lesión resulta curativa.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los adenomas son clonales en el 60% de los casos. Otras alteraciones moleculares son la trisomía 7; las translocaciones en 19q13; las deleciones en los cromosomas 3p, 10 y 13; y algunas veces las **mutaciones en el oncogén RAS.** La variante oncocítica puede tener alteraciones en el ADN mitocondrial.

### Nódulos papilares hiperplásicos

Los nódulos papilares hiperplásicos se presentan sobre todo en niños y en mujeres jóvenes. Estas lesiones solitarias se encuentran bien circunscritas y encapsuladas. Están constituidas por papilas de tamaño variable en las que los tallos pueden contener folículos pequeños. Las papilas se encuentran recubiertas por células cúbicas con núcleos foliculares característicos (es decir, con cromatina densa y dispersa). Los centros de los nódulos suelen ser quísticos y pueden contener material similar al coloide. Estas lesiones se confunden con frecuencia de manera errónea con el cáncer papilar.

## CÁNCER TIROIDEO

Los tumores malignos de la tiroides producen el 0,4% de todas las muertes por cáncer en EE.UU. Cada año se diagnostican alrededor de 10 000 casos nuevos. La mortalidad por cáncer de tiroides excede la que deriva de los tumores malignos de todos los otros órganos endocrinos.

La dificultad para distinguir desde la perspectiva clínica las lesiones no neoplásicas, los tumores benignos y el cáncer de tiroides determina una problemática clínica y patológicamente importante. Los nódulos tiroideos se encuentran en el 1-10% de la población, aun así, los tumores tiroideos malignos sólo constituyen alrededor del 1% de todos los cánceres. Un nódulo único tiene una posibilidad hasta del 12% de ser maligno; este riesgo disminuye en grado significativo (3%) si es una lesión palpable.

La mayor parte de los casos de carcinoma tiroideo se presentan entre la tercera y la séptima décadas de la vida, pero también pueden producirse en los niños. Los tumores afectan a las mujeres con una frecuencia 2,5 veces mayor que a los hombres.

La biopsia con aguja fina de los nódulos tiroideos permite establecer el diagnóstico en casi todos los casos. El pronóstico depende de la morfología del tumor y puede variar desde la evolución clínica en extremo indolente hasta la enfermedad que provoca la muerte con rapidez. Esta última evolución es, por fortuna, infrecuente.

La gammagrafía de la glándula puede ayudar en la valoración de los tumores tiroideos, puesto que los nódulos hiperfuncionales suelen ser benignos. Por otra parte, los nódulos «fríos» o no funcionales también pueden ser benignos, sin embargo son malignos con más frecuencia.

### El carcinoma papilar de tiroides es el cáncer tiroideo más frecuente

*Hasta el 90% de los casos esporádicos de cáncer de tiroides en EE.UU. corresponde a un carcinoma papilar de tiroides (CPT).* Puede afectar a individuos de cualquier edad, incluso a niños, no obstante es más frecuente en los 20-50 años, con una proporción entre mujeres y hombres de 3:1. El CPT es el tumor tiroideo más común en los niños y los adolescentes menores. Los hombres de edad avanzada tienen el peor pronóstico cuando desarrollan este tipo de cáncer tiroideo.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:** la etiología del CPT se desconoce, sin embargo se han identificado varias asociaciones.

- **Exceso de yodo:** el CPT puede inducirse en animales mediante la administración de yodo en exceso. En regiones en las que el bocio es endémico, la adición de yodo a la dieta incrementa la proporción de casos de cáncer tiroideo que muestran patología papilar, en comparación con la folicular.
- **Radiación:** la radiación externa al cuello en los niños y los adultos incrementa la incidencia de CPT posterior, como lo evidencian una incidencia mayor de la esperada en los supervivientes de las explosiones de bombas atómicas en Japón, y el incremento de casi 100 veces de la incidencia de CPT en niños que viven en regiones contaminadas en torno a Chernobil, la región de Ucrania en la que ocurrió una catástrofe por un reactor nuclear en 1986; especialmente si eran menores de 15 años en el momento del incidente. En niños menores es más alto el riesgo, puesto que esa población capta en mayor grado en el yodo radiactivo. Se sabe que la radiación causa roturas en la doble cadena de ADN (v. caps. 5 y 8), causando mutaciones y translocaciones que incluyen a los rearreglos de RET. Por otra parte, el tratamiento con yodo radiactivo no incrementa el riesgo de incidencia de este tumor.
- **Factores genéticos:** los familiares de primer grado de los pacientes con CPT tienen un riesgo de 4-10 veces mayor de CPT que la población general. Se ha descrito la concordancia para el CPT en gemelos monocigóticos. Una forma familiar de CPT representa el 5% de todos los casos, pero no se han identificado los genes responsables. Los cánceres tiroideos familiares pueden ser tumores más agresivos, con una mayor frecuencia de metástasis a nódulos linfáticos. La CPT también se presenta en asociación con el síndrome de poliposis familiar (gen *APC;* v. cap. 5).
- **Mutaciones somáticas:** los reacomodos somáticos del protooncogén *RET* en el cromosoma 10 (10q11.2) son frecuentes

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1192 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



en el CPT, y el 60% de estos tumores en los niños expuestos a la radiación por el accidente de Chernobil presentan esta mutación. La misma mutación se desarrolla tras la radiación externa a la tiroides. Estos reacomodos enlazan al dominio de la tirosina cinasa del *RET* con varios genes más, y crean oncogenes de fusión *RET/CPT*. La frecuencia de reacomodos *RET/CPT* en el CPT varía según la región geográfica, desde ser nula en Corea y del 2% en Arabia Saudita, hasta alcanzar el 60% en EE.UU. y Gran Bretaña. Los reacomodos *RET/CPT* también varían a la par que la edad, y son más frecuentes en niños y adultos jóvenes. Se describen muchos tipos de reacomodos RET/CPT. El más común es el RET/CPT3. El RET/CPT2 es menos frecuente, y corresponde a menos del 5% de todos los reacomodos. RET/CPT3 es común en la variante de células altas del CPT, que se considera un subtipo agresivo de CPT.

- **Recombinación ilegítima:** en algunos CPT también se presenta la recombinación ilegítima que afecta al gen *NTRK1* en el cromosoma 1 con otro gen *(TPM3)* en el mismo cromosoma. *NTRK1* codifica una tirosina cinasa que es un receptor de alta afinidad para el factor de crecimiento nervioso *(NGFR).* Los rearreglos de TRK se presentan en el 10% de los CPT.
- **Mutaciones del *BRAF*:** las mutaciones puntuales en el gen *BRAF* están presentes en un 70% de los cánceres tiroideos papilares. Esta mutación está vinculada con características específicas del CPT que predicen el comportamiento y la progresión del tumor. Se produce particularmente en el CPT y el cáncer tiroideo anaplásico derivado del CPT. El CPT positivo a *BRAF* es diferente al negativo a *BRAF,* lo que sugiere que las mutaciones de *BRAF* pueden ser utilizadas como un factor pronóstico molecular. La mutación BRAFV600E ocurre en algunos tipos de microcarcinomas.
- **Mutaciones del *RAS*:** los protooncogenes *RAS* presentan mutación en menos del 10% de los casos de CPT. Sin embargo, el número de CPT con mutaciones de *RAS* puede estar aumentando y se acerca al 25%.

**PATOLOGÍA:** los CPT varían en tamaño, desde las lesiones microscópicas hasta aquellas que rebasan el tamaño de una glándula normal. Las secciones seriadas de glándulas que en apariencia son normales durante la autopsia revelan muchos cánceres papilares menores de 1 mm de diámetro, sin embargo, en estos casos las metástasis a los nódulos linfáticos son muy raras. Los cánceres papilares pueden surgir a partir de cualquier punto de la glándula, lo que incluye al istmo. Tienen consistencia firme, sólida y coloración blanco-amarillenta, con bordes irregulares e infiltrantes. Las lesiones puede ser múltiples y en ocasiones se encuentran encapsuladas (fig. 27-21 A).

Las papilas ramificadas tienen núcleos fibrovasculares centrales y un recubrimiento en capa única o estratificada de células cúbicas o cilíndricas (fig. 27-21 B). Suelen observarse en el tumor folículos neoplásicos de configuración irregular o tubular, no obstante, la proporción entre los elementos papilares y los foliculares es muy variable. La atipia nuclear es una característica diagnóstica importante y hace referencia a núcleos claros (**en vidrio molido** o en «**ojo de Anita la huerfanita**»), seudoinclusiones eosinófilas (que son invaginaciones del citoplasma hacia el interior del núcleo) y surcos nucleares. Muchos cánceres papilares muestran fibrosis densa. En la mitad de los casos se observan calcoesferitas (***cuerpos de psamoma***) y son casi diagnósticas de CPT. El estroma puede mostrar infiltración por linfocitos y células de Langerhans. En más del 75% de los casos el corte cuidadoso de las tiroides resecadas revela focos microscópicos múltiples del tumor, sin embargo no está claro si estos revelan un origen multifocal del tumor o su diseminación a partir de un primario solitario. La invasión vascular es poco frecuente.

Se describen varios tipos morfológicos de carcinoma papilar, algunos con buen pronóstico, como el **microcarcinoma** (≤1 cm, no requieren más tratamiento), la **variante folicular** del cáncer papilar, los **tumores encapsulados** y los **tumores papilares** o los más habituales. Los que tienen el **tipo de esclerosis difusa,** y las **variantes de células elongadas y cilíndricas** suelen tener los peores pronósticos.

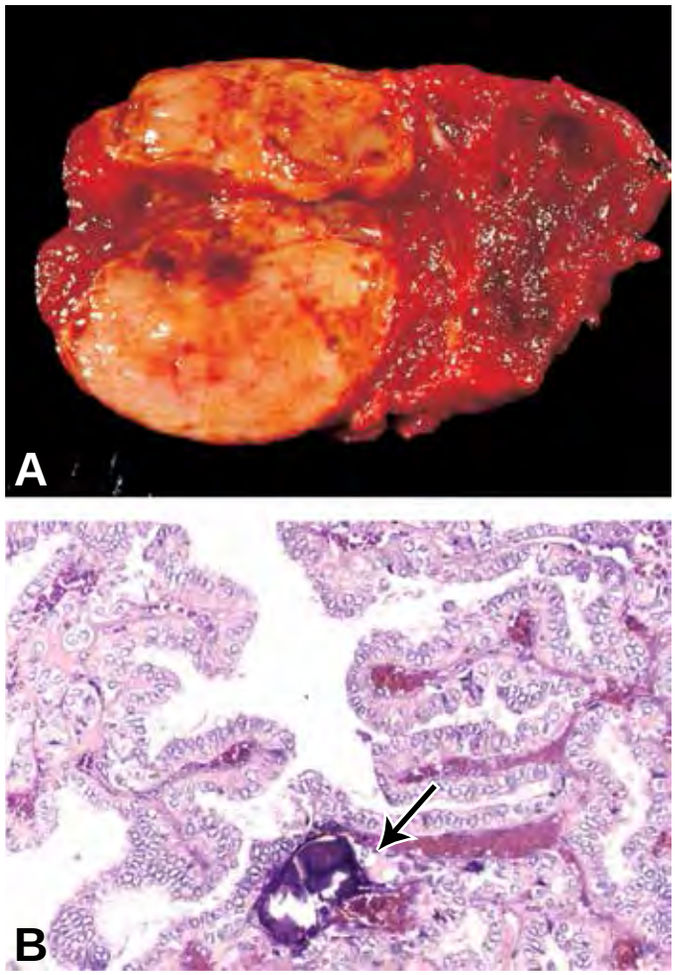



**FIGURA 27-21. Carcinoma papilar de tiroides. A.** La superficie de corte de la tiroides resecada muestra una masa de tono café pálido circunscrita, con focos de cambio quístico. **B.** Las papilas ramificadas se encuentran recubiertas por el epitelio cilíndrico neoplásico que cuenta con núcleos claros. Se observa una calcoesferita, o cuerpo de psamoma *(flecha).*

*De manera característica, el CPT invade los linfáticos y se disemina hacia los nódulos linfáticos cervicales.* Las metástasis a los nódulos linfáticos varían desde los focos microscópicos contenidos de nódulos linfáticos normales en otros sentidos hasta las masas grandes que hacen parecer pequeña a la lesión primaria. La extensión directa del CPT hacia los tejidos blandos del cuello se presenta en una cuarta parte de los casos. Las metástasis hematógenas son menos frecuentes que en otras variantes de cáncer tiroideo, pero se producen en ocasiones, en particular hacia los pulmones.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el CPT se manifiesta como *1)* un nódulo indoloro palpable en una glándula normal, *2)* un nódulo que coincide con linfadenopatía cervical o *3)* una linfadenopatía cervical sin nódulo tiroideo palpable. Los tumores mayores de 0,5 cm se aprecian como áreas frías en los gammagramas tiroideos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1193 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



En general, el pronóstico del CPT es excelente y la esperanza de vida de estos pacientes difiere poco de la propia de la población general. El pronóstico es más grave en hombres mayores de 50 años, mientras que en los niños es bueno incluso si existen metástasis pulmonares. El CPT tiende a ser más agresivo en hombres que en mujeres.

Como regla general, cuanto mayor tamaño tenga el tumor primario más agresivo es su comportamiento, y la extensión directa a los tejidos blandos adyacentes implica un pronóstico más negativo. La proporción entre los elementos papilares y los foliculares no altera el pronóstico, pero los tumores menos diferenciados tienden a ser más agresivos. Las metástasis a los nódulos cervicales en el momento de la cirugía no modifican el pronóstico, puesto que menos del 10% de estos pacientes muere por el tumor. En los casos mortales de CPT, la muerte deriva ante todo de metástasis en los pulmones o el cerebro, o por la obstrucción de la tráquea o el esófago.

Entre las terapias disponibles se encuentran la cirugía (lobectomía o tiroidectomía total) con o sin disección del cuello, a la que sigue la administración de yodo radiactivo.

## El carcinoma folicular de tiroides rara vez induce la muerte

*El carcinoma folicular del tiroides (CFT) es un tumor maligno del todo folicular, que carece de elementos papilares o de otros tipos. Constituye el 15-20% de todos los tumores tiroideos.* La mayor parte de los pacientes es mayor de 40 años de edad, y la proporción entre mujeres y hombres es de 3:1. A pesar de esto, en las regiones en las que se agrega yodo a la sal, como en EE.UU., el CFT es raro, y corresponde incluso a sólo el 5% de todos los cánceres tiroideos.

**ETIOLOGÍA:** su incidencia es mayor en regiones con bocio endémico, entre individuos que no reciben complementos de yodo. La radiación a la glándula incrementa la incidencia de estos tumores. Genéticamente, los tumores foliculares pueden aparecer en pacientes con síndrome de Cowden y Carney (v. cap. 5).

**PATOGENIA MOLECULAR:** los cambios moleculares asociados con el carcinoma folicular tiroideo son mutaciones puntuales en los oncogenes de la familia *RAS (NRAS, KRAS, HRAS),* que aparecen en 20-45% de los tumores, mientras que el rearreglo de *PAX8/PPARγ* («paired box 8»/receptor γ activado por proliferadores del peroxisoma) con la translocación t(2;3)(q13;p25) afecta al 20-40% de los pacientes. Estos últimos parecen ser más habituales en los CFT de bajo grado con invasión vascular. Sin embargo, la prevalencia de PAX8-PPARγ puede ser menor que antes, y la correlación con la capacidad de invasión y la influencia sobre el pronóstico no está clara. También aparecen mutaciones del supresor tumoral *TP53* y *PTEN* y pueden tener un papel en la progresión del tumor. Los estudios citogenéticos han mostrado desequilibrios en varios cromosomas que incluyen a 3p, 7q, 11, 10q y otros.

Los tumores foliculares con morfología oncocítica tienen cambios cromosómicos y anomalías en el ADN mitocondrial como otros tumores tiroideos con características oncocíticas.

**PATOLOGÍA:** los CFT varían en tamaño, tienen coloración amarillo parda, y tienen cápsulas fibrosas blancas y gruesas. La hemorragia y la necrosis son comunes, al igual que los focos de degeneración quística. Los CFT se subdividen en aquéllos con invasión mínima y las variantes invasivas.

Los **CFT mínimamente invasivos** son tumores encapsulados y bien definidos. Son suaves, de color rosa pálido, y tienen un abultamiento dentro de sus cápsulas. La mayoría se asemeja a los adenomas foliculares, aunque tienden más a los patrones microfoliculares o trabeculares. Puede ocurrir necrosis hemorrágica en sus centros. La mitosis es común, lo que distingue a los cánceres foliculares de adenomas benignos. La principal diferencia con respecto a los adenomas está en la frontera entre la cápsula del tumor y el parénquima normal. En los cánceres mínimamente invasivos, en que el tumor se extiende, pero no completamente, a través de la cápsula muestra áreas de invasión vascular.

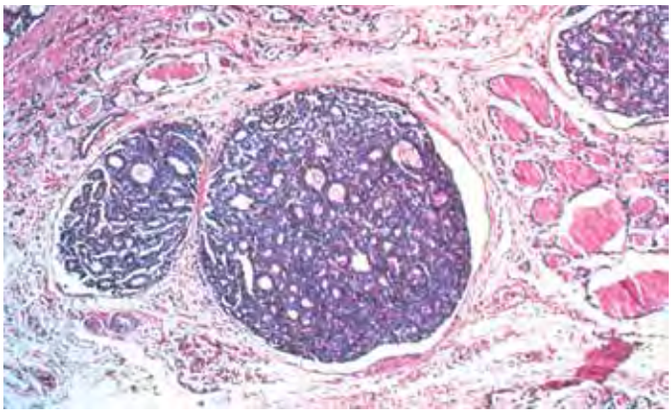


**FIGURA 27-22. Carcinoma folicular de tiroides.** Tumor microfolicular que invade las venas en el parénquima tiroideo.

El **CFT invasivo** suele relacionarse con pocos problemas diagnósticos, puesto que se extiende a través de la cápsula o muestra invasión vascular (fig. 27-22), muchas veces al interior o en adyacencia a la cápsula. El tumor también puede extenderse hacia los tejidos blandos. Los marcadores de proliferación como el Ki-67 pueden facilitar el diagnóstico de carcinoma. Estos tumores se tiñen positivamente para la tiroglobulina y TTF1.

Los carcinomas oncocíticos (de células de Hürthle) son tumores de origen folicular que se componen en forma predominante de células oncocíticas (>75%). Los criterios para el diagnóstico de malignidad son los mismos que para el cáncer folicular: la invasión capsular y vascular. Estos tumores generan el 4-5% de todas las neoplasias tiroideas malignas, y se piensa que muestran un comportamiento más agresivo que el cáncer folicular ordinario.

El CFT difiere del CPT porque sus metástasis son hematógenas y no linfáticas, y afectan principalmente al pulmón y los huesos del hombro, el cinturón pélvico, el esternón y el cráneo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la mayor parte de los cánceres foliculares se detecta por medios clínicos como nódulos palpables solitarios o por crecimiento tiroideo. Sin embargo, en algunos casos se manifiestan por fracturas en terreno patológico, que se producen en sitios de metástasis, o por lesiones pulmonares. Tanto los tumores primarios como las metástasis captan el yodo radiomarcado, sin embargo, el gammagrama tiroideo puede sugerir la existencia de un nódulo frío, ya que la glándula normal acumula el yodo de manera más eficiente. A pesar de esto, es posible aprovechar su afinidad por el $^{131}I$ con fines terapéuticos. Los tumores foliculares de invasión mínima tienen una tasa de curación de por lo menos el 95%, en comparación con la supervivencia aproximada del 50% que se relaciona con sus variantes invasivas. El CFT se trata mediante lobectomía unilateral. Las metástasis pueden tratarse con yodo radiactivo.

## El carcinoma medular de tiroides deriva de las células C de la tiroides

El carcinoma medular de tiroides (CMT) representa no más del 5% de todos los cánceres tiroideos. Sus células se originan a partir de las bolsas branquiales, y secretan varias hormonas, incluyendo calcitonina, ACTH, serotonina y somatostatina.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1194 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



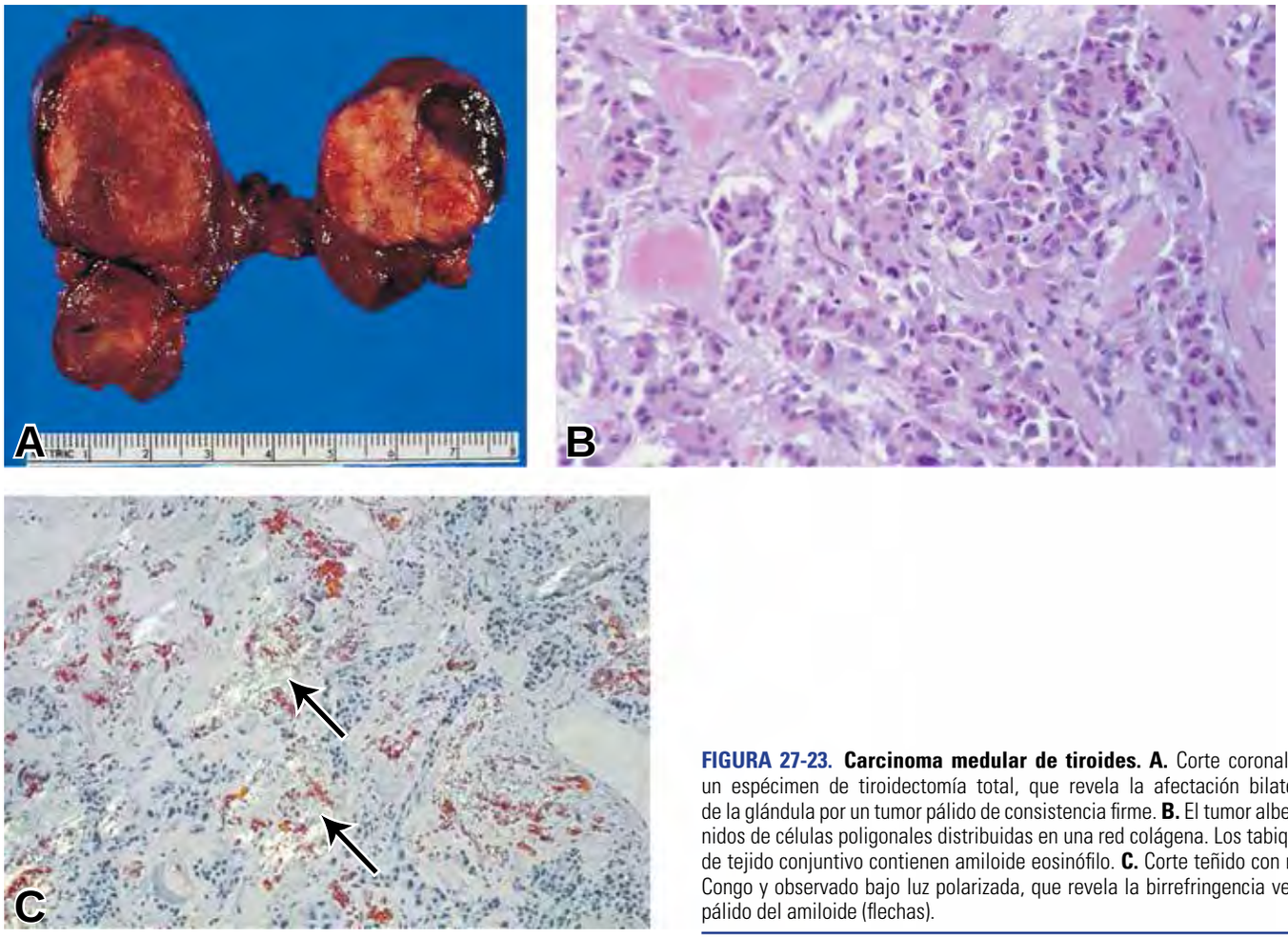



**FIGURA 27-23. Carcinoma medular de tiroides. A.** Corte coronal de un espécimen de tiroidectomía total, que revela la afectación bilateral de la glándula por un tumor pálido de consistencia firme. **B.** El tumor alberga nidos de células poligonales distribuidas en una red colágena. Los tabiques de tejido conjuntivo contienen amiloide eosinófilo. **C.** Corte teñido con rojo Congo y observado bajo luz polarizada, que revela la birrefringencia verde pálido del amiloide (flechas).

**ETIOLOGÍA:** la enfermedad se presenta en sus formas esporádica y familiar, y esta última representa el 25% de todos los casos. Los pacientes con las formas familiares de carcinoma medular a menudo tienen NEM tipo 2B o 2A. En los pacientes con NEM tipo 2B los tumores aparecen en la niñez; aquellos con tipo 2A se desarrollan en adolescentes. En los casos familiares, la herencia es autosómica dominante, y la distribución en ambos sexos es la misma. Los casos esporádicos se presentan más adelante durante la vida y muestran un predominio ligero por el género femenino (3:2). No existen factores etiológicos conocidos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las mutaciones somáticas en el protooncogén *RET* se identifican en el 25-70% de los CMT esporádicos, casi siempre en el codón 918 (ATG en ACG), en el dominio de tirosina cinasa de la proteína. Esta mutación implica un pronóstico más deficiente. También pueden ocurrir otras mutaciones de *RET* en los codones 768, 790, 791 y 804. El protooncogén *RET* se analiza con más detalle en la sección sobre los síndromes de NEM (v. a continuación).

Otros estudios muestran una pérdida de la heterocigosis en los brazos cromosómicos 1p, 3p, 3q, 11p, 13q, 22q y otras regiones.

**PATOLOGÍA:** el CMT tiende a formarse en la región superior de la tiroides, el área más rica en células C. Los tumores en la NEM tipo 2 son con frecuencia multicéntricos y bilaterales. Los CMT carecen de cápsula, pero suelen encontrarse delimitados. Sus superficies de corte son firmes y de color gris blanquecino. La histología del CMT es muy variable. Los tumores suelen ser sólidos, con células granulosas poligonales, que se encuentran separadas por un estroma muy vascularizado (fig. 27-23). Sin embargo, los patrones arquitectónicos y las características celulares son muy variables. *Es evidente el amiloide en el estroma, que deriva del depósito de procalcitonina.* Nidos de células tumorales se encuentran contenidos en un marco hialinizado de colágeno. La calcificación focal es frecuente y puede tener extensión suficiente para detectarse por medios radiológicos. Además del amiloide, estos tumores pueden contener mucina, melanina y otras hormonas polipeptídicas. La invasión a tejidos adyacentes es común.

En la microscopía electrónica de las células C neoplásicas se observan gránulos secretores de núcleo denso, que son positivos para varios marcadores endocrinos, como calcitonina, sinaptofisina, cromogranina y enolasa específica de neuronas. Casi todos los CMT expresan antígeno carcinoembrionario, y muchos también producen ACTH, serotonina, sustancia P, glucagón, insulina y gonadotropina coriónica humana (hCG).

Los CMT se extienden mediante invasión directa a los tejidos blandos y producen metástasis hacia los ganglios regionales, el pulmón, el hígado y el hueso. En ocasiones su presentación inicial puede derivar de la enfermedad metastásica. Las metástasis se asemejan a los tumores primarios y tienden a contener amiloide.

*La lesión precursora de la variedad familiar del CMT es la hiperplasia de las células C.* La hiperplasia de células C está compuesta de acúmulos de células C con citoplasma claro localizado cerca de las células foliculares. Estos nidos celulares expresan calcitonina. En estas lesiones tempranas pueden aparecer mutaciones en *RET*. De esta manera, los pacientes con NEM de los tipos 2A y 2B (v. la sección sobre médula suprarrenal) que se encuentran



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1195 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



en riesgo de desarrollar CMT se vigilan de manera periódica mediante la medición de calcitonina sérica, antígeno carcinoembrionario y, en ocasiones, cromogranina. Cuando muestran elevación se trata al paciente mediante tiroidectomía total.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los individuos con CMT sufren con frecuencia manifestaciones relacionadas con la secreción endocrina, lo que incluye el síndrome carcinoide (serotonina) y el síndrome de Cushing (ACTH). En una tercera parte de los pacientes, la diarrea acuosa deriva de la secreción de péptido intestinal vasoactivo, prostaglandinas y varias cininas. En el CMT de tipo familiar, los pacientes cursan con hiperparatiroidismo o síntomas secundarios a la secreción de catecolaminas (p. ej., hipertensión episódica) a partir de los feocromocitomas.

El tumor suele corresponder a un nódulo tiroideo firme o a una linfadenopatía cervical. En el gammagrama es característico el hallazgo de un nódulo frío. El tratamiento consiste en la tiroidectomía total, sin embargo, los tumores muestran recurrencia local. A menudo, también se realizan tiroidectomías en niños que pertenecen a las familias con mutaciones documentadas en *RET* y síndromes familiares. La supervivencia general de los pacientes con CMT es 86% a los 5 años y 65% a los 10 años. El pronóstico depende de la edad (las mujeres tienen mejor pronóstico), así como del tamaño del tumor y la fase en que se encuentra. Otros parámetros pronósticos incluyen el tipo histológico, el recuento de mitosis, la necrosis y la cantidad de calcitonina que existe. Otros factores que sugieren un curso ominoso son la edad avanzada, la etapa avanzada, el antecedente de cirugía cervical y el NEM2B asociado. Los pacientes menores de 5 años con NEM2A con frecuencia son sometidos a cirugía para mejorar la supervivencia. En todos los pacientes con CMT (ya sea familiar o esporádico) se deben descartar las mutaciones en *RET;* si son positivas, también se deben descartar en los miembros de la familia.

El tratamiento es la tiroidectomía total, pero los tumores recurren localmente en un tercio de los pacientes. Varios nuevos tratamientos moleculares dirigidos con un inhibidor de tirosina cinasa (vandetanib) han mostrado resultados alentadores en los ensayos clínicos de cáncer medular de tiroides, con un aumento en la media de supervivencia libre de progresión.

## El carcinoma anaplásico (indiferenciado) de tiroides suele ser mortal

El cáncer anaplásico de tiroides afecta de manera predominante a mujeres (proporción entre mujeres y hombres de 4:1) mayores de 60 años. Este tumor constituye el 10% de los cánceres tiroideos y es más frecuente en regiones en que existe bocio endémico; por lo menos la mitad de los pacientes cursa con bocio de larga evolución. Además, suele existir el antecedente de cáncer de tiroides de bajo grado. Así, el cáncer de tiroides de tipo anaplásico puede desarrollarse mediante transformación a partir de un tumor benigno o de una neoplasia tiroidea de grado menor. Existe evidencia de que el riesgo de un acontecimiento de este tipo incrementa tras la radiación externa.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los carcinomas anaplásicos presentan desequilibrios cromosómicos más numerosos que otros tumores tiroideos. Los estudios de hibridación comparativa del genoma revelan ganancias y pérdidas en los cromosomas 1q, 1p, 11, 17p, 22q, 9p, 16p y otras estructuras. Los tumores que derivan de tumores preexistentes bien diferenciados muestran alteraciones genéticas similares, no obstante el componente anaplásico puede tener tasas de mutación más altas.

Las mutaciones en *TP53*, que codifica el supresor tumoral *p53,* son comunes en los cánceres anaplásicos. El análisis molecular ha demostrado las siguientes mutaciones en tumores anaplásicos: *RAS,* 60%; *TP53,* 48%; *RET/CPT,* 4%; *BRAF,* 23%; *PTEN,* 16%, y *PI3KCA,* 24%. Las alteraciones genéticas a veces pueden traslaparse. También pueden presentarse mutaciones en *PAX8.*

**PATOLOGÍA:** el carcinoma anaplásico de tiroides suele ser una masa grande y mal circunscrita que se extiende en muchos casos hacia los tejidos blandos del cuello. La superficie de corte es dura y de color blanco grisáceo. La histología más frecuente se caracteriza por una proliferación similar a la del sarcoma, de células bizarras en huso y gigantes, con núcleo poliploide, mitosis abundantes, necrosis y fibrosis del estroma (fig. 27-24). Otros patrones microscópicos incluyen la diferenciación epitelial marcada. Estos tumores tienden a invadir venas y arterias, y con frecuencia las ocluyen y generan infartos focales internos y necrosis en el tumor.

Los estudios inmunohistoquímicos son positivos para citoqueratinas y antígeno de la membrana epitelial (EMA) en muchos casos. Sin embargo, son negativos para TTF1.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los carcinomas anaplásicos comprimen y destruyen las estructuras locales. En concordancia, estos tumores se manifiestan como masas cervicales con crecimiento rápido, y producen disfagia, enronquecimiento, disnea y adenomegalia cervical. La

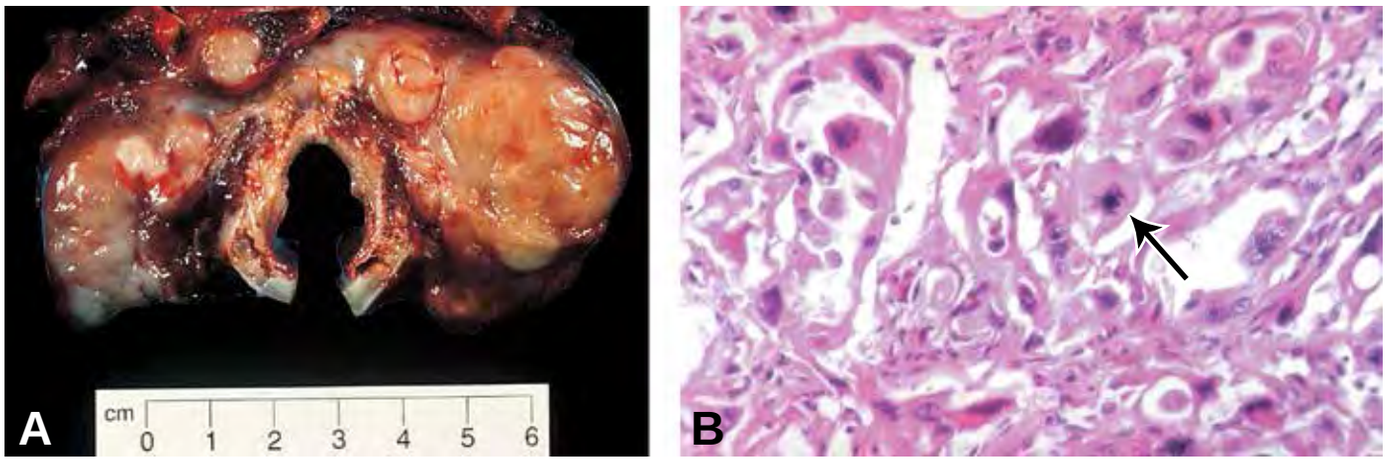



**FIGURA 27-24. Carcinoma anaplásico de tiroides. A.** Un corte transversal del tumor revela que este circunda la tráquea y se extiende hacia el tejido blando adyacente. **B.** El tumor se compone de células bizarras en huso y gigantes, con núcleos poliploides y mitosis numerosas *(flecha).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1196 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



disfagia y la disnea derivan de la compresión o la invasión a la tráquea. El pronóstico es malo, y son frecuentes las metástasis diseminadas. Menos del 10% de los pacientes sobrevive 5 años. El tratamiento con radioterapia y quimioterapia tiene poco éxito.

### Los linfomas de la tiroides son en su mayoría tumores de linfocitos B

Los linfomas primarios de la tiroides son bastante infrecuentes, y corresponden al 2% de todas las neoplasias tiroideas. La mayor parte la conforman linfomas de linfocitos B que se generan en relación con una tiroiditis crónica; en las regiones en las que este trastorno es frecuente, hasta un 10% de los tumores tiroideos malignos está integrado por linfomas.

Los pacientes acuden con disnea, enronquecimiento y una masa cervical. Al igual que en el caso de la tiroiditis crónica, el linfoma tiroideo es más frecuente en mujeres que en hombres (4:1). La edad promedio en el momento de la presentación es la séptima década de la vida. Desde la perspectiva histológica, se asemejan a los linfomas de otras ubicaciones; el subtipo más frecuente es el que tiene un patrón difuso de células grandes.

Los pacientes con estos tumores deben someterse a estadificación y recibir el mismo tratamiento que los linfomas ganglionares primarios. El tratamiento con quimioterapia es similar al que se usa en los linfomas ganglionares del mismo tipo. El pronóstico de los linfomas tiroideos de tipo MALT (linfomas de la zona del manto) es más favorable que el de algunos otros tipos de linfocitos B (v. cap. 26).

# Glándulas paratiroides

## ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Las glándulas paratiroides derivan de la tercera y cuarta hendiduras branquiales. La mayor parte de los individuos tienen cuatro glándulas, sin embargo su número varía entre 1 y 12. Suelen ubicarse sobre la cara posterior de la tiroides, no obstante pueden encontrarse en otros sitios, como el mediastino o el pericardio, o en el trayecto del nervio laríngeo recurrente.

Son del tamaño y el color de un grano de arroz cocinado con azafrán. Todas las glándulas juntas pesan alrededor de 130 mg. El peso de cada glándula varía en forma considerable, sin embargo puede considerarse que cualquiera con más de 50 mg muestra crecimiento. Miden 4-6 mm de largo. Unas tres cuartas partes de las paratiroides se encuentran compuestas de células principales y oxífilas, y el resto corresponde a tejido adiposo diseminado por todo el parénquima. Los adipocitos aparecen después de la pubertad, y posteriormente sufren cambios a lo largo de la vida.

Las **células principales** secretan hormona paratiroidea (PTH) y proteína relacionada con PTH. Son células poliédricas con citoplasma pálido, que capta una tinción eosinófila o anfófila, que contiene glucógeno y gotas minúsculas de grasa. La microscopía electrónica revela gránulos secretores citoplasmáticos unidos a la membrana. Las células principales sintetizan citoqueratinas, cromogranina A y sinaptofisina, y son muy sensibles a las concentraciones de calcio. Las **células claras** son células principales cuyo citoplasma se encuentra repleto de glucógeno. Las **células oxífilas** aparecen después de la pubertad, son de mayor dimensión que las células principales y tienen un citoplasma con eosinofilia intensa, característica que deriva de sus mitocondrias numerosas. Carecen de gránulos secretores y no sintetizan PTH.

Las glándulas paratiroides responden a las concentraciones sanguíneas de calcio ionizado y magnesio. A su vez, la PTH controla la concentración de calcio plasmático. El magnesio, un catión que guarda relación estrecha con el calcio, actúa como un freno para la secreción de la PTH. La PTH se degrada en el hígado y el riñón. Otras funciones de la PTH incluyen la excreción renal de fosfatos, el incremento de la reabsorción tubular e intestinal de calcio, y la resorción ósea.

## HIPOPARATIROIDISMO

*El hipoparatiroidismo deriva de la disminución de la secreción de PTH o de una insensibilidad del órgano diana a la hormona (seudohipoparatiroidismo), que deriva de afecciones congénitas o adquiridas. Desde la perspectiva clínica se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfatemia.*

### El hipoparatiroidismo se debe la mayoría de las veces a la extirpación quirúrgica de las paratiroides durante una tiroidectomía

Los síntomas del hipoparatiroidismo se vinculan con la hipocalcemia. El incremento de la excitabilidad muscular puede inducir disestesias leves en las manos y los pies, calambres intensos, tetania, estridor laríngeo y convulsiones. Sus manifestaciones neuropsiquiátricas incluyen depresión, paranoia y psicosis. La elevación de la presión del líquido cefalorraquídeo y el papiledema pueden hacer sospechar la existencia de un tumor cerebral. Los pacientes con cualquier variante de hipoparatiroidismo pueden tratarse mediante la complementación de vitamina D y calcio. Entre los individuos que se someten a cirugía por hiperparatiroidismo primario, el 1% desarrolla hipoparatiroidismo irreversible. La terapia con yodo radiactivo también puede inducir hipoparatiroidismo.

El **hipoparatiroidismo familiar** es una enfermedad rara que puede ser heredada de forma autosómica dominante, recesiva ligada al cromosoma X o autosómica recesiva. También puede ser parte de un síndrome poliglandular que incluye a la insuficiencia suprarrenal y la candidiasis mucocutánea (v. más adelante). El hipoparatiroidismo puede presentarse junto a otras anomalías congénitas como en el síndrome de DiGeorge (v. cap. 4), donde hay agenesia de las glándulas paratiroideas. El **hipoparatiroidismo familiar aislado** tiene patrones de herencia variables, es raro y refleja la secreción deficiente de PTH. Las mutaciones en el exón 3 de *GCM2* pueden ser responsables de algunos casos de hipoparatiroidismo congénito. El **hipoparatiroidismo idiopático** es un grupo heterogéneo de trastornos raros, esporádicos y familiares, que comparten la secreción deficiente de PTH.

### El seudohipoparatiroidismo se debe a la insensibilidad del órgano diana a la hormona paratiroidea

*Este grupo de trastornos hereditarios se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia, el aumento de la concentración sérica de hormona paratiroidea y la falta de respuesta a PTH.* Esto refleja la mutación del gen *GNAS1* en el brazo largo del cromosoma 20, lo que tiene como consecuencia la disminución de la actividad de la $G_s$, la proteína G que se acopla a los receptores hormonales para estimular a la ciclasa del adenilato. En consecuencia, la producción de AMPc en las células de los túbulos renales en respuesta a la PTH se compromete, y determina una reabsorción inadecuada del calcio a partir del filtrado glomerular. Los pacientes con seudohipoparatiroidismo (PHP) también muestran en muchas ocasiones resistencia a otras hormonas acopladas al AMPc, entre las que se encuentran TSH, glucagón, FSH y LH. Estos pacientes tienen un fenotipo característico **(osteodistrofia hereditaria de Albright),** con talla baja, obesidad, retraso mental, calcificación subcutánea y anomalías óseas congénitas, en particular acortamiento de los metacarpianos y los metatarsianos (fig. 27-25). Existen 3 formas de la enfermedad: PHP tipo 1a, PHP tipo 1b y seudoseudohipoparatiroidismo (seudo-PHP).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1197 11/10/16 15:01

booksmedicos.org

**FIGURA 27-25. Seudohipoparatiroidismo.** Radiografía de la mano que revela el acortamiento característico del cuarto y el quinto metacarpianos.

Ciertos pacientes con hipoparatiroidismo tienen actividad normal de la proteína $G_s$, a la vez que un fenotipo normal. La base de su resistencia a la PTH se desconoce.

El término **seudoseudohipoparatiroidismo** hace referencia a casos raros en los que la osteodistrofia hereditaria de Albright se relaciona con respuestas normales del AMPc a la PTH. Estos pacientes también muestran disminución de la actividad de la proteína Gs, de manera similar a lo que se produce en individuos con seudohipoparatiroidismo. Carecen de mutaciones del *GNAS1*, no obstante se identificó un gen que puede causar el trastorno en una región cercana en el cromosoma 20.

## HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

### El hiperparatiroidismo primario es causado por la secreción excesiva de PTH

*En el hiperparatiroidismo primario, la producción de PTH persiste sin el estímulo intestinal o renal de la glándula paratiroides. Este trastorno es raro, con una incidencia probable de 1 en 1 000 y es más habitual en mujeres de 50 años de edad.*

Los pacientes debutan con hipercalcemia, hipofosfatemia, nefrolitiasis y enfermedad ósea. Algunos son asintomáticos y el único hallazgo clínico es la elevación del calcio sérico.

**ETIOLOGÍA:** el hiperparatiroidismo puede deberse a un adenoma paratiroideo (80-90%), hiperplasia que afecta a todas las paratiroides (10-15%) o (rara vez) carcinoma paratiroideo (1-5%). El hiperparatiroidismo puede ser esporádico o parte de síndromes familiares como NEM1 o NEM2A. Otras asociaciones incluyen las mutaciones en *HRPT2* y *CASR*.

### El adenoma paratiroideo es el causante de casi todos los casos de hiperparatiroidismo

Los adenomas paratiroideos solitarios causan el 85% del hiperparatiroidismo primario.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los adenomas paratiroideos son proliferaciones monoclonales que surgen esporádicamente o (20%) en el contexto de NEM1 (v. a continuación). En una pequeña minoría de los casos de adenomas esporádicos, el gen de la ciclina D1 *(PRAD1)* ha sufrido un rearreglo y hay una expresión excesiva de la proteína. Este protooncogen está en el cromosoma 11 y muestra puntos de quiebre en 11q13 y 11p15. Los estudios de hibridación genómica comparativa de adenomas paratiroideos muestran ganancias o pérdidas en los cromosomas 11q13, 11q23, 13q y 15q. La pérdida de heterocigosidad en el locus NEM1 de 11q13 ocurre en el 20-40% de los adenomas con mutaciones somáticas. El gen *HRPT2* en el cromosoma 1q es la causa de síndrome de hiperparatiroidismo familiar-tumor mandibular.

**PATOLOGÍA:** los adenomas paratiroideos son masas solitarias circunscritas de color rojo-parduzco, que miden 1-3 cm de diámetro y pesan 0,05-200 g. Es frecuente que contengan áreas hemorrágicas, y en ocasiones se identifican cambios quísticos. Revelan láminas de células principales neoplásicas contenidas en una red con gran vascularización capilar. Suele apreciarse un anillo de tejido paratiroideo normal por fuera de la cápsula, que distingue a los adenomas de la hiperplasia paratiroidea (fig. 27-26). La mayor parte de las células se asemeja a las células principales normales y es positiva a la inmunotinción para PTH. Las otras tres glándulas tienden a encontrarse atrofiadas. La resección quirúrgica del tumor alivia los síntomas de hiperparatiroidismo. Si bien los adenomas paratiroideos en su mayoría afectan tan sólo a una glándula, en casos aislados se encuentran dos afectadas. Los adenomas paratiroideos también pueden alojarse dentro de la glándula tiroides o en el tejido paratiroideo ectópico. Las mitosis son infrecuentes, y un índice de proliferación mayor del 5% debe inducir la sospecha de atipia glandular o cáncer.

### La hiperplasia paratiroidea primaria induce el 15% de los casos de hiperparatiroidismo

Cerca del 75% de los casos se presenta en mujeres. De estos, alrededor del 20% se relaciona con hiperparatiroidismo familiar o NEM (tipos 1 o 2A). Una tercera parte de las hiperplasias paratiroideas primarias esporádicas es monoclonal, lo que sugiere una proliferación neoplásica. En estos casos, en una misma glándula se desarrollan tanto hiperplasia de las células principales como adenomas pequeños múltiples. En el hiperparatiroidismo primario esporádico la etiología puede ser la radiación externa o la ingestión de litio.

**PATOLOGÍA:** las cuatro glándulas paratiroides muestran aumento de tamaño, y su peso combinado varía entre menos de 1-10 g. En la mitad de los pacientes una de las glándulas tiene una dimensión bastante mayor que las otras, lo que implica una dificultad para distinguir el proceso de un adenoma. En las glándulas hiperplásicas, el tejido adiposo normal de la glándula está sustituido por células principales hiperplásicas que se disponen en láminas, o siguiendo patrones trabeculares o foliculares (fig. 27-27). Es común encontrar células oxífilas diseminadas, y puede persistir un foco pequeño de tejido adiposo. Una característica importante que distingue a la hiperplasia del adenoma es que las hiperplasias carecen de pleomorfismo celular.

### El carcinoma paratiroideo genera el 1% de los casos de hiperparatiroidismo

El carcinoma paratiroideo es poco frecuente. Se presenta en ambos sexos, en particular entre los 30-60 años. Suele tratarse de tumores funcionales: casi todos los pacientes cursan con síntomas

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1198 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



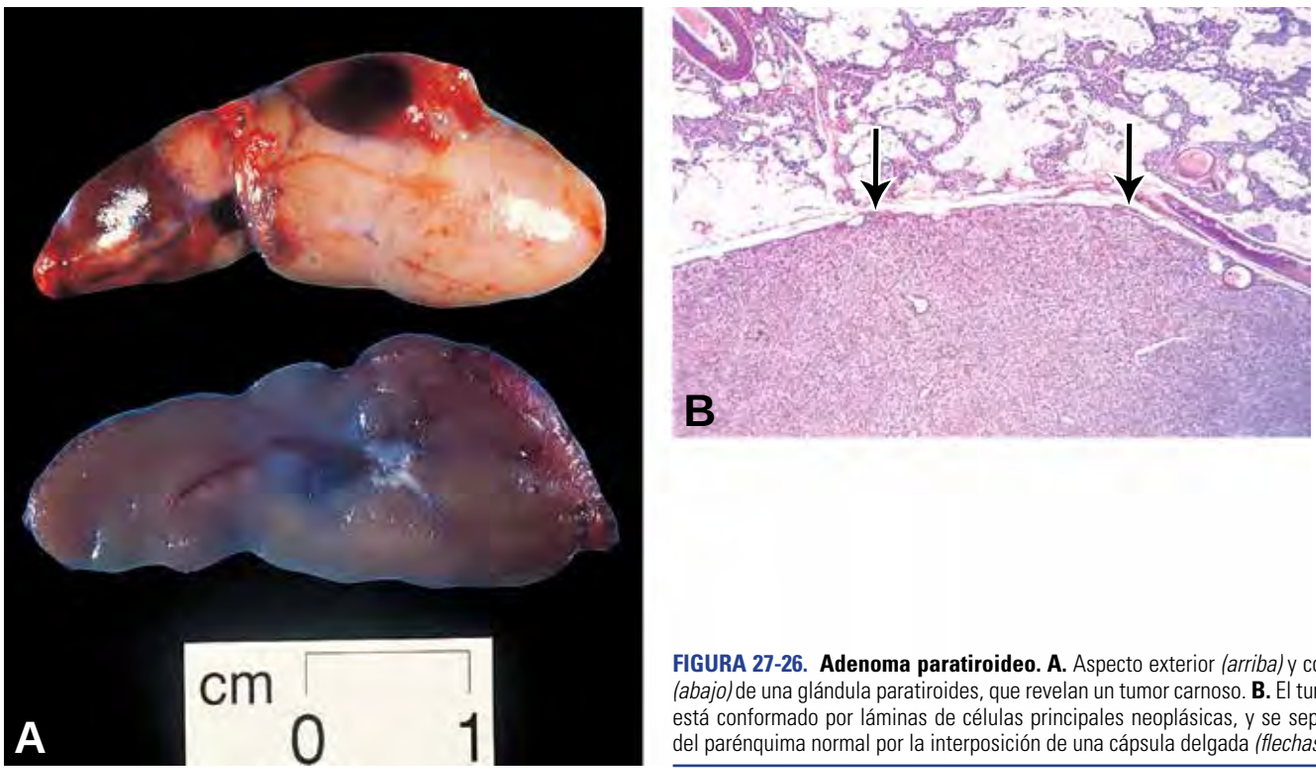



**FIGURA 27-26. Adenoma paratiroideo. A.** Aspecto exterior *(arriba)* y corte *(abajo)* de una glándula paratiroides, que revelan un tumor carnoso. **B.** El tumor está conformado por láminas de células principales neoplásicas, y se separa del parénquima normal por la interposición de una cápsula delgada *(flechas)*.

de hiperparatiroidismo. La hipercalcemia puede ser intensa, con concentraciones séricas de calcio mayores de 14 mg/dl.

**ETIOLOGÍA:** la etiología de estos tumores se desconoce, sin embargo, la radiación cervical y los síndromes hereditarios con antecedente de adenoma paratiroideo constituyen factores de riesgo. Otros síndromes que aumentan el riesgo son el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular y el hiperparatiroidismo familiar aislado.

**PATOGENIA MOLECULAR:** al igual que en los adenomas paratiroideos funcionales, la sobreexpresión de la ciclina $D_i$ también se describe en algunos carcinomas paratiroideos, lo que sugiere que en la pérdida de la regulación de este protooncogén es una característica importante en la neoplasia paratiroidea en general. La mayor parte de los carcinomas paratiroideos carece de la proteína del retinoblastoma (pRb; v. cap. 5), que está presente en la mayoría de los adenomas. Los estudios moleculares revelan pérdidas cromosómicas en el brazo 13q y mutaciones del gen *HPRT2*. Este gen de supresión tumoral se ubica en la región 1q25-31, y es el causante del síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular. Este gen codifica la parafibromina, cuya expresión se reduce o es nula en este síndrome y en los carcinomas.

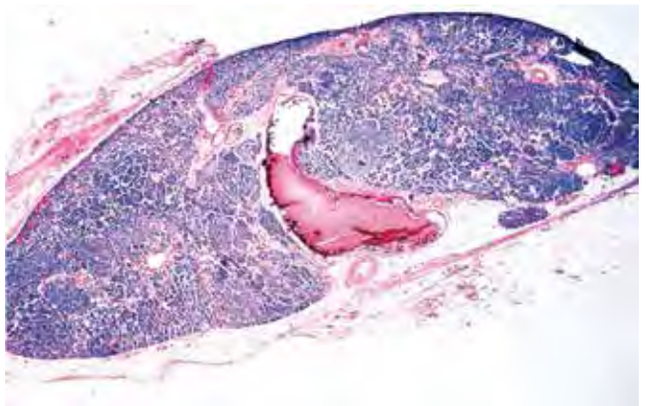


**FIGURA 27-27. Hiperplasia paratiroidea primaria.** El tejido adiposo normal de la glándula fue sustituido por capas y trabéculas de células principales hiperplásicas.

**PATOLOGÍA:** los carcinomas paratiroideos tienden a ser de mayor tamaño que los adenomas, y aparecen como masas loculadas, de consistencia firme y coloración parda, que carecen de cápsula y muchas veces se encuentran adheridas a los tejidos blandos circundantes. La mayor parte de las lesiones muestra histología trabecular, con actividad mitótica importante y bandas fibrosas gruesas. Es posible identificar invasión capsular o vascular. Es importante que la atipia celular que se observa con frecuencia en los adenomas paratiroideos rara vez se identifica en los carcinomas. Los marcadores de proliferación como el MiB1 revelan un índice de proliferación alto. Otros marcadores sugestivos de neoplasias paratiroideas son el aumento en la expresión de galectina 3, la pérdida de *APC* y la tinción negativa de parafibromina.

El tratamiento del carcinoma PTH comprende la cirugía y, cuando están presentes la enfermedad invasiva o las metástasis, será necesaria la quimioterapia y la radiación. Tras su extirpación quirúrgica, la recurrencia local es frecuente: alrededor de la tercera parte de los pacientes desarrolla metástasis hacia los nódulos linfáticos regionales, los pulmones, el hígado y el hueso. La muerte que se vincula con el tumor casi siempre se debe al hiperparatiroidismo y no a la carcinomatosis. La supervivencia a 10 años se aproxima al 50%.

### Las características clínicas del hiperparatiroidismo son muy variables

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hipercalcemia y la hipofosfatemia son características. Algunos pacientes se mantienen asintomáticos, y el desequi-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1199 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



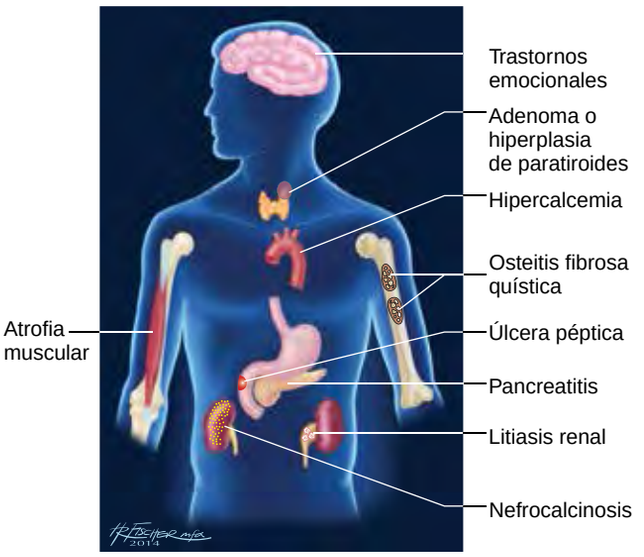



**FIGURA 27-28. Características clínicas principales del hiperparatiroidismo.**

librio iónico se identifica en algún análisis de sangre de rutina, mientras que en otros individuos existen manifestaciones floridas de tipo sistémico, renal y esquelético (fig. 27-28). La concentración excesiva de PTH induce la pérdida de calcio a partir de los huesos, y el aumento de su reabsorción en los túbulos renales. La producción de la variante activada de la vitamina D ($1,25[OH]_2D$) en los túbulos renales también recibe estimulación de la PTH, lo que incrementa la absorción intestinal de calcio. La acción de la PTH en el riñón, junto con la hipercalcemia, conduce al desarrollo de hipofosfatemia. Entre los síntomas comunes se encuentran náusea, vómito, fatiga, pérdida ponderal, anorexia, poliuria y polidipsia. Es posible palpar una tumoración cervical en muchos pacientes. Otros sistemas que se afectan son:

***SISTEMA ESQUELÉTICO:*** las lesiones óseas clásicas del hiperparatiroidismo, que en conjunto se denominan **osteítis fibrosa quística** (v. cap. 30), se identifican en una minoría de pacientes que muestra una evolución acelerada y padece una variante grave de la enfermedad. Estos individuos desarrollan dolor óseo, quistes óseos, fracturas en terreno patológico y lesiones hipertróficas óseas (tumores pardos y epúlide maxilar). La condrocalcinosis puede ser una complicación del hiperparatiroidismo.

***RIÑÓN:*** el 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario se presenta con cólico renal secundario a litiasis. También es posible la nefrocalcinosis, que se identifica mediante radiología como una calcificación renal difusa (v. cap. 22). La poliuria es secundaria a la hipercalciuria, y desencadena polidipsia.

***SISTEMA NERVIOSO:*** los cambios psiquiátricos son frecuentes, e incluyen depresión, labilidad emocional, defectos de la función intelectual y problemas de la memoria. Se identifican reflejos hiperactivos. La neuropatía periférica con atrofia de las fibras tipo 2 de los músculos esqueléticos induce debilidad.

***APARATO DIGESTIVO:*** los pacientes con hiperparatiroidismo tienden a desarrollar úlceras gástricas, quizá porque la hipercalcemia incrementa las concentraciones séricas de gastrina, que estimula la secreción del ácido gástrico. Las úlceras pépticas en pacientes con NEM1, síndrome que incluye a la hiperplasia o al adenoma paratiroideo, pueden ser secundarias al síndrome de Zollinger-Ellison (v. cap. 21). La hipercalcemia también puede inducir estreñimiento y pancreatitis crónica, no obstante su patogenia se desconoce.

***OTROS SISTEMAS:*** la mitad de los individuos con hiperparatiroidismo manifiesta hipertensión, sin embargo su mecanismo no es claro. La anemia idiopática también es frecuente.

## HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

La hiperplasia secundaria de las paratiroides se observa ante todo en individuos con insuficiencia renal crónica, pero también se produce en asociación a la deficiencia de la vitamina D, la malabsorción intestinal, el síndrome de Fanconi y la acidosis

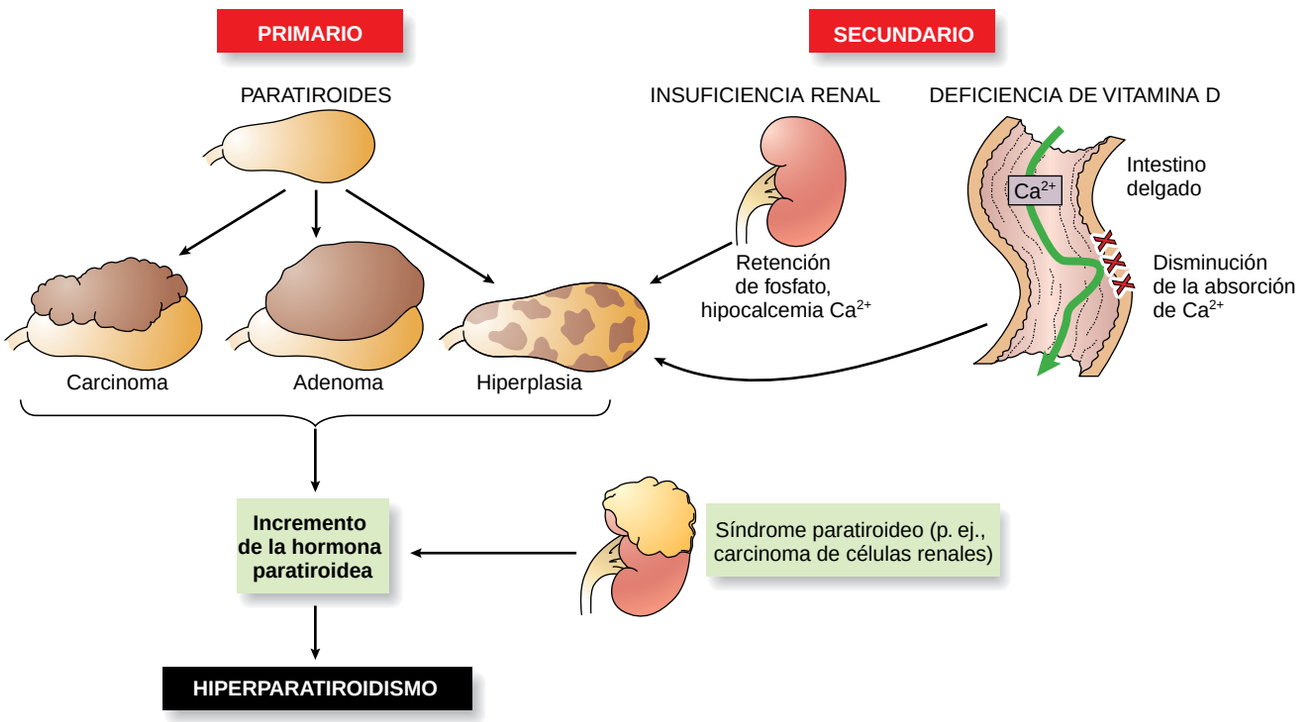



**FIGURA 27-29. Vías patógenas principales por las que se desencadenan el hiperparatiroidismo primario y el secundario.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1200 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



tubular renal (fig. 27-29). La hipocalcemia crónica secundaria a la retención renal de fosfatos, la síntesis inadecuada de $1,25(OH)_2D$ en los riñones enfermos, y la resistencia esquelética a la PTH conducen a la hipersecreción compensatoria de esta hormona.

La hiperplasia secundaria hace que todas las glándulas sinteticen cantidades excesivas de PTH, que inducen el desarrollo de dolor esquelético y deformidades, osteomalacia y osteítis fibrosa quística, a la vez que las manifestaciones óseas del hiperparatiroidismo, que en conjunto se denominan **osteodistrofia renal** (v. cap. 30).

El dolor, la tumefacción y la rigidez articulares pueden deberse al depósito de calcio en torno a las articulaciones. Las paratiroides en la hiperplasia secundaria se asemejan a las propias de la hiperplasia primaria de células principales. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica de las glándulas hiperplásicas con o sin reimplantación.

El **hiperparatiroidismo terciario** consiste en el desarrollo de hiperplasia autónoma de las paratiroides después de períodos prolongados con hiperplasia secundaria a la insuficiencia renal. En estos casos, la hiperplasia paratiroidea puede no remitir tras el trasplante renal, y se requiere una cirugía para extirpar las paratiroides. Dos terceras partes de los individuos con uremia crónica muestran proliferación monoclonal e hiperplásica en paratiroides.

# Corteza suprarrenal

## ANATOMÍA

Cada glándula suprarrenal contiene dos órganos endocrinos independientes: la corteza y la médula. Cada una tiene diferencias anatómicas, funcionales y embrionarias. La corteza deriva de las células mesenquimatosas celómicas cerca de la cresta urogenital y secreta hormonas esteroideas como la aldosterona, el cortisol y la testosterona. La médula deriva del neuroectodermo que invade las glándulas suprarrenales fetales y produce catecolaminas.

Las glándulas suprarrenales del adulto son órganos de forma piramidal que se ubican en posición anterior en el retroperitoneo, por encima de cada riñón. Cada glándula tiene 4-6 cm de dimensión mayor y pesa alrededor de 4-6 g, y secreta hormonas esteroides y corticoesteroides, regulando el metabolismo, la función del sistema inmunitario, y ayudando en la respuesta al estrés. En el análisis macroscópico y en los cortes histológicos, la corteza tiene color amarillo característico debido a los depósitos lipídicos, mientras que la médula presenta un color gris pardusco más pálido. La corteza contiene tres capas o zonas:

- La **zona glomerulosa** es la capa más superficial, en la que la angiotensina y el potasio estimulan la síntesis de aldosterona, que inhiben el péptido auricular natriurético y la somatostatina. La zona glomerulosa constituye el 15% de la corteza y se encuentra compuesta por nidos esféricos mal delimitados de células con núcleos de tinción oscura y un número moderado de gotas minúsculas de grasa dentro del citoplasma.
- La **zona fasciculada** constituye hasta el 75% de la corteza y no muestra separación bien definida de la zona glomerulosa. Pueden apreciarse en ella cordones radiales de células de mayor tamaño, que contienen un núcleo pequeño y un citoplasma abundante espumoso y claro, cuyo aspecto deriva de los lípidos almacenados.
- La **zona reticular** es la capa más profunda, y se encuentra adyacente a la médula. Sus cordones anastomóticos irregulares se componen de células compactas más pequeñas, con citoplasma eosinófilo granular pobre en lípidos, con un núcleo sin características peculiares.

La microscopía electrónica muestra que las células tienen retículo endoplasmático liso abundante y mitocondrias numerosas con crestas laminares, hallazgos comunes en las células productoras de esteroides. La médula está en el centro de la glándula, rodeada de la corteza. Secreta norepinefrina y adrenalina.

Es posible que exista **tejido suprarrenal ectópico** en ubicaciones múltiples fuera de la glándula, ya que las células migran a lo largo de las gónadas. Localizaciones habituales corresponden al retroperitoneo, al ligamento ancho cerca del ovario, en puntos cercanos al epidídimo, al riñón y al hígado. El tejido suprarrenal ectópico carece de células medulares. Es frecuente que se identifiquen células suprarrenocorticales que forman nódulos pequeños en torno al tejido fibroadiposo que circunda a la glándula suprarrenal.

### Hipoplasia suprarrenal congénita

Este trastorno es sumamente raro y puede acompañar a la agenesia renal. Se ha informado de su aparición en asociación con el síndrome de muerte infantil y con el hipogonadismo hipogonadotrófico en adolescentes. Está ligado al cromosoma X, causado por mutaciones en el gen *DAX-1* en Xp21.

## HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA:** *la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) deriva de distintos defectos enzimáticos autosómicos recesivos que comprometen la biosíntesis del cortisol a partir del colesterol* (fig. 27-30). La gravedad de los defectos varía desde las deficiencias leves hasta las totales. En general, una deficiencia de la síntesis de corticoesteroides tiene como consecuencia la actividad descontrolada de la ACTH, y por ende la hiperplasia suprarrenal. La HSC se presenta por igual en hombres y mujeres, y es la causa más frecuente de ambigüedad genital en recién nacidas (fig. 27-31 A).

**PATOLOGÍA:** las glándulas suprarrenales muestran aumento de tamaño, y pesan hasta 30 g (fig. 27-31 B). La superficie de corte es blanda, muestra coloración parda clara u oscura, y puede mostrar crecimiento generalizado o de tipo nodular. La corteza muestra ensanchamiento entre la médula y la zona glomerulosa (fig. 27-31 C). La zona hiperplásica se encuentra ocupada por células eosinófilas granulares compactas. En casi todos los casos, la zona glomerulosa también muestra hiperplasia, no obstante no al grado de otras zonas, en particular la fasciculada. También puede existir hiperplasia del tejido ectópico o los nódulos suprarrenales, y si la estimulación persiste es posible el desarrollo de adenomas.

### La deficiencia de 21-hidroxilasa o $P450_{C21}$, es la causa principal de la hiperplasia suprarrenal congénita

Es responsable de más del 90% de los casos. El gen que codifica a la enzima microsómica $P450_{C21}$ *(CYP21)* se vincula con el locus del *MHC* en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), y tiene una relación estrecha con los genes *HLA-B*, y *C4A* y *C4B* del complemento. La incidencia de HSC varía desde un caso por 10 000 en personas caucásicas hasta un caso por cada 500 esquimales de Alaska.

La enzima $P450_{C21}$ convierte a la 17-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol. Una deficiencia de esta actividad enzimática altera la biosíntesis del cortisol, y los precursores acumulados se convierten entonces en andrógenos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas derivan de la estimulación que genera el cortisol o la acumulación de esteroides que pueden



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1201 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



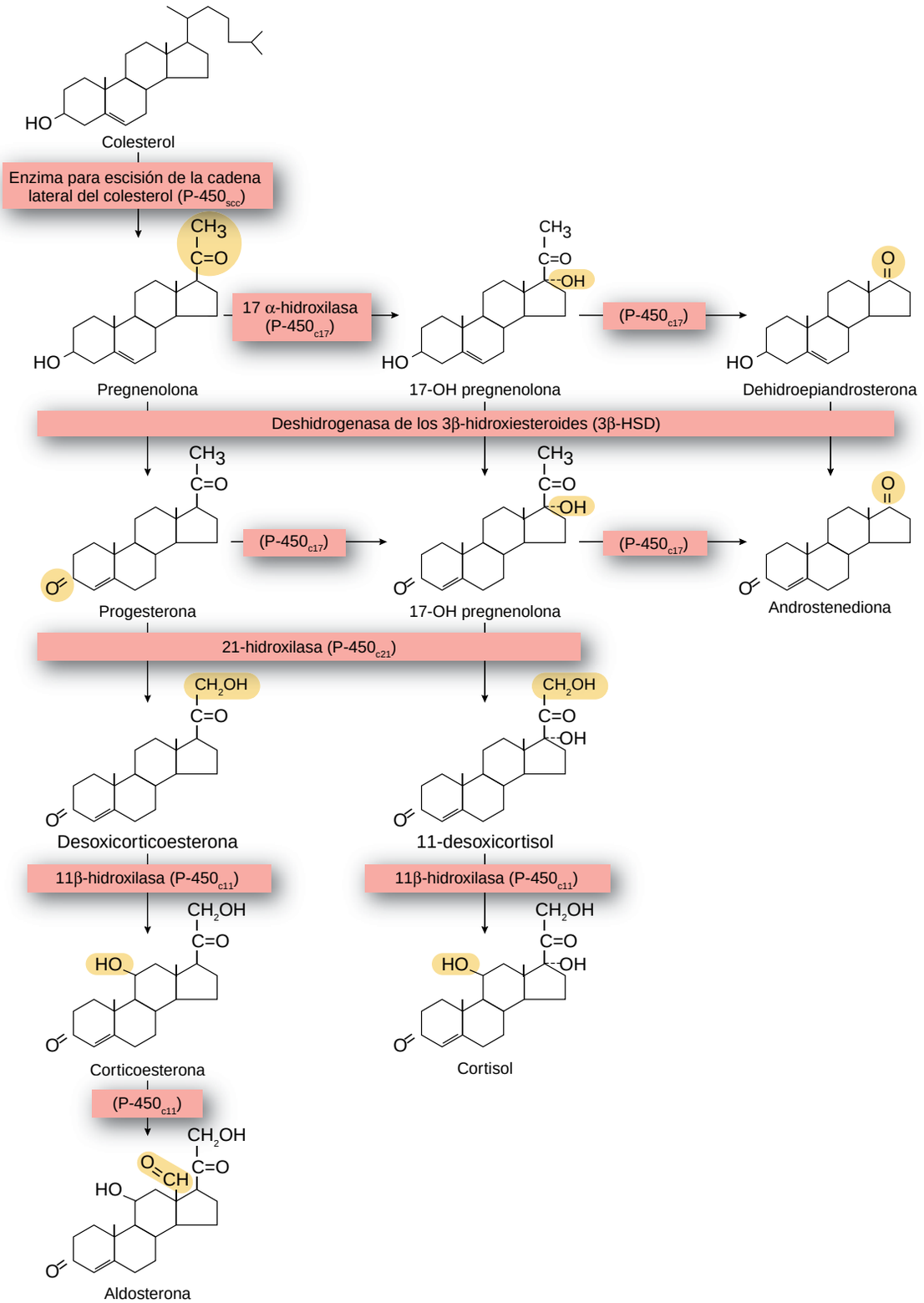



**FIGURA 27-30. Vías para la biosíntesis de los corticoesteroides suprarrenales.**

necesitarse por vías distintas. Existen distintas variantes de HSC: *1)* «clásica»; *2)* «no clásica», que es un trastorno frecuente en la población caucásica, y *3)* «crítica», en la cual las anomalías bioquímicas existen pero los pacientes no muestran síntomas.

La HSC clásica que deriva de la deficiencia de $P450_{C21}$ se manifiesta por distintos síndromes genéticos. Dos variantes afectan a los neonatos. Una consiste en la HSC con virilización simple; la otra es una variante perdedora de sales que se vincula con el HLA-BW47. También existe una variante menos grave de inicio tardío (no clásica). Las mutaciones que inactivan del todo a la 21-hidroxilasa conducen al desarrollo de HSC perdedora de sales, mientras que de las que reducen su actividad incluso

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1202 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



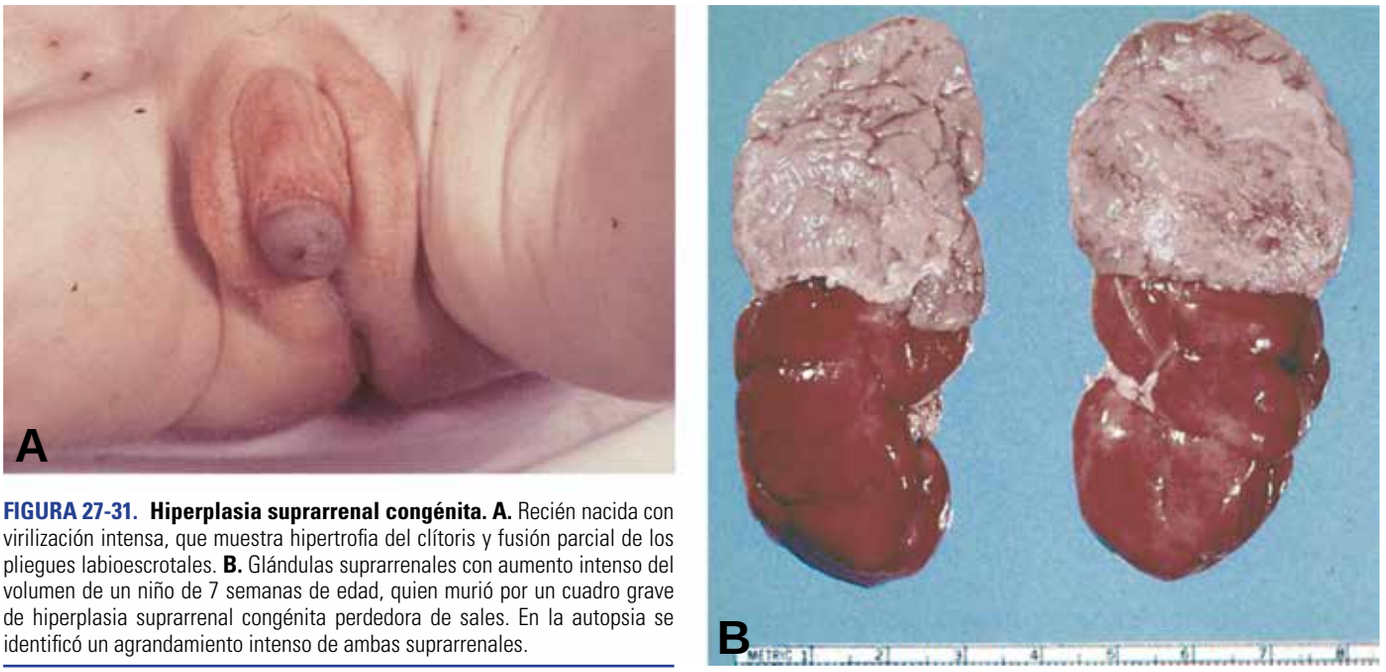



**FIGURA 27-31. Hiperplasia suprarrenal congénita. A.** Recién nacida con virilización intensa, que muestra hipertrofia del clítoris y fusión parcial de los pliegues labioescrotales. **B.** Glándulas suprarrenales con aumento intenso del volumen de un niño de 7 semanas de edad, quien murió por un cuadro grave de hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sales. En la autopsia se identificó un agrandamiento intenso de ambas suprarrenales.

hasta un 2% desencadena HSC virilizante simple. La HSC de inicio tardío se caracteriza por valores intermedios.

***HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA VIRILIZANTE SIMPLE:*** las recién nacidas muestran seudohermafroditismo; los niños no muestran anomalías de los órganos sexuales. La conversión de los precursores del cortisol en andrógenos suprarrenales se amplifica ante el incremento del tamaño de la glándula que induce la ACTH. Las recién nacidas expuestas a un exceso importante de andrógenos suprarrenales intraútero nacen con fusión de los labios mayores, clitoromegalia y un seno urogenital que puede tomarse por una uretra peneana (fig. 27-31 A). Como resultado, la recién nacida puede considere de forma errónea como niño.

Los genitales externos femeninos no son necesariamente anormales en el momento del nacimiento, pero es posible que durante el período neonatal y la lactancia se desarrolle un síndrome de exceso androgénico, con clitoromegalia y engrosamiento del vello púbico. Los neonatos de sexo masculino muestran pubertad precoz. Las concentraciones altas de andrógenos suprarrenales conducen al cierre prematuro de las epífisis y al desarrollo de talla baja. Las mujeres con HSC tienden a ser infértiles, puesto que las concentraciones altas de andrógenos y progestágenos interfieren con el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, alteran el ciclo menstrual e inhiben la ovulación. Los hombres con HSC pueden ser fértiles, pero algunos presentan azoospermia.

***HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA PERDEDORA DE SALES:*** por efecto de la deficiencia de 21-hidroxilasa, puede comprometerse la síntesis de la aldosterona. El hipoaldosteronismo se desarrolla en el transcurso de las primeras semanas de vida en dos terceras partes de los individuos con HSC y se manifiesta por hiponatremia, hiperpotasemia, deshidratación, hipotensión e incremento de la secreción de renina. Estos efectos pueden causar la muerte con rapidez si la enfermedad no recibe tratamiento (fig. 27-31 B).

Las dos variantes infantiles de HSC que derivan de la deficiencia de $P450_{C21}$ pueden tratarse con glucocorticoides y mineralocorticoides, con el objetivo de suprimir la secreción de ACTH y restituir los esteroides. La cirugía reconstructiva puede ser necesaria en niñas virilizadas con genitales ambiguos.

***HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DE INICIO TARDÍO:*** las pacientes con variantes no clásicas de deficiencia de 21-hidroxilasa no muestran anomalías en el momento del nacimiento, pero desarrollan virilización durante la pubertad. En las mujeres jóvenes, la HSC de inicio tardío puede ser difícil de distinguir del síndrome de ovario poliquístico (v. cap. 24). La mayor parte de los hombres jóvenes se mantiene asintomática. Esta variante de HSC quizá sea más frecuente que la HSC clásica, en particular entre judíos askenazíes, italianos y personas provenientes de la antigua Yugoslavia. El tratamiento va dirigido a proporcionar glucocorticoides para reducir la hiperplasia y la producción excesiva de andrógenos o mineralocorticoides.

### La deficiencia de 11β-hidroxilasa causa el 5% de los casos de hiperplasia su prarrenal congénita

Este trastorno es infrecuente en la población general, no obstante es la causa más común de HSC entre judíos israelitas con ascendencia iraní o marroquí. Se hereda como un rasgo autosómico recesivo. El gen de la 11β-hidroxilasa se ubica en el cromosoma 8q21-22. Así, carece de un vínculo con el locus del *HLA*. La 11β-hidroxilasa cataliza la hidroxilación terminal en la síntesis del cortisol. Su ausencia determina la existencia de concentraciones altas de 11-desoxicortisol, un mineralocorticoide débil. De esta manera, además de las complicaciones androgénicas de la HSC, la actividad mineralocorticoide excesiva genera en muchas ocasiones retención de sodio e hipertensión secundaria.

Se describen algunas variantes poco frecuentes de HSC, que incluyen las que se deben a deficiencias de varias enzimas involucradas en la biosíntesis de los corticoesteroides suprarrenales. Inducen combinaciones variables de anomalías electrolíticas y de los órganos sexuales. El tratamiento de dichos trastornos es el reemplazo de glucocorticoides durante toda la vida, suficiente para prevenir la insuficiencia suprarrenal.

## INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL

La producción deficiente de hormonas en la corteza suprarrenal puede derivar de *1)* la destrucción de la glándula suprarrenal,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1203 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



*2)* la disfunción hipofisaria o hipotalámica con limitación de la síntesis de ACTH, o *3)* la terapia crónica con corticoesteroides.

## La insuficiencia suprarrenal primaria crónica (enfermedad de Addison) muchas veces es secundaria a la destrucción autoinmunitaria de la glándula suprarrenal

*La enfermedad de Addison es un trastorno que genera desgaste y es mortal, y se debe a la incapacidad de las glándulas suprarrenales para sintetizar glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos.* Induce debilidad, pérdida ponderal, síntomas gastrointestinales, hipotensión, desequilibrio electrolítico e hiperpigmentación. Algunos pacientes tienen el deseo vehemente de ingerir sal o comidas saladas.

**FISIOPATOLOGÍA:** cuando Addison describió por vez primera la insuficiencia suprarrenal primaria en 1855, la causa más frecuente del síndrome era la tuberculosis que afectaba a ambas glándulas suprarrenales. Es probable que en todo el mundo la tuberculosis siga siendo la causa más común, pero en las sociedades occidentales la inmunidad induce el 75% de los casos. La adrenalitis autoinmunitaria puede presentarse como un trastorno aislado o formar parte de dos síndromes autoinmunitarios poliglandulares distintos. Existe evidencia de que algunos casos esporádicos pueden en realidad ser variantes del síndrome autoinmunitario poliglandular tipo II (v. a continuación). Otras causas de destrucción suprarrenal son el carcinoma metastásico, la amiloidosis, la hemorragia, la sarcoidosis y las infecciones micóticas. En la enfermedad de Addison de origen idiopático se detecta con frecuencia el defecto bioquímico de la adrenoleucodistrofia (v. cap. 32). En casos raros, la insuficiencia suprarrenal se debe a la hipoplasia suprarrenal congénita o a la deficiencia familiar de glucocorticoides (defectos del receptor de la ACTH).

En casi todos los casos de enfermedad de Addison la sospecha de una patogenia autoinmunitaria recibe el respaldo de:

- Presencia de infiltrados linfoides en la glándula suprarrenal.
- Presencia de anticuerpos circulantes contra antígenos suprarrenales.
- Anomalías de la inmunidad celular.
- Relación con otras endocrinopatías autoinmunitarias.
- Vínculo genético con los loci *HLA*.

***MECANISMOS INMUNITARIOS:*** los anticuerpos antisuprarrenales que reaccionan con el tejido de las tres zonas de la corteza suprarrenal están presentes en dos tercios de los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica que no puede ser atribuida a una causa específica. Los autoantígenos principales son enzimas estereidogénicas suprarrenales, particularmente $P450_{C21}$. En la enfermedad de Addison hay autoanticuerpos, pero la inmunidad mediada por células es probablemente la causa principal. En la sangre de los pacientes con este trastorno se observa un aumento en el número de linfocitos T Ia+ y una disminución en la función de los linfocitos T supresores.

***SÍNDROMES POLIENDOCRINOS:*** la mitad de las personas con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria sufre algún otro trastorno endocrino autoinmunitario. Estas anomalías se asocian a dos síndromes endocrinos poliglandulares.

El **síndrome autoinmunitario poliglandular tipo I o síndrome de la candidiasis-hipoparatiroidismo-enfermedad de Addison** es una afección autosómica recesiva rara con predominio discreto en mujeres. Se identifica en niños mayores y adolescentes. Además de la insuficiencia suprarrenal, casi todos (60%) los afectados padecen también hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica. La diabetes dependiente de insulina (tipo I) es común. También se identifican en ellos insuficiencia ovárica prematura, hipotiroidismo, síndromes de malabsorción, anemia perniciosa, hepatitis crónica, alopecia total y vitíligo.

La enfermedad poliglandular tipo I prevalece en finlandeses y judíos iraníes. El gen *AIRE*, en la región 21q22, se relaciona con este tipo de enfermedad (regulador autoinmunitario; v. cap. 11). *AIRE* se expresa en el timo, los nódulos linfáticos y el hígado fetal, todos los tejidos que participan en la maduración del sistema inmunitario y en la tolerancia inmunitaria. De manera similar a lo que se produce en la variante común de la enfermedad de Addison autoinmunitaria, el suero de los pacientes con enfermedad poliglandular tipo I reconoce autoantígenos esteroidógenos y otros objetivos.

El **síndrome autoinmunitario poliglandular tipo II (síndrome de Schmidt)** es más frecuente que el tipo I y siempre incluye insuficiencia suprarrenal. Afecta a las mujeres con una frecuencia dos veces mayor que a los hombres. Suele manifestarse a los 20-40 años. La mitad de los casos es familiar, aun así se reconocen distintos patrones de herencia. La tiroiditis de Hashimoto y, en ocasiones, la enfermedad de Graves se presenta en más de dos terceras partes de los casos. La diabetes mellitus dependiente de insulina y la insuficiencia ovárica prematura son comunes. Sólo en casos aislados se producen otros trastornos autoinmunitarios. Esta condición se considera un trastorno poligénico vinculado con el HLA-DR3. Los pacientes tienen un genotipo específico del antígeno leucocitario humano (*DQ2, DQ8* y *DRB1*0404*).

***FACTORES GENÉTICOS:*** la mitad de los individuos con insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria que forma parte de las manifestaciones del síndrome poliglandular presenta antecedente familiar de endocrinopatía autoinmunitaria. Cuando la enfermedad de Addison se desarrolla de forma aislada, una tercera parte de los individuos tiene un familiar afectado. Existe un vínculo intenso entre la adrenalitis autoinmunitaria y los HLA-B8, DR3 y DR4, excepto en los casos que forman parte del síndrome poliglandular tipo I, que no guarda relación con los alelos del *HLA*.

**PATOLOGÍA:** más del 90% de la glándula suprarrenal debe destruirse antes de que se presenten síntomas de insuficiencia suprarrenal crónica. Si existe participación de afecciones infecciosas, neoplásicas o metabólicas específicas, se encuentra evidencia del trastorno subyacente en las suprarrenales. La adrenalitis autoinmunitaria confiere un aspecto pálido, irregular y reducido a las glándulas, que pesan 2-3 g, o menos. La médula se mantiene conservada, pero se observa circundada por tejido fibroso que contiene islotes pequeños de células corticales atróficas (fig. 27-32). De acuerdo con la fase de la enfermedad, es posible encontrar infiltrados linfoides, con predominio de linfocitos T, y con densidad variable.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la descripción original de Addison del cuadro clínico de la insuficiencia suprarrenal crónica sigue siendo válida en los casos en que no se administra tratamiento. Los pacientes presentaban «languidez general y debilidad, debilidad notoria de la acción cardíaca, irritabilidad gástrica y un cambio peculiar del color de la piel». De manera característica, el primer síntoma es la debilidad de inicio gradual, que puede confinar al paciente a la cama. La anorexia y la pérdida ponderal se presentan de manera invariable. Suele desarrollarse hiperpigmentación difusa en la piel, a la vez que manchas hiperpigmentadas en las membranas

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1204 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



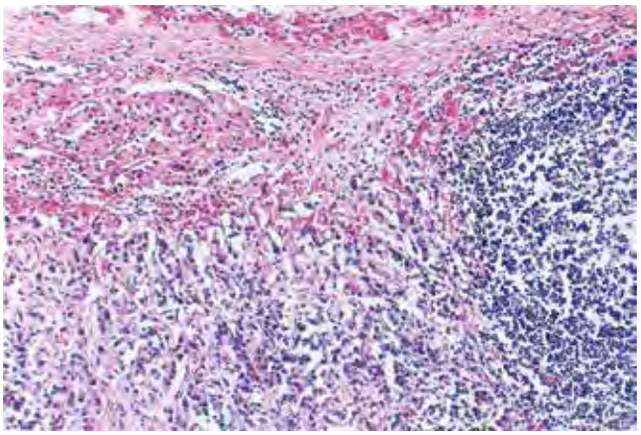


**FIGURA 27-32. Adrenalitis autoinmunitaria.** Corte de una glándula suprarrenal de un paciente con enfermedad de Addison, que muestra inflamación crónica y fibrosis de la corteza, a la vez que un islote de células corticales atróficas residuales y conservación de la médula.

mucosas. Esta hiperpigmentación guarda relación con la estimulación que induce la proopiomelanocortina hipofisaria sobre los melanocitos. La hipotensión, con presiones arteriales que varían de 80-50 mm Hg, es la norma. La mayor parte de los individuos desarrolla sintomatología gastrointestinal, como vómito, diarrea y dolor abdominal. La enfermedad de Addison produce con frecuencia cambios intensos de la personalidad e incluso síndromes cerebrales orgánicos.

La secreción anómala de mineralocorticoides aunada a otros trastornos metabólicos, reduce la concentración sérica de sodio y eleva la de potasio. La carencia de glucocorticoides conduce al desarrollo de linfocitosis y eosinofilia leve. El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de concentraciones séricas de corticoesteroides tras la inyección de ACTH. La restitución de glucocorticoides y mineralocorticoides permite a los pacientes llevar vidas normales.

### La insuficiencia suprarrenal aguda es una emergencia que pone en riesgo la vida

La insuficiencia suprarrenal aguda o crisis suprarrenal revela la pérdida súbita de la función de la corteza suprarrenal. Los síntomas guardan relación más con la deficiencia de mineralocorticoides que con la de glucocorticoides. La crisis suprarrenal se presenta en tres situaciones:

- Suspensión abrupta de la corticoterapia en individuos con atrofia suprarrenal secundaria al uso crónico de esteroides. Se trata de la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal aguda.
- Deterioro devastador súbito de la insuficiencia suprarrenal crónica precipitado por el estrés que genera la infección o la cirugía.
- ***Síndrome de Waterhouse-Friderichsen,*** *que consiste en el infarto agudo bilateral de tipo hemorrágico de la corteza suprarrenal, que se debe la mayoría de las veces a la infección por meningococo o a la septicemia por* Pseudomonas (v. cap. 7). La hemorragia suprarrenal en estas circunstancias se considera una manifestación local de una reacción generalizada de Shwartzman con coagulación intravascular diseminada. La insuficiencia suprarrenal aguda secundaria a hemorragia suprarrenal también se observa en neonatos sujetos a traumatismo durante el parto.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones iniciales de una crisis suprarrenal suelen ser la hipotensión y el shock. Los síntomas inespecíficos incluyen con frecuencia debilidad, vómito, dolor abdominal y letargo, que puede evolucionar al coma. De manera característica, en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen es una persona joven quien desarrolla de manera súbita hipotensión y shock, a la vez que dolor en abdomen y espalda, fiebre y púrpura. La crisis suprarrenal induce la muerte casi de manera invariable a menos que se trate al individuo con rapidez y agresividad con corticoesteroides y medidas de apoyo.

### La insuficiencia suprarrenal secundaria refleja una carencia de corticotropina

La destrucción de la hipófisis y el consecuente panhipopituitarismo (v. más arriba) dan origen a la insuficiencia suprarrenal secundaria. Entre sus causas se encuentran los tumores hipofisarios, el craneofaringioma, el síndrome de silla turca vacía y el infarto hipofisario. El traumatismo, la cirugía y la radioterapia también pueden inducir la pérdida de la función hipofisaria. La deficiencia aislada de ACTH suele relacionarse con endocrinopatías autoinmunitarias.

Cualquier trastorno que interfiera la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) a partir del hipotálamo (p. ej., tumores, sarcoidosis) puede inducir la producción inadecuada de ACTH. La respuesta de los glucocorticoides a la ACTH permite distinguir la insuficiencia suprarrenal secundaria de la primaria. Las anomalías de la pigmentación y los electrólitos son inusuales en la insuficiencia suprarrenal secundaria, puesto que estos procesos no están regulados por la ACTH.

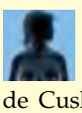
## HIPERFUNCIÓN SUPRARRENAL

La secreción excesiva de corticoesteroides se observa en la hiperplasia o las neoplasias suprarrenales (fig. 27-33) y puede inducir ya sea **hipercortisolismo** (síndrome de Cushing) o **hiperaldosteronismo** (síndrome de Conn), que corresponden a las dos clases principales de hormonas esteroideas suprarrenales.

En los primeros años del s. XX, el neurocirujano Harvey Cushing relacionó «la obesidad lastimosa, la hipertricosis y la amenorrea» con la presencia de un tumor hipofisario. La combinación de hiperfunción hipofisaria con los signos y los síntomas derivados del exceso crónico de glucocorticoides se denominó enfermedad de Cushing. Estas características clínicas derivan de la elevación de cualquier origen de las concentraciones de glucocorticoides de tumores suprarrenales, síntesis ectópica de ACTH o CRH de origen tumoral o administración exógena de corticoesteroides. Así, *el hipercortisolismo de cualquier causa se denomina en la actualidad* ***síndrome de Cushing;*** *el término* ***enfermedad de Cushing*** *se reserva para hacer referencia a la secreción excesiva de ACTH a partir de tumores corticótropos hipofisarios.*

*La etiología más frecuente del síndrome de Cushing en EE.UU. es la administración crónica de corticoesteroides para el tratamiento de los trastornos inmunitarios inflamatorios.* La segunda causa más frecuente es el síndrome paraneoplásico, en la que cánceres distintos a los hipofisarios sintetizan ACTH de manera inapropiada (v. más abajo). La enfermedad de Cushing es cinco veces más frecuente que el síndrome de Cushing secundario a tumores suprarrenales.

### La hiperfunción suprarrenal dependiente de corticotropina puede derivar de su síntesis hipofisaria o ectópica



**FISIOPATOLOGÍA:** las mujeres, por lo general de 25-45 años, tienen cinco veces más probabilidad que los hombres de desarrollar enfermedad de Cushing. La secreción excesiva de ACTH conduce a la



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1205 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



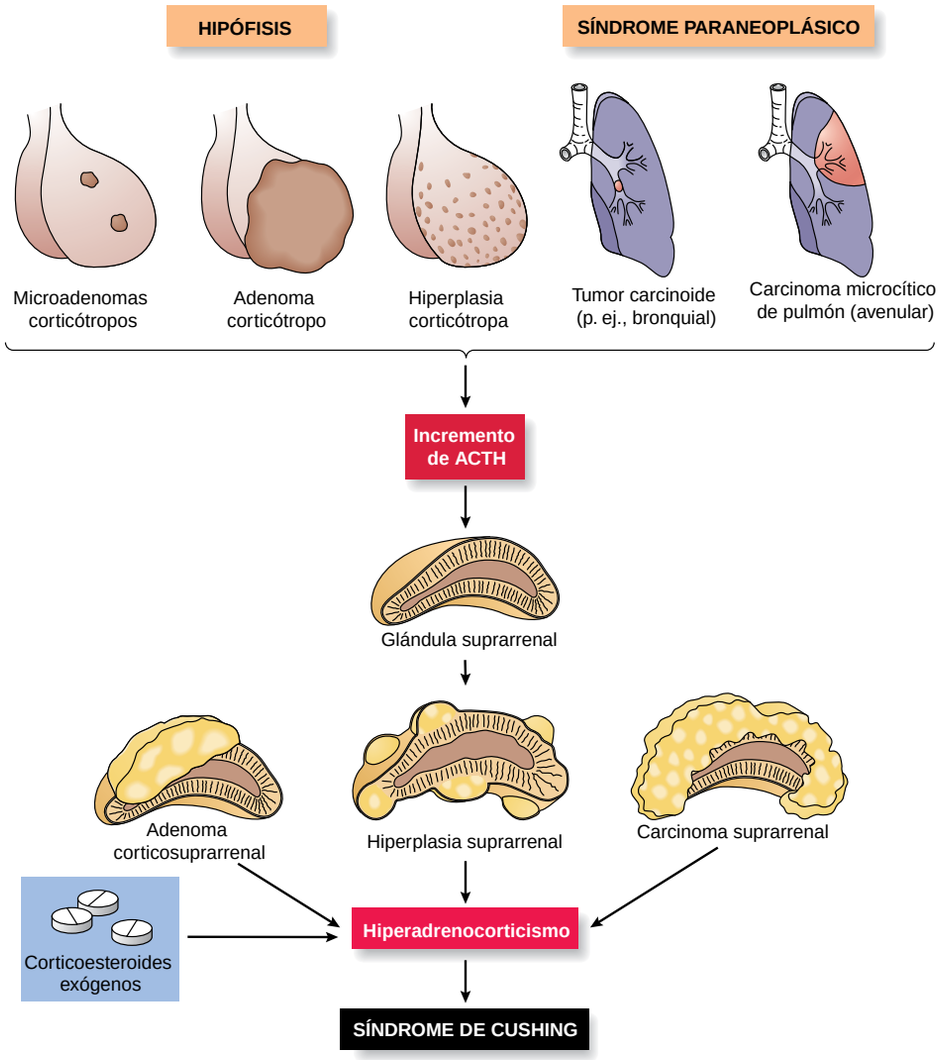



**FIGURA 27-33. Mecanismos patógenos en el síndrome de Cushing.** Los procesos dependientes de ACTH generan la llamada enfermedad de Cushing. ACTH, corticotropina.

hiperplasia cortical suprarrenal. La hiperfunción suprarrenal que depende de la ACTH es consecuencia de:

- Producción ectópica de ACTH a partir de un tumor que no es hipofisario.
- Hipersecreción primaria de ACTH a partir de la hipófisis (enfermedad de Cushing).
- Secreción inapropiada de CRH por tumores que se forman fuera del hipotálamo, con hipersecreción hipofisaria secundaria de ACTH.

***PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE LA CORTICOTROPINA:*** la secreción inapropiada de ACTH a partir de un tumor maligno explica la mayor parte de los casos de hiperadrenalismo dependiente de ACTH. El cáncer pulmonar, en particular el cáncer microcítico de pulmón, genera más de la mitad de los casos de síndrome por síntesis ectópica de ACTH. El resto puede atribuirse en particular a los carcinoides y a los tumores de la cresta neural (feocromocitoma, neuroblastoma, carcinoma medular de tiroides), al timoma y al adenoma de las células de los islotes pancreáticos.

***HIPERSECRECIÓN PRIMARIA DE LA CORTICOTROPINA:*** la enfermedad de Cushing de origen hipofisario suele depender de microadenomas corticótropos en la glándula, pero en ocasiones se debe a macroadenomas y, en algunos individuos, a la hiperplasia difusa de los corticótropos. Los adenomas son monoclonales y surgen a partir de una sola célula progenitora, aun así la hiperplasia de corticótropos se desencadena por la hipersecreción crónica de CRH.

***PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA:*** el síndrome de secreción ectópica de CRH es similar al síndrome de secreción ectópica de ACTH, excepto porque es un tumor maligno el que secreta la hormona. Por su parte, la CRH estimula la secreción hipofisaria de ACTH y produce hiperplasia suprarrenal.

**PATOLOGÍA:** la enfermedad de Cushing se caracteriza por la hiperplasia bilateral difusa (75%) o nodular (25%) de las glándulas suprarrenales. Cada glándula suele pesar 8-10 g, pero puede alcanzar hasta 20 g.

En la **hiperplasia suprarrenal difusa** la corteza se identifica con facilidad y se encuentra engrosada, a la vez que tiene una capa interna de tono pardo y una cubierta amarilla rica en lípidos. El tercio interno de la corteza se compone de una capa compacta de células, y la región externa, que corresponde a la zona fasciculada, contiene células claras grandes cargadas de lípidos. El aspecto de la zona glomerulosa varía y en ocasiones es prominente, mientras que en otras es difícil de identificar.

En la **hiperplasia suprarrenal nodular** se identifican a simple vista nódulos con hasta 2,5 cm de diámetro, mientras que

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1206 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



en la hiperplasia difusa son frecuentes los nódulos microscópicos. Los nódulos bilaterales numerosos comprimen la corteza suprayacente, y el parénquima que se ubica entre ambos muestra hiperplasia difusa. A pesar de esto, la hiperplasia nodular puede ser asimétrica, de manera que las dos glándulas pueden tener una diferencia importante de peso. En la microscopía se aprecian los nódulos compuestos de células claras grandes repletas de lípidos.

## La etiología de la hiperfunción suprarrenal independiente de corticotropina son los tumores suprarrenales

En el adulto, la incidencia del carcinoma suprarrenal alcanza su máximo a los 40 años, mientras que el adenoma lo hace una década después. En los niños, el carcinoma suprarrenal genera la mitad de los casos de síndrome de Cushing; el 15% se debe a un adenoma. A cualquier edad, la proporción entre mujeres y hombres es de 4:1.

### Adenoma suprarrenal

Los adenomas suprarrenocorticales pueden sintetizar hormonas, siendo las más comunes cortisol y aldosterona. También pueden producir SF-1Ad4BP, una proteína de unión que secretan las células suprarrenocorticales. La incidencia de estas lesiones se desconoce, puesto que con frecuencia son asintomáticas. Los adenomas se identifican con frecuencia en síndromes como el NEM1, el complejo de Carney y el síndrome de McCune-Albright. Los adenomas pueden producir hormonas, las más comunes son cortisol y aldosterona.

**PATOLOGÍA:** los adenomas suprarrenales típicos miden 1-4 cm de diámetro (fig. 27-34), tienen consistencia firme, color amarillo, cuentan con una cápsula y muestran lobulación discreta. Suelen pesar 10-50 g, no obstante en ocasiones contadas alcanzan los 100 g. La superficie de corte tiene aspecto amarillo moteado y pardo, o en algunos casos negro, que deriva del depósito del pigmento lipofuscina. Al tumor lo circunda un anillo delgado de corteza suprarrenal normal. Son raras la necrosis y las calcificaciones. Células claras, cargadas de lípidos (del tipo de la zona fasciculada), se encuentran dispuestas en láminas o nidos, entre las cuales muchas veces se distribuyen cúmulos de células eosinófilas compactas cargadas de lípidos (del tipo de la zona reticular). Los tumores grandes pueden tener focos mielolipomatosos o calcificación. La corteza de la glándula contralateral afectada generalmente es atrófica o puede mostrar pequeños micronódulos.

Los **adenomas no funcionales de la corteza suprarrenal** se identifican hasta en el 5% de las autopsias realizadas en adultos, no obstante, menos del 10% de los tumores benignos que se extirpa por vía quirúrgica a partir de las suprarrenales es silente, desde la perspectiva de la producción hormonal. Si se recurre a ella en forma aislada, la morfología no permite diferenciar a los adenomas no funcionales de sus contrapartes funcionales.

### Carcinoma suprarrenocortical

El carcinoma de la corteza suprarrenal es un tumor infrecuente y agresivo, cuya incidencia es de un caso por millón de personas cada año. El 60% de los carcinomas de la corteza suprarrenal es funcional, y muestra secreción de glucocorticoides y andrógenos. Se desarrolla con más frecuencia en mujeres, y tiene un pronóstico malo. La tomografía computarizada revela una masa, por lo general mayor de 5 cm. La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa generalmente es útil para identificar el tumor primario y sus metástasis. La mediana de supervivencia es de 30 meses. El tumor produce metástasis a pulmones, hígado y nódulos linfáticos. Las recurrencias locales son frecuentes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la etiología de estos cánceres se desconoce. La mayoría de los casos son esporádicos, pero los carcinomas de la corteza suprarrenal aparecen asociados con los síndromes de Li-Fraumeni y Beckwith-Wiedemann y la hiperplasia suprarrenal congénita.

**PATOGENIA MOLECULAR:** no hay alteraciones genéticas específicas de los carcinomas de la corteza suprarrenal. Sin embargo, la expresión excesiva de IGF-II en tumores esporádicos, la duplicación en el alelo paterno y la pérdida de heterocigosidad en 11p15, 17p13 (locus p53), 1p, 3p y 9p aparecen en estos tumores. Algunos tumores expresan excesivamente el receptor del factor de crecimiento epidérmico y los genes p21 y p16 (v. cap. 5). Pueden aparecer diversas ganancias y pérdidas cromosómicas, y rara vez puede haber alteraciones en otros genes como *RAS*, *RET* y *ATR1*. La regulación de CXCL10 y CDH2 es a la baja. Los carcinomas de la corteza suprarrenal han mostrado el aumento en la expresión de MiR483-3p (68%) en comparación con los adenomas (12%).

**PATOLOGÍA:** el peso de los tumores varía, y los más grandes alcanzan hasta 5 kg. La mejoría en las imágenes diagnósticas ha facilitado la identificación de tumores más pequeños en etapas más tempranas. Son blandos, circunscritos, lobulados y voluminosos (fig. 27-35). La superficie

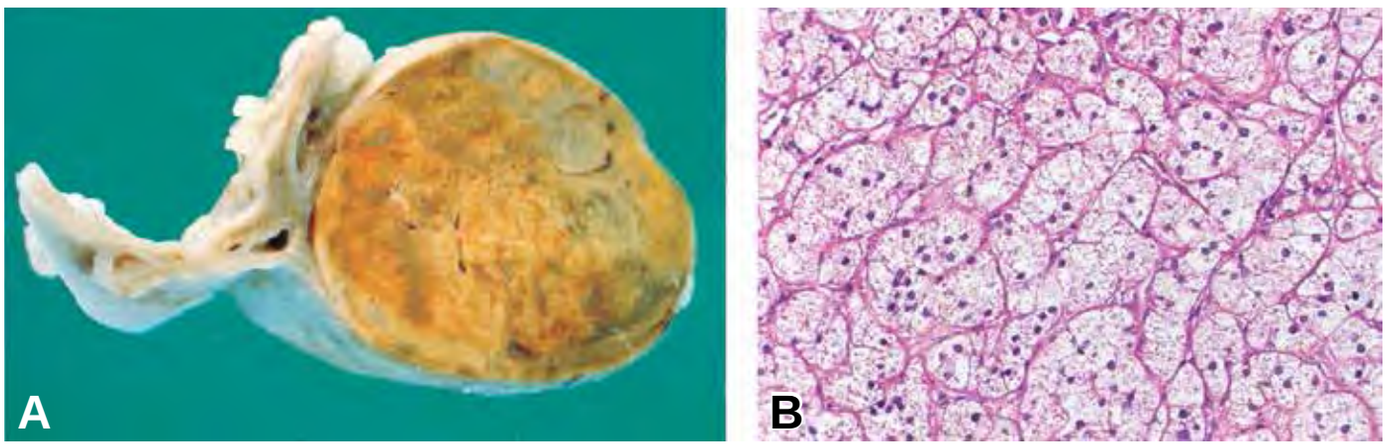



**FIGURA 27-34. Adenoma suprarrenal. A.** Superficie de corte de un tumor suprarrenal extirpado de un paciente con síndrome de Cushing, que tiene aspecto amarillo moteado y un anillo de tejido suprarrenal normal comprimido. **B.** Vista microscópica que revela nidos de células claras cargadas de lípidos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1207 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



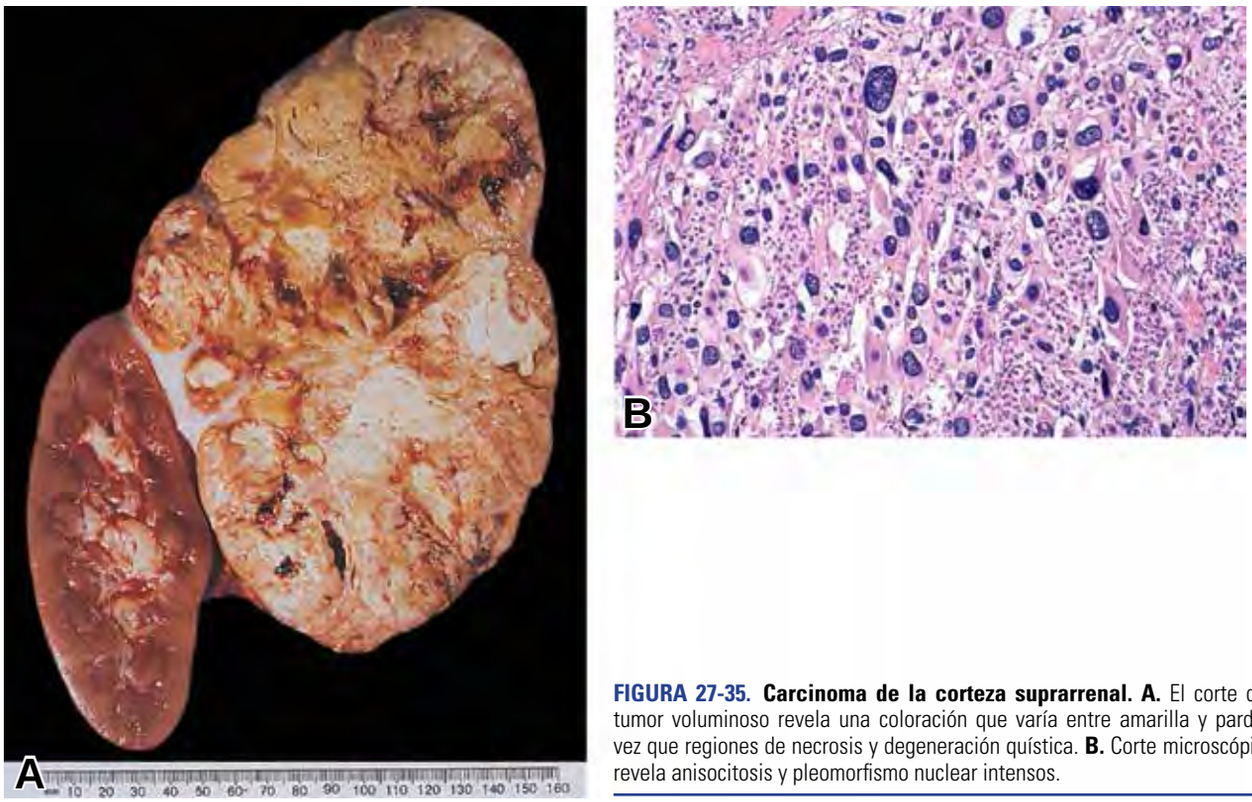



**FIGURA 27-35. Carcinoma de la corteza suprarrenal. A.** El corte de este tumor voluminoso revela una coloración que varía entre amarilla y parda, a la vez que regiones de necrosis y degeneración quística. **B.** Corte microscópico que revela anisocitosis y pleomorfismo nuclear intensos.

de corte muestra una coloración que varía entre la rosa, el pardo o el amarillo, y con frecuencia presentan necrosis, hemorragia o cambios quísticos. La invasión local es frecuente y es difícil identificar los remanentes de la glándula normal. El diagnóstico del carcinoma de la corteza suprarrenal está basado en los criterios modificados descritos por Weiss, que incluyen las figuras mitóticas (>5 por 50 campos de alto poder), citoplasma celular claro, necrosis, pleomorfismo celular, mitosis atípicas, invasión capsular o vascular y arquitectura difusa. En los carcinomas funcionales, la corteza suprarrenal contralateral es atrófica. La tinción de los carcinomas de la corteza suprarrenal es positiva para la sinaptofisina, inhibina, MelanA/MART1, calretinina y CAM 5.2.

La mayoría de los carcinomas suprarrenales corticales no pueden ser extirpados completamente, y las micrometástasis en otros órganos casi siempre están ya presentes. La cirugía y la adrenalectomía, seguida de la terapia adyuvante con mitotano más radiación, ofrecen la mejor esperanza de retrasar la recurrencia del tumor. Las metástasis en pulmón, hígado y hueso son comunes. La supervivencia a 5 años para los pacientes con carcinoma de la corteza suprarrenal limitado a la glándula suprarrenal es mejor (65%) que para los pacientes con metástasis a distancia (18%).

Los **carcinomas no funcionales de la corteza suprarrenal** tienden a ser muy agresivos, y pueden exceder 1 kg. Muestran una morfología indistinguible de la propia de los cánceres funcionales.

## Otras etiologías del síndrome de Cushing independiente de corticotropina son la administración crónica de corticoesteroides y la hiperplasia micronodular bilateral

Muchos trastornos inmunitarios inflamatorios se tratan con glucocorticoides, y constituyen por mucho la causa más frecuente del síndrome de Cushing. Las hormonas sintéticas que se utilizan de ordinario (p. ej., dexametasona, prednisona) sólo cuentan con actividad glucocorticoide, y pocos o nulos efectos mineralocorticoides o androgénicos. De esta manera, en este trastorno yatrógeno suelen estar ausentes la hipertensión y el hirsutismo, que son comunes en el síndrome de Cushing secundario a la hiperplasia o la neoplasia suprarrenales.

La **hiperplasia micronodular suprarrenocortical bilateral (complejo de Carney o enfermedad suprarrenocortical nodular pigmentada primaria**) es una causa infrecuente de síndrome de Cushing independiente de ACTH, que suele afectar a niños o a adultos jóvenes. En la mitad de los casos existe un cuadro suprarrenocortical que se caracteriza por lesiones cutáneas pigmentadas en gran parte del organismo, distintos mixomas, tumores testiculares y adenomas hipofisarios somatótropos. Las suprarrenales contienen nódulos pequeños, de color pardo o negro, hasta de 0,5 cm de diámetro, con células eosinófilas grandes cargadas con gránulos de lipofuscina. Se hace referencia a estas lesiones con el concepto de enfermedad suprarrenocortical nodular pigmentada primaria. La mitad de los pacientes con complejo de Carney cuenta con una mutación en el gen supresor tumoral *PRKAR1A* (17q22-24), que codifica una subunidad reguladora de proteína cinasas. Otro gen ubicado en la región 2p16 también se relacionó con la enfermedad mediante mapeo genético.

## Las características clínicas del síndrome de Cushing derivan de muchos sistemas orgánicos

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones del síndrome de Cushing (fig. 27-36) dependen del grado y la duración de la elevación de las concentraciones de corticoesteroides, a la vez que de las concentraciones de andrógenos y mineralocorticoides suprarrenales. Alrededor del 70% de las personas afectadas es de sexo femenino, y menos del 20% de los casos se desarrolla antes de la pubertad.

***OBESIDAD:*** de manera característica los pacientes identifican un aumento gradual del volumen de la cara (cara de luna llena; fig. 27-37), el cuello (giba de búfalo), el tronco y el abdomen. Los brazos y las piernas no se afectan, o incluso adelgazan.

***PIEL:*** la piel muestra atrofia. La grasa subcutánea disminuye. El aumento de volumen del abdomen y de otras regiones

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1208 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



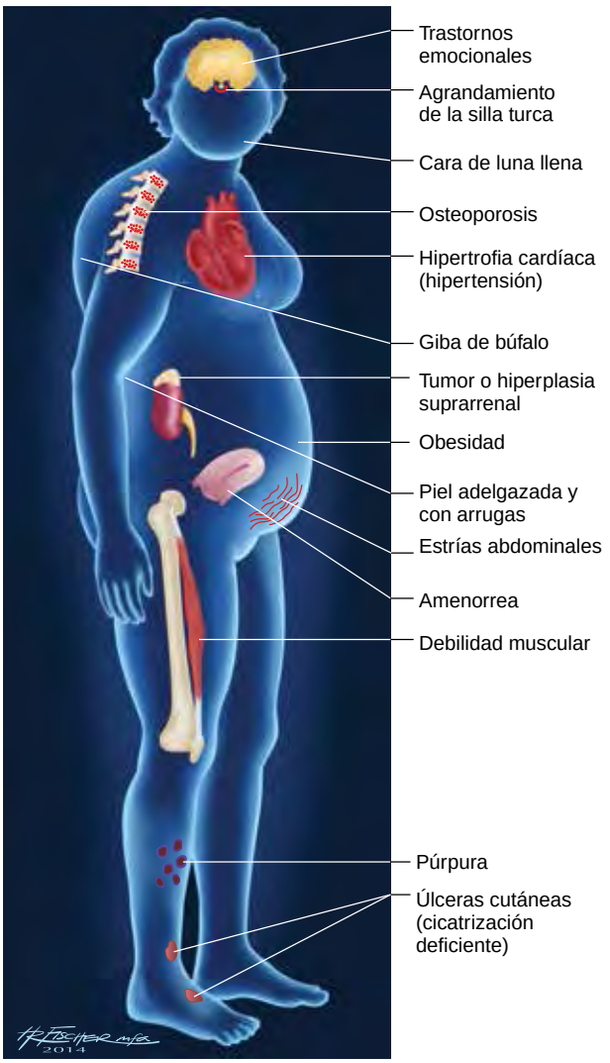



**FIGURA 27-36. Manifestaciones clínicas principales del síndrome de Cushing.**

en que existe depósito de lípidos causa estiramiento de la piel delgada e induce la formación de estrías violáceas, que representan canales venosos visibles a través de la dermis atenuada. La hiperpigmentación, similar a la que se observa en la enfermedad de Addison aunque menos intensa, puede presentarse por efecto de la hipersecreción hipofisaria de proopiomelanocortina. La frecuencia de desarrollo de acantosis pigmentaria aumenta en el síndrome de Cushing.

***SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO:*** el incremento de la resorción ósea induce osteoporosis. Es frecuente la dorsalgia, y hasta una quinta parte de los pacientes muestra evidencia radiológica de fracturas vertebrales por compresión. Pueden producirse fracturas costales, y en ocasiones de los huesos largos. El desgaste de la musculatura proximal **(miopatía por esteroides)** induce debilidad, que puede ser tan intensa que el paciente no sea capaz de levantarse tras estar sentado o de subir un grupo de escaleras.

***SISTEMA CARDIOVASCULAR***: la hipertensión es frecuente, y muchas veces refleja la actividad excesiva de los mineralocorticoides. En pacientes mayores es frecuente como secuela la insuficiencia cardíaca congestiva.

***CARACTERÍSTICAS SEXUALES SECUNDARIAS:*** las mujeres con síndrome de Cushing tienden a virilizarse, con incremento del vello facial, adelgazamiento del pelo en el cuero cabelludo, presencia de acné y oligomenorrea. Los hombres pudieran referir disfunción eréctil, y en ambos sexos hay disminución de la libido.

**FIGURA 27-37. Síndrome de Cushing.** Mujer que tenía un adenoma hipofisario productor de corticotropina (ACTH), en quien se aprecian la cara de luna llena, la giba de búfalo, el incremento del vello facial y el adelgazamiento del pelo en el cuero cabelludo.

***OJOS:*** una cuarta parte de los individuos desarrolla incremento de la presión intraocular, que puede constituir un problema cuando existe antecedente personal de glaucoma.

***INTOLERANCIA A LA GLUCOSA:*** la gluconeogénesis que estimulan los glucocorticoides induce intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia. En el 15% de los pacientes se desarrolla diabetes mellitus, en general los que tienen un antecedente familiar de diabetes.

***CAMBIOS PSICOLÓGICOS:*** el síndrome de Cushing, ya sea de origen endógeno o yatrógeno, suele inducir cambios peculiares de la personalidad. Incluyen irritabilidad, labilidad emocional, depresión y paranoia. Pueden ser tan intensos que el paciente desarrolle ideación suicida.

***HALLAZGOS DE LABORATORIO:*** la mitad de los enfermos cursa con linfopenia, y una tercera parte presenta eosinopenia extrema. La hipercalciuria es frecuente, no obstante las concentraciones séricas de calcio permanecen sin cambios. Es frecuente encontrar elevación de las concentraciones del colesterol y los triglicéridos en la sangre.

*En todas las variantes del síndrome de Cushing se presenta incremento de las concentraciones de glucocorticoides.* La prueba de supresión con dexametasona permite distinguir las variantes dependientes de ACTH de aquellas independientes de la hormona. La dexametasona suprime la secreción hipofisaria de ACTH y, por ende, el hipercortisolismo que depende de esta. Sin embargo, la prueba no induce cambios cuando se trata de tumores suprarrenales.

El síndrome de Cushing se trata mediante *1)* ablación (cirugía o radiación) de la hipófisis, la glándula suprarrenal o el tumor que genera la producción ectópica de ACTH; *2)* retiro de la corticoterapia, o *3)* administración de inhibidores de enzimas suprarrenales (p. ej., aminoglutetimida, ketoconazol, metirapona). Excepto por el síndrome de secreción ectópica de ACTH y el carcinoma suprarrenal, en el que los pacientes mueren por la neoplasia más que por el hipercortisolismo, el síndrome de Cushing es en gran medida sensible al tratamiento.

## El hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn) induce hipertensión e hipopotasemia

***La secreción inapropiada de aldosterona deriva de la presencia de adenomas suprarrenales o hiperplasia de esas glándulas.*** La síntesis excesiva de aldosterona induce la pérdida del potasio en la orina y la retención de sodio.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1209 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



Los adenomas secretores de aldosterona son más frecuentes en mujeres que en hombres (3:1) y suelen desarrollarse a los 30-50 años.

**PATOGENIA MOLECULAR:** alrededor del 75% de los casos de hiperaldosteronismo primario derivan de adenomas suprarrenales solitarios (aldosteronomas). En una cuarta parte de los pacientes se identifica hiperplasia suprarrenal. El resto de los casos deriva de la hiperplasia bilateral de la zona glomerulosa de las suprarrenales. De manera poco frecuente, el aldosteronismo primario es secundario a carcinomas suprarrenales.

Existen tres tipos de hiperaldosteronismo familiar. El **tipo I (suprimible con glucocorticoides)** es una enfermedad autosómica dominante causada por la fusión anormal de dos genes en el cromosoma 8, *CYP11B1* y *CYP11B2*. En estos casos, la hipertensión generalmente aparece en la niñez. Los reguladores del gen 11β-hidroxilasa que responden a ACTH se fusionan con el gen de la sintasa de aldosterona y crean un gen híbrido constitutivamente activo en la zona fasciculada. Se presenta la hiperplasia bilateral de esta zona. Al suprimir la liberación de ACTH, los glucocorticoides evitan la enfermedad tipo I, que también responde a glucocorticoides.

En contraste, los adenomas corticales suprarrenales generalmente son responsables del **hiperaldosteronismo familiar tipo II,** que por lo tanto, no se detiene con la administración de glucocorticoides. En el tipo II, la hipertensión usualmente aparece al inicio de la edad adulta. El **hiperaldosteronismo tipo III** se caracteriza por el notable crecimiento suprarrenal. Los pacientes sufren de hipertensión grave que inicia en la niñez y eventualmente daña el corazón y los riñones.

Se desconocen los defectos genéticos subyacentes en el hiperaldosteronismo familiar tipo II y tipo III. La hipertensión de inicio temprano y el daño grave en órganos diana son característicos de las formas hereditarias.

La hipersecreción de aldosterona intensifica la reabsorción del sodio en los túbulos renales, de manera que se incrementa el contenido corporal de sodio. La hipertensión no sólo deriva de la retención del sodio y la expansión secundaria del volumen, sino también del aumento de la resistencia vascular periférica. La hipopotasemia depende de la pérdida de potasio que induce la aldosterona en el túbulo renal distal.

**PATOLOGÍA:** casi todos los adenomas secretores de aldosterona tienen coloración amarilla, y menos de 3 cm de diámetro y 6 g de peso. A pesar de esto su tamaño varía, y se informa de la existencia de tumores hasta de 50 g. El análisis histológico revela que las células dominantes son claras y ricas en lípidos, similares a las propias de la zona fasciculada, y se disponen en cordones o alvéolos. Se observa pleomorfismo nuclear discreto. En el hiperaldosteronismo, la corteza que no está afectada por la lesión no desarrolla atrofia, puesto que la aldosterona no inhibe la secreción hipofisaria de ACTH.

La hiperplasia suprarrenal nodular bilateral en el síndrome de Conn se caracteriza por la presencia de nódulos corticales amarillos menores de 2 cm de diámetro, compuestos por células claras que carecen de pleomorfismo nuclear.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la mayor parte de los individuos con hiperaldosteronismo primario el diagnóstico se establece tras la detección de hipertensión diastólica asintomática. La debilidad muscular y la fatiga derivan de los efectos que tiene la depleción del potasio sobre el músculo esquelético. La poliuria y la polidipsia son resultado de un trastorno de la capacidad de concentración renal, que quizá sea secundario a la hipopotasemia. Es común encontrar alcalosis metabólica y alcalinidad urinaria.

El hiperaldosteronismo primario secundario a un adenoma se soluciona una vez que el tumor se extirpa. También son efectivos con frecuencia la restricción del sodio en la dieta y el tratamiento con espironolactona, un antagonista de la aldosterona. La hiperplasia suprarrenal bilateral puede tratarse de forma conservadora con antagonistas de la aldosterona y, cuando existe hiperaldosteronismo sensible a glucocorticoides, con dexametasona.

## TUMORES SUPRARRENALES DIVERSOS

El **mielolipoma suprarrenal** es una mezcla de tejido adiposo maduro y médula hematopoyética, y destaca por alcanzar gran tamaño en ocasiones.

Los **quistes suprarrenales** son raros. La mayor parte de estas lesiones corresponde en realidad a seudoquistes, que se forman como resultado de los cambios degenerativos de tumores suprarrenales benignos o la resolución de una hemorragia. En algunos casos representan remanentes de alguna lesión vascular subyacente.

Las **lesiones metastásicas** a las glándulas suprarrenales suelen derivar de carcinomas primarios de pulmón o mama, o del melanoma maligno. Las glándulas pueden mostrar agrandamiento masivo unilateral o bilateral, y alcanzar un peso de 20-45 g. Son sustituidas en gran parte por el carcinoma, y suelen coexistir necrosis y hemorragia. Normalmente se conserva una cantidad suficiente de corteza suprarrenal funcional, que evita el desarrollo de la enfermedad de Addison, particularmente considerando la supervivencia limitada de estos pacientes.

# Médula suprarrenal y cuerpos cromafines

## ANATOMÍA Y FUNCIÓN

La médula suprarrenal se encuentra circundada en su totalidad por la corteza, y contribuye con un 10% del peso de la glándula.

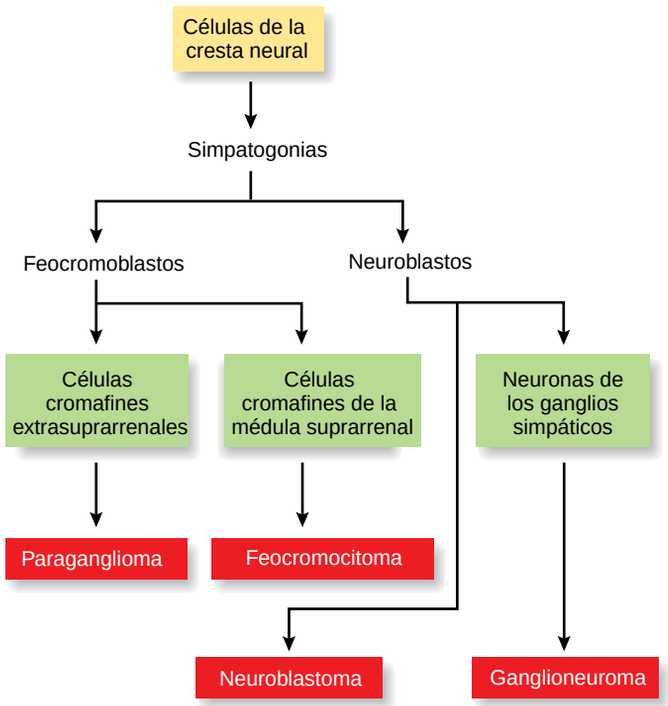



**FIGURA 27-38. Histogénesis de los tumores de la médula suprarrenal y del sistema nervioso simpático extrasuprarrenal.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1210 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



Está constituida por células neuroendocrinas, las **células cromafines,** que derivan de los feocromoblastos primitivos del sistema nervioso simpático en desarrollo (fig. 27-38). Las células cromafines, que se designan de esta manera porque las catecolaminas que contienen sus gránulos citoplasmáticos se unen a las sales de cromo y se oscurecen tras someterlas a oxidación con dicromato de potasio, también se identifican en otras estructuras relacionadas con el sistema nervioso simpático fuera de las suprarrenales, como los plexos simpáticos preaórticos y la cadena simpática paravertebral.

Las células cromafines se observan como nidos de células poliédricas pequeñas, que tienen un citoplasma anfófilo pálido y núcleos vesiculares. Estas células contienen gránulos cromafines (que contienen catecolaminas) numerosos electrodensos, de 100-300 nm de diámetro, similares a los que se ubican dentro de las terminales nerviosas simpáticas. El 85% del contenido de estos gránulos es adrenalina, y el resto lo constituyen la noradrenalina y otras hormonas distintas a las catecolaminas. Distribuidas entre las células cromafines se encuentran neuronas posganglionares y fibras nerviosas autónomas finas. Las catecolaminas almacenadas se secretan tras la estimulación simpática en respuesta al estrés (ejercicio, frío, ayuno, traumatismo) o la excitación (p. ej., temor, ira).

La médula suprarrenal recibe irrigación de las circulaciones arterial y venosa porta que se originan en la zona reticular de la corteza. La mayor parte de la sangre que se dirige hacia las células con actividad hormonal en la médula suprarrenal proviene del sistema porta. La médula recibe inervación de los nervios esplácnicos, que deriva de neuronas simpáticas colinérgicas preganglionares.

## FEOCROMOCITOMA

### Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas infrecuentes que derivan de las células cromafines de la médula suprarrenal y en otros sitios

Cuando los feocromocitomas se originan a partir de estructuras distintas a las suprarrenales, se denominan **paragangliomas.** Otros tumores productores de catecolaminas (p. ej., quimiodectoma, ganglioneuroma) tienen capacidad de inducir un síndrome similar al que se relaciona con el feocromocitoma.

Los feocromocitomas son tumores infrecuentes, un poco más comunes en mujeres que en hombres. Se producen a cualquier edad, incluso durante la infancia, pero son raros después de los 60 años. *La hipertensión, ya sea sostenida o episódica, constituye su síntoma clave*. Otros síntomas incluyen palidez, ansiedad y arritmias. Los feocromocitomas generan menos del 0,1% de los casos de hipertensión, no obstante deben descartarse al evaluar a cualquier paciente hipertenso. Si se detectan en forma temprana son sensibles a la resección quirúrgica, pero los pacientes que no reciben tratamiento pueden morir por complicaciones secundarias a la hipertensión prolongada. Casi todos los feocromocitomas se identifican de manera inesperada durante la autopsia, lo que revela que algunos casos curables de hipertensión se pasan por alto. Los estudios de imagen con yodo-meta-yodobenzilguanidina (I-MIBG), un análogo de la guanetidina, pueden ser de utilidad para localizar estos y otros tumores neuroendocrinos. Los tumores bilaterales sugieren claramente una enfermedad familiar.

**FISIOPATOLOGÍA:** los feocromocitomas son en su mayoría esporádicos. Un número bajo de ellos es de tipo hereditario, y surge en forma aislada o forma parte de síndromes genéticos, como los tipos 2A y 2B del síndrome de NEM, el **síndrome paraganglioma-feocromocitoma,** la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de McCune-Albright.

Las características de los síndromes NEM autosómico dominantes son (fig. 27-39):

- El **NEM tipo 1 (síndrome de Wermer)** incluye al *1)* adenoma hipofisario, *2)* hiperplasia o adenoma paratiroideo y *3)* los tumores de células de los islotes pancreáticos (p. ej., insulinomas, gastrinomas). Los tumores pancreáticos suelen ser multicéntricos y más malignos que en los casos esporádicos. La mayoría de los pacientes (2/3) tienen adenomas en dos o más órganos endocrinos, y un 20% desarrollan tumores de tres o más. Los tumores carcinoides, adrenocorticales y lipoides también aparecen en NEM1. Casi todas las personas con NEM tipo 1 (>95%) tienen hiperparatiroidismo primario. La mutación del gen supresor de tumor *NEM1* (cromosoma 11q13) es la responsable. Este gen codifica una proteína nuclear, la **menina,** que se cree que interactúa con el factor de transcripción junD.

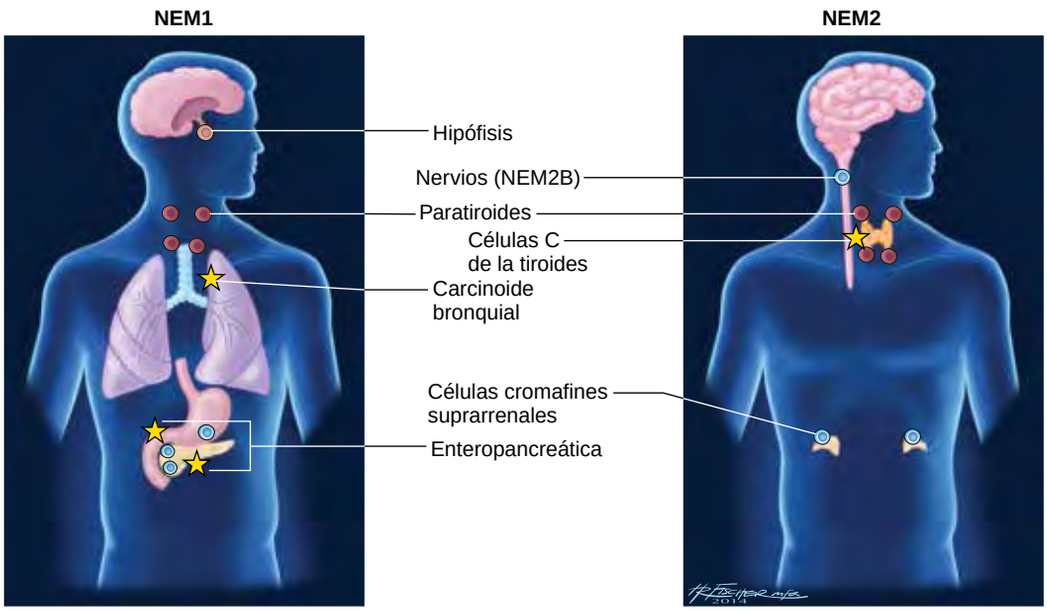



**FIGURA 27-39.** Síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM). Se muestran las ubicaciones más frecuentes de los tumores endocrinos en los síndromes hereditarios de NEM tipos 1 y 2.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1211 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



- Los **síndromes NEM tipo 2** casi siempre incluyen a los CMT y el feocromocitoma forma parte de la mitad.

***NEM2A (SÍNDROME DE SIPPLE):*** la mayoría de los pacientes con NEM2 (95%) se clasifican como tipo 2A. Además de los CMT y el feocromocitoma, un tercio de los pacientes tiene hiperparatiroidismo debido a hiperplasia o adenomas paratiroideos. Varios tumores de la cresta neural pueden presentarse en el NEM tipo 2A, incluyendo los gliomas, glioblastomas y meningiomas. La enfermedad de Hirschsprung también está asociada con la NEM tipo 2A.

***NEM2B:*** este trastorno se parece al NEM2A, pero se desarrolla unos 10 años antes y rara vez incluye a la enfermedad paratiroidea. El **síndrome del neuroma mucoso** (ganglioneuromas de la conjuntiva, cavidad oral, laringe e intestino) es una característica de NEM2B. Los neuromas mucosos siempre están presentes, pero sólo la mitad de los pacientes expresan el fenotipo completo. Muchos pacientes tienen una constitución corporal que se parece al síndrome de Marfan.

***CARCINOMA MEDULAR TIROIDEO FAMILIAR:*** existen familias que tienen al menos 4 miembros con este tumor, pero sin evidencia de otras características del NEM2.

La **hiperplasia medular suprarrenal** se presenta en algunos pacientes con NEM 2A o 2B. Tal como la hiperplasia de células C antecede a los carcinomas medulares tiroideos, la hiperplasia medular suprarrenal puede anteceder a los feocromocitomas en estos casos. Las lesiones generalmente son menores de 1 cm. En estos casos, una suprarrenal crecida muestra una médula expandida. Las células cromafines son más grandes que las normales y están distribuidas en nidos o cordones.

El **protooncogén *RET*** en el cromosoma 10q11.2 es responsable de los síndromes NEM2. El gen *RET* codifica un receptor transmembrana de tirosina cinasa cuyos ligandos son derivados del factor de crecimiento glial y la neurturina. Varias mutaciones en la línea germinal, sin sentido y activadoras en el dominio extracelular rico en cisteína de RET ocurren en el 95% de las familias con NEM2A, y en el 85% de aquellas con carcinoma tiroideo familiar (fig. 27-40). Las mutaciones más habituales (codón 634) activan constitutivamente el receptor al promover su dimerización, que resume el resultado de la unión a ligandos.

En el 95% de los pacientes con NEM2B está presente una mutación puntual en el codón 918 del dominio de tirosina cinasa de *RET*. Esta mutación activa constitutivamente la función del receptor de tirosina cinasa y también hace que fosforile sustratos normalmente preferidos por otras cinasas (p. ej., c-src y c-abl).

*La identificación de las mutaciones de RET confirma el diagnóstico de NEM2 e identifica a los miembros de la familia que son asintomáticos.* A las personas con mutaciones de *RET* se les somete a un cribado para cáncer tiroideo, feocromocitoma e hiperparatiroidismo de los 6-35 años y se les ofrece la tiroidectomía profiláctica.

Las mutaciones somáticas en *RET* ocurren en 10-20% de los casos de feocromocitomas esporádicos. Además, algunos feocromocitomas esporádicos tienen mutaciones en los genes von Hippel-Lindau *(VHL)* y neurofibromatosis tipo 1 *(NF1).*

**PATOLOGÍA:** entre los feocromocitomas esporádicos, el 80% es unilateral, el 10% es bilateral y el 10% se desarrolla fuera de las suprarrenales; el 10% de las lesiones es maligna y un 10% se produce en niños. Los tumores que se desarrollan en el síndrome de NEM son bilaterales. Los tumores pueden tener 1 cm de diámetro o ser masas de más de 2 kg. La mayor parte tiene 5-6 cm de diámetro, y pesa de 80-100 g.

Los feocromocitomas tienden a ser tumores encapsulados, esponjosos y de coloración rojiza, con cicatrices centrales prominentes, hemorragias y focos de degeneración quística (fig. 27-41 A). Su histología es muy variable. En forma característica cuentan con nidos circunscritos de células neoplásicas («bolas celulares», del alemán ***zellballen***). La configuración de las células tumorales varía, pueden ser poliédricas o fusiformes, y tienen un citoplasma granular, anfófilo o basófilo, así como con núcleos vesiculares. Se observan glóbulos citoplasmáticos eosinófilos. El pleomorfismo celular es muchas veces prominente, y puede incluir la presencia de células gigantes multinucleadas tumorales (fig. 27-41 B). Estos tumores tienen gran vascularidad. Los patrones trabeculares o sólidos, con bolas celulares de características inespecíficas, son poco habituales.

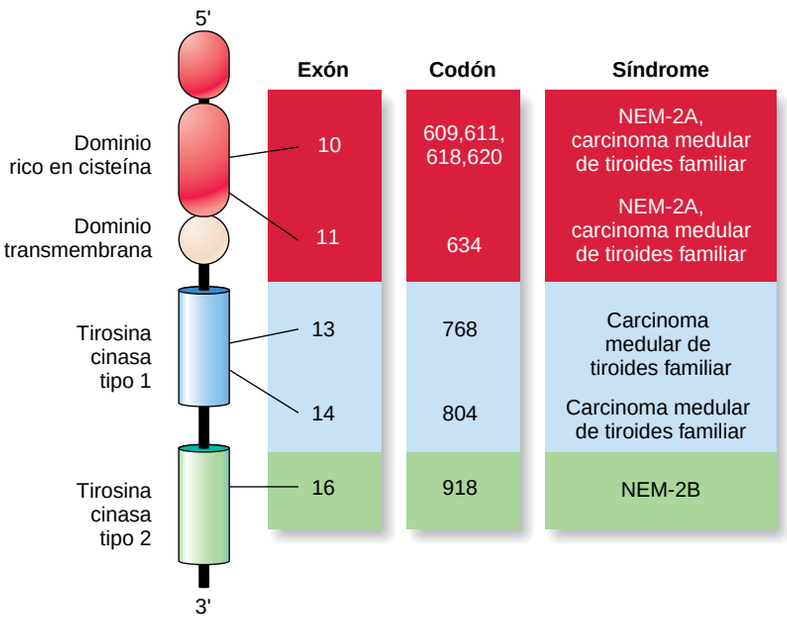



**FIGURA 27-40. Mutaciones representativas del protooncogén RET en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2).**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1212 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



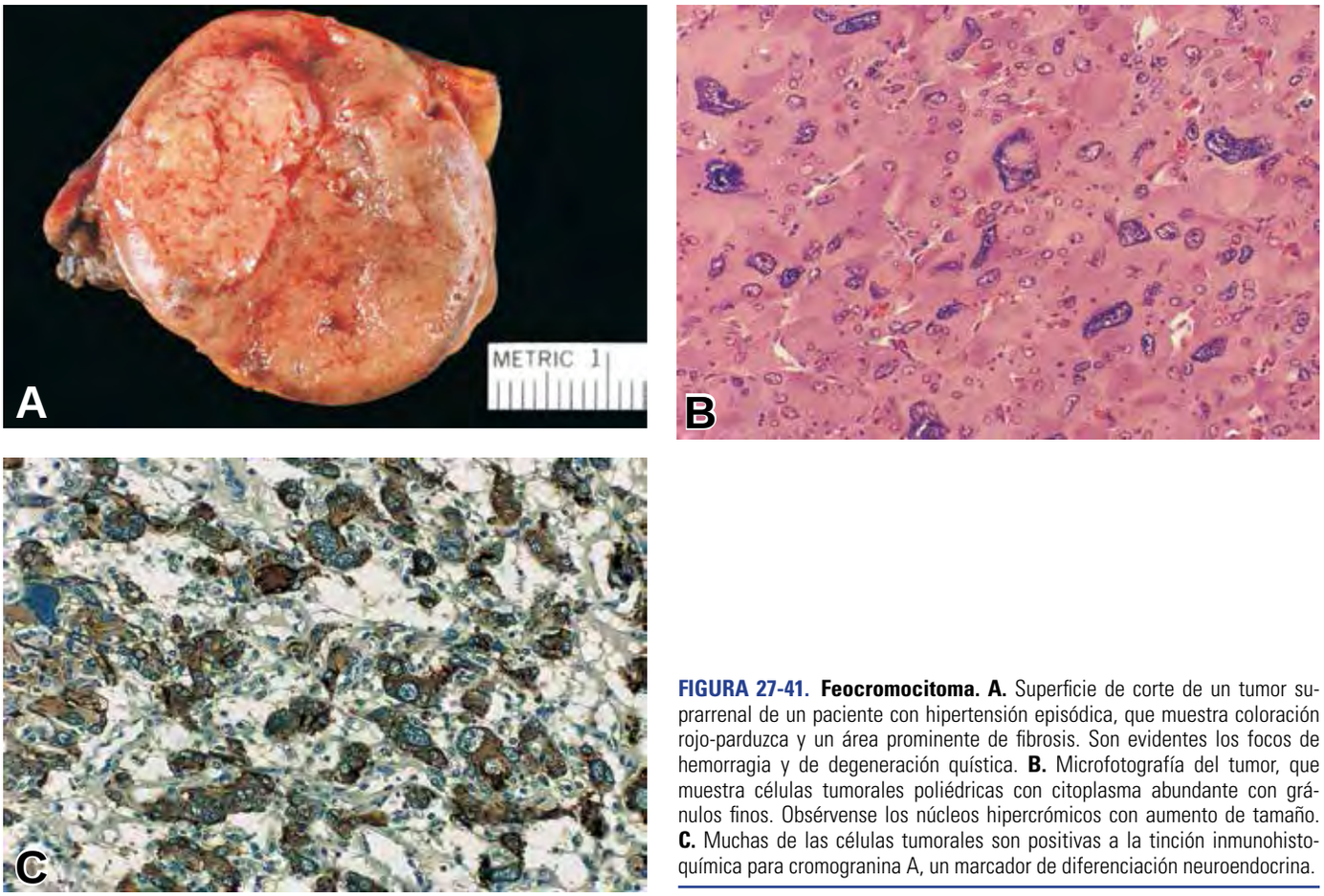



**FIGURA 27-41. Feocromocitoma. A.** Superficie de corte de un tumor suprarrenal de un paciente con hipertensión episódica, que muestra coloración rojo-parduzca y un área prominente de fibrosis. Son evidentes los focos de hemorragia y de degeneración quística. **B.** Microfotografía del tumor, que muestra células tumorales poliédricas con citoplasma abundante con gránulos finos. Obsérvense los núcleos hipercrómicos con aumento de tamaño. **C.** Muchas de las células tumorales son positivas a la tinción inmunohistoquímica para cromogranina A, un marcador de diferenciación neuroendocrina.

En la microscopía electrónica se aprecian gránulos con núcleo denso unidos a la membrana, que corresponden a las catecolaminas almacenadas. Las tinciones inmunohistoquímicas confirman la naturaleza neuroendocrina del tumor y revelan la presencia de enolasa neuronal específica, cromogranina (fig. 27-41 C) y sinaptofisina.

En el 5-10% de los casos, los feocromocitomas son malignos, aunque esta cifra puede ser más alta en el caso de los tumores que se originan fuera de las suprarrenales. *Su cualidad maligna sólo puede identificarse a partir del comportamiento biológico (es decir, la formación de metástasis), y no por medio del aspecto histológico. Los feocromocitomas benignos y malignos tienen mitosis, pleomorfismo celular, invasión capsular o vascular y necrosis.* Las metástasis más frecuentes se verifican hacia nódulos linfáticos regionales, hueso, pulmón e hígado.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** con pocas excepciones, las características clínicas de los feocromocitomas derivan de la liberación de catecolaminas a partir del tumor. Los pacientes acuden para solicitar atención médica por la presencia de *1)* hipertensión asintomática identificada en una medición de rutina, *2)* hipertensión sintomática resistente a la terapia antihipertensiva, *3)* hipertensión maligna (es decir, con encefalopatía, papiledema y proteinuria), *4)* infarto de miocardio o disección aórtica o *5)* paroxismos convulsivos, de ansiedad o de hiperventilación.

De forma característica, la liberación episódica de catecolaminas conduce al desarrollo de un paroxismo o crisis, que puede durar varias horas, con cefalea pulsátil intensa, sudoración, palpitaciones, taquicardia, dolor abdominal y vómito. La presión arterial puede estar elevada, muchas veces en extremo. Los paroxismos pueden precipitarse por actividades que inducen presión sobre el contenido abdominal (lo que incluye al tumor), como el ejercicio, el levantamiento de peso, la flexión o la palpación abdominal vigorosa. Es posible que se presente ansiedad durante un paroxismo, pero no constituye un factor desencadenante.

Más del 90% de los individuos con feocromocitoma muestra hipertensión, que es de tipo sostenido en dos terceras partes de ellos y se asemeja a la hipertensión esencial. En estos individuos la presión sanguínea se eleva hasta cifras incluso más altas durante un paroxismo. En otros la hipertensión es episódica. En muchos pacientes que no reciben tratamiento se transforma en hipertensión maligna.

Existen otras complicaciones que derivan de las concentraciones excesivas de catecolaminas. La hipotensión ortostática es consecuencia de la disminución del volumen plasmático y del tono postural deficiente. El incremento del metabolismo basal, la sudoración, la intolerancia al calor y la pérdida ponderal pueden simular un cuadro de hipertiroidismo. La angina de pecho y el infarto de miocardio se desarrollan en ausencia de coronariopatía. Las complicaciones cardíacas se atribuyen a la necrosis miocárdica secundaria a la concentración alta de catecolaminas ***(cardiomiopatía catecolaminérgica).***

El aumento de las concentraciones urinarias de los metabolitos de las catecolaminas, en particular ácido vanillilmandélico (AVM), metanefrina y catecolaminas no conjugadas, ayuda a confirmar que el paciente presenta feocromocitoma. Su tratamiento es quirúrgico. Es posible administrar bloqueadores β-adrenérgicos para controlar las crisis hipertensivas, y los antagonistas de los receptores β-adrenérgicos son adyuvantes útiles.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1213 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



### Los paragangliomas son feocromocitomas que se forman fuera de las glándulas suprarrenales

Los paragangliomas pueden formarse en los paraganglios de cualquier localización, incluyendo el retroperitoneo, el cuello y la vejiga. Suelen ser familiares y se heredan con un rasgo autosómico dominante, con mutaciones en la línea germinal en los genes *SDHB, SDHC,* ***SDHA*** o *SDHD*.

*Los* ***tumores del cuerpo carotídeo*** *son el prototipo de los paragangliomas.* Se forman a partir de la bifurcación carotídea y constituyen masas palpables en el cuello. Es interesante que los tumores del cuerpo carotídeo son 10 veces más frecuentes en personas que viven a grandes altitudes, en comparación con quienes habitan a nivel del mar, lo que sugiere que estos tumores pueden representar una respuesta hiperplásica que sobreviene cuando el cuerpo carotídeo detecta hipoxia en forma crónica.

En algunas familias se identifica una transmisión autosómica dominante de los paragangliomas, y el **paraganglioma hereditario** fue el primer síndrome tumoral hereditario en que se informó como origen una mutación en la línea germinal de un gen que codifica una proteína mitocondrial. La vinculación genética permite un seguimiento hasta el gen *SDHD* (11q23), que codifica una subunidad del citocromo B, que se propone que participa en la detección del oxígeno. Todas las personas afectadas, ya sean hombres o mujeres, heredan el trastorno a partir de sus padres. Los síndromes relacionados con *SDHB* se asocian con feocromocitomas malignos que metastatizan a órganos distantes como el pulmón y el hueso.

## NEUROBLASTOMA

*El neuroblastoma es un tumor embrionario maligno que se origina en la cresta neural*. Se forma dentro de la médula suprarrenal, los ganglios simpáticos paravertebrales y los cuerpos cromafines simpáticos y se componen de neuroblastos neoplásicos. Los neuroblastomas derivan de una simpatogonia primitiva y son estructuras intermedias en el desarrollo de las neuronas de los ganglios simpáticos (fig. 27-38). *Son las neoplasias extracraneales sólidas más frecuentes durante la niñez, constituyen hasta un 10% de todos los cánceres infantiles y causan el 15% de las muertes por cáncer en niños*. Tiene picos de incidencia general de 1 por 7000 personas en los primeros 3 años.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los neuroblastomas son congénitos en algunos casos, e incluso se han encontrado en fetos prematuros muertos. Generan la mitad de los cánceres que se diagnostican durante el primer mes de vida. Los adolescentes o los adultos pueden desarrollarlos en raras ocasiones. Aunque los neuroblastomas son esporádicos, en ocasiones son familiares. Aquellos con predisposición genética a la enfermedad generalmente tienen tumores multifocales a una edad temprana y siguen una herencia autosómica dominante. Al parecer, el locus afectado se ubica en el brazo corto del cromosoma 16. Los neuroblastomas pueden coincidir con la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y la enfermedad de Hirschsprung. Las mutaciones en la línea germinal en los genes *PHOX2A* o *KIF1B* pueden ser responsables de los casos familiares. Estos tumores también han sido vinculados con variaciones en el número de copias dentro del gen *NBPF10,* que causa el síndrome de deleción 1q21.1.

Durante el primer año de la vida continúa el desarrollo embriológico de la médula suprarrenal, y es posible que también el de otras regiones del sistema nervioso simpático. La persistencia y la transformación de estas estructuras embrionarias pueden tener relación con la patogenia del neuroblastoma. Son frecuentes las deleciones en el cromosoma 1 (1p35-36), con translocación desequilibrada con el brazo 17q. En el cromosoma 2 se identifican duplicaciones extracromosómicas diminutas y regiones con tinción homogénea. Las regiones con tinción homogénea representan la amplificación del gen N-*myc (MYCN);* esta anomalía es clave para determinar la agresividad del neuroblastoma. El locus en el cromosoma 1 puede codificar un gen que suprima la amplificación del N-*myc.*

**PATOLOGÍA:** los neuroblastomas surgen en cualquier sitio en que existan células que derivan de la cresta neural (es decir, desde la fosa posterior del cráneo hasta el cóccix). Una tercera parte de los tumores se ubica dentro de las suprarrenales, otro tercio en cualquier punto del abdomen y el 20% en el mediastino posterior.

Los neuroblastomas son masas loculadas redondas e irregulares, que varían desde ser nódulos diminutos difícilmente identificables, hasta masas grandes que pueden palparse con facilidad a través de la pared abdominal y pesan 50-150 g o más (fig. 27-42 A). Su superficie de corte es blanda y friable, con un

**FIGURA 27-42. Neuroblastoma. A.** Tumor lobulado grande, quístico y hemorrágico, que se adhiere al polo superior del riñón y se extirpó en un niño que presentaba una masa abdominal. **B.** Microfotografía que ilustra las rosetas características, constituidas por células tumorales oscuras y regulares que se disponen en torno a un núcleo fibrilar central pálido.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1214 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



color marrón irregular. Es frecuente encontrar áreas de necrosis, hemorragia, calcificación y degeneración quística.

Los tumores neuroblásticos se clasifican en una de las siguientes cuatro categorías:

- **Neuroblastoma** (estroma de Schwann escaso).
- **Ganglioneuroblastoma mixto** (rico en estroma de Schwann).
- **Ganglioneuroma** (con predominio del estroma de Schwann).
- **Ganglioneuroblastoma nodular** (compuesto, rico o con dominancia del estroma de Schwann o con escasez de estroma).

Cada categoría puede contar con uno o más subtipos.

El tumor lo constituyen capas densas de células pequeñas y redondas o fusiformes con núcleos oscuros y citoplasma escaso, que con frecuencia se comparan a los linfocitos. Se observa proliferación de Schwann limitada o nula, y las mitosis son frecuentes. Las rosetas características de Homer Wright se definen por un anillo formado por células tumorales oscuras con disposición circunferencial en torno a un núcleo fibrilar central pálido (fig. 27-42 B). Mediante microscopía electrónica puede observarse que los neuroblastomas malignos contienen procesos dendríticos periféricos con microtúbulos de orientación longitudinal, y gránulos neurosecretores y filamentos.

Los neuroblastomas infiltran con facilidad las estructuras circundantes y producen metástasis hacia los nódulos linfáticos regionales, el hígado, los pulmones, el hueso y otras estructuras. El tumor puede diferenciarse en un ganglioneuroma (v. a continuación).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la presentación del neuroblastoma es muy variable, consecuencia de los muchos sitios en que se forman los tumores primarios y se producen las metástasis. El primer signo suele ser el aumento del volumen abdominal en un niño pequeño. La exploración física revela una masa firme, irregular y no dolorosa. Las metástasis hepáticas inducen hepatomegalia y pueden desencadenar ascitis. La presencia de irritabilidad intensa puede revelar la existencia de dolor por metástasis óseas. La dificultad respiratoria acompaña a las masas grandes que se ubican en el tórax, mientras que los tumores en la pelvis causan obstrucción del intestino o los uréteres. La compresión de la médula espinal puede inducir trastornos de la marcha y disfunción de los esfínteres. La diarrea grave puede deberse a la secreción de péptido intestinal vasoactivo a partir del tumor. Algunos pacientes desarrollan el síndrome paraneoplásico opsoclonomioclono, que suele relacionarse con un pronóstico excelente, no obstante algunos individuos desarrollan deficiencias neurológicas permanentes.

La excreción urinaria de las catecolaminas y sus metabolitos muestra de manera casi invariable elevación en los pacientes con neuroblastoma. La orina contiene grandes cantidades de **noradrenalina, AVM, ácido homovanílico** (AHV) y **dopamina.**

Existen varios factores útiles para predecir la evolución del neuroblastoma:

- **Edad:** la edad en el momento del diagnóstico es uno de los indicadores más importantes de la supervivencia. Los niños menores de 1 año tienen una evolución mejor que los individuos de mayor edad con enfermedad en la misma etapa. La involución tumoral espontánea es frecuente a esa edad.
- **Ubicación:** los tumores que se generan fuera de las suprarrenales tienden a mostrar una diferenciación mayor y ser así menos agresivos.
- **Etapa:** la supervivencia es del 90 % en la etapa I (tumor limitado al órgano en que se origina), y disminuye hasta menos del 3 % en los tumores en etapa IV (metástasis diseminadas). Una excepción es la etapa IVS (especial), en la que el tumor carece de las anomalías cromosómicas que caracterizan al neuroblastoma. Incluso cuando existen metástasis hepáticas y óseas, los pacientes con tumor en etapa IVS pueden tener remisiones espontáneas; su supervivencia varía del 60-90 %.
- **Histología tumoral:** los tumores de bajo grado (diferenciación mayor) tienen pronósticos mejores que los de alto grado (indiferenciados). Si el **índice AVM/AHV** es menor de 1, el tumor carece de β-hidroxilasa de la dopamina y tiene más posibilidad de ser más agresivo.
- **Ploidía del ADN:** los índices de ADN cercanos al rango di ploide/tetraploide no son favorables, mientras los neuroblastomas con hiperdiploidía o aquéllos con condición cercana a la triploidía tienen un pronóstico bueno. La ploidía del ADN tiene menos valor pronóstico en pacientes mayores de 2 años.
- **Alteraciones genómicas:** la amplificación del *MYCN* se presenta en el 20-25 % de los casos, y se relaciona con una evolución deficiente. Los tumores con amplificación del *MYCN* suelen presentar alguna deleción en el brazo 1p (en particular, deleción 1p36.3). La ganancia alélica 17q se relaciona con tumores más agresivos.

Los neuroblastomas pueden expresar tres receptores neurotropínicos de tirosina cinasa: TrkA, TrkB y TrkC. Las concentraciones elevadas de TrkA guardan correlación con una edad menor, una etapa menos avanzada, ausencia de amplificación *MYCN* y mejor pronóstico. Por el contrario, la expresión de TrkB guarda correlación con un fenotipo invasivo, enfermedad de alto riesgo y resistencia a la quimioterapia. La expresión del TrkC puede observarse en tumores en etapa menor. La expresión intensa de los genes *EPHB6, CD44, EFNB2* y *EFNB3* se relaciona con una evolución clínica buena.

El pronóstico también se correlaciona con los hallazgos citogenéticos:

- La ausencia de cambios cromosómicos significativos conlleva una sobrevida excelente.
- Los tumores con cualquier cambio en el número de copias cromosómicas suelen recurrir.
- Los tumores con alteraciones segmentarias, amplificación de *MYCN*, deleciones en 1p y 11q y ganancia en 1q en general se relacionan con una mala supervivencia.

Los neuroblastomas localizados pueden tratarse sólo con cirugía. Los tumores diseminados hacen necesaria la quimioterapia y en ocasiones la radiación.

### Los ganglioneuromas son variantes maduras de tumores neuroblásticos

Al igual que los neuroblastomas, el ganglioneuroma es un tumor de la cresta neural. Se observa en niños mayores y en adultos jóvenes. *Los ganglioneuromas son benignos y se originan dentro de los ganglios simpáticos, de manera característica en el mediastino posterior.* Hasta un 30 % se presenta en la médula suprarrenal. Al mantener su grado de diferenciación, los ganglioneuromas no muestran las anomalías cromosómicas que caracterizan al neuroblastoma (v. más adelante).

**PATOLOGÍA:** los ganglioneuromas se encuentran bien encapsulados y tienen superficies de corte mixoides brillantes. Contienen células ganglionares maduras bien diferenciadas, que se asocian a células en huso contenidas en un estroma laxo y con fibrillas abundantes (fig. 27-43). Las fibrillas representan neuritas que se extienden a partir de los cuerpos de las células tumorales. Los procesos citoplasmáticos de las células ganglionares contienen gránulos neurosecretores y son capaces de establecer uniones sinápticas. Pueden detectarse sustancias neuroendocrinas, como enolasa neuronal específica, y también ciertas hormonas peptídicas. Como se menciona antes, un neuroblastoma puede diferenciarse en un ganglioneuroma.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1215 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



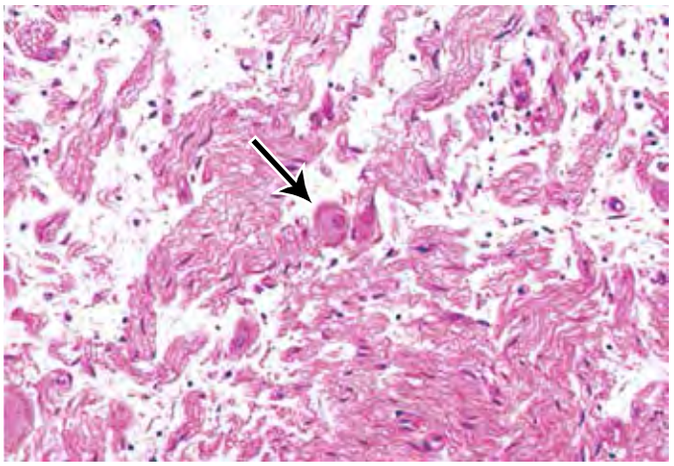


**FIGURA 27-43. Ganglioneuroma.** Microfotografía que muestra células ganglionares maduras *(flecha)* distribuidas entre células ondulantes en huso incluidas en una matriz mixoide.

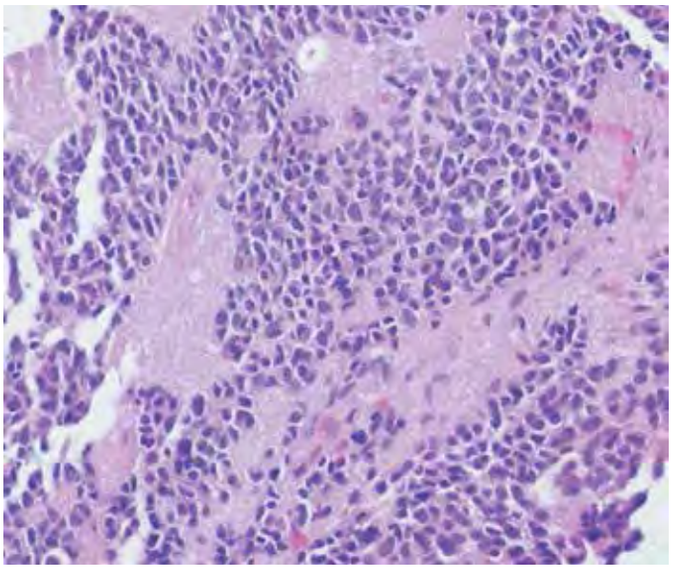


**FIGURA 27-44. Pineocitoma.** Microfotografía en la que se observan nidos de células tumorales con núcleos redondos y citoplasma eosinófilo, separadas por tejido conjuntivo.

# Glándula pineal

## ANATOMÍA Y FUNCIÓN

La glándula pineal se parece a una diminuta piña de pino de 5-7 mm. Se localiza por debajo del borde posterior del cuerpo calloso y se encuentra suspendida del techo del tercer ventrículo por encima de los colículos superiores. Muestra arquitectura lobulada, a la que dividen en compartimentos tabiques fibrovasculares. Se compone de cordones y cúmulos de células grandes similares a las epiteliales, los **pinealocitos,** que tienen funciones fotosensitivas modificadas y neuroendocrinas. Un 10 % de las células pineales lo componen astrocitos.

La glándula sintetiza distintas sustancias neurotransmisoras, entre las cuales la más importante es la **melatonina.** Puesto que las concentraciones de melatonina son más altas durante la noche que durante las horas de vigilia, se sugiere que puede participar en la inducción del sueño.

En la pineal se sintetizan **serotonina** y varios péptidos más. El péptido más relevante es la arginina vasotocina, una hormona que tiene actividad antigonadótropa importante. Se postula que la melatonina actúa como un factor liberador para la arginina vasotocina.

A partir de un período cercano a la pubertad, es posible identificar calcificaciones (cuerpos arenosos o «arenillas cerebrales») en la glándula pineal en especímenes de autopsia, o bien por medio de distintas técnicas radiológicas. La acumulación de estas concreciones mineralizadas se incrementa con la edad, y se acompaña de degeneración quística y gliosis.

## NEOPLASIAS

Los tumores de la glándula pineal son raros y corresponden a menos del 1 % de todos los tumores cerebrales. Los tumores pineales incluyen a las neoplasias *1)* que se originan del parénquima pineal, posiblemente de los pinealocitos; *2)* en la región de la glándula pineal (astrocitomas), pero derivadas de otras células diferentes a los pinealocitos, y, rara vez *3)* metástasis de otros sitios.

## PATOLOGÍA

- **Tumores de células germinales:** estas son las neoplasias pineales más habituales. Aparentemente se originan de células germinales mal ubicadas. De estas, el 60 % son germinomas, o disgerminomas, indistinguibles de sus contrapartes gonadales. Los tumores de células germinales a menudo son inmunopositivos a la fosfatasa alcalina placentaria, CD117/c-kit y OCT4.
- **Pineocitoma:** estos tumores benignos son masas sólidas, bien circunscritas que reemplazan el cuerpo pineal. Las células tumorales pequeñas con núcleo redondo y citoplasma eosinófilo crecen en nidos y rosetas separadas por hebras delgadas de tejido conjuntivo (fig. 27-44). Se parecen a los paragangliomas, pero los pineocitomas carecen de gránulos neurosecretores.
- **Pineoblastoma:** estos tumores sumamente malignos son extremadamente raros y aparecen en adultos jóvenes. Las masas suaves, a menudo con áreas hemorrágicas y necróticas, invaden e infiltran las estructuras circundantes. Los pineoloblastomas están formados por acúmulos de células ovales pequeñas densamente empaquetadas, con núcleos oscuros y citoplasma escaso, que parecen meduloblastomas o neuroblastomas con formaciones en rosetas. Las mitosis son abundantes. Estos tumores son inmunopositivos para la sinaptofisina y negativos para la proteína glial fibrilar ácida. Son comunes las metástasis al sistema nervioso central y a la médula.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** sin importar el tipo histológico, los tumores de la glándula pineal se caracterizan por signos y síntomas que obedecen a su impacto en las estructuras circundantes, como cefaleas y alteraciones visuales y conductuales. En los niños, estos tumores pueden causar pubertad precoz, especialmente en hombres. El pronóstico del pinealoblastoma es adverso. Sin embargo, incluso los tumores pineales benignos y los quistes pineales no neoplásicos tienen un pronóstico reservado y representan un grave peligro para la vida porque son difíciles de extirpar quirúrgicamente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1216 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS CON FUNCIÓN ENDOCRINA

### Los tumores pueden producir hormonas peptídicas ectópicas con efectos sistémicos

Los tumores malignos pueden producir diversas hormonas peptídicas cuya secreción no se encuentra bajo el control regulador normal. La mayoría de estas hormonas suelen estar presentes en el cerebro, el tubo digestivo o los órganos endocrinos. Su secreción inapropiada puede causar una variedad de efectos.

***SÍNDROME DE CUSHING:*** la secreción ectópica de ACTH por un tumor causa las características del síndrome de Cushing, incluyendo hipopotasemia, hiperglucemia, hipertensión y debilidad muscular. La producción de ACTH se observa más habitualmente en los cánceres de pulmón, sobre todo en el cáncer microcítico de pulmón. También complica a los tumores carcinoides y a otros tumores neuroendocrinos, como el feocromocitoma, el neuroblastoma y el carcinoma medular de tiroides.

***SECRECIÓN INAPROPIADA DE ANTIDIURÉTICA:*** la producción de arginina vasopresina (ADH) por un tumor puede causar retención de sodio y agua a tal grado que se manifiesta como intoxicación acuosa que causa alteraciones mentales, convulsiones, coma y en algunas ocasiones la muerte. El tumor que con mayor frecuencia produce este síndrome es el cáncer microcítico de pulmón. También se divulga en los carcinomas de próstata, tubo digestivo y páncreas y con timomas, linfomas y enfermedad de Hodgkin.

***HIPERCALCEMIA:*** la hipercalcemia es una complicación paraneoplásica que afecta al 10% de los pacientes con cáncer y suele estar causada por enfermedad metastásica al hueso. Sin embargo, en un 10% de los casos se presenta en ausencia de metástasis óseas. La causa más habitual de hipercalcemia paraneoplásica es la secreción de péptido similar a la hormona paratiroidea con un tumor epitelial, generalmente el carcinoma pulmonar de células escamosas o el adenocarcinoma mamario. En el mieloma múltiple y los linfomas, la hipercalcemia se atribuye a la secreción del factor activador de osteoclastos. Otros mecanismos de hipercalcemia son la producción de prostaglandinas, los metabolitos activos de la vitamina D, el factor transformante del crecimiento α (TGF-α) y TGF-β.

***HIPOCALCEMIA:*** la hipocalcemia inducida por el cáncer realmente es más habitual que la hipercalcemia y complica las metástasis osteoblásticas de los cánceres de pulmón, mama y próstata. La causa de la hipocalcemia se desconoce. Se han informado niveles bajos de calcio en asociación con el carcinoma medular de tiroides secretor de calcitonina.

***SÍNDROMES GONADOTRÓPICOS:*** los tumores de células germinales, los tumores trofoblásticos gestacionales (coriocarcinoma, mola hidatiforme) y los tumores hipofisarios pueden secretar gonadotropinas. Con menor frecuencia, la secreción de gonadotropinas puede observarse en los hepatoblastomas en los niños, y en los cánceres de pulmón, colon, mama y páncreas en los adultos. Los niveles elevados de gonadotropina causan pubertad precoz en los niños, ginecomastia en los hombres y oligomenorrea en las mujeres premenopáusicas.

***HIPOGLUCEMIA:*** la causa mejor comprendida de hipoglucemia asociada a los tumores es la producción excesiva de insulina en los tumores de las células de los islotes pancreáticos (v. cap. 21). Otros tumores, especialmente los mesoteliomas grandes, los fibrosarcomas y el carcinoma hepatocelular primario, están asociados con la hipoglucemia. No se ha establecido la causa de hipoglucemia en los tumores no endocrinos, pero lo más probable es que haya producción de somatomedinas (IGF), una familia de péptidos que normalmente se producen en el hígado bajo el control de la hormona del crecimiento.



booksmedicos.org

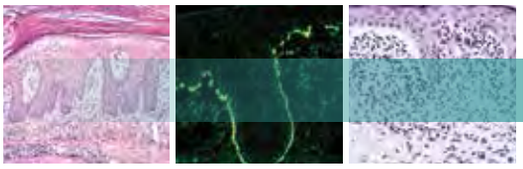
Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1217 11/10/16 15:01

booksmedicos.org

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH027.indd 1218 11/10/16 15:01

booksmedicos.org



28

# La piel

Ronnie M. Abraham ■ Emily Y. Chu ■ David E. Elder

**Anatomía y fisiología de la piel**

**Enfermedades de la epidermis**
Ictiosis
Enfermedad de Darier
Psoriasis
Pénfigo vulgar

**Enfermedades de la zona de la membrana basal (interfase dermoepidérmica)**
Epidermólisis ampollosa
Penfigoide ampolloso
Dermatitis herpetiforme
Eritema multiforme
Lupus eritematoso sistémico
Liquen plano

**Trastornos inflamatorios de los lechos vasculares superficial y profundo**
Urticaria y angioedema
Vasculitis necrosante cutánea
Dermatitis alérgica por contacto
Dermatitis granulomatosa
Sarcoidosis
Granuloma anular

**Escleroderma: un trastorno del tejido conjuntivo dérmico**

**Trastornos inflamatorios del panículo**
Eritema nodoso
Eritema indurado
Acné vulgar

**Infecciones e infestaciones**
Impétigo
Infecciones micóticas superficiales
Infecciones micóticas profundas
Infecciones virales
Infestaciones por artrópodos

**Neoplasias primarias cutáneas**
Nevo melanocítico adquirido común (mola)
Nevo displásico (atípico)
Displasia melanocítica
Melanoma maligno
Tumores benignos de los melanocitos
Verrugas
Queratosis
Carcinoma de células basales
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma de células de Merkel
Tumores de los anexos
Tumores fibrohistiocíticos
Micosis fungoide
Infección por el VIH

**Síndromes paraneoplásicos que afectan a la piel**

La piel es el órgano óptimo para estudiar los principios fundamentales de la patología, ya que las lesiones en su superficie se aprecian a simple vista y pueden someterse a biopsia con facilidad. La mayoría de los tipos de enfermedad se manifiestan en la piel. Algunas enfermedades, como las ampollosas, se presentan principalmente en la piel.

Al considerar los imperativos de la apariencia física en las interacciones humanas, la modificación del aspecto de la piel en ocasiones puede ser la característica más relevante de la enfermedad cutánea. Muchas afecciones cutáneas sólo cursan con síntomas menores, y algunas carecen del todo de síntomas. Pocas ponen en riesgo la vida, y muchas son autolimitadas. A pesar de esto, incluso las afecciones cutáneas asintomáticas con frecuencia generan inquietud en el paciente. Por ejemplo, los síntomas del acné son leves desde la perspectiva sistémica, sin embargo la enfermedad puede cambiar una vida. Si bien el pelo de la cabeza no es necesario, la calvicie puede inducir un grado de tensión considerable. El vitíligo, un trastorno por despigmentación, progresivo y del todo asintomático, puede crear un caos emocional en una persona de raza negra que es normal en otros sentidos.

## ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL

La piel es una barrera protectora; para los microorganismos es casi imposible penetrar la epidermis desde el exterior, y la pérdida de agua desde el interior se limita. La piel es vital para regular la temperatura y proteger contra la luz ultravioleta. Distintos receptores sensitivos comunican detalles relacionados con el entorno inmediato. La piel juega un papel importante en la regulación inmunitaria mediante tejidos linfoides relacionados con ella, que están constituidos por linfocitos y células presentadoras de antígenos que viajan entre esa estructura y los nódulos linfáticos regionales, a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo. Los queratinocitos, las células de Langerhans, los mastocitos, los linfocitos y los macrófagos desempeñan todos funciones relacionadas con la inmunidad. Los queratinocitos de la epidermis producen distintas citocinas, en particular interleucina (IL) 1α, 1β, así como eicosanoides y melanocortina. Esta capacidad de los queratinocitos para sintetizar sustancias que median la inmunidad y la inflamación es necesaria en un órgano que de manera constante se expone al ambiente externo. Las células de Langerhans, las células dendríticas presentadoras de antígenos de la piel, son células inmigrantes epidérmicas que derivan de la médula ósea. Desempeñan un papel importante en el desarrollo y la regulación de la hipersensibilidad por contacto, el rechazo del aloinjerto y la enfermedad de injerto contra huésped.

***QUERATINOCITOS:*** la epidermis es una lámina de células productoras de queratina, que cuenta con capas múltiples. Forma pliegues ondulantes en la interfase con la dermis, lo que se conoce como papilas dérmicas. Su morfología se modifica de manera progresiva, desde las células cilíndricas en multiplica-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1219 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



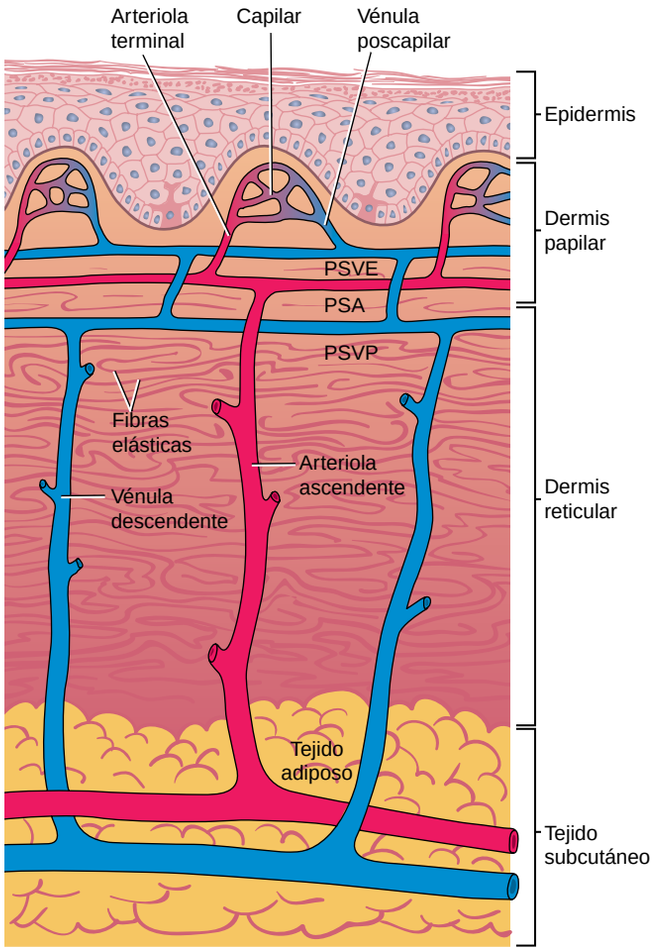



**FIGURA 28-1. La dermis y su vasculatura.** La dermis se divide en dos regiones anatómicas diferentes. La dermis papilar con su plexo vascular y la epidermis suelen reaccionar en conjunto en los trastornos que se limitan sobre todo a la piel. La dermis reticular y el tejido celular subcutáneo se alteran de manera conjunta cuando existen trastornos sistémicos con manifestaciones cutáneas. PSA, plexo superficial arterial; PSVE, plexo superficial venular externo; PSVP, plexo superficial venular profundo.

ción, que se ubican en la membrana basal **(estrato basal),** pasando por la capa espinosa **(estrato espinoso)** y la capa granulosa **(estrato granuloso),** hasta llegar a las células planas no viables de la capa cornificada (**estrato córneo;** figs. 28-1 y 28-2). Las células basales muestran la mayor parte de la actividad mitótica de la epidermis. Al tiempo que los queratinocitos se aproximan hacia la superficie, pierden sus núcleos y constituyen placas aplanadas de células muertas en el límite externo de la piel (capa cornificada). Los queratinocitos sintetizan una proteína filamentosa deficiente en azufre, la **tonofibrilla,** que guarda relación con las moléculas de queratina en el estrato córneo. Las tonofibrillas se componen de mezclas diversas de filamentos ácidos y básicos de queratina intermedia que dan origen a más de 30 queratinas distintas, de las que derivan estructuras como el estrato córneo, el pelo y las uñas. Los haces de tonofibrillas convergen hacia la membrana plasmática y terminan en ella, en las placas de acoplamiento que se denominan **desmosomas** (fig. 28-3).

Los queratinocitos también se distinguen por contener otros dos productos estructurales: «gránulos queratohialinos» y **«cuerpos de Odland».** Los gránulos queratohialinos son la característica definitoria de la capa granulosa y se componen de una proteína basófila electrodensa rica en histidina, la profilagrina, que se asocia a los filamentos intermedios. Los cuerpos de Odland, que también se conocen como queratinosomas o gránulos de recubrimiento de la membrana, corresponden al único producto secretorio específico de la epidermis desde la perspectiva estructural (fig. 28-3). Se forman en las capas espinosa superficial y granulosa, y descargan su contenido en los espacios intercelulares, donde se aprecian como masas laminares paralelas a la superficie de la piel. Los cuerpos de Odland y los productos laminares que se descargan son más visibles en la capa granular externa y se relacionan con la función de barrera de la epidermis.

La epidermis alberga células inmigrantes, originarias del neuroectodermo y el mesénquima, que no sintetizan queratina pero que cuentan con orgánulos propios muy peculiares. Su número varía entre los distintos niveles de la epidermis. Dos de estas células, los **melanocitos** y las **células de Langerhans,** son de tipo dendrítico. El tercer tipo, la **célula de Merkel,** se relaciona con un axón neuronal terminal (fig. 28-2).

***MELANOCITOS: los melanocitos son células dendríticas que se forman a partir de la cresta neural y son en gran medida los que determinan el color de la piel.*** Se ubican en la capa basal de la epidermis y están separados de la dermis por la zona de la membrana basal epidérmica. Un solo melanocito puede extender sus dendritas hacia más de 30 queratinocitos (fig. 28-4).

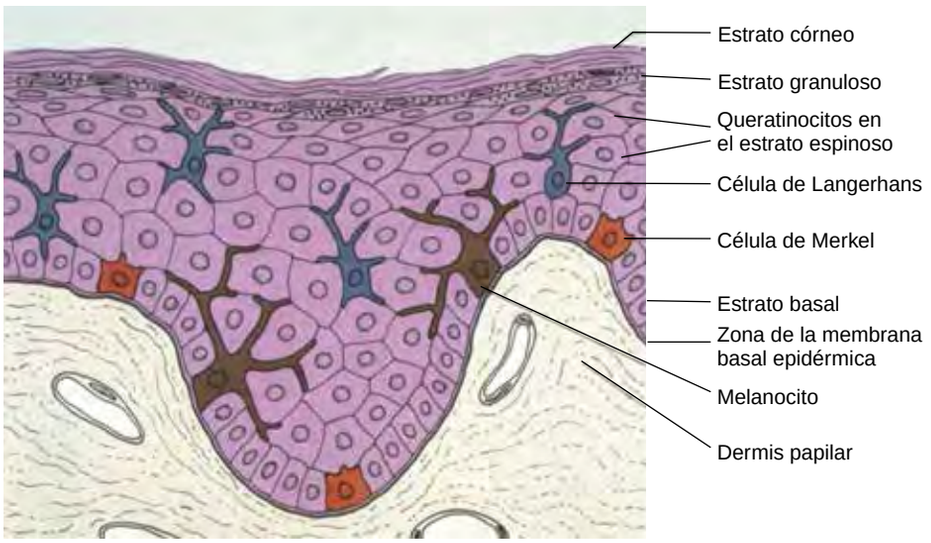



**FIGURA 28-2. Epidermis normal y células inmigrantes de la epidermis.** Los queratinocitos forman la epidermis de múltiples capas y la protegen contra la pérdida de agua y la invasión bacteriana. Los melanocitos proporcionan color y protección contra la radiación ultravioleta. Las células de Langerhans son las responsables de la función dérmica y además son un órgano inmunitario. Las células de Merkel habilitan la función táctil de la piel.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1220 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



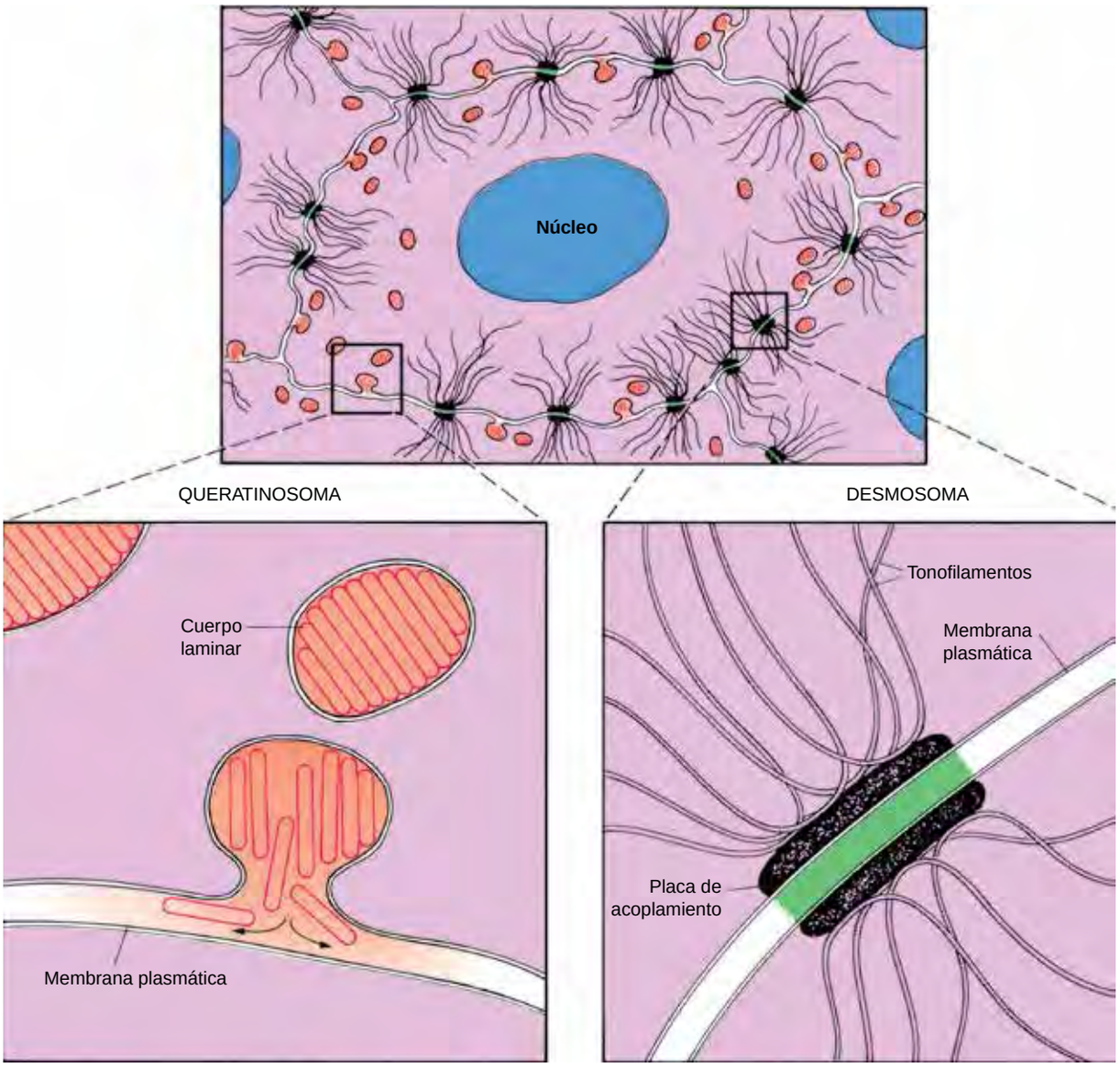



**FIGURA 28-3. El queratinocito, el queratinosoma y el desmosoma.** El citoplasma del queratinocito está dominado por las fibrillas delicadas de queratina, los tonofilamentos. Estos forman parte del citoesqueleto y forman asas al interior de la placa de acoplamiento del desmosoma. El cuerpo laminar del queratinocito expulsa su contenido hacia el espacio intercelular. Este material quizá desempeñe algún papel en la cohesión celular.

El **melanosoma** es un complejo citoplasmático unido a la membrana en el que se sintetiza la melanina. Cuando la síntesis de melanina se encuentra activa, los melanosomas contienen filamentos dispuestos en paralelo al eje longitudinal del orgánulo (fig. 28-4). Cuando madura, la estructura interna ordenada del melanosoma se pierde de manera progresiva, condición en que se aprecia como un gránulo electroopaco. Este tipo de gránulos se transfiere hacia los queratinocitos, donde constituye una cubierta supranuclear que protege al material del núcleo de la luz ultravioleta.

El color de la piel depende en gran medida del número, el tamaño y la confluencia de los melanosomas en los queratinocitos. En los queratinocitos del pelo y la epidermis, las melaninas se encuentran en paquetes compactos, y absorben y reflejan la luz visible, con lo que determinan los colores tegumentarios.

***CÉLULAS DE LANGHERANS:*** estas células llegan a la piel del embrión durante el último mes del primer trimestre, 1 mes después que los melanocitos. Con la llegada de estas células positivas al antígeno leucocitario humano (HLA)-DR, la piel adquiere la capacidad para reconocer y procesar antígenos, momento en el cual se convierte en parte del sistema inmunitario. Estas células son raras en la epidermis, pero se distribuyen en todas las capas nucleadas de la epidermis, donde constituyen alrededor del 4% de las células. Son difíciles de identificar en las preparaciones de microscopía óptica de rutina, puesto que su citoplasma es translúcido y está formado por un pericarion y dendritas. Las células de Langerhans no establecen uniones especializadas con los queratinocitos que se encuentran en aposición a ellas. En las micrografías electrónicas es posible observar que su citoplasma contiene un número moderado de orgánulos especializados, los **gránulos de Birbeck.** En dos dimensiones estas estructuras parecen una raqueta, pero su reconstrucción tridimensional demostró que tienen forma de taza (fig. 28-5). La función de estos orgánulos únicos que derivan de la membrana plasmática quizá guarde relación con el papel de las células de Langerhans como células presentadoras de antígenos (material antigénico que se encuentra en proceso de internalización en los gránulos de Birbeck).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1221 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



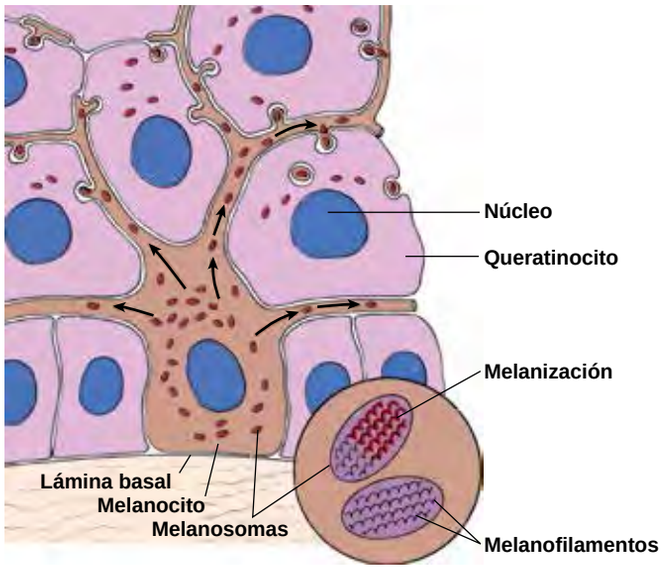



**FIGURA 28-4. Un melanocito aporta gránulos de melanina a más de 30 queratinocitos por medio de extensiones dendríticas citoplasmáticas complejas.** Estos gránulos se transfieren hacia los queratinocitos y se depositan en una capa supranuclear, ubicación que pone en evidencia su función protectora. Los gránulos de pigmento se sintetizan de hecho en los melanocitos, al interior de orgánulos específicos: —los melanosomas—. El pigmento se organiza en filamentos delgados dentro de este orgánulo *(recuadro).*

En las histiocitosis de células de Langerhans, los gránulos de Birbeck se adhieren a la membrana plasmática de las células en proliferación y permanecen en comunicación directa con el espacio extracelular. Además, cuentan con una capa enmarañada de clatrina, una característica propia de las «fosetas recubiertas», lo que sugiere que existe alguna relación con el procesamiento de antígenos mediado por receptores y su reconocimiento. Las células de Langerhans expresan moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) tipos I y II, y receptores para las fracciones constantes de las inmunoglobulinas (Ig) G y E. En la inmunohistoquímica se identifican por la presencia de CD1a o, de manera menos específica, la proteína S-100.

***CÉLULAS DE MERKEL:*** en ocasiones clasificadas como células «inmigrantes», las células de Merkel pueden ser queratinocitos basales especializados. Forman desmosomas con los queratinocitos y expresan queratinas de manera similar a los queratinocitos. Generan proyecciones digitales cortas y romas de origen citoplasmático que penetran al interior de los queratinocitos adyacentes. Las células de Merkel no se identifican en todas las regiones de la epidermis, pero se distribuyen en regiones especiales, como los labios, la cavidad oral, la capa externa de la raíz de los folículos pilosos y la piel de la palma en la región de los dedos. Cuentan con un orgánulo distintivo, un gránulo con núcleo denso unido a la membrana, con 100 nm de diámetro o más (fig. 28-6). Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales sugieren que las células de Merkel desempeñan una función neurosecretora. La cara basal de esta célula se encuentra en aposición a una placa nerviosa pequeña, que se conecta a un axón mielínico por medio de otro axón amielínico

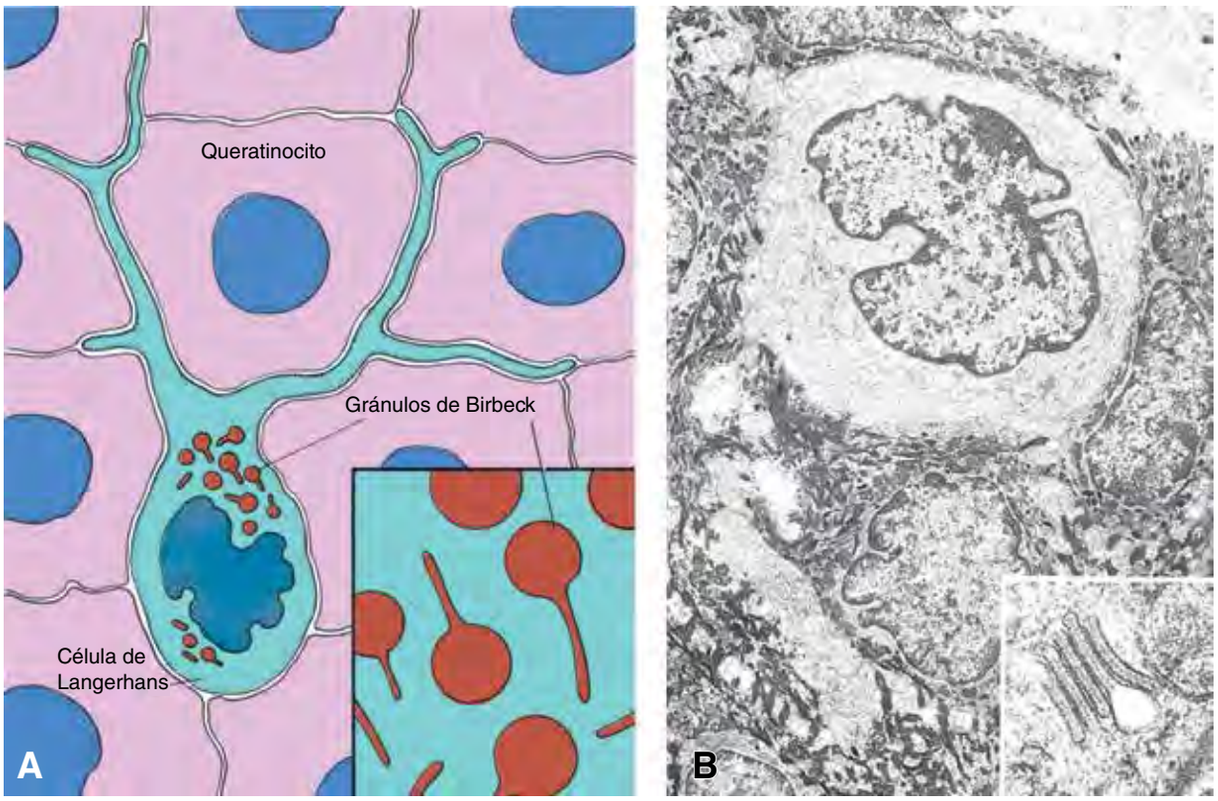



**FIGURA 28-5. La célula dendrítica de Langerhans es capaz de reconocer y procesar antígenos. A.** Los orgánulos únicos en forma de raqueta, que se denominan *gránulos de Birbeck,* pueden ser importantes para la presentación de antígenos. **B.** Una micrografía electrónica de las células de Langerhans permite obtener una imagen de alta resolución de los orgánulos con forma de raqueta *(recuadro).* El cuerpo de la célula de Langerhans *(en medio, arriba)* tiene aspecto pálido en comparación con los queratinocitos circundantes, cuyo citoplasma contiene conglomerados electrodensos de tonofilamentos. Se aprecia una dendrita.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1222 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



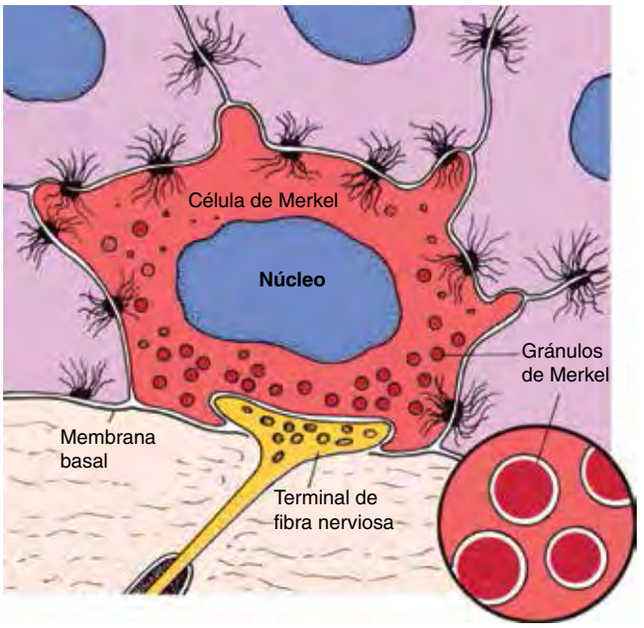



**FIGURA 28-6. La célula de Merkel,** que difiere de otras células inmigrantes, forma desmosomas con los queratinocitos y está adherida a una placa nerviosa pequeña (fibra nerviosa terminal). Sus gránulos limitados por membrana y de núcleo denso son distintivos *(recuadro)*.

corto. Esta estructura compleja puede funcionar como un mecanorreceptor táctil.

***MEMBRANA BASAL:*** la zona de la membrana basal (ZMB) es una interfase entre la dermis y la epidermis, y su función es tan diversa como compleja es su estructura (fig. 28-7). Es responsable de la adherencia entre la dermis y la epidermis, y quizá funciona como un filtro selectivo de macromoléculas. También es el sitio en que se depositan inmunoglobulinas y complemento en ciertas afecciones cutáneas. La mayor parte de las estructuras de la ZMB se sintetizan en las células de la epidermis. La lámina basal es la principal característica organizativa en la zona de la membrana basal y es responsable de la polaridad de las células epiteliales, además de cierta expresión génica de queratina. Ultraestructuralmente, la lámina basal comprende:

- Las **porciones profundas de los queratinocitos basales,** que incluyen su membrana plasmática y tonofilamentos que se acoplan a la cara profunda de los hemidesmosomas.
- Los **hemidesmosomas,** con su placa subendosómica densa.
- **Filamentos de anclaje,** que se extienden a partir de las placas subendosómicas densas, a través de la lámina transparente, y se insertan en la lámina densa.
- La **lámina transparente,** una capa electrotransparente que contiene proteínas de adherencia.
- La **lámina densa,** compuesta ante todo por colágeno tipo IV.
- Las **fibras de anclaje,** que son formaciones de colágeno tipo VII que se extienden una distancia corta a partir de la cara interna de la lámina densa, hasta alcanzar la dermis papilar.
- Las **microfibrillas,** que se caracterizan por fibrillas elásticas largas y delicadas que se mezclan con el sistema fibrilar elástico subyacente de la piel.

Ciertos componentes antigénicos se identificaron en la ZMB, y algunos desempeñan papeles establecidos en la enfermedad cutánea, en particular los trastornos ampollosos. La **laminina** es una glucoproteína que se encuentra en la lámina transparente y la lámina densa de todas las ZMB. Facilita la organización de las macromoléculas de la ZMB y promueve el acoplamiento de las células a la matriz extracelular. La laminina se une al **colágeno tipo IV.**

Se identificaron antígenos del penfigoide ampolloso utilizando anticuerpos obtenidos de pacientes con el trastorno ampolloso que lleva el mismo nombre (v. más adelante). Los antígenos BPAG1 y BPAG2 **(colágeno tipo XVII)** son constituyentes normales de la unión dermoepidérmica, pero las ZMB ubicadas en torno a estructuras anexas y vasos sanguíneos carecen de ellos. Estos antígenos del penfigoide ampolloso se ubican en los hemidesmosomas y en el citoplasma de los queratinocitos basales. El colágeno tipo IV se encuentra en la lámina densa de todas las ZMB. Es el componente más superficial de la red compleja de fibras de colágeno de la dermis, y es importante para el acoplamiento dermoepidérmico. El **colágeno tipo VII** se ubica en la región profunda de la lámina basal, en las fibras de anclaje. Los antígenos de las fibrillas de anclaje (AF-1 y AF-2) residen en el interior de estas y quizá dentro de la porción inferior de la lámina densa.

La **dermis** es una organización compleja de tejido conjuntivo situada profundamente en la ZMB, y está compuesta sobre todo por colágeno, contenido en una matriz acelular rica en ácido hialurónico. La dermis tiene dos zonas:

***DERMIS PAPILAR:*** es una zona delgada situada justo debajo de a la ZMB de la epidermis. Tiene una apariencia eosinófila rosa pálido y está pobremente organizada cuando se observa con el microscopio óptico (figs. 28-1 y 28-2). Las fibrillas delicadas de colágeno son las estructuras más evidentes. Este tejido conjuntivo se extiende a modo de manguito en torno a los vasos sanguíneos, los nervios y las estructuras anexas. Toda esta red de colágeno se conoce como **dermis adventicia.**

La dermis papilar suele alterarse cuando existe alguna enfermedad epidérmica y trastornos que afectan al lecho vascular superficial. La epidermis, la dermis papilar y el lecho vascular superficial reaccionan a la vez, e influyen uno sobre otro de forma compleja. Algunos trastornos cutáneos primarios con manifestaciones sistémicas escasas o nulas, como la psoriasis y el liquen plano, afectan a estas estructuras superficiales.

***DERMIS RETICULAR:*** la dermis reticular se ubica en una región profunda a la dermis papilar y contiene casi todo el colágeno de la dermis, que se organiza en haces gruesos y se asocia a fibras elásticas (fig. 28-1). La dermis reticular y el tejido subcutáneo (que también se reconoce como una estructura cutánea) son ubicaciones menos comunes para los cambios patológicos. Si se alteran, lo hacen con frecuencia como una manifestación de alguna enfermedad sistémica (p. ej., esclerodermia [esclerosis sistémica progresiva] y eritema nodoso).

***VASCULATURA CUTÁNEA:*** la sangre que circula por la piel tiene distintas funciones. La piel, gracias a su red vascular, es importante para la regulación de la temperatura. Muchos aspectos de la inflamación cutánea afectan a la vasculatura cutánea superficial.

Una arteriola ascendente se origina a partir de las arterias en el tejido subcutáneo, y atraviesa directamente gran parte de la dermis reticular (fig. 28-1). En la región externa de la dermis reticular, junto con otras arteriolas ascendentes similares, se forma un plexo superficial arteriolar. Una arteriola terminal se extiende a partir de este plexo hacia cada papila de la dermis, donde se forma un capilar arterial. El capilar arterial da un giro de 180°, y en su descenso se convierte en un capilar venoso y luego en una vénula poscapilar. Estas vénulas se unen para constituir un plexo venular complejo en la dermis reticular, en una zona en profundidad inmediata a la dermis papilar. El extremo venular de esta estructura vascular tiene importancia en las respuestas inflamatorias cutáneas.

Los **vasos linfáticos cutáneos** forman una red aleatoria, que se origina a partir de los capilares linfáticos cercanos a la epidermis. Se forma entonces un plexo linfático superficial, desde del cual los canales linfáticos drenan hacia los nódulos linfáticos regionales. Los canales linfáticos participan en el drenaje de los fluidos hísticos y la metástasis de los cánceres cutáneos, en



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1223 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



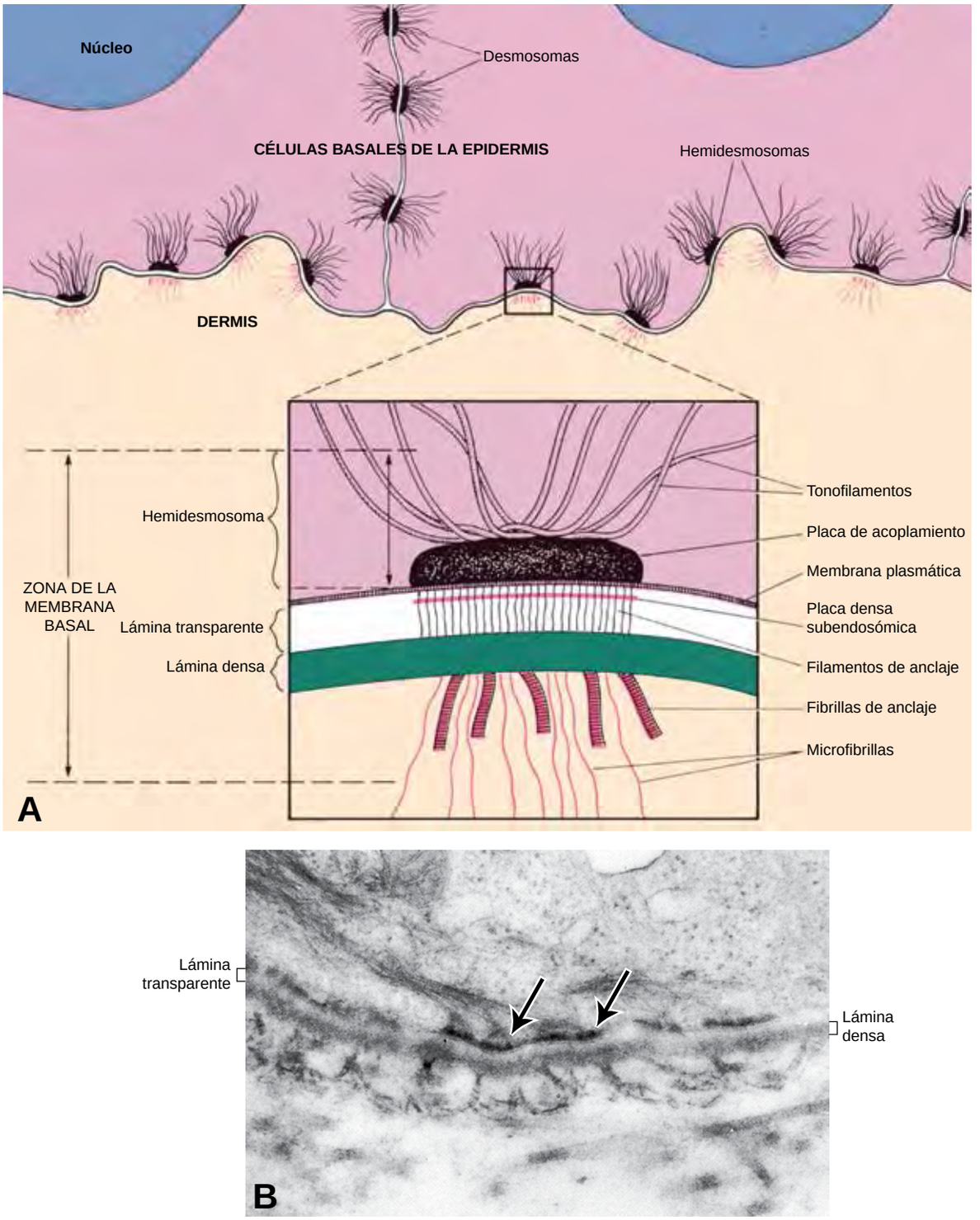



**FIGURA 28-7. Interfase dermoepidérmica y zona de la membrana basal. A.** En esta interfase de estructuras epiteliales y del mesénquima se ubica la zona de la membrana basal, una estructura compleja que en su mayor parte está sintetizada las células basales de la epidermis. Cada una de sus estructuras complejas constituye un elemento susceptible para trastornos específicos, desde los tonofilamentos y las placas de acoplamiento de las células basales hasta las fibrillas de anclaje y las microfibrillas. **B.** Una micrografía electrónica muestra las placas de acoplamiento hemidesmosómicas con sus tonofilamentos en inserción *(flechas)*. Las placas densas subendosómicas, la lámina transparente, la lámina densa y las fibrillas de anclaje subyacentes pueden apreciarse de forma adecuada.

particular el melanoma maligno. Los linfáticos cutáneos cuentan, en el mejor de los casos, con una lámina basal incompleta.

Los **mastocitos** derivan de la médula ósea y suelen ubicarse en torno a las vénulas de la dermis. Liberan sustancias vasoactivas y quimiotácticas, median la inflamación de todos los tipos y proliferan en diversos trastornos que se agrupan bajo el concepto de **urticaria pigmentosa** (fig. 28-8).

***FOLÍCULOS PILOSOS:*** los folículos pilosos se forman en la epidermis primitiva y crecen en dirección profunda a través de la dermis, y también hacia la superficie, atravesando la epidermis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1224 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



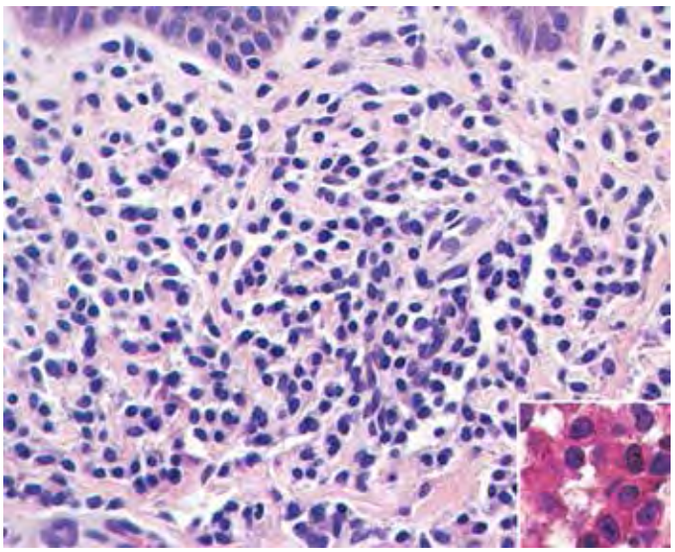


**FIGURA 28-8. Urticaria pigmentosa.** Los mastocitos ocupan y expanden la dermis papilar. El citoplasma de los mastocitos contiene gránulos ricos en esterasa del cloroacetato, que les confiere un tono rojo en esta tinción de Leder *(recuadro)*, una característica distintiva útil.

El pelo en crecimiento en el cuero cabelludo y la región de la barba tiene bulbos de tejido epitelial y mesenquimatoso integrados con firmeza en el tejido subcutáneo. Un corte en sentido vertical de un bulbo revela una cubierta de células productoras de queratina en división activa que se disponen en capas que se unen en la punta del bulbo para constituir el cuerpo cilíndrico del pelo. Los pelos diferenciados forman el techo del bulbo epitelial e interactúan con una isla de melanocitos que aporta la melanina a los queratinocitos que pasan por ese punto. Este proceso da origen al color del cabello. Los queratinocitos pierden su núcleo a la vez que forman el producto final, el cuerpo cilíndrico del pelo. El pelo rizado se forma a partir de bulbos angulados; de los bulbos redondos se desarrolla el pelo lacio.

***CICLO DEL PELO:*** el pelo crece de manera cíclica. En un momento dado, el 90% suele estar en la **fase anágena,** de crecimiento activo. Muestra distribución en mosaico y se encuentra disperso entre los pelos que no indican evidencia de crecimiento activo, los pelos en **fase telógena.** Los pelos que se encuentran en proceso de detención del crecimiento, en la **fase catágena,** conservan su cuerpo piloso y terminan en la dermis reticular profunda como en estructuras un tanto ensanchadas similares a bastos, cada una de las cuales está rodeada por un anillo de queratinocitos nucleados. En ellos no es posible identificar los bulbos pilosos, y la lámina densa que rodea al pelo en fase catágena muestra engrosamiento intenso.

Al tiempo que se alcanza la **fase telógena** (folículo en reposo), el extremo del pelo se retrae hasta el nivel del músculo erector del pelo. El cuerpo del pelo puede estar ausente, puesto que ya no se encuentra unido a la base, lo que deja tan sólo un remanente del folículo original. A pesar de esto, existe un tracto mesenquimatoso delicado vascularizado, el tracto telógeno, que se extiende a partir de la punta atenuada. En la punta de este tracto se forma de nuevo un pelo temprano en fase anágena, a partir de las células troncales del folículo. Al crecer sigue una vía delicada a través de la dermis reticular hasta llegar al paníc ulo, donde forma un folículo maduro en fase anágena y un pelo nuevo.

***ALOPECIA:*** la alopecia, que en el lenguaje coloquial se denomina calvicie, hace referencia a la pérdida del pelo. La **alopecia común,** que afecta tanto a hombres como a mujeres, deriva de una interacción compleja y mal definida de herencia y factores hormonales. Los hombres castrados antes de la pubertad conservan en el pelo del cuero cabelludo y no presentan crecimiento de la barba. Por otra parte, la administración de testosterona a estos hombres permite el crecimiento de la barba y puede provocar calvicie con patrón masculino. La pérdida del pelo del cuero cabelludo conduce a la sustitución del folículo piloso terminal grande por uno «velloso» diminuto, que es el origen de la «pelusilla» delicada que aparece en las mejillas de las mujeres y la región del pómulo en los hombres.

El pelo en crecimiento es una estructura en que existe mitosis activa, y muchos trastornos sistémicos inducen la suspensión de esta con la subsecuente alopecia. Si la enfermedad cede, reinicia la actividad mitótica y se presenta de nuevo el crecimiento. Si se somete a un paciente a un régimen antimitótico potente (p. ej., quimioterapia), los folículos pilosos dejan de crecer, se pierde el pelo y se desarrolla un folículo en fase telógena. Cuando la terapia se suspende, se reinicia el ciclo del pelo. Casi cualquier tipo de inflamación del folículo puede inducir la fase telógena. Si la fibrosis distorsiona el tracto telógeno (la línea para el crecimiento nuevo), el resultado es la alopecia cicatricial, con pérdida permanente de ese folículo.

La **alopecia areata** es un área circunscrita de pérdida de pelo, por lo general en el cuero cabelludo, no obstante pueden estar afectadas otras regiones del organismo. Se identifica un infiltrado linfocítico enérgico en torno al bulbo piloso que determina la formación de pelos en la fase telógena y la pérdida del pelo. La alopecia areata puede de hecho derivar de distintas afecciones. Este patrón histológico y la asociación del fenómeno a la herencia de ciertos alelos de HLA clase II (en particular, HLA-DQ3) se han interpretado como evidencia de una etiología autoinmunitaria. Por lo general, no se presenta cicatrización y el pelo puede volver a crecer de forma normal tras períodos variables. La **alopecia total** es una enfermedad autoinmunitaria que provoca pérdida de pelo de todo el cuerpo. Aparte de los problemas estéticos, es inofensiva.

***PELO VELLOSO:*** estos pelos finos pueden desempeñar un papel en la percepción táctil en muchos mamíferos, no obstante en el humano carecen de función. En la microscopía, los pelos vellosos son diminutos en fase anágena, con un bulbo activo pequeño que se ubica en posición alta dentro de la dermis reticular, junto con glándulas sebáceas pequeñas.

***FOLÍCULOS SEBÁCEOS:*** estas estructuras se desarrollan durante la pubertad y tienen importancia clínica, puesto que son la estructura en que se ubica el **acné.** Los folículos sebáceos tienen un pelo velloso diminuto en su base. La zona central de la cara cuenta con glándulas sebáceas grandes que hacen parecer más pequeños a los pelos vellosos, y que inundan el canal del folículo con sebo.

## ENFERMEDADES DE LA EPIDERMIS

### La ictiosis se caracteriza por engrosamiento epidérmico y formación de escamas

***Las dermatosis ictiosiformes, muchas de las cuales son hereditarias, constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por el engrosamiento marcado del estrato córneo.*** El término **ictiosis** hace referencia a la similitud entre la piel enferma y escamas gruesas parecidas a las del pescado (fig. 28-9). Varias ictiosis raras se relacionan con otras anomalías, como el metabolismo lipídico anómalo, trastornos neurológicos, osteopatías y cáncer.

**PATOGENIA MOLECULAR:** existen tres defectos generales involucrados en la cornificación epidérmica excesiva de la ictiosis:



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1225 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



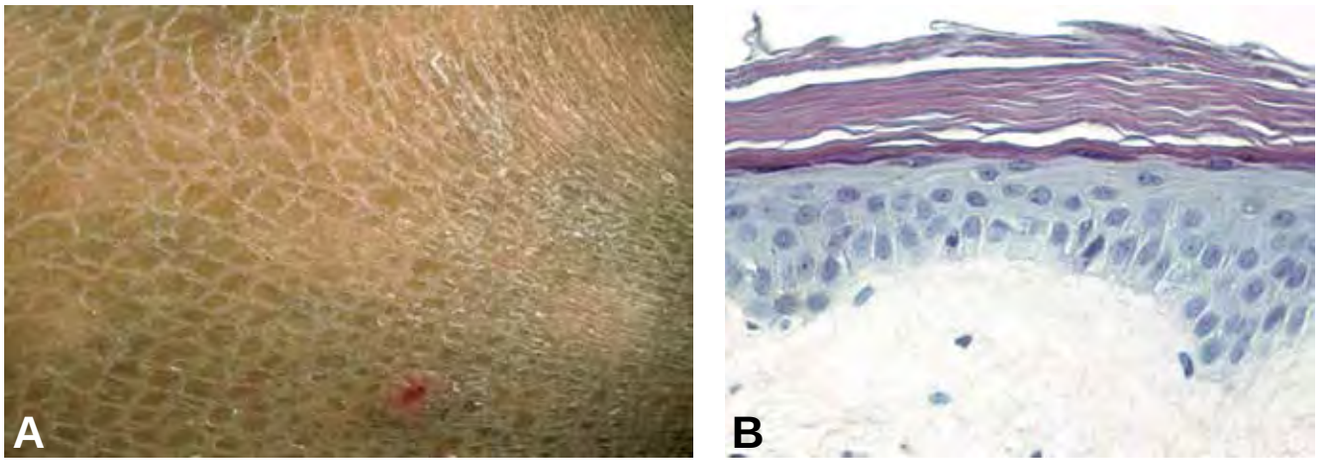



**FIGURA 28-9. Ictiosis vulgar. A.** Escamas no inflamatorias similares a las del pescado, que se evidencian en el muslo de un paciente con antecedente familiar intenso de ictiosis vulgar. **B.** Existe un engrosamiento desproporcionado del estrato córneo respecto del grosor normal de la capa epidérmica nucleada. El estrato granuloso es delgado y se encuentra ausente en algunos puntos.

- **Incremento de la cohesión** de las células del estrato córneo, que quizá se vincule con anomalías del metabolismo lipídico.
- **Queratinización anómala,** que se manifiesta por anomalías de la formación de los tonofilamentos y la síntesis queratohialina, así como cornificación excesiva.
- **Incremento de la proliferación de las células basales,** que se relaciona con una disminución del tiempo de tránsito de los queratinocitos a través de la epidermis.

**PATOLOGÍA:** todas las ictiosis (con la posible excepción de la ictiosis laminar) muestran un estrato córneo de grosor desproporcionado en comparación con las capas nucleadas de la epidermis. Casi todos los trastornos que se caracterizan por engrosamiento de las capas epidérmicas nucleadas también muestran hiperqueratosis. Por ejemplo, el rascado crónico o el frotamiento de la piel normal producen engrosamiento de la epidermis, hiperqueratosis y fibrosis dérmica, enfermedad que se conoce como **liquen simple crónico.** En esta entidad, la epidermis nucleada y el estrato córneo pueden alcanzar cada uno tres veces el grosor normal. En contraste, en la ictiosis, el estrato córneo puede ser cinco veces más grueso que el normal, no obstante se sobrepone a una epidermis nucleada con delgadez desproporcionada.

### Ictiosis vulgar

La ictiosis vulgar es un trastorno autosómico dominante de la queratinización, que se caracteriza por hiperqueratosis y disminución o ausencia de los gránulos queratohialinos de la epidermis (fig. 28-10). La piel con escamas se forma a partir del incremento de la cohesión de las estructuras del estrato córneo. El estrato granuloso atenuado tiene una sola capa con gránulos queratohialinos pequeños y defectuosos. ***La disminución o la ausencia de la síntesis de* profilagrina, *un «pegamento» de los filamentos de queratina, es la responsable de estos defectos.***

La ictiosis vulgar es el prototipo del engrosamiento desproporcionado de la capa córnea. El estrato córneo es laxo y tiene un aspecto de canasta tejida, que difiere del normal tan sólo en cantidad. La capa granulosa se encuentra muy disminuida y con frecuencia está ausente (fig. 28-9 B). En el análisis ultraestructural, los gránulos queratohialinos son pequeños y tienen aspecto de esponja, una característica que revela defectos de la síntesis. Las capas basal y espinosa son normales. Así, el defecto primario en la ictiosis vulgar se ubica en las capas granulosa y córnea, las zonas de la epidermis que son responsables de la fase final de queratinización y cornificación.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la ictiosis vulgar es la ictiosis más frecuente entre estos trastornos y se inicia en una fase temprana de la niñez. Es frecuente identificar un antecedente familiar de la afección. Se forman escamas blancas pequeñas en las superficies extensoras de las extremidades, así como en el tronco y la cara. El trastorno suele durar toda la vida, pero casi todos los individuos pueden mantenerse sin escamas mediante la aplicación de un tratamiento tópico.

Estados similares a la ictiosis vulgar pueden acompañar a otras enfermedades o al consumo de ciertos medicamentos. Los linfomas, en particular la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias, los trastornos granulomatosos sistémicos y la enfermedad del tejido conjuntivo pueden asociarse a la ictiosis. Los fármacos pueden inducir ictiosis al interferir con similares vía del metabolismo de lípidos.

### Ictiosis ligada al cromosoma X

***Esta enfermedad es un trastorno epidérmico hereditario que, en su variante recesiva se caracteriza por retraso de la disolución de los discos desmosómicos en el estrato córneo, por efecto de una deficiencia de sulfatasas de los esteroides.*** La sulfatasa de los esteroides suele degradar al producto del cuerpo de Odland, el sulfato de colesterol, que determina la adherencia celular en el estrato córneo profundo. La acción insuficiente de la sulfatasa de los esteroides sobre el sulfato de colesterol conduce a la cohesión persistente del estrato córneo, pero en este trastorno la capa granulosa está conservada.

### Hiperqueratosis epidermolítica

Esta ictiosis congénita autosómica dominante se caracteriza por eritrodermia generalizada, piel ictiosiforme y formación de ampollas. Por lo tanto, también se la conoce como «eritroderma ictiosiforme congénita ampollosa».

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***el trastorno deriva de mutaciones en los genes K1 o K10 de la queratina (cromosomas 12 y 17, respectivamente), que codifican las queratinas en la epidermis suprabasal.*** Estas mutaciones

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1226 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



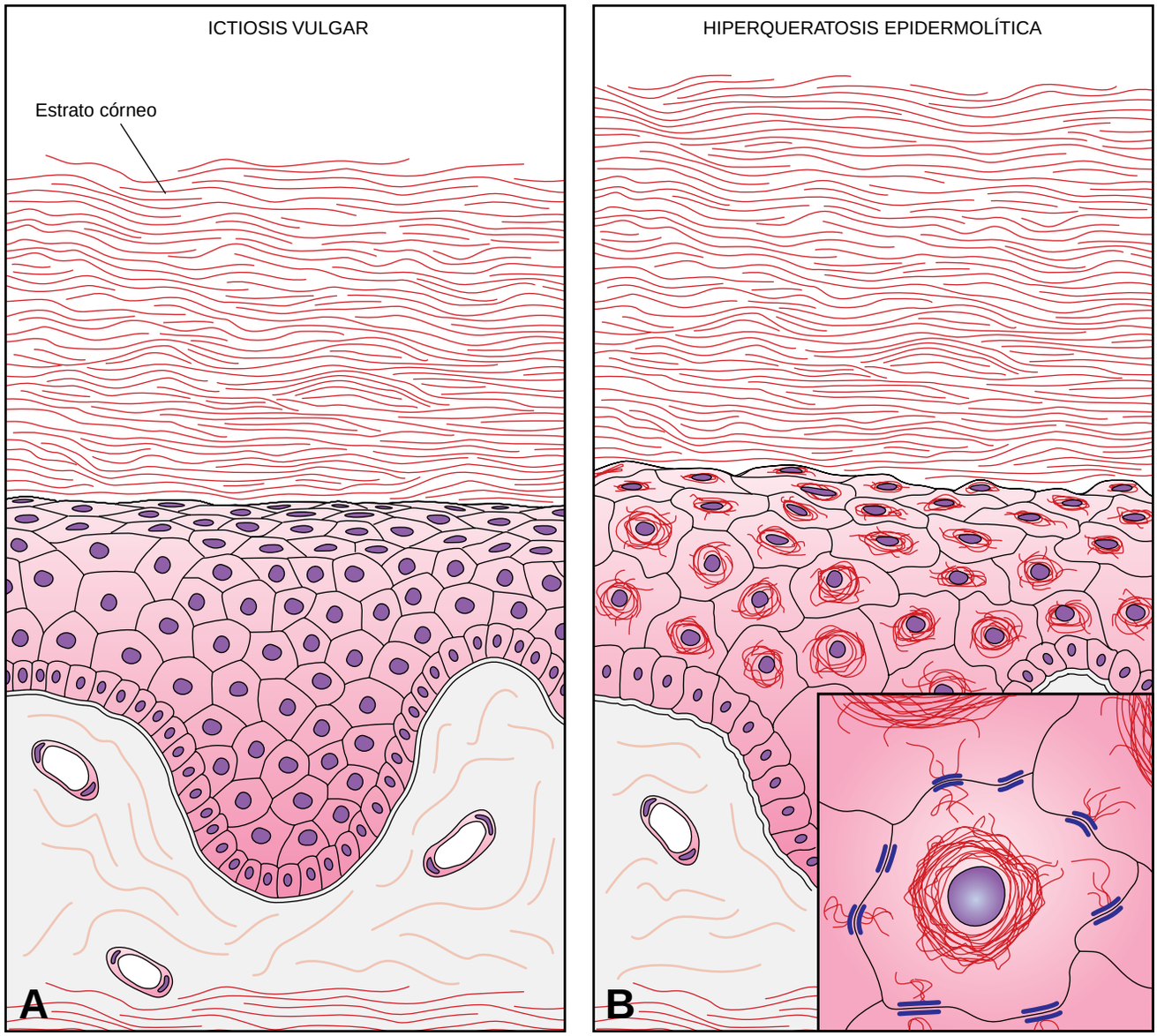



**FIGURA 28-10. A. Ictiosis vulgar. B. Hiperqueratosis epidermolítica.** Los dos trastornos se caracterizan por el engrosamiento relativo del estrato córneo en comparación con las capas nucleadas. La hiperqueratosis epidermolítica se caracteriza por la síntesis anómala de queratina, que se manifiesta por la existencia de filamentos enredados en torno al núcleo *(recuadro).*

determinan un ensamblaje deficiente de los tonofilamentos de queratina y alteran su inserción en los desmosomas. El desarrollo normal del citoesqueleto se compromete, lo que trae consigo la «lisis» epidérmica y una tendencia a la formación de vesículas.

En la hiperqueratosis epidermolítica los queratinocitos suprabasales contienen tonofilamentos eosinófilos gruesos que se enrollan en torno al núcleo con disposición concéntrica (fig. 28-11). El citoplasma cuenta con una zona clara (vacuolización) periférica a los tonofilamentos perinucleares, no obstante en la periferia de la célula estos filamentos se condensan de nuevo. Se aprecian gránulos queratohialinos grandes. El estrato córneo muestra engrosamiento desproporcionado (fig. 28-10).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la hiperqueratosis epidermolítica se manifiesta por la formación de ampollas en el momento del nacimiento o poco después. Puede ser generalizada o localizarse en ciertas áreas del organismo. Además de la desfiguración estética, el problema primordial que genera deriva de la infección bacteriana secundaria.

### Ictiosis laminar

Este trastorno congénito autosómico recesivo de la cornificación se caracteriza por la ictiosis grave y generalizada. Normalmente, la cohesión mayor del estrato córneo se acompaña de queratinosomas numerosos y un aumento anómalo de la sustancia intercelular. ***La enfermedad muestra una genética heterogénea, no obstante con frecuencia deriva de mutaciones del gen que codifica la transglutaminasa 1 (región cromosómica 14q11), lo que conduce a una secreción deficiente de los cuerpos laminares.***

### La enfermedad de Darier es un trastorno autosómico dominante de la queratinización

La enfermedad de Darier, también conocida como **queratosis folicular,** se caracteriza por queratosis multifocales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1227 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



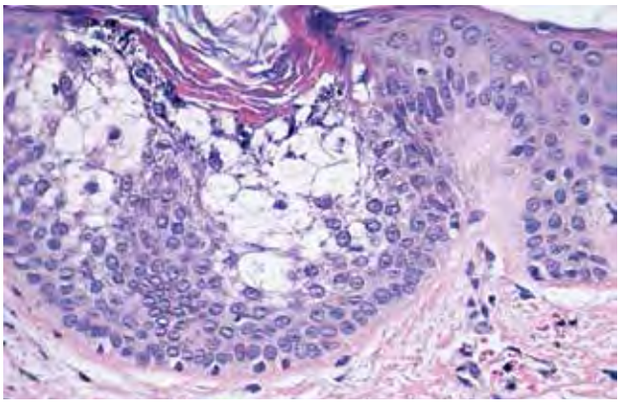


**FIGURA 28-11. Hiperqueratosis epidermolítica.** Los queratinocitos del estrato espinoso contienen tonofilamentos en macizos. El resultado es que su citoplasma adquiere un aspecto en gran medida claro. En la región superficial del estrato espinoso, las fibrillas en macizos se compactan aún más y se enredan en torno al núcleo, lo que trae consigo la aparición de un citoplasma oscuro que se condensa alrededor del núcleo. Estas células se separan una de otra, lo que da origen a la epidermólisis. A la *derecha* se aprecia una porción de epidermis normal.

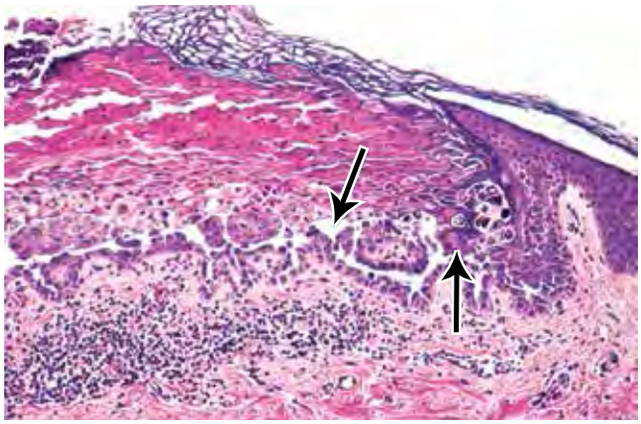


**FIGURA 28-12. Enfermedad de Darier.** Casi toda la epidermis muestra disqueratosis acantolítica focal. Se observa una porción de epidermis normal *(derecha).* En la lesión existe una hendidura suprabasal *(flechas)* con algunos queratinocitos con adhesión anómala (acantolíticos) escasos, sobre los que se aprecian hiperqueratosis y paraqueratosis. La hendidura no es una vesícula, puesto que una vesícula verdadera contiene células inflamatorias y fluido tisular hístico. La disqueratosis es visible por encima de la hendidura.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la enfermedad de Darier se vincula con un defecto de la matriz intercelular. El gen específico afectado, el *ATP2A2* en la región cromosómica 12q23-24, codifica una bomba de calcio del retículo endoplasmático, y su mutación puede ejercer un efecto directo sobre el ensamblaje de los desmosomas que depende del calcio. Muchos problemas neuropsiquiátricos en estos pacientes también pueden vincularse con las mutaciones del *ATP2A2.*

Un trastorno autosómico dominante similar, la enfermedad de Hailey-Hailey, afecta al cromosoma 3q y al gen *ATP2C1*, que se cree que también controla las interacciones entre los desmosomas de los queratinocitos.

**PATOLOGÍA:** en el estudio microscópico, la pápula verrugosa de la enfermedad de Darier muestra una hendidura suprabasal. Por arriba y a un lado de la hendidura, los queratinocitos disqueratósicos con citoplasma eosinófilo contienen fibrillas que se enredan en torno al núcleo (fig. 28-12). El techo de la hendidura está constituido por una columna de material queratósico compacto. Pueden presentarse lesiones similares en forma de un nódulo escamoso aislado conocido como «disqueratoma verrugoso». En la enfermedad de Hailey-Hailey, anteriormente mencionada, las lesiones son similares a las de la enfermedad de Darier, aunque con más acantólisis, o falta de cohesión de los queratinocitos. Este trastorno probablemente está causado por esta función alterada en los desmosomas, que causa la apariencia característica en «pared de ladrillos dilapidada» (fig. 28-13).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad de Darier aparece por vez primera en una fase tardía de la niñez o en la adolescencia, a manera de pápulas del color de la piel sobre las que más adelante se forman costras. Las áreas afectadas cuentan con muchas elevaciones verrugosas, de 2-4 mm de diámetro, que predominan en el tórax, los pliegues nasolabiales, la espalda, el cuero cabelludo, la frente, los pabellones auriculares y la región inguinal.

### La psoriasis es un trastorno cutáneo proliferativo que se caracteriza por hiperplasia epidérmica persistente

La psoriasis es un trastorno crónico, con frecuencia familiar, que se caracteriza por placas descamativas eritematosas grandes, que suelen aparecer en las superficies cutáneas extensoras. Afecta al 1-2% de la población de todo el mundo. La psoriasis puede presentarse a cualquier edad, pero alcanza su incidencia máxima en la fase tardía de la adolescencia. Curiosamente, la enfermedad no se ve en americanos nativos y es poco frecuente en asiáticos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia de la psoriasis es multifactorial, puesto que varios factores, genéticos, inmunitarios y ambientales, contribuyen al desarrollo de las lesiones de la psoriasis.

***FACTORES GENÉTICOS:*** es incuestionable que la psoriasis tiene un componente genético, sin embargo sólo una tercera parte de los pacientes con psoriasis muestra el antecedente familiar de la patología. Cuanto más grave es la enfermedad, mayor es la probabilidad de que exista un antecedente familiar. La sospecha de la base genética de la psoriasis descansa en distintas observaciones: *1)* existe incremento de la incidencia entre

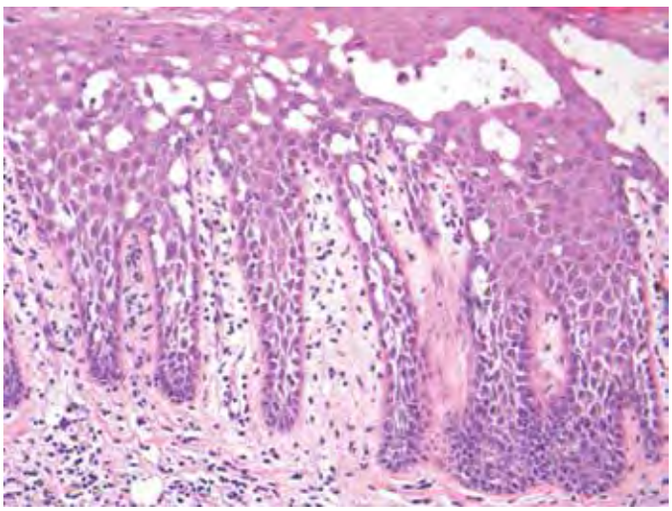


**FIGURA 28-13. Enfermedad de Hailey-Hailey.** Esta enfermedad muestra acantólisis de la epidermis con disqueratosis de los queratinocitos, lo que causa la apariencia histológica característica de «pared de ladrillos dilapidada».

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1228 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



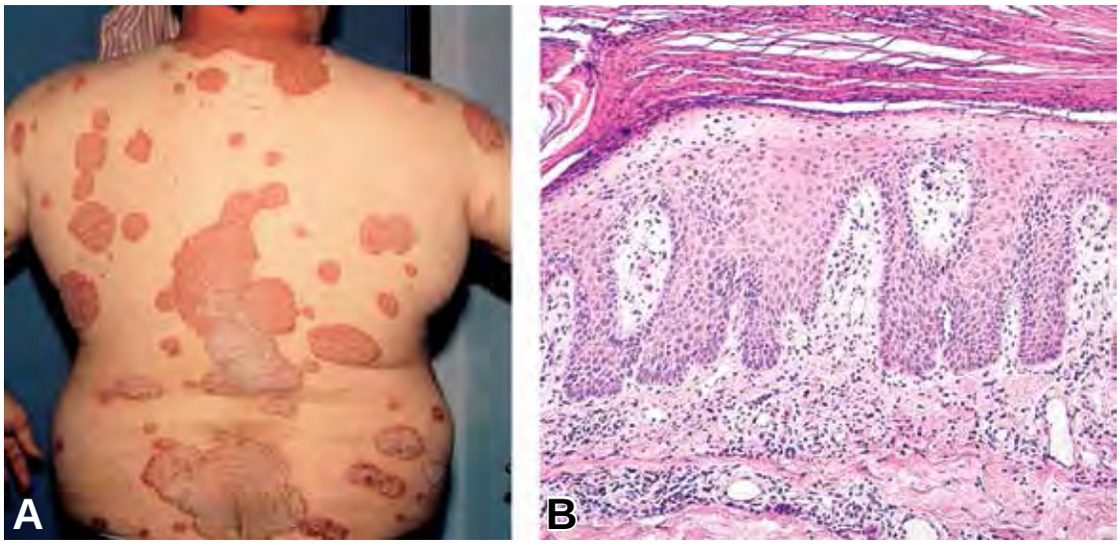



**FIGURA 28-14. Psoriasis.** Este trastorno es el prototipo de la hiperplasia epidérmica psoriasiforme. **A.** Paciente con psoriasis en quien se aprecian placas eritematosas grandes con bordes confluentes y bien definidos, que se distribuyen en el tronco. **B.** Análisis microscópico de una lesión que revela elongación uniforme en las crestas reticulares, que también afecta a las papilas dérmicas, lo que les confiere un patrón de entrelazamiento de «bastos» alterno. Las papilas dérmicas se aprecian edematizadas y se ubican bajo una epidermis adelgazada (adelgazamiento suprapapilar). Existe paraqueratosis intensa, que corresponde a la escama que se identifica en la clínica.

familiares e hijos de personas con psoriasis; *2)* hay una concordancia del 65% para la psoriasis en gemelos monocigotos, y *3)* se aprecia aumento de la prevalencia en individuos con ciertos haplotipos HLA, especialmente HLA-B13, HLA-B17, HLA-Bw57 y, en particular, HLA-Cw6. De hecho, los individuos con HLA-Cw6 tienen entre 10 y 15 veces más probabilidades de desarrollar psoriasis que la población general. Se piensa que el determinante genético principal de la susceptibilidad es un segmento de 300 kb que se ubica en la zona del CPH tipo I de la región cromosómica 6p21, que se conoce como PSORS1.

***FACTORES INMUNITARIOS:*** los linfocitos T son cruciales en la patogenia de las lesiones de psoriasis. Parece que las células $T_H1$ y $T_H17$, subtipos de los linfocitos T $CD4^+$, controlan la respuesta inflamatoria y la dermatosis subsecuente. Estos subtipos de linfocitos T, además de los linfocitos T $CD8^+$ efectores y las células dendríticas presentadoras de antígenos, secretan citocinas proinflamatorias como IL-2, IL-17, IL-22, IL-23, interferón γ (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), así como factores de crecimiento de queratinocitos. Es probable que la combinación de estas citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento epidérmico causen el conjunto de cambios que se observan en la psoriasis. Por estas razones, actualmente se están utilizando tratamientos dirigidos a las citocinas, como los inhibidores de TNF-α, o aquellos dirigidos a IL-2, IL-17 e IL-23.

***FACTORES AMBIENTALES:*** las lesiones clínicas pueden presentarse en cualquier sitio de la piel. En este contexto, existen diversos estímulos, como la lesión física («fenómeno de Köbner»), la infección, ciertas drogas y la fotosensibilidad, capaces de inducir la formación de lesiones psoriásicas en la piel de apariencia normal. La patogenia de las placas psoriásicas puede apreciarse al comparar el efecto del traumatismo cutáneo crónico en individuos con y sin psoriasis. La irritación crónica de la piel de una persona normal, como la que se produce por el frotamiento repetido, produce una placa cutánea descamativa e indurada, psoriasiforme desde las perspectivas clínica e histológica. Sin embargo, la lesión desaparece una vez que el traumatismo cesa. En los pacientes con psoriasis, incluso con un traumatismo menor conduce a la formación de placas psoriásicas, que pueden persistir durante años tras la lesión inicial.

**PATOLOGÍA:** los cambios patológicos más distintivos se identifican en la periferia de la placa psoriásica crónica. La epidermis se encuentra engrosada y muestra **hiperqueratosis** y **paraqueratosis** (persistencia de los núcleos en las células del estrato córneo). La paraqueratosis puede ser circunscrita y focal, o bien ser difusa, en cuyo caso la lámina granulosa se encuentra adelgazada o ausente. Las láminas nucleadas de la epidermis se engrosan varias veces en las clavas reticulares, y con frecuencia son más delgadas por encima de las papilas dérmicas (fig. 28-14). Por su parte, las papilas se elongan y se observan cortes de conos, con el ápice orientado hacia la dermis. En las lesiones crónicas, las papilas dérmicas tienden a observarse como «bastos» bulbosos con mango corto (figs. 28-14 y 28-15). Las crestas reticulares de la epidermis tienen un perfil recíproco al de las papilas dérmicas, lo que da origen a la formación de «bastos» dérmicos y epidérmicos entrelazados, con polaridad inversa alternante. Los capilares de las papilas dérmicas se aprecian dilatados y tortuosos (fig. 28-15). En una lesión muy temprana, los cambios pueden limitarse a la dilatación capilar y a la existencia de neutrófilos escasos «chorreando» hacia la epidermis. La hiperplasia y la hiperqueratosis epidérmicas constituyen el marco de referencia de las lesiones crónicas.

En el análisis ultraestructural, los capilares son similares a vénulas; los neutrófilos pueden emerger a partir de sus puntas y migrar hacia la epidermis, por encima de los ápices papilares. Los neutrófilos pueden localizarse en la capa espinosa de la epidermis o formar microabscesos pequeños contenidos en el estrato córneo, y pueden asociarse a áreas circunscritas de paraqueratosis (fig. 28-16). La dermis por debajo de las papilas contiene un infiltrado inflamatorio mononuclear variable, formado en su mayoría por linfocitos, que se ubican en torno al plexo vascular superficial. El proceso inflamatorio no se extiende hacia la dermis reticular subyacente.

El patrón histológico psoriasiforme es común en la patología cutánea. La dermatitis seborreica, una reacción al traumatismo crónico (liquen simple crónico) y el linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide) muestran todos un cambio epidérmico psoriasiforme. Sin embargo, estos no suelen imitar a la psoriasis de forma precisa.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1229 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



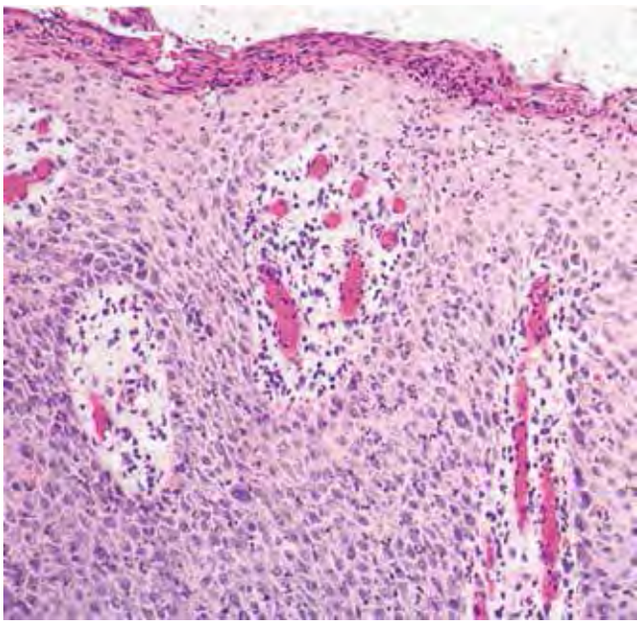


**FIGURA 28-15. Psoriasis.** Las papilas en forma de bastos contienen vénulas tortuosas y dilatadas. Las vénulas prominentes forman parte del proceso de venulización de los capilares, que puede tener importancia histogénica en la psoriasis. La papila del lado *derecho* muestra un solo corte transversal de su asa capilar venular superficial, que es normal. La papila en el *centro* tiene cortes numerosos en su vénula, lo que revela su tortuosidad marcada.

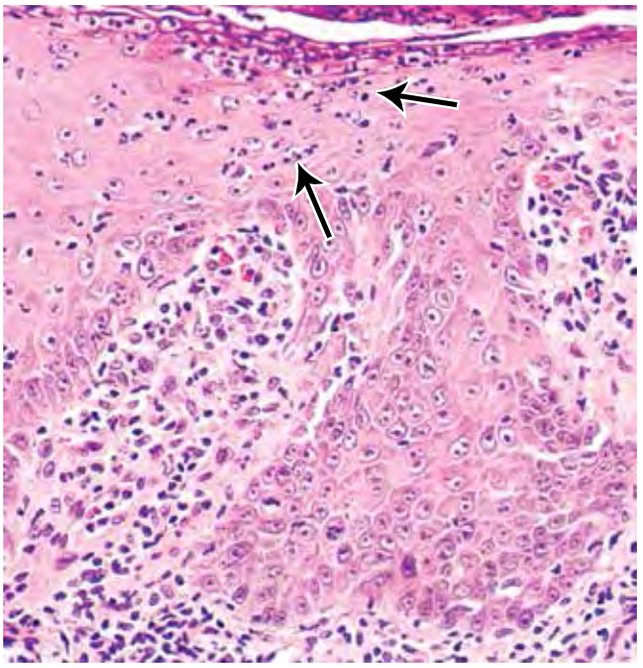


**FIGURA 28-16. Psoriasis.** Los neutrófilos migran hacia la epidermis tras emerger de los capilares venulizados en las puntas de las papilas dérmicas. Migran hacia la región superficial del estrato espinoso y córneo *(flechas).* En algunas variantes de psoriasis las pústulas son lesiones clínicas comunes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la presentación inicial en la psoriasis es variable, y la actividad de la enfermedad, intermitente. La psoriasis familiar tiende a ser más grave que la de tipo esporádico, no obstante su gravedad varía desde la aparición de lesiones descamativas molestas sobre los codos hasta un trastorno debilitante grave que afecta a la mayor parte de la piel y se relaciona en muchas ocasiones con artritis. Una sola lesión de psoriasis puede corresponder a un foco pequeño de eritema descamativo o a una placa confluente enorme que cubre gran parte del tronco (fig. 28-14 A). Una placa atípica tiene entre 4-5 cm de diámetro, su borde está bien delimitado y se encuentra cubierta por una superficie de escamas plateadas. Cuando las escamas se desprenden, focos puntiformes de hemorragia que se originan a partir de los capilares dilatados de las papilas dérmicas marcan la superficie eritematosa y brillante subyacente («signo de Auspitz»).

La **artritis seronegativa** se desarrolla en el 7% de las personas con psoriasis. La tendencia a la artropatía se vincula con varios haplotipos de HLA, en particular HLA-B27. La artritis psoriásica se parece en gran medida a su contraparte reumatoide, aunque suele ser más leve y producir discapacidad limitada.

En algunas variantes de la enfermedad dominan las pústulas neutrófilas **(psoriasis pustulosa).** En algunos individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se observa psoriasis grave refractaria.

La psoriasis se ha tratado durante muchos años con alquitrán de hulla o alquitrán de madera y sus derivados, así como ditranol, un agente reductor potente. También se han utilizado corticoesteroides tópicos y sistémicos. La psoriasis grave generalizada justifica el tratamiento sistémico con metotrexato. La fototerapia («PUVA») tras la administración de psoralenos, un compuesto que absorbe rayos ultravioleta y se une al ADN, suele ser efectiva. Se han utilizado de igual manera vitamina A y derivados sintéticos de la vitamina D. Más recientemente se ha recurrido a modalidades terapéuticas que tienen como objetivo mediadores inmunitarios e inflamatorios de la psoriasis, como los tratamientos anticitocinas (v. a continuación), con resultados prometedores.

### El pénfigo vulgar es un trastorno cutáneo ampolloso que deriva de la existencia de anticuerpos contra los queratinocitos

***Los trastornos que se caracterizan por anomalías de la adhesión son enfermedades cutáneas en las cuales la formación de ampollas disminuye la cohesión entre los queratinocitos epidérmicos.*** El pénfigo vulgar (del griego *pemphix,* 'burbuja'), el prototipo de las enfermedades por anomalías de la adhesión, es un trastorno cutáneo crónico ampolloso que alcanza su frecuencia máxima en individuos de 40-60 años, no obstante se identifica en todos los grupos etarios, lo que incluye a los niños. Todas las procedencias étnicas son susceptibles, pero los individuos de ascendencia judía o mediterránea tienen el riesgo más alto.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el pénfigo vulgar es un trastorno autoinmunitario: anticuerpos circulantes tipo IgG en esos pacientes reaccionan contra un antígeno epidérmico de superficie que se denomina **desmogleína** 3, una proteína de los desmosomas. La unión entre antígeno y anticuerpo causa anomalías de la adhesión, que se intensifican tras la liberación de activador del plasminógeno y, por ende, la activación de la plasmina. Esta enzima proteolítica actúa sobre la sustancia intercelular y puede ser el factor dominante en los trastornos de la adhesión. La internalización del complejo antígeno-anticuerpo del pénfigo, la desaparición de las placas de acoplamiento y la retracción de los tonofilamentos perinucleares pueden actuar de manera concertada con las proteinasas para desencadenar anomalías de la adhesión y formación de vesículas (fig. 28-17). Las ampollas que se forman en el pénfigo vulgar son intraepidérmicas. En otros trastornos de tipo ampolloso que afectan a la zona de la membrana basal, y que se analizan en las secciones siguientes, se forman ampollas subepidérmicas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1230 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



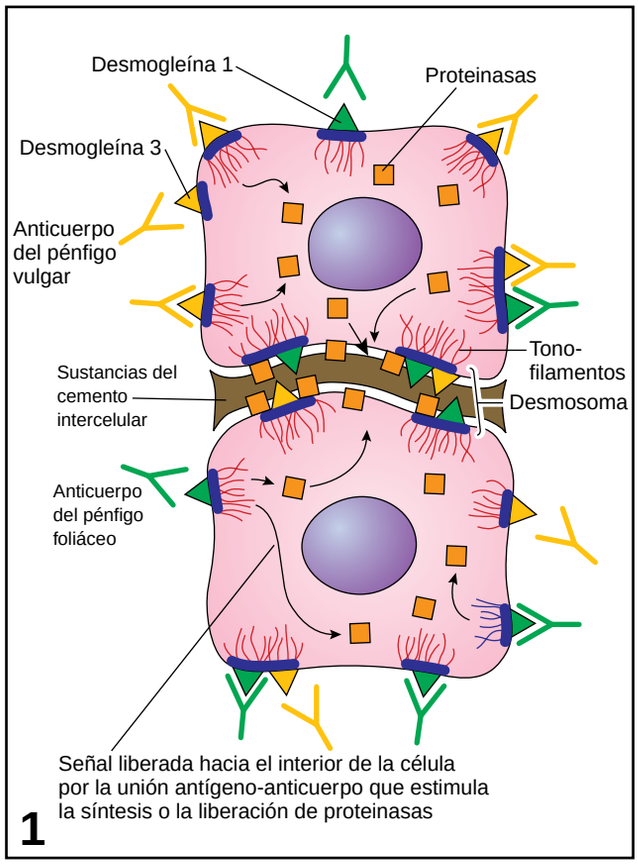
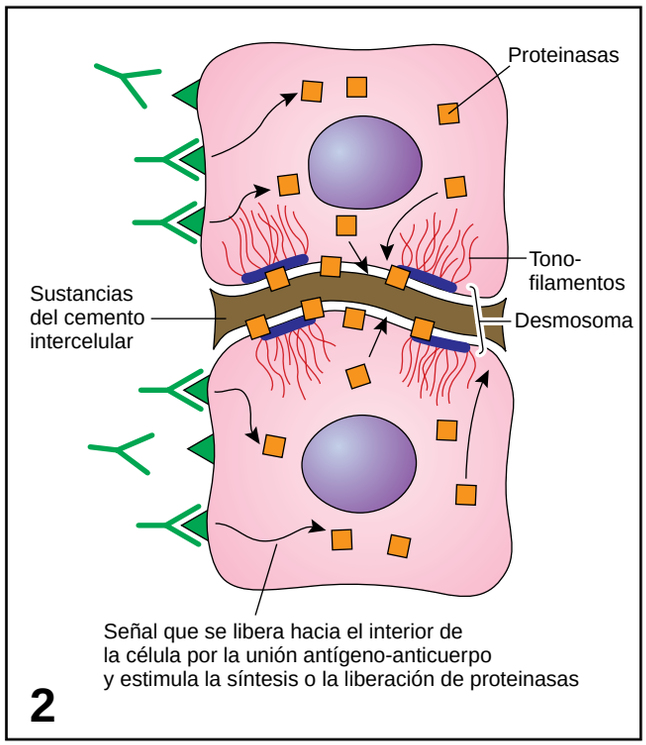
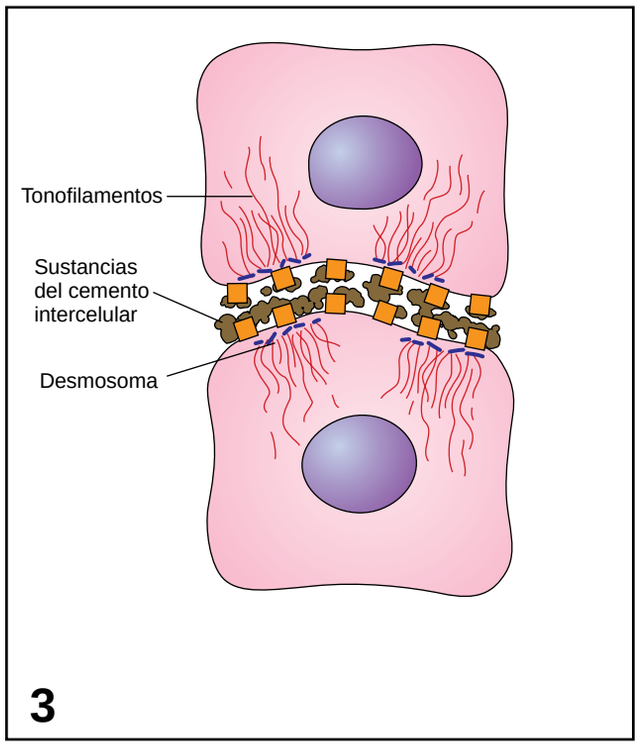



**FIGURA 28-17. Pénfigo vulgar.** Se representa un mecanismo patogénico de la adhesión suprabasal anómala. **1.** Un autoanticuerpo circulante se une a un antígeno en la superficie externa de la membrana plasmática (desmosoma) de un queratinocito, en particular en las regiones basales **2.** La unión antígeno-anticuerpo desencadena la liberación de una proteinasa (plasmina). **3.** La proteinasa interactúa con el cemento intercelular, lo que inicia la pérdida de adhesión. *(Continúa.)*






booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1231 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



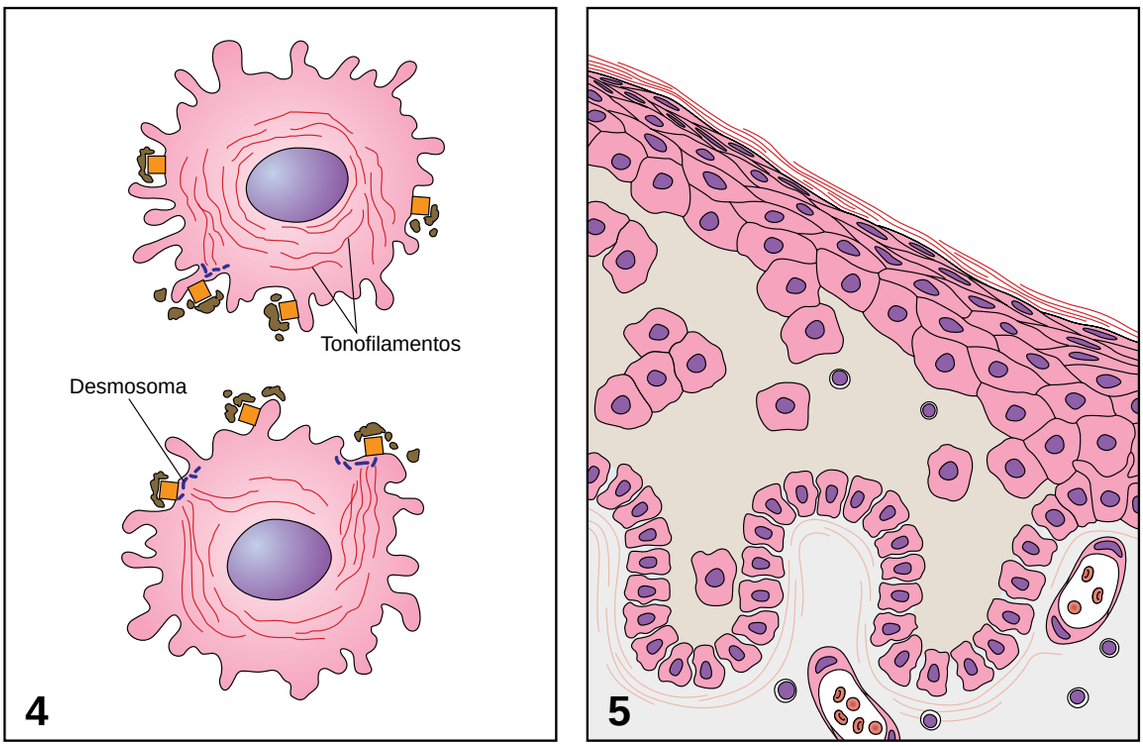



**FIGURA 28-17.** *(Cont.)* **4.** Los desmosomas se deterioran, los tonofilamentos se acumulan en torno al núcleo, las células se redondean y la separación se completa. **5.** Se forma una vesícula, que suele ser suprabasal. De manera alternativa puede presentarse acantólisis por la interferencia directa con el acoplamiento a las uniones desmosómicas y adherentes.

**PATOLOGÍA:** las capas epidérmicas externas se separan de la lámina basal. Esta pérdida de la adhesión suprabasal permite la formación de una ampolla que tiene la membrana basal intacta como base y la epidermis remanente como techo (fig. 28-18). La desmogleína 3 se concentra en la región profunda de la epidermis, lo que explica la localización de la ampolla. La ampolla contiene números moderados de linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos. Se liberan hacia el interior de la vesícula queratinocitos redondeados peculiares, que se denominan células acantolíticas, durante el proceso de pérdida de adhesión. Las células basales permanecen adheridas a la lámina basal y constituyen una capa de «células en lápida». La pérdida de la adhesión puede extenderse a lo largo de los anexos dérmicos y no siempre es estrictamente suprabasal. La dermis subyacente muestra un infiltrado moderado de linfocitos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, que predomina en torno al lecho venular capilar.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la lesión característica del pénfigo vulgar es una ampolla grande que se rompe con facilidad y deja áreas extensas denudadas o cubiertas por costra. Las lesiones son más frecuentes en el cuero cabelludo y en las membranas mucosas, así como en las áreas periumbilical y de intertrigo. Si no se administra tratamiento con corticoesteroides, el pénfigo vulgar es progresivo y suele ser mortal, y gran parte de la superficie cutánea puede quedar denudada. Los agentes inmunodepresores también son útiles como terapia de mantenimiento. Con una terapia apropiada, la tasa de mortalidad a 10 años por pénfigo vulgar es inferior al 10%.

Otros trastornos que derivan de las anomalías de la adhesión y tienen un mecanismo patógeno similar al pénfigo vulgar incluyen el **pénfigo foliáceo,** el **pénfigo eritematoso** y el **pénfigo inducido por fármacos** (que se relaciona la mayoría de las veces con penicilamina y captopril). En el pénfigo foliáceo, los anticuerpos contra la **desmogleína 1,** una proteína desmosómica, generan trastornos de la adhesión en las capas epidérmicas espinosa externa y granulosa (en contraste con las anomalías de la adhesión suprabasales propias del pénfigo vulgar; fig. 28-19). El pénfigo foliáceo y el pénfigo eritematoso se caracterizan por una anomalía de la adhesión en la capa espinosa. El **pénfigo paraneoplásico** se describe en relación con ciertos cánceres, por lo general tumores linfoproliferativos.

El pénfigo puede asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias, como la miastenia grave y el lupus eritematoso, y también puede identificarse a la par de los timomas benignos. Otras enfermedades imitan el aspecto histológico del pénfigo vulgar, de manera específica el pénfigo crónico familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey) y la dermatosis acantolítica transitoria (enfermedad de Grover). A pesar de esto, los anticuerpos contra la IgG no reaccionan contra antígenos epidérmicos en estas entidades clínicas.

## ENFERMEDADES DE LA ZONA DE LA MEMBRANA BASAL (INTERFASE DERMOEPIDÉRMICA)

### La epidermólisis ampollosa se caracteriza por la formación de ampollas en la zona de la membrana basal

La epidermólisis ampollosa representa un grupo heterogéneo de trastornos que se relacionan entre sí de manera muy general por su naturaleza hereditaria y su tendencia a la formación de ampollas en sitios en que se producen traumatismos menores. Su espectro clínico varía desde las molestias menores hasta la enfermedad ampollosa diseminada que pone en riesgo la vida. ***Estas ampollas casi siempre se identifican en el momento del nacimiento o poco después.*** La clasificación de estos trastornos se basa en una combinación de características clínicas y la ubicación de las lesiones ampollosas en la ZMB. Distintos mecanismos de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1232 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



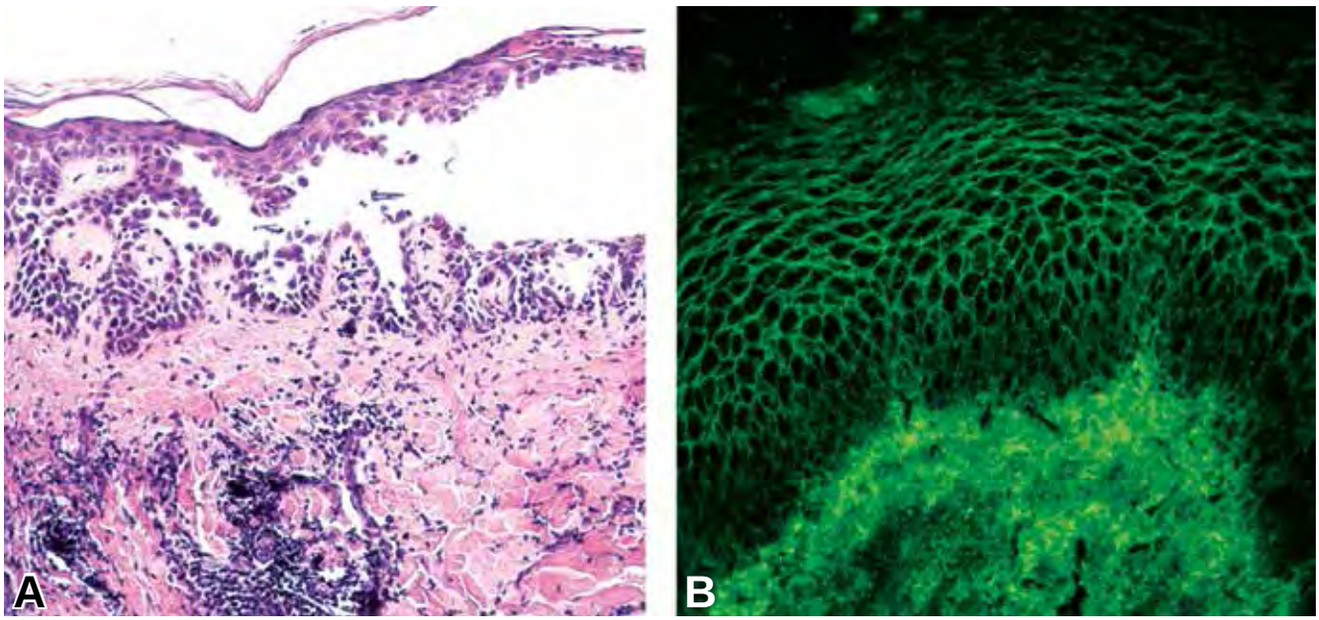



**FIGURA 28-18. Pénfigo vulgar. A.** Adhesión anómala suprabasal que conduce a la formación de una ampolla intraepidérmica que contiene queratinocitos acantolíticos. Los queratinocitos basales se encuentran un poco separados entre sí, y del todo separados del estrato espinoso. Los queratinocitos basales están adheridos con firmeza a la zona de la membrana basal epidérmica. **B.** Estudio con inmunofluorescencia directa de la piel perilesional que revela la existencia de anticuerpos, casi siempre del tipo de la inmunoglobulina G, que se depositan en la sustancia intercelular de la epidermis y generan un patrón en encaje, que delinea el contorno de los queratinocitos.

formación de ampollas subyacen a cada una de las cuatro categorías principales de epidermólisis ampollosa (fig. 28-20).

### Epidermólisis ampollosa epidermolítica

Este trastorno, que también se conoce como **epidermólisis ampollosa simple,** corresponde a un grupo de dermatopatías autosómicas dominantes y autosómicas recesivas, en las que se generan ampollas como consecuencia de la destrucción de los queratinocitos basales. Las ampollas se desarrollan en respuesta a algún traumatismo menor, como el hecho de frotarse la piel, pero se resuelven sin dejar cicatriz (de ahí el término «simple»). Si bien la epidermólisis ampollosa epidermolítica causa molestias estéticas y en ocasiones es debilitante, no pone en riesgo la vida.

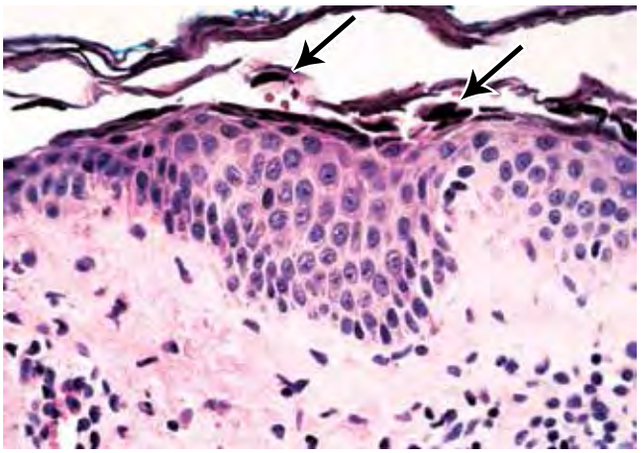


**FIGURA 28-19. Pénfigo foliáceo.** Las anomalías de la adhesión se desarrollan en el estrato espinoso superficial y el estrato granuloso (compárese el fenómeno con el que se produce en el pénfigo vulgar; fig. 24-18). Queratinocitos con trastornos de la adhesión y disqueratosis del estrato granuloso *(flechas),* que son elementos característicos importantes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la epidermólisis ampollosa epidermolítica se atribuye a mutaciones de los genes que codifican los filamentos intermedios de citoqueratina (12q11-13, 17q21), que tienen probabilidad de conferir estabilidad mecánica a la epidermis. La citólisis de los queratinocitos basales da origen a las ampollas en la variedad epidermolítica de la epidermólisis ampollosa. Al inicio se desarrollan vacuolas citoplasmáticas infranucleares pequeñas, que aumentan su tamaño y coalescen. Estas vacuolas derivan de anomalías de las queratinas 5 y 14, que se agrupan en torno a los núcleos de los queratinocitos. La membrana plasmática se rompe una vez que alcanza una vacuola grande, después de lo cual la célula sufre lisis.

**PATOLOGÍA:** se forma una vesícula intraepidérmica como consecuencia de la lisis de varios queratinocitos basales. El techo de la vesícula corresponde a la epidermis casi intacta, con la membrana basal fragmentada. La base de la vesícula muestra residuos de citoplasma de las células basales adheridos a la lámina densa, que aparecen como una línea rosada bien conservada en la base de la vesícula. Las células inflamatorias son escasas.

### Epidermólisis ampollosa de la unión

Este tipo de epidermólisis ampollosa corresponde a un grupo de dermatopatías autosómicas recesivas en las que se forman ampollas en el interior de la lámina transparente. Su expresión clínica varía desde el trastorno benigno que no tiene efecto sobre la esperanza de vida hasta una enfermedad grave que puede causar la muerte en los primeros 2 años de edad. Pueden existir anomalías asociadas de las uñas y los dientes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en su variante grave, se informa de mutaciones de los genes de ciertas isoformas de laminina e integrinas (1q25-31, 1q3, 18q11). La variante benigna se atribuye a mutaciones en el gen del colágeno tipo XVII (1q32, 10q23). Las dos variedades muestran



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1233 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



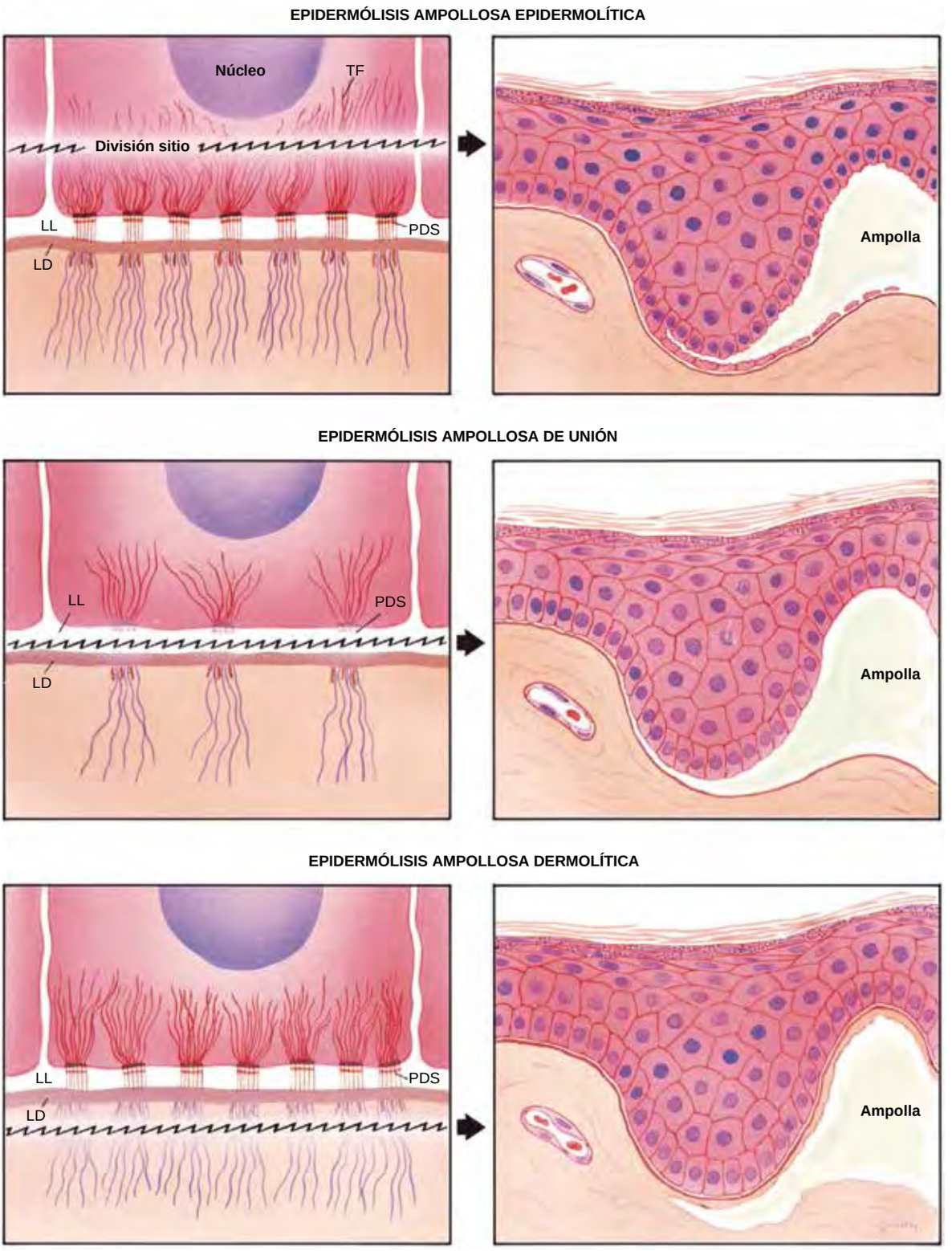



**FIGURA 28-20. Epidermólisis ampollosa (EA).** Se muestran tres mecanismos distintos para la formación de ampollas. Se muestran diagramas de imágenes de microscopía electrónica en el lado *izquierdo;* los correspondientes a las imágenes de la microscopía de luz óptica se ubican a la *derecha.* La **EA** deriva de la desintegración de las regiones más bajas de las células basales epidérmicas. Las porciones inferiores de las células basales se desprenden, y el resto de la epidermis se levanta. Fragmentos pequeños de las células basales quedan adheridos a la zona de la membrana basal. La **EA de unión** se caracteriza por la rotura de la lámina transparente. La **EA dermolítica** se relaciona con la presencia de fibrillas de anclaje rudimentarias y fragmentadas. La zona de la membrana basal completa y la epidermis se separan de la dermis por efecto de estas fibrillas de anclaje defectuosas. LD, lámina densa; LL, lámina transparente; PDS, placa densa subdesmosómica; TF, tonofibrillas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1234 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



resolución sin dejar cicatriz, no obstante puede existir cierta atrofia residual de la piel.

**PATOLOGÍA:** la epidermis intacta constituye el techo de la vesícula en la epidermólisis ampollosa de unión. Las membranas plasmáticas de los queratinocitos basales no presentan cambios. La base de la vesícula corresponde a la lámina densa conservada, como en la epidermólisis ampollosa epidermolítica, aunque no se observan fragmentos adheridos del citoplasma de las células basales. De esta manera, la ampolla se forma en el interior de la lámina transparente. Tanto las regiones afectadas como las conservadas de la piel muestran un número más bajo de hemidesmosomas basales, que cuentan con placas de acoplamiento y placas densas infrabasales poco desarrolladas.

### Epidermólisis ampollosa dermolítica

También conocida como **epidermólisis ampollosa distrófica,** la epidermólisis ampollosa dermolítica corresponde a un grupo de trastornos autosómicos dominantes y autosómicos recesivos en los que las ampollas se ubican en un punto profundo inmediato a la lámina densa. La variante recesiva es más grave. En las dos variantes la resolución de las ampollas induce cicatrización atrófica («distrófica»). Pueden estar afectadas las uñas y los dientes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el desarrollo de la epidermólisis ampollosa dermolítica se atribuye a un defecto de las fibrillas de anclaje. Estas fibrillas muestran una disposición anómala y una reducción de su cantidad en la piel aparentemente normal de los neonatos afectados. El defecto básico corresponde a una mutación del gen que codifica el colágeno tipo VII (3p21). Las fibrillas de anclaje constituyen una red en la dermis superficial a través de la cual pasan las fibras de colágeno de los tipos I y III. Esta estructura ancla la epidermis a la dermis subyacente, y su destrucción trae consigo la formación de bullas subepidérmicas que se forman por debajo de la zona de la lámina densa.

**PATOLOGÍA:** el techo de la vesícula corresponde a la epidermis normal, a la cual se adhieren la lámina transparente y la lámina densa conservadas. La base de la vesícula corresponde a la parte externa de la dermis papilar. En el análisis ultraestructural se identifica un número menor de fibrillas de anclaje en la variante dominante, y la ausencia virtual de fibrillas en la forma recesiva. En las dos variantes se presenta una disminución correspondiente de las proteínas fibrilares de anclaje AF-1 y AF-2.

### Síndrome de Kindler

Este tipo de epidermólisis ampollosa muestra transmisión autosómica recesiva, y la formación de ampollas con planos de desprendimiento combinados. Los hallazgos clínicos distintivos las diferencian de otros tipos de epidermólisis ampollosa hereditaria, como la poiquilodermia (pigmentación moteada de la piel) y la fotosensibilidad.

**PATOGENIA MOLECULAR:** esta entidad deriva de una mutación del gen FERMT1 (20p12), que codifica la kindlina 1, una proteína que participa en la adhesión entre los queratinocitos basales.

## El penfigoide ampolloso es un trastorno ampolloso subepidérmico originado por autoanticuerpos contra las proteínas de la membrana basal

El penfigoide ampolloso es un trastorno ampolloso autoinmunitario frecuente, con similitud clínica al pénfigo vulgar (de ahí el término «penfigoide»), no obstante en este caso no existe acantólisis. La enfermedad es más común en las décadas posteriores de la vida y no muestra predilección en cuanto a origen étnico o género.

**PATOGENIA MOLECULAR:** al igual que el pénfigo vulgar, el penfigoide ampolloso es un trastorno autoinmunitario, pero en este caso los anticuerpos tipo IgG fijadores de complemento se dirigen contra dos proteínas de la membrana basal, BPAG1 y BPAG2. La BPAG1 es una proteína de 230 kDa que se ubica en la porción intracelular del hemidesmosoma de la célula basal. La BPAG2 es una proteína de 180 kDa que atraviesa la membrana plasmática y se extiende hacia la porción superficial de la lámina transparente. El complejo antígeno-anticuerpo puede lesionar la membrana plasmática de la célula basal mediante el complejo de ataque de membrana C5b-C9 (v. cap. 4). A su vez, este daño tiene capacidad de interferir en la síntesis de factores de adherencia en los queratinocitos basales. Más importante aún es la producción de anafilotoxinas C3a y C5a tras la activación del complemento. Estas moléculas inducen desgranulación de los mastocitos y la liberación de factores quimiotácticos para eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. Las concentraciones de IL-5 y eotaxina, que se sabe desempeñan papeles importantes en el reclutamiento y el funcionamiento de los eosinófilos, se encuentran aumentadas en el líquido vesicular de los pacientes con penfigoide ampolloso. Los gránulos eosinófilos contienen sustancias lesivas para los tejidos, entre otras la peroxidasa eosinófila y la proteína básica principal. Estas moléculas, junto con proteasas de neutrófilos y de mastocitos, inducen la separación dermoepidérmica en el interior de la lámina transparente (fig. 28-21).

**PATOLOGÍA:** las ampollas del penfigoide ampolloso son subepidérmicas: el techo corresponde a la epidermis intacta y la base es la lámina densa de la ZMB (fig. 28-22). Las ampollas contienen eosinófilos numerosos, junto con fibrina, linfocitos y neutrófilos. En el penfigoide ampolloso, la piel en apariencia normal muestra migración de mastocitos a partir de las vénulas y hacia la epidermis. Con la instauración del eritema, los eosinófilos aparecen en la región superficial de la dermis y en ocasiones se disponen a lo largo de la ZMB epidérmica. En el análisis ultraestructural se aprecia que la separación dermoepidérmica comienza por la destrucción de los filamentos de anclaje de la lámina transparente. Los estudios de inmunofluorescencia revelan el depósito lineal de C3 e IgG a lo largo de la ZMB epidérmica, así como anticuerpos séricos contra BPAG1 y BPAG2 (fig. 28-23).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las ampollas del penfigoide ampolloso son grandes y se encuentran en tensión, y pueden aparecer en la piel en apariencia normal o sobre una base eritematosa (fig. 28-22). Las caras mediales de los muslos y las flexoras de los antebrazos se afectan con frecuencia, no obstante también pueden desarrollarse ampollas en la región inguinal, las axilas y otras regiones cutáneas. El trastorno es autolimitado, pero crónico y la salud general del paciente no suele verse afectada. El tratamiento sistémico con glucocorticoides acorta de manera importante el curso de la enfermedad.

La tabla 28-1 resume la patogenia molecular de los trastornos inmunoampollosos y acantolíticos.

## La dermatitis herpetiforme refleja la sensibilidad al gluten y el depósito de complejos inmunitarios

La dermatitis herpetiforme es una erupción cutánea muy pruriginosa que se caracteriza por placas similares a las de la urticaria y vesículas subepidérmicas pequeñas sobre las superficies extensoras del cuerpo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1235 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



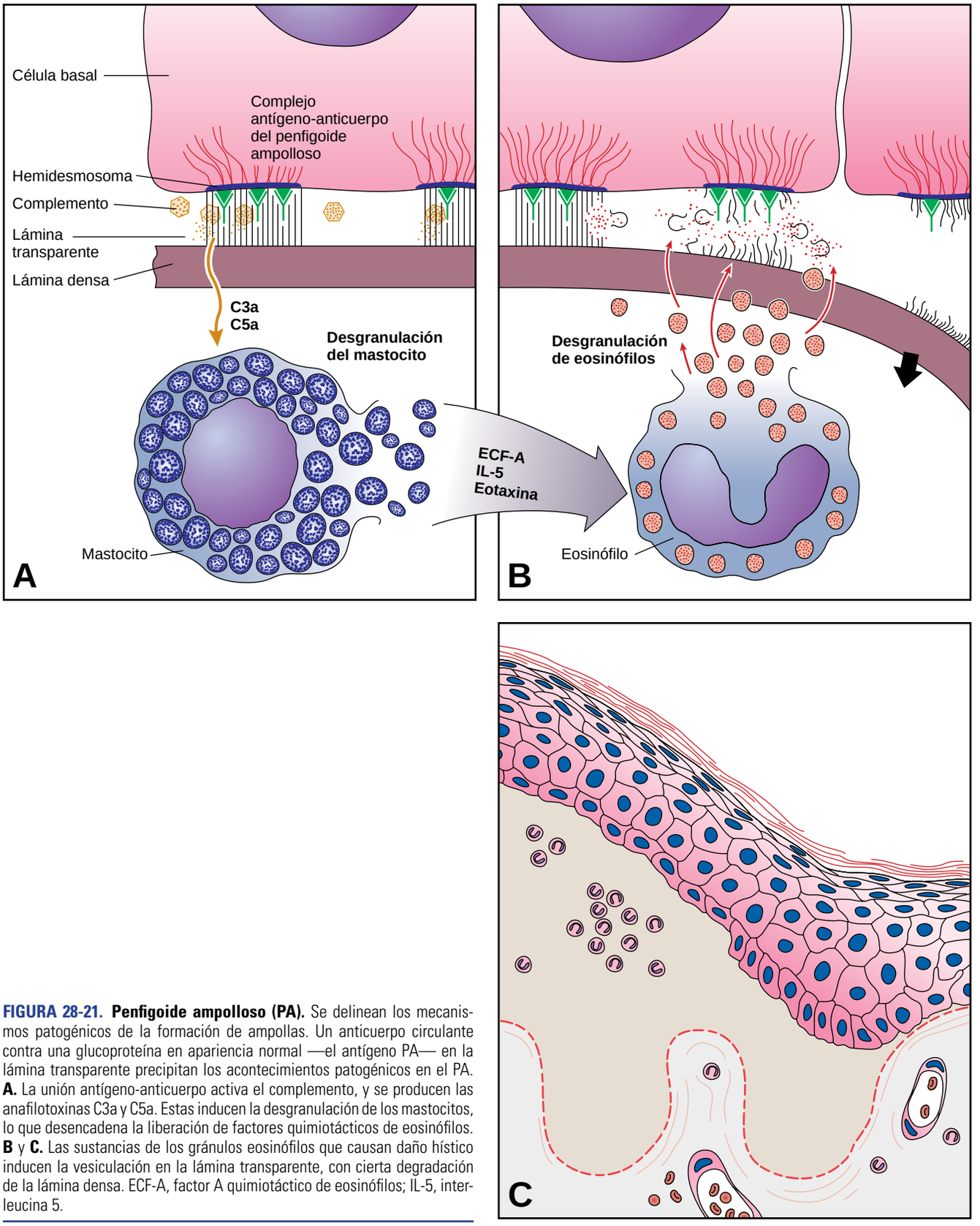



**FIGURA 28-21. Penfigoide ampolloso (PA).** Se delinean los mecanismos patogénicos de la formación de ampollas. Un anticuerpo circulante contra una glucoproteína en apariencia normal —el antígeno PA— en la lámina transparente precipitan los acontecimientos patogénicos en el PA. **A.** La unión antígeno-anticuerpo activa el complemento, y se producen las anafilotoxinas C3a y C5a. Estas inducen la desgranulación de los mastocitos, lo que desencadena la liberación de factores quimiotácticos de eosinófilos. **B** y **C.** Las sustancias de los gránulos eosinófilos que causan daño hístico inducen la vesiculación en la lámina transparente, con cierta degradación de la lámina densa. ECF-A, factor A quimiotáctico de eosinófilos; IL-5, interleucina 5.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1236 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



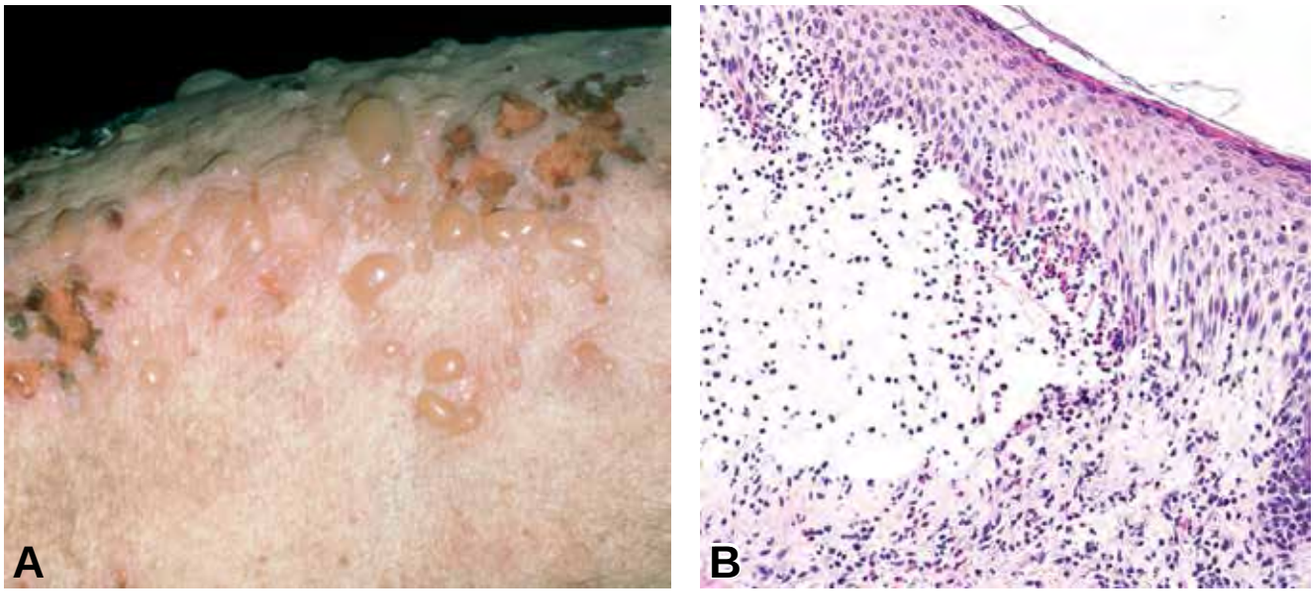



**FIGURA 28-22. Penfigoide ampolloso. A.** La piel muestra bullas tensas múltiples sobre una base eritematosa, así como erosiones, que se distribuyen principalmente sobre la cara medial de los muslos y el tronco. **B.** Una ampolla subepidérmicas tiene la dermis papilar edematosa como base. El techo de la ampolla corresponde a la epidermis intacta, que incluye al estrato basal. Células inflamatorias, fibrina y fluido llenan la ampolla.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la dermatitis herpetiforme se relaciona con la sensibilidad al gluten en pacientes con haplotipos HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQw2. La enteropatía sensible al gluten puede ser subclínica, a pesar de lo cual casi todos los pacientes muestran características de esprúe celíaco en la biopsia del intestino delgado.

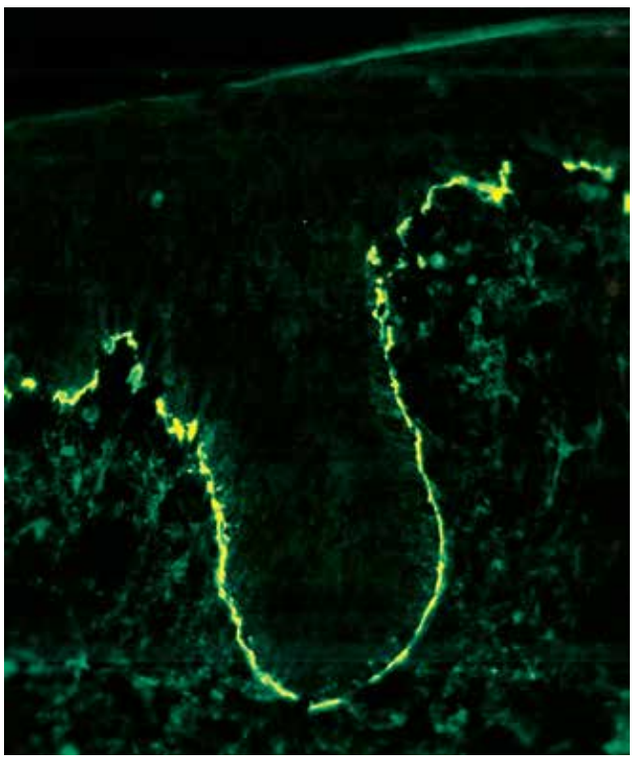


**FIGURA 28-23. Penfigoide ampolloso.** Estudio de inmunofluorescencia directa que revela el depósito lineal de inmunoglobulina G (y de la fracción C3 del complemento), a lo largo de la unión dermoepidérmica. Desde la perspectiva ultraestructural, estos anticuerpos y el complemento se distribuyen en la lámina transparente.

El gluten es una proteína del trigo, la cebada, el centeno y la avena. Las lesiones cutáneas se relacionan con depósitos granulares de IgA, en particular en las puntas de las papilas dérmicas (fig. 28-24). Los complejos inmunitarios tipo IgA en las puntas de las papilas dérmicas son más prominentes en la piel perilesional que en la que tiene aspecto normal. Una dieta libre de gluten controla la enfermedad. La reintroducción del gluten da origen a lesiones nuevas.

Los pacientes con predisposición genética pueden desarrollar anticuerpos tipo IgA contra componentes del gluten en el intestino. Los complejos IgA resultantes acceden a la circulación y se depositan, quizá mediante la unión a un ligando todavía desconocido, en las papilas dérmicas (fig. 28-24). Los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran un incremento de las concentraciones de autoanticuerpos IgA contra la transglutaminasa, lo que sugiere que existe un autoantígeno dérmico relacionado con la transglutaminasa hística. Los anticuerpos contra el endomisio del músculo liso también muestran aumento en muchos pacientes con dermatitis herpetiforme.

Los complejos inmunitarios tipo IgA son ineficientes para la activación del complemento (vía alterna), y pocos neutrófilos se ven atraídos hacia el sitio afectado. Sin embargo, los neutrófilos que sí se acumulan sintetizan leucotrienos, que atraen a más neutrófilos. Estos liberan enzimas lisosómicas que degradan la laminina y el colágeno tipo IV, que escinden la epidermis de la dermis y de manera eventual determinan la formación de ampollas (fig. 28-24).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las lesiones de la dermatitis herpetiforme son particularmente prominentes sobre los codos, las rodillas y los glúteos (fig. 28-25 A). Estas vesículas, muy pruriginosas, pueden agruparse de manera similar a como lo hacen las lesiones propias del herpes simple (de ahí el término «herpetiforme»), y casi de manera invariable se frotan hasta romperse. Así, los pacientes pueden presentarse sólo con lesiones costrosas y sin vesículas intactas. Si bien la gravedad de la dermatitis herpetiforme es variable y se caracteriza por remisiones, resulta molesta por su evolución crónica. Las lesiones que se curan suelen dejar cicatriz. Además de la dieta libre de gluten, el tratamiento con dapsona o sulfapiridina controla los signos y los síntomas de la



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1237 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



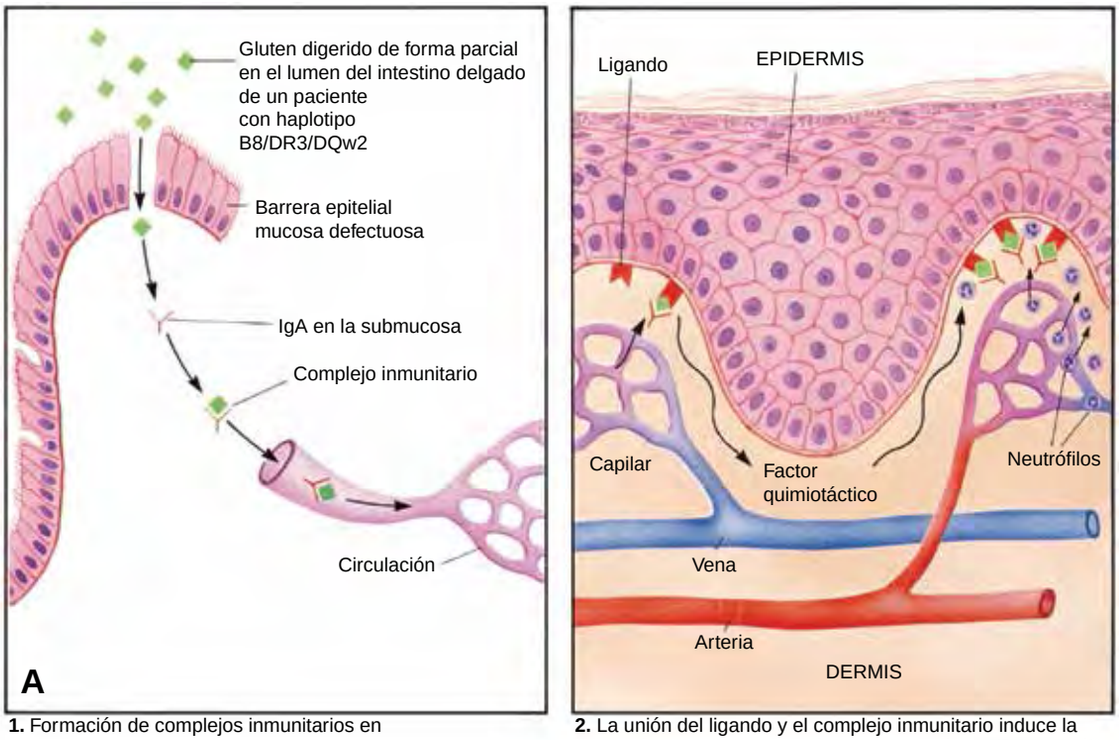
**TABLA 28-1**
**PATOGENIA DE LOS TRASTORNOS INMUNOAMPOLLOSOS Y ACANTOLÍTICOS**

| Trastorno | Mecanismo patogénico | Gen diana | Resultado |
|---|---|---|---|
| Penfigoide ampolloso | Autoanticuerpos dirigidos contra los hemidesmosomas de las células basales | BPAG1, BPAG2 | Ampolla subepidérmica |
| Pénfigo vulgar | Autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas desmosómicas | Desmogleína 1 y 3 | Ampolla intraepidérmica |
| Pénfigo foliáceo | Autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas desmosómicas | Desmogleína 1 | Ampolla intraepidérmica |
| Epidermólisis ampollosa simple (EA) | Defecto molecular en los filamentos intermedios de citoqueratina | KRT5, KRT14 | Ampolla intraepidérmica |
| EA de la unión | Defecto molecular en la laminina, integrinas y colágeno | LAMA3, LAMB3, LAMC2, ITGB4, COL17A1 | Ampolla dentro de la lámina densa |
| EA dermolítica | Defecto molecular en las fibras de anclaje | COL7A1 | Ampolla debajo de la lámina densa |
| Síndrome de Kindler | Defecto molecular en la adhesión de los queratinocitos basales | KIND1 | Ampollas, fotosensibilidad |
| Enfermedad de Darier | Defecto molecular en la adhesión de los queratinocitos | ATP2A2 | Acantólisis, disqueratosis |
| Enfermedad de Hailey-Hailey | Defecto molecular en la adhesión de los queratinocitos | ATP2C1 | Acantólisis, disqueratosis |

dermatitis herpetiforme por un mecanismo desconocido. Se ha presentado un aumento del riesgo de trastornos linfoproliferativos y lupus eritematoso sistémico.

**PATOLOGÍA:** en primer lugar aparece un infiltrado linfocítico perivenular delicado, con una fila de neutrófilos que se sitúan justo por debajo de la lámina densa en las papilas dérmicas. En el transcurso de 12 h, los neutrófilos se agregan para constituir cúmulos de 10 a 25 células en las puntas de las papilas dérmicas, que da origen al aspecto histológico diagnóstico.

Existen dos mecanismos relacionados para la separación dermoepidérmica. Uno se asocia a la diseminación de una capa o dos de neutrófilos, con aspecto similar al de una sábana, en la interfase dermoepidérmica. En esta situación toda la epidermis se desprende de la dermis papilar (fig. 28-25 B). El techo de una




**1.** Formación de complejos inmunitarios en la submucosa del intestino delgado. Paso de los complejos inmunitarios hacia la **circulación.**

**2.** La unión del ligando y el complejo inmunitario induce la liberación del factor quimiotáctico de neutrófilos. Los neutrófilos migran hacia las puntas de las papilas.

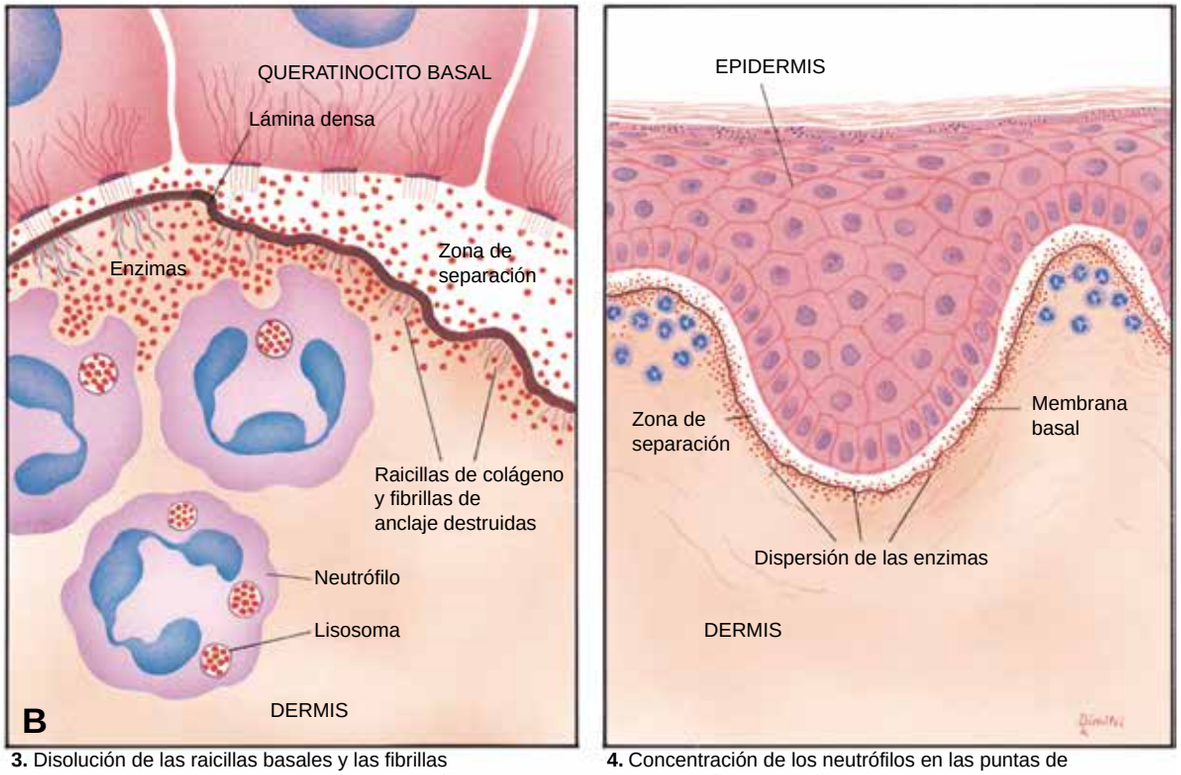
**FIGURA 28-24. Dermatitis herpetiforme.** Patogenia propuesta para las lesiones cutáneas. El trastorno se inicia en el intestino delgado y tiene probabilidad de expresarse en la piel por efecto de la presencia de un ligando que se encuentra en un sitio inmediato profundo a la lámina densa. IgA, inmunoglobulina A.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1238 11/10/16 15:03

booksmedicos.org






**3.** Disolución de las raicillas basales y las fibrillas de anclaje por las enzimas que liberan los neutrófilos. Separación dermoepidérmica temprana.

**4.** Concentración de los neutrófilos en las puntas de las papilas. Diseminación de las enzimas a lo largo de la membrana basal. Levantamiento de la lámina densa.

**FIGURA 28-24.** *(Cont.)*

vesícula de este tipo contiene la epidermis; la base se compone de la lámina densa y la dermis papilar. En contraste con el penfigoide ampolloso, los eosinófilos son infrecuentes en una fase temprana de la evolución de la dermatitis herpetiforme. En el segundo mecanismo de formación de vesículas, muchos neutrófilos se acumulan con rapidez en las puntas de las papilas dérmicas. La liberación de enzimas lisosómicas neutrófilas en la porción superficial de las papilas dérmicas desencadena el desacoplamiento de la epidermis y la dermis en la región de la punta de las papilas dérmicas, la destrucción de la ZMB en la lámina transparente y la porción superficial de las papilas y desgarro de la epidermis a través de los crestas reticulares adyacentes. El techo de la vesícula que se produce muestra desgarros alternantes a través de su cubierta epidérmica, y la base muestra clavas epidérmicas residuales que alternan con las mitades basales de las papilas dérmicas. En ambos casos, la IgA granular es depositada en la unión dermoepidérmica (fig. 28-25 C).

### El eritema multiforme es en muchas ocasiones una reacción contra fármacos o alguna infección

El eritema multiforme es un trastorno autolimitado agudo que varía desde el desarrollo de máculas eritematosas anulares o similares a anillos y con forma de blanco y ampollas escasas (eritema multiforme menor), hasta la ulceración diseminada de la piel y las membranas mucosas que pone en riesgo la vida (eritema multiforme mayor; síndrome de Stevens-Johnson). ***Este fenómeno suele constituir una reacción a un fármaco o algún agente infeccioso, en particular el virus del herpes simple.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la lista de agentes capaces de inducir eritema multiforme es larga, e incluye los virus del herpes, los micoplasmas y las sulfonamidas. A pesar de esto, sólo en la mitad de los casos se identifican los factores precipitantes. En el eritema multiforme posherpético se depositan antígenos virales, IgM y C3 en un área perivascular y en la ZMB epidérmica. La combinación de linfocitos infiltrantes y complejos antígeno-anticuerpo dentro de las lesiones sugiere que participan tanto la hipersensibilidad humoral como la celular.

**PATOLOGÍA:** la dermis en el eritema multiforme muestra un infiltrado linfocitario escaso en torno al lecho vascular superficial y a la interfase dermoepidérmica. La característica morfológica peculiar en la epidermis es la presencia de queratinocitos en apoptosis, que cuentan con un núcleo picnótico y citoplasma eosinófilo. La apoptosis puede ser extensa y relacionarse con la formación de una vesícula subepidérmica, cuyo techo corresponde a una epidermis casi del todo necrótica. Debido al inicio agudo del cuadro, en la mayor parte de los casos existen cambios escasos o nulos en el estrato córneo. La dermis muestra infiltrado perivascular sin eosinófilos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las lesiones características «en blanco» o «en iris» tienen una zona roja oscura central, que en ocasiones presenta una vesícula circundada por un área más pálida (fig. 28-26). A su vez, esta última está incluida en un anillo eritematoso periférico. Las placas urticariales son comunes. La presencia de vesículas y bullas suele predecir una evolución más grave. El eritema multiforme es una enfermedad frecuente, cuya incidencia máxima se alcanza durante la segunda y la tercera décadas de la vida. En ocasiones se encuentra relacionada con otros trastornos cutáneos de los que se presume un origen inmunitario, como el eritema nodoso, la necrólisis epidérmica tóxica y la vasculitis necrosante. El **síndrome de Stevens-Johnson** y la **necrólisis epi-**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1239 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



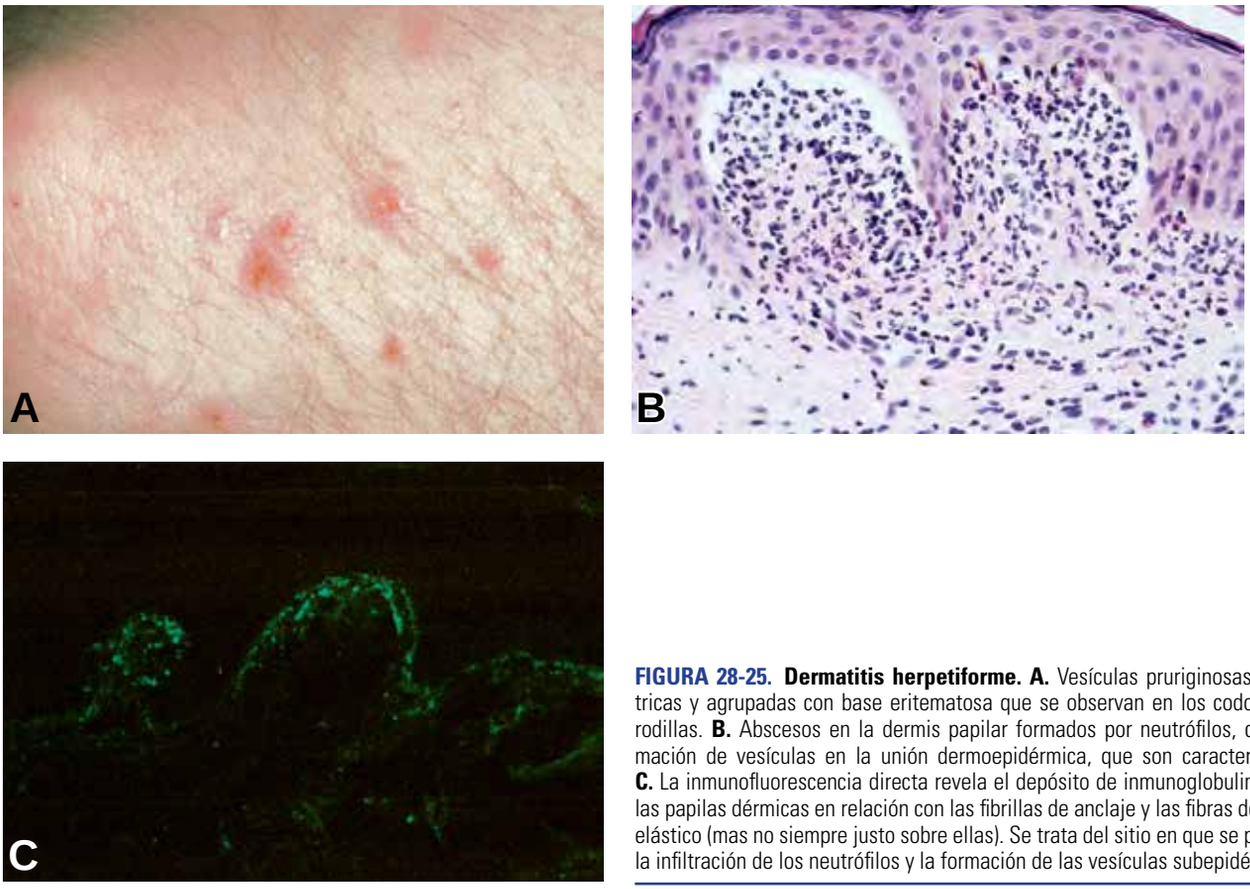



**FIGURA 28-25. Dermatitis herpetiforme. A.** Vesículas pruriginosas, simétricas y agrupadas con base eritematosa que se observan en los codos y las rodillas. **B.** Abscesos en la dermis papilar formados por neutrófilos, con formación de vesículas en la unión dermoepidérmica, que son característicos. **C.** La inmunofluorescencia directa revela el depósito de inmunoglobulina A en las papilas dérmicas en relación con las fibrillas de anclaje y las fibras de tejido elástico (mas no siempre justo sobre ellas). Se trata del sitio en que se produce la infiltración de los neutrófilos y la formación de las vesículas subepidérmicas.

**dérmica tóxica** hacen referencia a una variante de gravedad inusual de eritema multiforme que afecta también a las superficies mucosas y a los órganos internos, y que con frecuencia son mortales.

## El lupus eritematoso sistémico se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y complejos inmunitarios que se depositan en la piel

La afectación cutánea que provoca el lupus eritematoso sistémico (LES; v. cap. 11) en la piel puede ser grave y devastadora desde la perspectiva estética, pero no pone en riesgo la vida. A pesar de esto, la naturaleza y el patrón de reactantes inmunitarios en la piel constituyen una guía excelente para predecir el riesgo de afectación sistémica.

**FIGURA 28-26. Eritema multiforme.** Lesiones «tiro al blanco» sensibles a esteroides, caracterizadas por bullas centrales con edemas circundantes, aparecieron tras el tratamiento antibiótico.

**FISIOPATOLOGÍA:** en el LES se identifican complejos inmunitarios tanto en la piel lesionada como en la que presenta aspecto normal, y no es probable que sean los únicos responsables de las lesiones cutáneas en este síndrome. El depósito de reactantes inmunitarios a lo largo de la ZMB epidérmica de la piel de aspecto normal resulta relevante para el diagnóstico del LES. Al parecer, ciertos agentes exógenos, como la luz ultravioleta, desencadenan la lesión epidérmica, que perpetúan reacciones inmunitarias mediadas por células similares a las que se observan en la enfermedad de injerto contra huésped. Las manifestaciones de la lesión epidérmica incluyen vacuolización de los queratinocitos basales, hiperqueratosis y disminución del grosor epidérmico; liberación del ADN y de otros antígenos nucleares y citoplasmáticos hacia la circulación, y depósito de ADN y de otros antígenos en la ZMB epidérmica (lámina densa y dermis subyacente inmediata; fig. 28-27). De esta manera, al parecer actúan de manera coordinada la lesión epidérmica, la formación local de complejos inmunitarios, el depósito de complejos inmunitarios circulantes y la lesión celular inducida por linfocitos.

Las distintas variantes de lupus eritematoso cutáneo se clasifican según su evolución crónica, no obstante es posible que se presente una superposición considerable en cuanto a sus características. Existe una relación inversa entre la prominencia de las lesiones cutáneas y la extensión de la enfermedad sistémica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1240 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



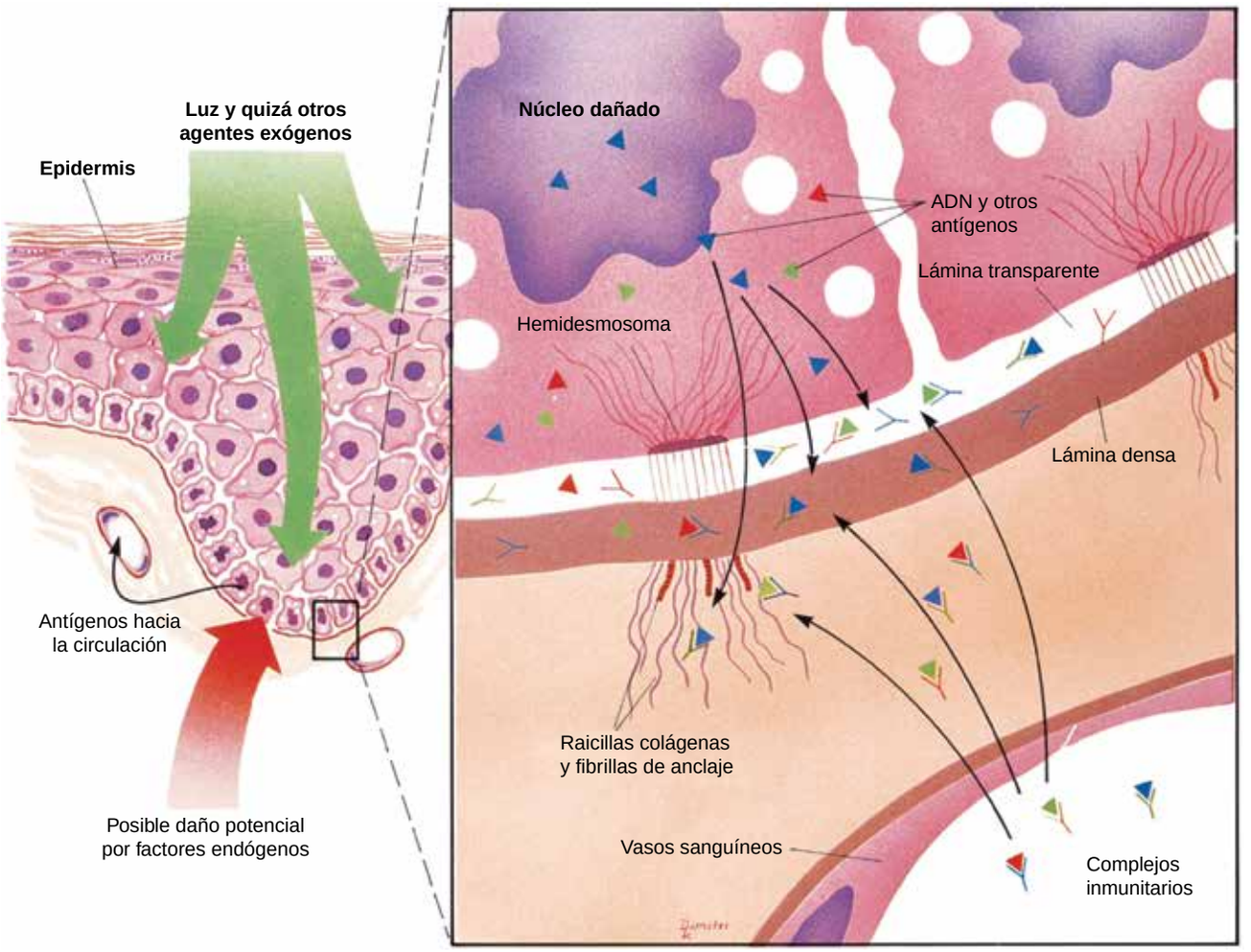



**FIGURA 28-27. Lupus eritematoso.** Una reacción inmunitaria mediada por células conduce a la lesión celular epidérmica, cuando se desencadena por luz u otros agentes exógenos o endógenos. Este tipo de lesión libera gran cantidad de antígenos, algunos de los cuales puede volver a la piel en forma de complejos inmunitarios. Estos también se forman en la piel por una reacción del ADN local con algún anticuerpo que también puede encontrarse depositado bajo la zona de la membrana basal de la epidermis.

***LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO (DISCOIDE) CRÓNICO:*** esta variante de lupus suele limitarse a la piel. La enfermedad suele manifestarse en la zona superior del cuello, la cara (en particular en la región malar), el cuero cabelludo y los pabellones auriculares. Las lesiones surgen como pápulas violáceas con elevación discreta, cubiertas por una escama rugosa de queratina. A la vez que aumentan su tamaño adquieren forma de disco, con un borde hiperqueratósico y un centro despigmentado. Las lesiones cutáneas pueden por último convertirse en cicatrices desfigurantes. En menos del 10% de los individuos se identifican concentraciones elevadas de anticuerpos antinucleares circulantes.

**PATOLOGÍA:** en el lupus discoide hay un engrosamiento modesto o adelgazamiento discreto de las capas nucleadas de la epidermis. La hiperqueratosis y el taponamiento de los folículos pilosos son prominentes. El patrón reticular-papilar de la interfase dermoepidérmica se pierde en cierta medida. Los queratinocitos basales desarrollan vacuolas, y se identifican cuerpos apoptóticos eosinófilos. La lámina densa muestra engrosamiento intenso y multiplicación. Con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) es posible identificar capas múltiples de lámina densa que se extienden hacia la dermis subyacente. La cantidad excesiva de lámina densa, un producto de los queratinocitos basales, refleja una respuesta de estas últimas a la lesión. Estos cambios sugieren en conjunto que la lesión a los queratinocitos basales es una característica patogénica esencial de la dermatopatía relacionada con el lupus (figs. 28-28, 28-29 y 28-30).

Los queratinocitos basales y la ZMB contienen un infiltrado linfocitario difuso que penetra la lámina basal en algunos puntos. En un sitio más profundo de la dermis es habitual encontrar parches densos de linfocitos T cooperadores y citotóxicos/supresores, con frecuencia junto con células plasmáticas, en torno a los apéndices cutáneos. Los complejos inmunitarios se sitúan principalmente en un lugar profundo de la lámina densa, no obstante también se identifican como depósitos granulares en esa capa y dentro de la lámina transparente. Este patrón contrasta con el propio del penfigoide ampolloso, en el cual sólo se identifican dos antígenos, ambos localizados en la lámina transparente y que se caracterizan por un patrón de tinción lineal.

***LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO:*** este trastorno afecta principalmente a mujeres jóvenes y de edad mediana caucásicas. A diferencia de lupus discoide, el lupus cutáneo subagudo también tiene potencial para afectar al sistema musculoesquelético y a los riñones. Primero se desarrollan pápulas eritematosas descamativas, que luego crecen para originar lesiones psoriasiformes o anulares, que pueden fusionarse. Los cambios cutáneos se identifican en las regiones superiores



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1241 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



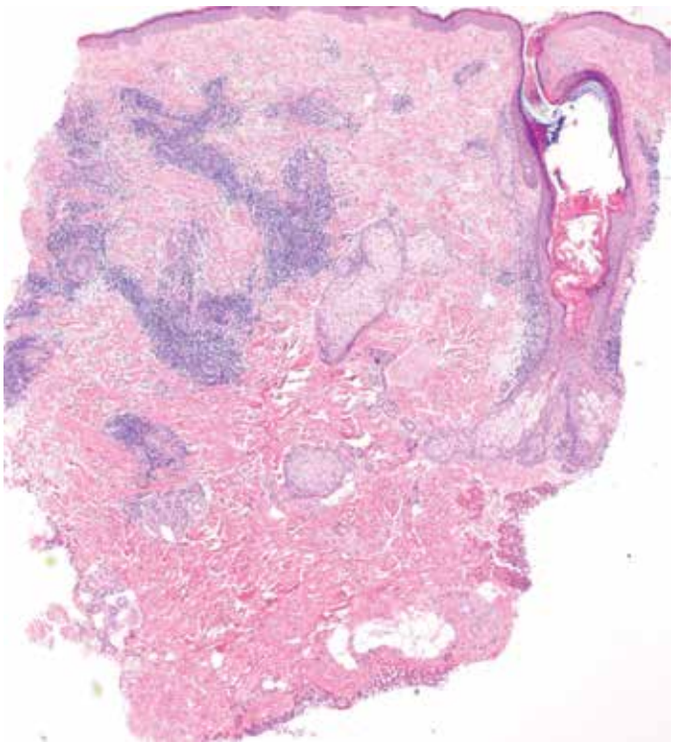


**FIGURA 28-28. Lupus eritematoso.** En la dermis superficial y profunda existe inflamación linfocítica perivascular y perianexial. Cerca del borde derecho se aprecia un folículo piloso con un tapón de queratina.

del tórax y la espalda, así como en las superficies extensoras de los brazos, distribución que revela que la exposición a la luz solar desempeña algún papel en la patogenia del trastorno. No se presenta cicatrización importante. Un 70% de las personas afectadas tienen anticuerpos anti-Ro (SS-A) circulantes. Las concentraciones de anticuerpos antinucleares están elevadas en el 70%.

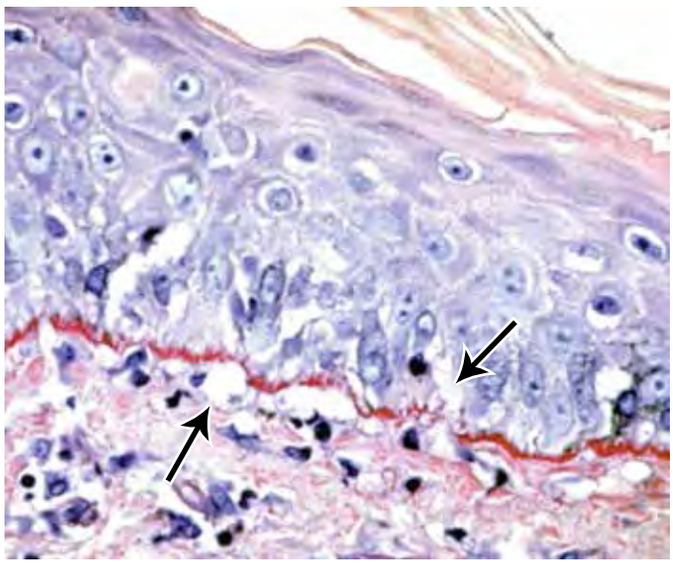


**FIGURA 28-29. Lupus eritematoso.** La necrosis de las células basales y la migración de los queratinocitos basales, aunada con la formación de una zona de membrana basal (ZMB) nueva, conducen al engrosamiento de esta última estructura en la epidermis, como es evidente en esta tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS). Obsérvense las vacuolas *(flechas)* a ambos lados de la ZMB, un indicador de lesión celular.

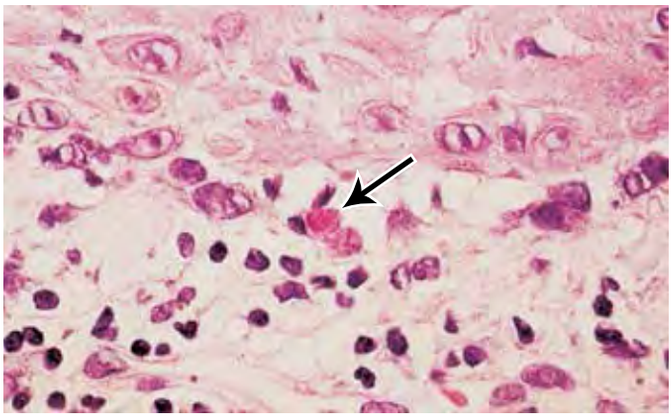


**FIGURA 28-30. Lupus eritematoso.** Lesión activa que muestra vacuolización basal intensa, con necrosis de un queratinocito *(flecha)* que da origen a un cuerpo eosinófilo denso (cuerpo apoptótico, fibrilar o coloide) rodeado por linfocitos (satelitosis).

***PATOLOGÍA:*** el lupus cutáneo subagudo se caracteriza por edema de la dermis papilar, engrosamiento de la lámina densa y degeneración vacuolar prominente de los queratinocitos basales. Existe cierto grado de infiltración linfocitaria en la ZMB, a pesar de que no se identifican parches de linfocitos a mayor profundidad.

***LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO AGUDO:*** más del 80% de los pacientes con LES muestra manifestaciones cutáneas agudas durante su enfermedad, asociadas a la patología renal y articular. El exantema suele constituir la primera manifestación del trastorno y puede preceder varios meses a los síntomas sistémicos. El característico exantema en «alas de mariposa» del LES es un eritema delicado que se ubica en el área malar, que puede prevalecer pocas horas o días. Muchos pacientes muestran una erupción maculopapular en el tórax y las extremidades, que con frecuencia se desarrolla tras la exposición a la luz solar. Los dos exantemas se curan sin dejar cicatriz. Pueden desarrollarse lesiones indistinguibles del lupus discoide. Las concentraciones de anticuerpos antinucleares son altas en más del 90% de los individuos.

**PATOLOGÍA:** desde la perspectiva histológica, el eritema malar más temprano del lupus cutáneo agudo puede coincidir tan sólo con edema en la dermis papilar. Es más frecuente que los cambios se parezcan a los propios de la variante subaguda del lupus. El cuadro histopatológico de lupus puede ser indistinguible de otras enfermedades del tejido conjuntivo, como la dermatomiositis. En el **LES ampolloso** pueden desarrollarse ampollas subepidérmicas y bajo la lámina densa, sitio donde un autoanticuerpo contra el colágeno tipo VII, un componente de las fibras de anclaje, se deposita y asocia con un infiltrado de neutrófilos en la unión.

## El liquen plano es una reacción inmunitaria mediada por células que tiene lugar en la unión dermoepidérmica

***Las reacciones hísticas «liquenoides» se denominan de esa forma porque en la clínica las lesiones se parecen a ciertos líquenes que forman crecimientos escamosos sobre las rocas o los troncos de los árboles.*** Los infiltrados liquenoides se caracterizan por la congregación de linfocitos con un patrón similar al de una banda que oscurece la unión dermoepidérmica. El recambio epidérmico disminuye, y desencadena hiperqueratosis sin paraqueratosis. El liquen plano es el trastorno prototipo de este grupo, e incluye entidades como el liquen nítido y las erupciones liquenoides medicamentosas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1242 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



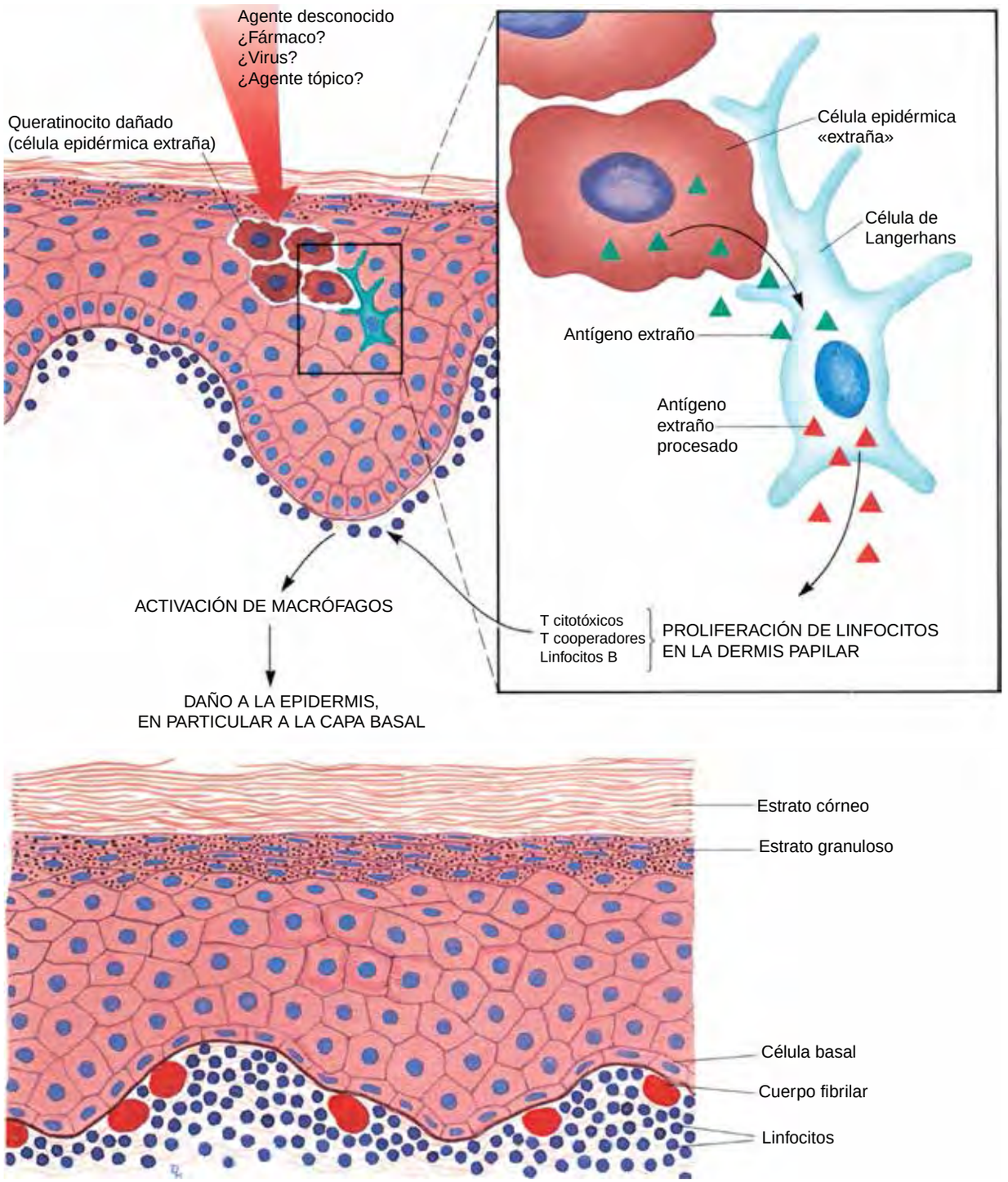



**FIGURA 28-31. Liquen plano.** Se resaltan los mecanismos patogénicos. La enfermedad en apariencia se desencadena por una lesión epidérmica. Esta lesión induce a algunas células de la epidermis a ser tratadas como «extrañas». Los antígenos de estas células se procesan en las células de Langerhans. El antígeno procesado desencadena proliferación linfocítica y activación de los macrófagos. Los macrófagos, junto con los linfocitos T, eliminan las células basales de la epidermis, lo que trae consigo una proliferación epidérmica reactiva y la formación de cuerpos fibrilares.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la etiología del liquen plano se desconoce. En ocasiones es de tipo familiar y puede acompañar a distintos trastornos autoinmunitarios, como el LES y la miastenia grave. El liquen plano es más frecuente en pacientes con colitis ulcerosa. Fármacos como el oro, la clorotiazida y la cloroquina son capaces de inducir reacciones liquenoides. Ciertos agentes externos, como los químicos fotográficos, pueden evocar una respuesta liquenoide. Las lesiones similares al liquen plano también se observan en muchas ocasiones en las fases tardías de la enfermedad crónica de injerto contra huésped. Así, al parecer los mecanismos inmunitarios desempeñan algún papel en la patogenia del liquen plano (fig. 28-31). La presencia de cuerpos apoptóticos y la disminución del recambio de células epidérmicas sugieren que las lesiones del liquen plano derivan de la destrucción de las células de la capa basal, que



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1243 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



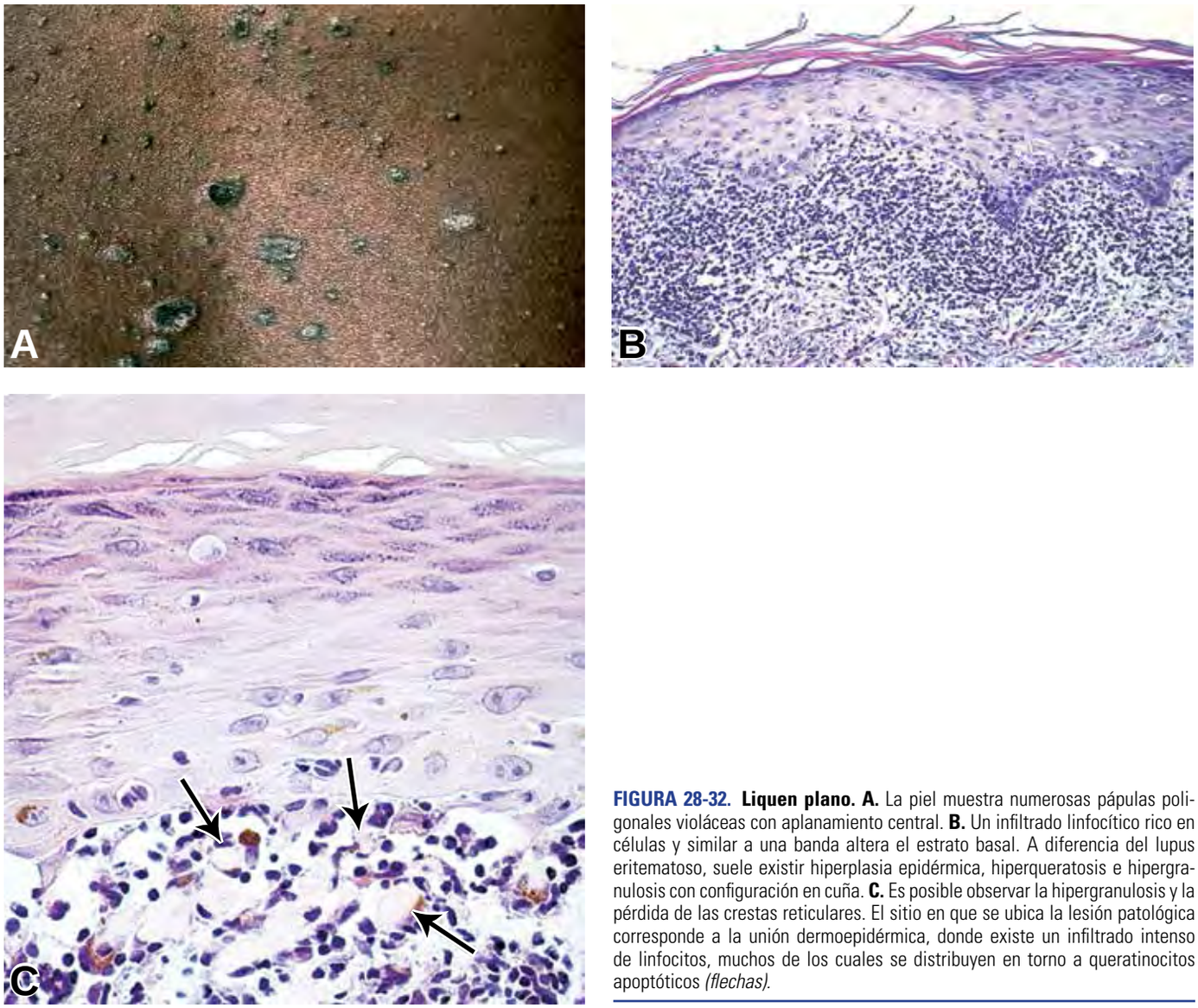



**FIGURA 28-32. Liquen plano. A.** La piel muestra numerosas pápulas poligonales violáceas con aplanamiento central. **B.** Un infiltrado linfocítico rico en células y similar a una banda altera el estrato basal. A diferencia del lupus eritematoso, suele existir hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis e hipergranulosis con configuración en cuña. **C.** Es posible observar la hipergranulosis y la pérdida de las crestas reticulares. El sitio en que se ubica la lesión patológica corresponde a la unión dermoepidérmica, donde existe un infiltrado intenso de linfocitos, muchos de los cuales se distribuyen en torno a queratinocitos apoptóticos *(flechas).*

conduce a la disminución de la proliferación epidérmica, y por tanto a una proliferación reactiva. La evidencia respalda la noción de que el liquen plano es una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío (v. cap. 4), a la que inician y amplifican citocinas como el IFN-γ y la IL-6, sintetizadas por los linfocitos infiltrantes y los queratinocitos estimulados. Se observa una asociación entre el liquen plano y la infección por el virus de la hepatitis C.

**PATOLOGÍA:** la epidermis en el liquen plano se caracteriza por la hiperqueratosis compacta con grado discreto o nulo de paraqueratosis, cuya ausencia se correlaciona con la reducción del recambio epidérmico asociado con la lesión en los queratinocitos basales. El estrato granuloso se engrosa, a menudo con un patrón focal, distintivo, en forma de cuña, cuya base descansa sobre el estrato córneo. El estrato espinoso sufre engrosamiento variable.

Los cambios patológicos distintivos del liquen plano se ubican en la interfase dermoepidérmica. La fila basal de células cúbicas se encuentra sustituida por queratinocitos aplanados o poligonales. La interfase ondulante entre las papilas dérmicas y los perfiles redondeados de las crestas reticulares queda oscurecida por un infiltrado denso de linfocitos cooperadores y macrófagos, y muchos de estos últimos contienen melanina (**melanófagos;** fig. 28-32). Las células plasmáticas están ausentes; su presencia, en asociación con la atipia de los queratinocitos basales, podría sugerir una queratosis actínica liquenoide, una forma de displasia epidérmica. Crestas reticulares aguzadas («en dientes de sierra») de queratinocitos se proyectan hacia el interior del infiltrado inflamatorio.

Con frecuencia, en el infiltrado se encuentran mezclados a 20 µm de diámetro (fig. 28-32), que derivan de queratinocitos apoptóticos. *Estas estructuras se denominan de manera variable cuerpos apoptóticos, coloides, de Civatte o fibrilares.* Las fibrillas en el interior de los cuerpos apoptóticos son filamentos de queratina. Las células de Langerhans epidérmicas aumentan en una fase temprana del liquen plano.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el liquen plano es una erupción crónica que se caracteriza por pápulas planas violáceas, por lo general en las superficies flexoras de las muñecas (fig. 28-32 A). También pueden existir parches o estrías blancos en las membranas mucosas de la boca (estrías de Wickham). En la mayor parte de los afectados, las lesiones pruriginosas se curan en menos de 1 año, aunque en ocasiones pueden persistir más tiempo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1244 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



## TRASTORNOS INFLAMATORIOS DE LOS LECHOS VASCULARES SUPERFICIAL Y PROFUNDO

### La urticaria y el angioedema son reacciones de hipersensibilidad que dependen de IgE

Estas reacciones se desencadenan a partir de la desgranulación de los mastocitos sensibilizados a un antígeno específico. La **urticaria** («ronchas») se caracteriza por pápulas y placas pruriginosas elevadas, pálidas y bien delimitadas, que aparecen y desaparecen en el transcurso de algunas horas. Las lesiones derivan del edema de la porción superficial de la dermis. El término **angioedema** se refiere al caso en que el edema afecta a la dermis profunda o al tejido subcutáneo, lo que genera una tumefacción similar a un huevo. Ambas entidades muestran inicio rápido y su gravedad varía desde el desarrollo de lesiones que sólo son molestas hasta las reacciones anafilácticas que ponen en riesgo la vida. Los principios del tratamiento son evitar el agente lesivo y la administración rápida de antihistamínicos.

El **dermografismo** se caracteriza por la aparición de una roncha lineal con una erupción de color rosado intenso que se produce por el frotamiento intenso de la piel, y que se produce en un 4% de la población. Corresponde a una respuesta exagerada que depende de la IgE. Se puede escribir sobre esta piel y crear una roncha con la forma de una palabra legible.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mayor parte de los casos de urticaria dependen de la IgE y evidencian la permeabilidad venular exagerada secundaria a la desgranulación de mastocitos. Existe una lista casi interminable de materiales que pueden reaccionar con los anticuerpos IgG ubicados en la superficie de los mastocitos. La urticaria puede ocurrir en personas con atopia o sin ella. Las personas atópicas desarrollan erupciones cutáneas con prurito intenso, tienen el antecedente familiar de erupciones similares, y el antecedente personal o familiar de alergias. Es habitual que presenten un aumento de la IgE circulante.

Cuando los mastocitos se desgranulan y liberan sus mediadores vasoactivos, las vénulas cutáneas responden inicialmente volviéndose más permeables, lo que tiene como consecuencia la formación rápida de edema. Si la reacción persiste, las células inflamatorias son atraídas hacia el área, y dan origen a una placa urticariana (que perdura más de 1 día).

El **angioedema hereditario** es un trastorno autosómico dominante grave que deriva de la mutación del inhibidor de la esterasa C1.

**PATOLOGÍA:** en la urticaria, las fibras y las fibrillas colágenas quedan separadas por un exceso de líquido. Los vasos linfáticos se dilatan; en las vénulas se identifica marginación de neutrófilos y eosinófilos. Los vasos sanguíneos se encuentran rodeados por linfocitos escasos. En la urticaria persistente, los linfocitos y los eosinófilos se incrementan, sin embargo los neutrófilos son escasos.

### La vasculitis necrosante cutánea es una reacción inmunitaria que se caracteriza por la inflamación neutrófila de las paredes vasculares

La vasculitis necrosante cutánea (VNC) se presenta como una **«púrpura palpable»,** y también se conoce como **vasculitis cutánea alérgica**, **vasculitis leucocitoclástica** y **angitis por hipersensibilidad**.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** en la VNC los complejos inmunitarios circulantes se depositan en las paredes vasculares, quizá en sitios de lesión, en puntos de ramificación donde existe aumento de la turbulencia o

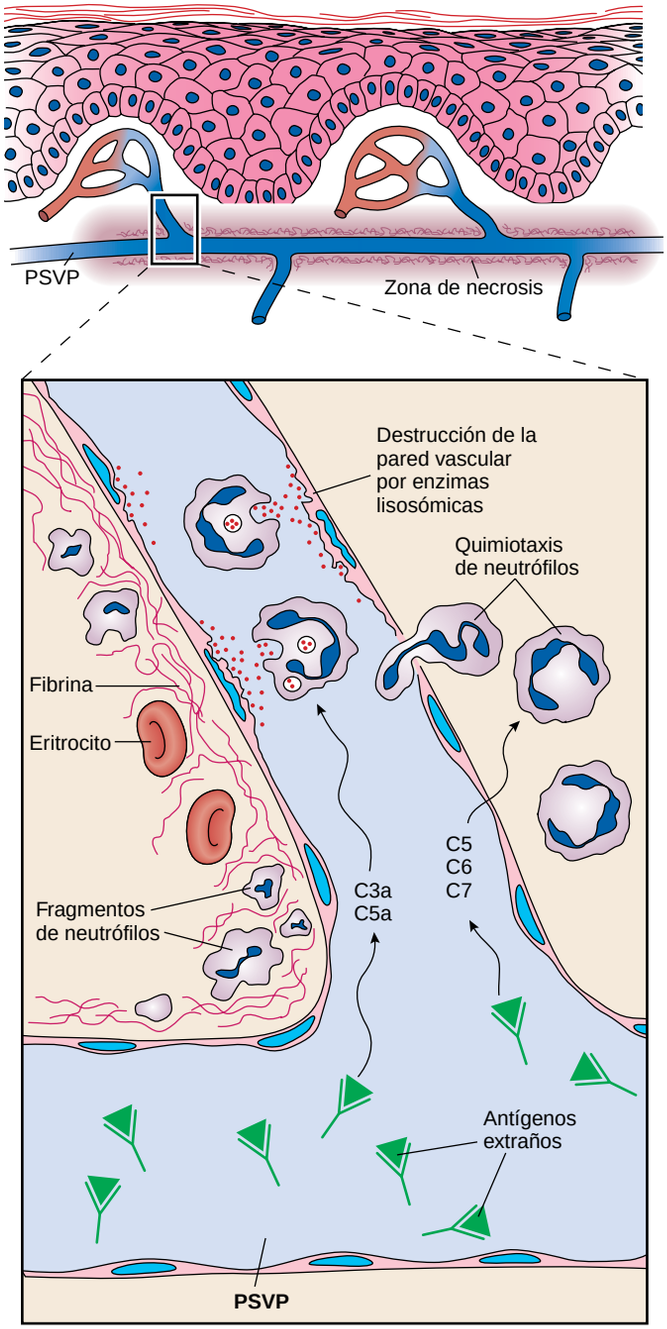



**FIGURA 28-33. Vasculitis necrosante cutánea.** Se esquematiza la patogenia del daño vascular. El sitio de la patología vascular se indica en el *diagrama superior.* Los complejos inmunitarios circulantes activan al complemento. Se presenta quimiotaxis de neutrófilos *(C5a)* y destrucción de estas células. El daño vascular se produce con extravasación de los eritrocitos, depósito de fibrina y leucocitoclasia. PSVP, plexo superficial venular profundo.

en áreas en las que existe un enlentecimiento de la circulación venosa, así como en las extremidades inferiores. El componente C5a del complemento que se sintetiza atrae a los neutrófilos, que se desgranulan y liberan enzimas lisosómicas que provocan daño endotelial y depósito de fibrina (fig. 28-33).

La VNC puede ser de tipo primario, en la que no es posible identificar un acontecimiento precipitante en casi la mitad de los casos, o relacionarse con un agente infeccioso específico (p. ej.,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1245 11/10/16 15:03

booksmedicos.org



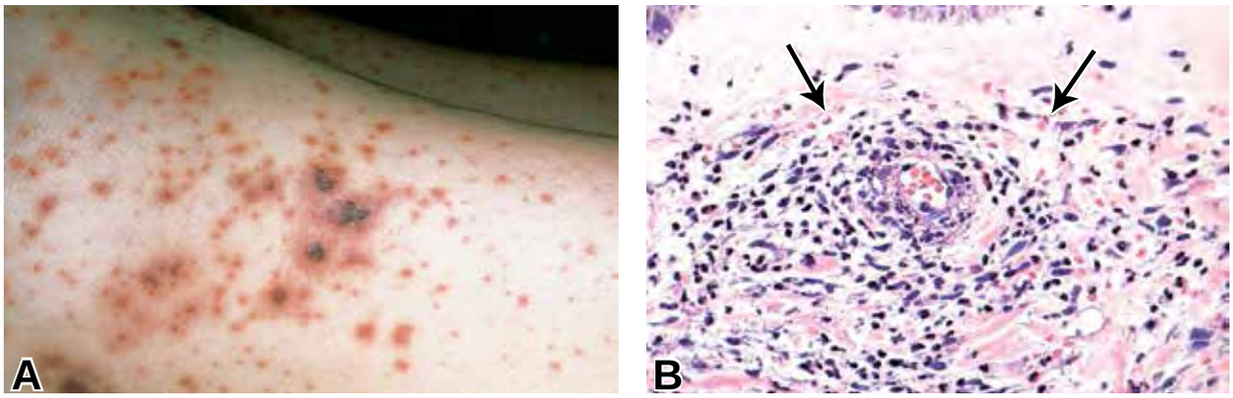



**FIGURA 28-34. Vasculitis necrosante cutánea. A.** Pápulas purpúricas sensibles a la palpación en las piernas de una mujer de 25 años. La enfermedad se resolvió tras el tratamiento de una faringitis estreptocócica. **B.** El vaso sanguíneo está rodeado por fibrina de aspecto rosado y neutrófilos, muchos de los cuales están desintegrados (leucocitoclasia). Los eritrocitos extravasados *(flechas)* y la inflamación generan el aspecto clínico clásico de «púrpura palpable».

virus de la hepatitis B [VHB] o virus de la hepatitis C [VHC]). También puede ser un proceso secundario en distintos trastornos crónicos, como la artritis reumatoide, el LES y la colitis ulcerosa. La VNC también puede vincularse con *1)* neoplasias malignas subyacentes como el linfoma, *2)* algún medicamento u otro tipo de alergia o *3)* un proceso postinfeccioso como la púrpura de Henoch-Schönlein.

**PATOLOGÍA:** las lesiones de la VNC se caracterizan por la obliteración de las paredes vasculares por un infiltrado de neutrófilos. Las células endoteliales son difíciles de visualizar, y el daño vascular se manifiesta por el depósito de fibrina y la extravasación de los eritrocitos (fig. 28-34). Muchos de los neutrófilos también se dañan, lo que da origen a residuos nucleares similares al polvo, proceso que se conoce como «leucocitoclasia». Las fibras colágenas que se disponen entre los vasos afectados están separadas por neutrófilos, eosinófilos y residuos celulares leucocitoclásticos, así como por eritrocitos extravasados, que explican la púrpura palpable característica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la VNC se distingue por la presencia de lesiones papulares purpúricas de 2-4 mm, de color rojo, que no sufren blanqueamiento al aplicar presión («púrpura palpable»; fig. 28-34). De manera peculiar, se aprecian lesiones múltiples agrupadas en las extremidades inferiores o en sitios de presión. Las lesiones pueden limitarse a la piel en una persona sana en otros sentidos, o pueden afectar a los vasos sanguíneos pequeños de las articulaciones, el sistema gastrointestinal o el riñón. Cada lesión puede persistir hasta 1 mes y luego resolverse, y dejar una cicatriz hiperpigmentada o atrófica. A pesar de la eliminación del agente lesivo, los episodios de VNC pueden recurrir.

### La dermatitis alérgica por contacto es un tipo de hipersensibilidad mediada por células a agentes sensibilizantes exógenos

Algunos de los agentes sensibilizantes más frecuentes son miembros del género vegetal *Rhus.* Alrededor del 90% de la población en EE.UU. es sensible a agentes nocivos comunes: *Rhus radicans* (ortiga), *Rhus diversiloba* (roble venenoso) y *Rhus vernix* (zumaque venenoso). Estas dermatitis de origen vegetal se conocen tan bien que el cuadro que generan se designa con frecuencia según la planta que le da origen. Los pacientes indican con claridad que el cuadro deriva del contacto con la planta, y acuden al médico no para solicitar un diagnóstico, sino para resolver el cuadro.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la planta que genera el cuadro contiene compuestos de peso molecular bajo que se denominan **haptenos** (v. cap. 4), en particular resinas oleosas. Estas son activas sólo cuando se combinen con una proteína portadora. Esto probablemente ocurre en la membrana de las células de Langerhans durante la **fase de sensibilización,** proceso que se ha estudiado como prototipo de la sensibilización antigénica en la hipersensibilidad de tipo tardío. La formación de un **complejo hapteno-portador** requiere alrededor de 1 h, después de lo cual el hapteno se procesa como antígeno dentro de las células de Langerhans. Estas células portan el antígeno a través de los linfáticos hasta llegar a los nódulos linfáticos regionales, y lo presentan a los linfocitos T $CD4^+$ (fig. 28-35). Después de 5-7 días, algunos de estos linfocitos T reconocen el antígeno, se activan, multiplican y circulan en la sangre como células de memoria. Algunas de ellas migran hacia la piel, listas para reaccionar con el antígeno si lo encuentran. La IL-1, sintetizada por las células de Langerhans, respalda la proliferación de los linfocitos $T_H1$ $CD4^+$, las células efectoras de la hipersensibilidad de tipo tardío.

En la **fase de elicitación,** los linfocitos T con sensibilización específica que se encuentran en la circulación entran en la piel. En el sitio en que se presenta el reto del antígeno, células de Langerhans, células endoteliales, células dendríticas perivasculares y monocitos procesan la sustancia y la presentan a linfocitos T con sensibilización específica, que migran entonces hacia la epidermis. La síntesis de citocinas conduce a la acumulación de más linfocitos T y macrófagos. Este infiltrado inflamatorio es responsable de la lesión celular epidérmica.

**PATOLOGÍA:** la dermatitis alérgica por contacto es un modelo de **dermatitis espongiótica.** En las 24 h posteriores a la reexposición a la planta nociva (fase de inducción) se acumulan linfocitos y macrófagos numerosos en torno al lecho venular superficial, y se extienden hacia la epidermis. Los queratinocitos epidérmicos se encuentran separados de forma parcial por el líquido de edema, lo que da origen a un aspecto similar al de una esponja (**espongiosis;** fig. 28-36). El estrato córneo contiene un fluido eosinófilo coagulado y proteínas plasmáticas. Más tarde se acumulan células inflamatorias mononucleares y eosinófilos numerosos. Se identifican vesículas que contienen linfocitos y macrófagos, y en el estrato córneo se retiene gran cantidad de fluido eosinófilo coagulado.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** cuando una persona entra en contacto por vez primera con la hiedra venenosa no se presenta ninguna reacción inmediata. Entre

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1246 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



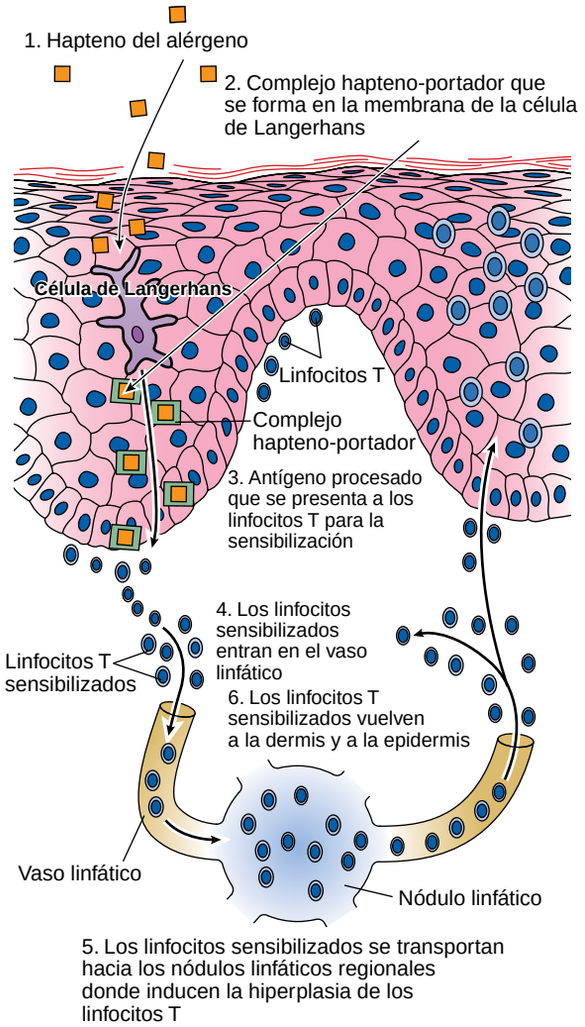



**FIGURA 28-35. Dermatitis alérgica por contacto.** Se muestran los mecanismos patogénicos.

5 y 7 días tras la reexposición, el sitio de contacto desarrolla prurito intenso, y después se desarrollan con rapidez eritema y vesículas pequeñas (fig. 28-36). Durante los días siguientes, el área crece, y desarrolla eritema intenso y vesículas numerosas, a la vez que presenta un exudado abundante de fluido proteináceo claro. El prurito es intenso. El proceso completo dura alrededor de 3 semanas. El exudado cede de manera gradual y toda el área queda cubierta por una costra irregular, que se desprende de manera eventual. El prurito disminuye y se cura sin formar cicatriz.

Cuando un paciente sensibilizado entra de nuevo en contacto con la hiedra venenosa, el proceso se acelera. Las lesiones aparecen en el transcurso de 24-48 h, se disemina con rapidez y producen el mismo cuadro clínico. Sin embargo, la reacción suele ser más intensa. De nuevo, las lesiones desaparecen en unas 3 semanas. La dermatitis alérgica por contacto responde a la administración tópica o sistémica de corticoesteroides.

## La dermatitis granulomatosa es una respuesta a antígenos indigeribles

Los granulomas, que en general se definen como acumulaciones localizadas de macrófagos epitelioides (v. cap. 1), se forman en respuesta a antígenos insolubles o de liberación lenta que producen ya sea una respuesta focal no alérgica o una respuesta alérgica en personas sensibilizadas. Los antígenos implicados son sustancias extrañas que se implantan de manera incidental en la piel (p. ej., silicona en los implantes mamarios) o antígenos endógenos como la queratina. Otras causas comunes incluyen las infecciones micobacterianas o de otros tipos, y el granuloma anular. A menudo, por ejemplo, en la sarcoidosis y el granuloma anular es posible que se desconozca el agente incitante. La fagocitosis de material particulado extraño o el procesamiento de antígenos proteicos es un fenómeno fundamental para la activación de los macrófagos hísticos al igual que se convierten en las células epitelioides granulomatosas características.

## La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que puede conducir al desarrollo de lesiones cutáneas

La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso de etiología desconocida que afecta ante todo a los pulmones, pero también a la piel, los nódulos linfáticos, el bazo, los ojos y otros órganos. Los

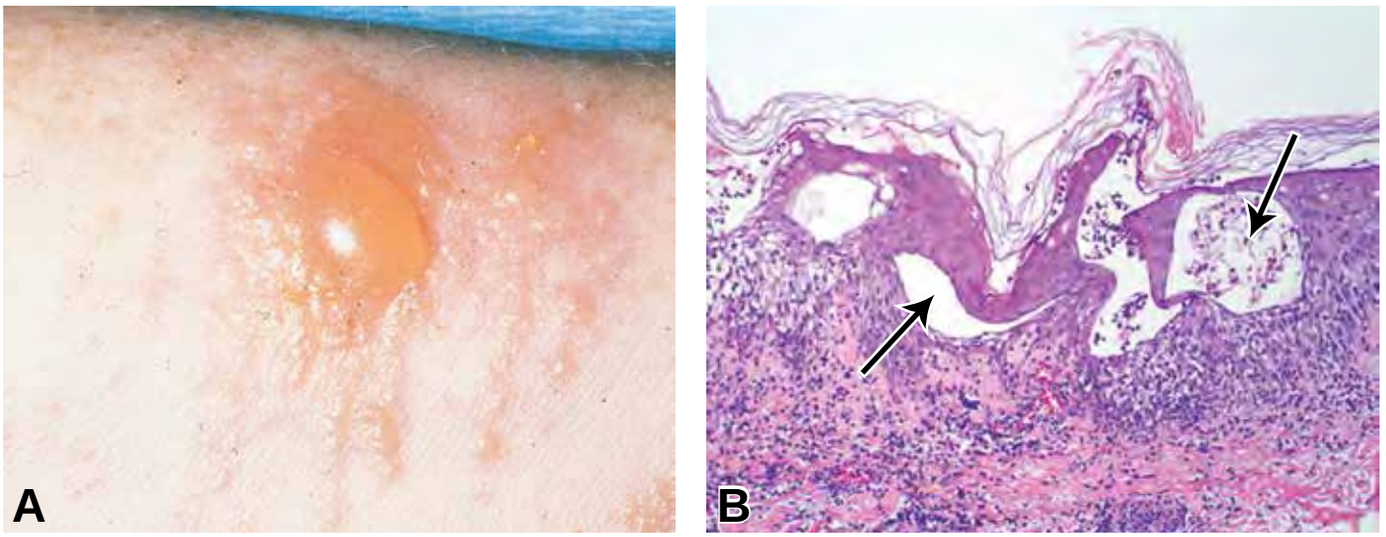



**FIGURA 28-36. Dermatitis alérgica por contacto. A.** Vesículas y bullas que se desarrollaron en la cara volar del antebrazo tras la aplicación de un perfume. **B.** Espongiosis epidérmica y vesículas espongióticas *(flechas)* que se identifican en esta biopsia tras una reacción a la «ortiga venenosa». Se aprecian linfocitos que infiltran la epidermis, donde generan una reacción de hipersensibilidad tardía mediada por células.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1247 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



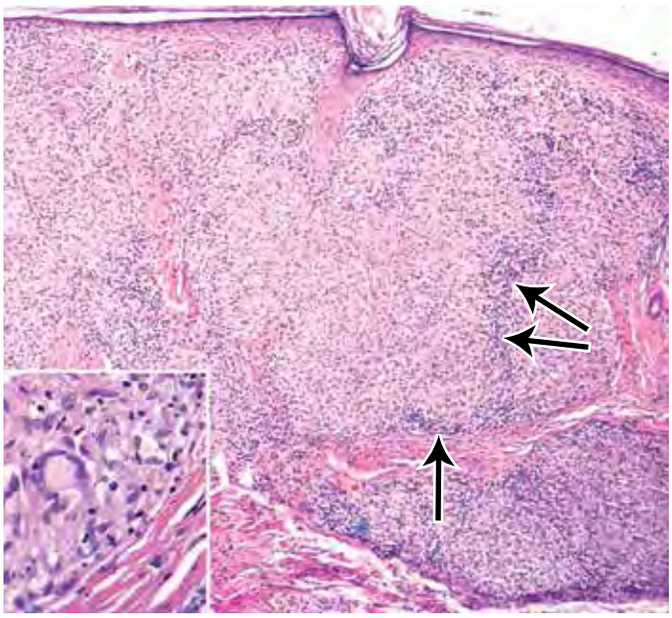


**FIGURA 28-37. Sarcoidosis.** Numerosos granulomas grandes llenan la dermis reticular. Alrededor de algunos de los granulomas se identifican manguitos pequeños formados por linfocitos *(flechas).* Los granulomas se componen de macrófagos epitelioides, algunos de los cuales son multinucleados *(recuadro).*

granulomas sarcoidósicos son del tipo de las células epitelioides clásicas sin necrosis caseosa (fig. 28-37). Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis son pápulas, placas y nódulos ubicados en la dermis y el tejido subcutáneo, que no generan sintomatología. Algunas placas dérmicas pueden ser anulares, y las que afectan al tejido subcutáneo aparecen como nódulos irregulares. En los casos graves, las lesiones cutáneas pueden ser tan prominentes que simulan una neoplasia infiltrativa difusa.

### El granuloma anular es una reacción a un antígeno desconocido

El granuloma anular es un trastorno benigno autolimitado de etiología desconocida, que se caracteriza por la formación de granulomas «necrobióticos» en empalizada en la piel.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el granuloma anular puede ser una reacción inmunitaria contra un antígeno desconocido. Puede presentarse tras mordeduras de insectos, exposición a la luz solar e infecciones virales. Se cree que los estímulos antigénicos incluyen antígenos virales, colágeno o fibras elásticas dérmicas alteradas, o proteínas contenidas en la saliva de artrópodos que muerden. El tipo preciso de reacción inmunitaria no está claro, pero es posible que estén implicados tanto los complejos inmunitarios circulantes como la inmunidad mediada por células. Los macrófagos activados pueden contribuir por sí mismos al proceso de enfermedad al liberar enzimas lisosómicas y citocinas, que a su vez inducen la degeneración focal del colágeno («necrobiosis») característica del granuloma anular.

**PATOLOGÍA:** las lesiones bien desarrolladas contienen un área central acelular de colágeno degenerado y mucina entre la dermis superficial y la reticular media (fig. 28-38). Esta área central se encuentra circundada por macrófagos en empalizada, cada uno con el eje longitudinal del núcleo orientado hacia el exterior.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el tipo más común de granuloma anular se presenta en el dorso de las manos y los pies, de manera primordial en niños y adultos jóvenes (fig. 28-38 A). El trastorno se caracteriza por placas anulares eritematosas o del color de la piel, que son asintomáticas. Alrededor del 15% de los pacientes padece granuloma anular diseminado, en el que 10 o más lesiones afectan al tronco y el cuello. El granuloma anular rara vez requiere tratamiento y por lo general no produce complicaciones médicas. En pacientes con desfiguración estética significativa suele ser efectiva la infiltración intralesional de esteroides.

## ESCLERODERMA: UN TRASTORNO DEL TEJIDO CONJUNTIVO DÉRMICO

La escleroderma (del griego skleros, 'duro') también genera afectación estructural y funcional variable de órganos internos, entre otros, riñones, pulmones, corazón, esófago e intestino delgado. La **morfea** es similar a la escleroderma, no obstante sólo afecta a áreas cutáneas circunscritas y en parches. La patogenia de las manifestaciones sistémicas de la escleroderma se analiza en otra parte de libro (v. caps. 4 y 12).

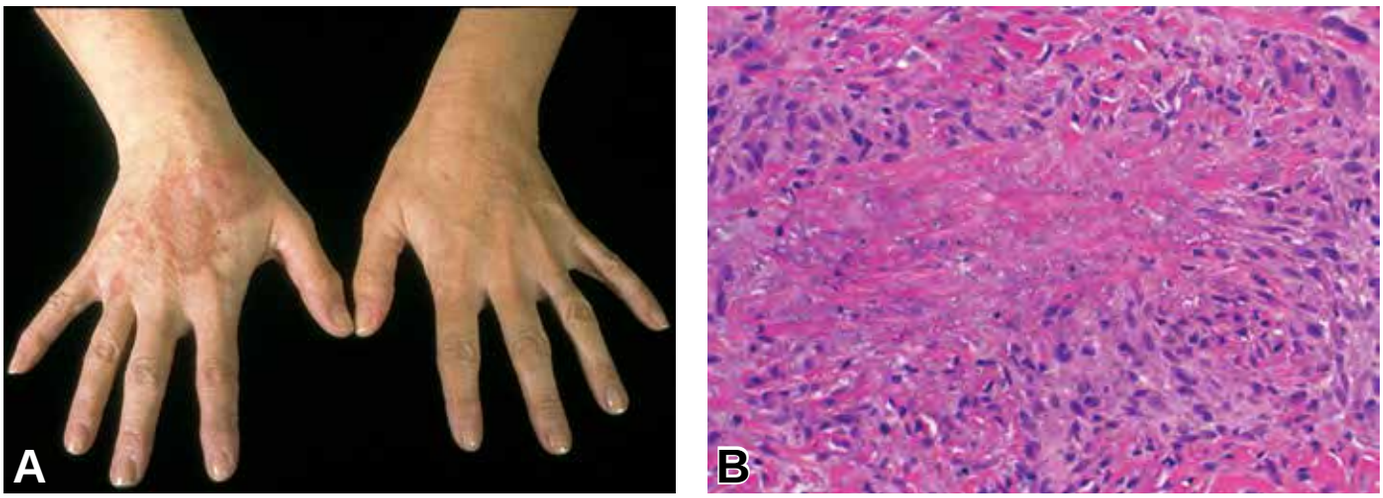



**FIGURA 28-38. Granuloma anular. A.** La piel muestra una placa anular típica en el dorso de la mano derecha. **B.** Área central de colágeno degenerada acelular, rodeada por macrófagos en palizada, cuyo eje longitudinal del núcleo se orienta hacia el exterior.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1248 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



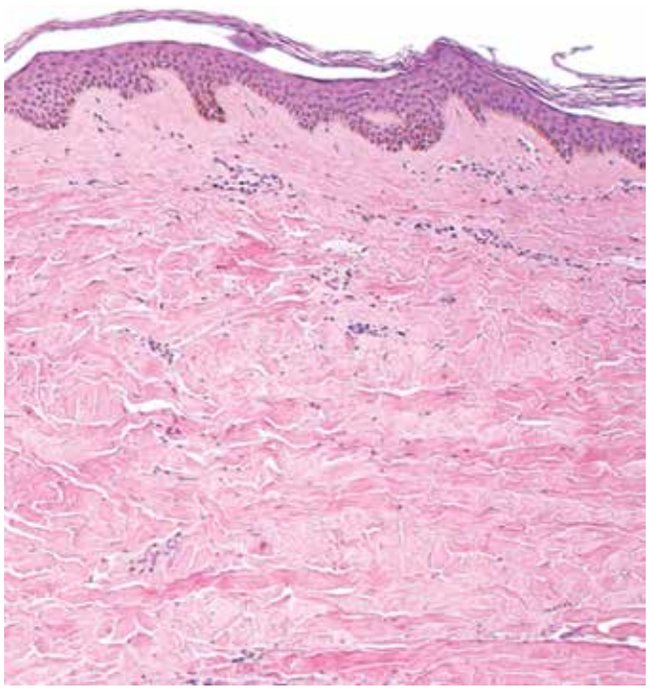


**FIGURA 28-39. Escleroderma.** La dermis se caracteriza por haces de colágeno reticulares grandes que se orientan en paralelo a la epidermis. El gran tamaño y la pérdida del patrón en tejido de esterilla de estos haces de colágeno son anormales. No se aprecian apéndices cutáneos debido a que estas estructuras fueron destruidas.

**PATOLOGÍA:** las lesiones cutáneas iniciales de la escleroderma se identifican en la dermis reticular profunda, no obstante de manera eventual toda la dermis reticular e incluso la papilar están afectadas. Existe disminución del espacio entre los haces de colágeno en la dermis reticular y una tendencia de estos a ser de mayor tamaño, hipocelulares y paralelos entre sí. Es habitual identificar un infiltrado linfocítico en parches que contiene células plasmáticas escasas, que también puede identificarse en el tejido subcutáneo subyacente. Los conductos sudoríparos quedan atrapados en el tejido fibroso engrosado, y la grasa que suele encontrarse en torno a ellos se pierde. Los folículos pilosos se obliteran por completo (fig. 28-39). En las fases avanzadas de la enfermedad, áreas amplias de tejido adiposo subcutáneo quedan sustituidas por colágeno de síntesis reciente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la escleroderma alcanza su incidencia máxima en individuos de 30-50 años. Afecta a las mujeres con una frecuencia cuatro veces mayor que a los hombres. Los pacientes con escleroderma en fase temprana suelen presentar fenómeno de Raynaud o edema sin formación de godete en las manos o los dedos. Las áreas afectadas se induran y tensan. La piel de la cara adquiere un aspecto similar al de una máscara y se pierde la expresión, al tiempo que la piel que rodea la boca desarrolla surcos radiales. En las fases tardías de la enfermedad, la piel se engrosa sobre porciones extensas del cuerpo, muestra fibrosis densa y desarrolla fijación al tejido subyacente. El pronóstico guarda relación con la extensión de la enfermedad en los órganos viscerales, en particular el pulmón y el riñón.

## TRASTORNOS INFLAMATORIOS DEL PANÍCULO

El término paniculitis denota a un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por inflamación, que afecta en particular al tejido subcutáneo (panículo adiposo). Los distintos trastornos que abarca el espectro de la paniculitis se clasifican según su ubicación. La **paniculitis septal** corresponde a la inflamación en los tabiques del tejido conjuntivo, mientras que la **paniculitis lobular** denota la afectación de los lóbulos adiposos. Estos dos trastornos pueden producirse con o sin vasculitis concomitante.

### El eritema nodoso se relaciona con agentes tóxicos e infecciosos

El eritema nodoso es un trastorno cutáneo que se manifiesta por nódulos sensibles a la palpación no supurativos y de evolución autolimitada que aparecen sobre las superficies extensoras de las extremidades inferiores. La enfermedad alcanza su incidencia máxima en la tercera década de la vida y es tres veces más común en mujeres que en hombres.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el eritema nodoso se desencadena por la exposición a distintos agentes, lo que incluye fármacos y microorganismos, y se produce en asociación a distintas afecciones sistémicas benignas y malignas. Entre las infecciones frecuentes que complica el eritema nodoso se encuentran las causadas por estreptococos (en particular en niños), el bacilo tuberculoso y *Yersinia.* En áreas endémicas también son etiologías comunes las infecciones micóticas profundas (blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis). El eritema nodoso también se desarrolla a menudo tras infecciones agudas de las vías respiratorias de etiología desconocida, pero que tienen probabilidad de ser virales. Los agentes implicados con más frecuencia en el eritema nodoso inducido por fármacos son las sulfonamidas y los anticonceptivos orales. Por último, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa pueden complicarse con eritema nodoso.

Se cree que el eritema nodoso representa una respuesta inmunitaria contra antígenos extraños, no obstante la evidencia con que se cuenta es indirecta. Por ejemplo, los individuos con tuberculosis o coccidioidomicosis no desarrollan eritema nodoso hasta que las pruebas cutáneas que identifican los antígenos de esos agentes infecciosos dan resultados positivos, y la realización de pruebas con el antígeno de Frei para la confirmación del granuloma venéreo puede por sí misma inducir eritema nodoso. La inflamación neutrófila temprana sugiere que el eritema nodoso puede ser una respuesta a la activación del complemento, con quimiotaxis neutrófila resultante. La inflamación crónica subsecuente, las células gigantes de cuerpo extraño y la fibrosis son producto de la necrosis del tejido adiposo en la interfase de los tabiques y los lóbulos.

**PATOLOGÍA:** las lesiones tempranas del eritema nodoso se identifican en los tabiques fibrosos del tejido subcutáneo donde la inflamación neutrófila coincide con la extravasación de eritrocitos. En las lesiones crónicas, los tabiques se ensanchan, con acumulaciones focales de células gigantes macrófagos en torno a áreas pequeñas de colágeno anómalo y un infiltrado linfocitario mal definido (fig. 28-40). Las células gigantes y las células inflamatorias se extienden hacia el lóbulo a partir de la interfase de este con el tabique.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** de forma característica, el eritema nodoso se manifiesta en la fase aguda en las caras anteriores de las extremidades inferiores como nódulos eritematosos muy sensibles a la palpación y con forma de cúpula. Estos nódulos de manera eventual se induran y pierden sensibilidad a la palpación, y desaparecen en 3-6 semanas. A la vez que algunos nódulos se curan pueden generarse otros, pero todas las lesiones desaparecen sin dejar cicatriz residual en el transcurso de 6 semanas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1249 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



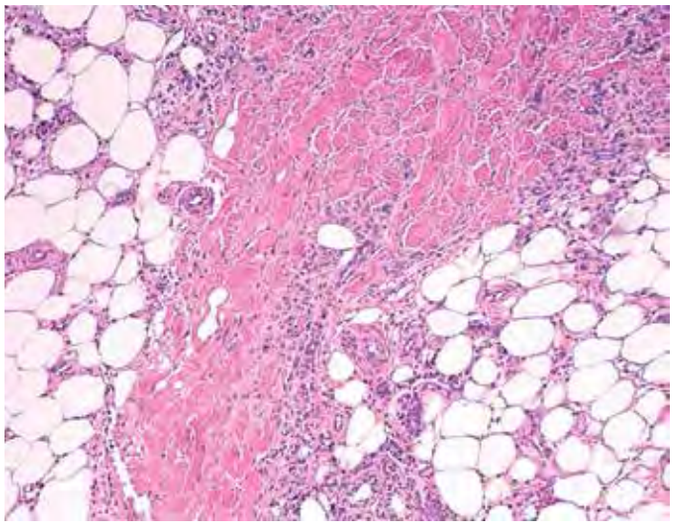


**FIGURA 28-40. Eritema nodoso.** La dermis reticular se aprecia en el extremo *superior derecho.* En el panículo adiposo existe un tabique ensanchado *(que se extiende a través del centro del campo).* Los linfocitos y los macrófagos se ubican en su interfase con los lóbulos de tejido adiposo. Los vasos que forman una empalizada a lo largo de la interfase del tabique están infiltrados por linfocitos.

### El eritema indurado a menudo está asociado con *Mycobacterium tuberculosis*

El eritema indurado hace referencia a los nódulos o placas subcutáneos de evolución recurrente y crónica que aparecen en las piernas, sobre todo en mujeres. Se consideraba tradicionalmente una «tuberculítide» (es decir, una reacción de hipersensibilidad contra las micobacterias o sus antígenos en un sitio distante). Si bien el tejido dañado no permite el aislamiento de micobacterias mediante cultivo o en animales de laboratorio, es posible detectar una secuencia específica de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en más del 75% de los especímenes de biopsia cutánea de personas con eritema indurado.

**PATOLOGÍA:** en contraste con el eritema nodoso, que es una paniculitis septal, el eritema indurado se manifiesta al inicio como una paniculitis lobular, secundaria a un proceso vasculítico que induce necrosis isquémica del lóbulo adiposo. El panículo muestra un infiltrado inflamatorio crónico denso dentro de los lóbulos, que puede constituir granulomas tuberculoides prominentes o generar áreas de necrosis coagulativa. Los tabiques en torno a los lóbulos se conservan de manera relativa. Los cambios vasculares suelen ser extensos e incluyen *1)* infiltración prominente de las arterias y las venas de calibre pequeño y mediano por un infiltrado linfoide o granulomatoso denso; *2)* tumefacción endotelial, que puede evolucionar a la trombosis, y *3)* engrosamiento fibroso de la íntima. Estos cambios dan origen a la denominación alternativa de este trastorno, la «vasculitis nodular». La necrosis isquémica extensa conduce a la ulceración subsecuente de la epidermis suprayacente. De manera eventual, las lesiones se resuelven dejando fibrosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** quienes padecen eritema indurado presentan nódulos subcutáneos eritematosos sensibles a la palpación recurrentes, que se desarrollan en piernas, en particular en la región de las pantorrillas (y no sobre la cara anterior de la tibia, que es la localización usual del eritema nodoso). Las lesiones tienden a ulcerarse y curarse dejando una cicatriz atrófica. Puede evolucionar durante muchos años, y suelen requerirse esteroides sistémicos para controlar la afección.

### Acné vulgar: un trastorno de la unidad pilosebácea

***El acné vulgar es un trastorno inflamatorio autolimitado de los folículos sebáceos, que de manera característica se observa en adolescentes y determina la formación intermitente de lesiones papulares o pustulosas discretas, capaz de generar cicatrización.*** Causa desfiguración estética y con frecuencia debilitamiento psicológico. El acné es tan frecuente que muchos lo consideran un «rito de iniciación» para la adolescencia. En algunos casos el acné persiste hasta la tercera década de la vida.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** el desarrollo del acné se vincula con *1)* la producción excesiva de sebo que inducen las hormonas; *2)* la cornificación anómala de ciertas regiones del epitelio folicular; *3)* una respuesta al difteroide anaerobio *Propionibacterium acnes,* y *4)* la rotura del folículo y la inflamación subsecuente. El folículo sebáceo contiene pelo velloso y glándulas sebáceas prominentes. Los cambios de la condición hormonal durante la pubertad dan lugar a la producción de sebo en el folículo y a la cornificación anómala del cuello de esa estructura (infundíbulo). Estos efectos provocan la dilatación del canal folicular. Un segundo proceso de producción excesiva de sebo se relaciona con el desprendimiento de células escamosas y la acumulación de residuos queratinosos, lo que genera un ambiente rico para la proliferación de *P. acnes.* Estos cambios combinados dan origen a un folículo distendido con taponamiento: un **comedón.** Los neutrófilos son atraídos al área por factores quimiotácticos que libera *P. acnes,* que expulsan enzimas hidrolíticas y dan origen a un absceso folicular **(pústulas).** También atacan la pared del folículo, con lo que permiten la salida del sebo, la queratina y las bacterias hacia el tejido perifolicular, sitio en el que estimulan de manera adicional la inflamación aguda y la formación de un absceso perifolicular (fig. 28-41). El desarrollo de una alergia a *P. acnes* intensifica la respuesta inflamatoria. Las lesiones bien desarrolladas muestran inflamación neutrófila intensa, que rodea al folículo sebáceo roto. Además, se acumulan macrófagos, linfocitos y células gigantes de cuerpo extraño numerosos en respuesta a la rotura del folículo sebáceo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el acné vulgar se caracteriza por distintas lesiones en diferentes fases de desarrollo, entre las que se encuentran los comedones, las pápulas, las pústulas, los nódulos, los quistes y las cicatrices con hundimiento. Los comedones, la lesión no inflamatoria primaria del acné, pueden ser abiertos **(puntos negros)** o cerrados **(puntos blancos).** Las lesiones inflamatorias más avanzadas varían desde las pápulas eritematosas pequeñas hasta los nódulos purulentos grandes sensibles a la palpación y los quistes.

El acné vulgar puede tratarse mediante limpieza tópica y aplicación de queratolíticos y antibacterianos. Los casos graves se tratan con vitamina A tópica, antibióticos sistémicos o retinoides sintéticos por vía oral (isotretinoína).

## INFECCIONES E INFESTACIONES

La piel está en constante ataque de merodeadores innumerables, y es una barrera efectiva pero imperfecta contra ellos: bacterias, hongos, virus, parásitos e insectos superan en ocasiones esta primera línea de defensa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1250 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



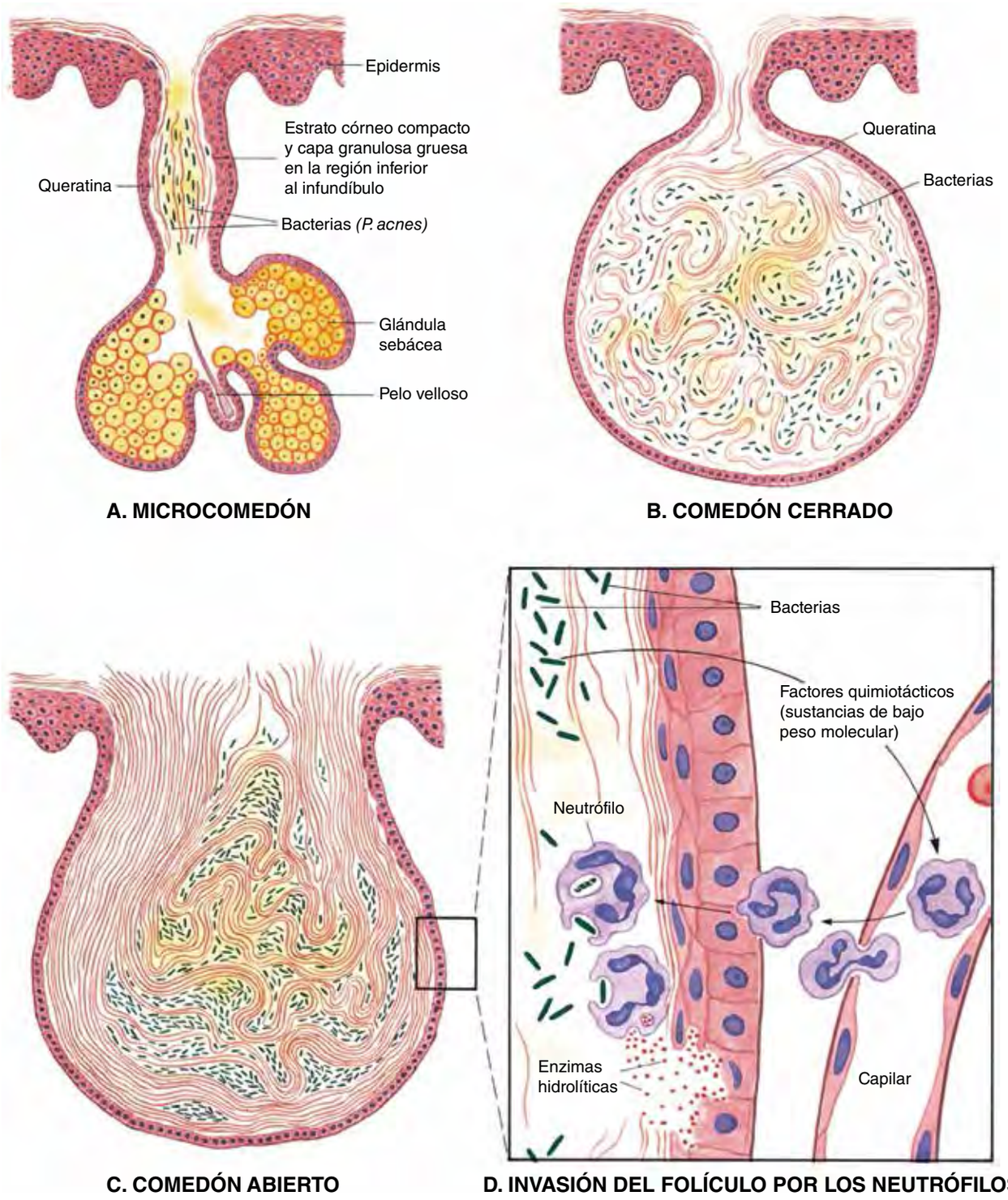



**FIGURA 28-41. Acné vulgar.** Se esquematiza la patogenia de la distensión del folículo, su rotura e inflamación. El acné es un trastorno del canal folicular de un folículo sebáceo. El estrato córneo compacto y el engrosamiento de la capa granulosa en la región inferior del infundíbulo son los primeros pasos para la formación de un comedón. Se forman microcomedones **(A),** a la vez que comedones cerrados **(B)** y abiertos **(C).** Tiene lugar una secreción excesiva de sebo, y prolifera la bacteria *Propionibacterium acnes*. El microorganismo sintetiza factores quimiotácticos, que inducen la migración de los neutrófilos hacia el comedón intacto. Las enzimas neutrofílicas se liberan y el comedón se rompe, lo que da origen a un ciclo de quimiotaxis e inflamación neutrofílica intensa (**D** y **E**). *(Continúa.)*

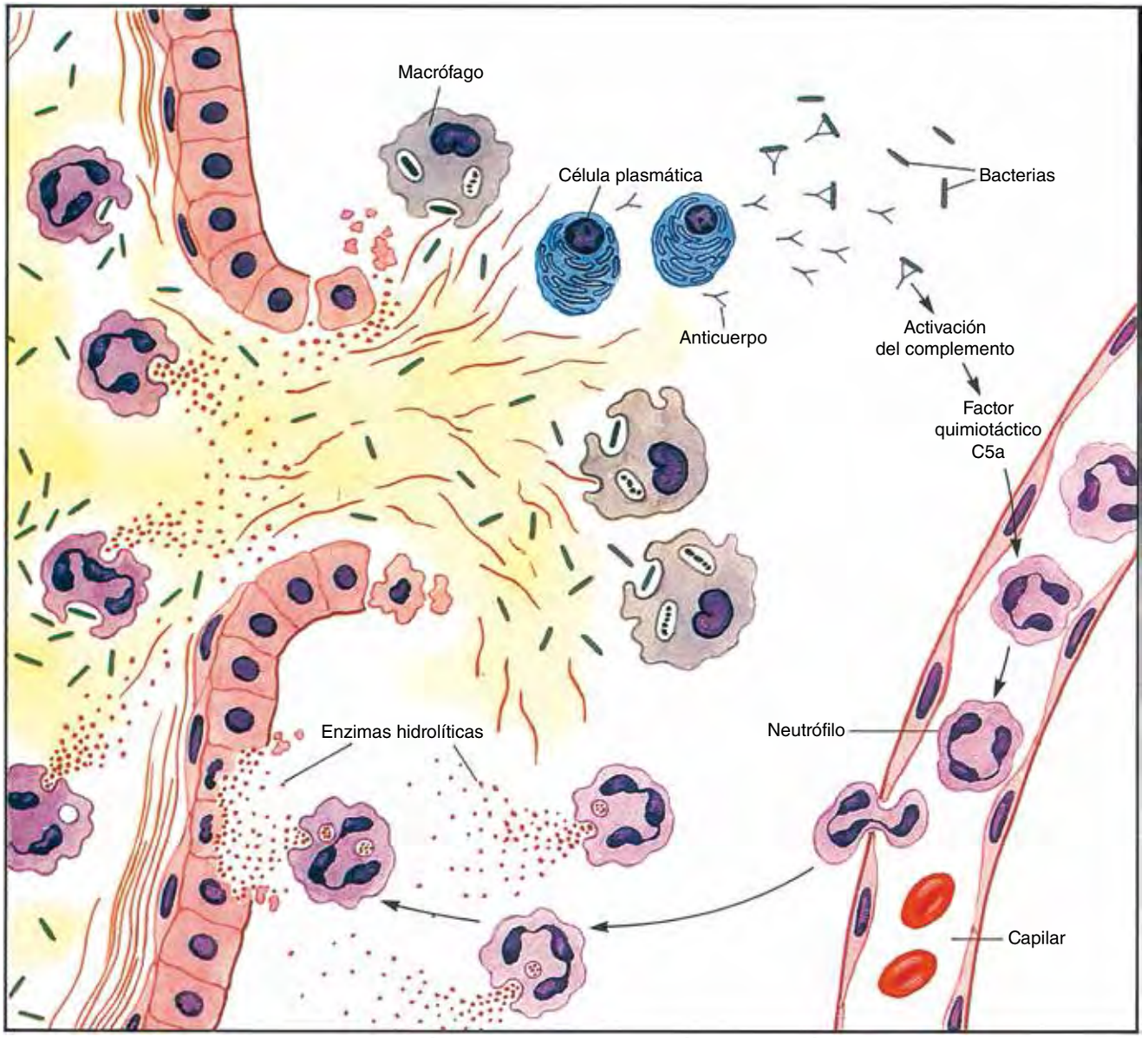


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1251 11/10/16 15:04

booksmedicos.org






**E. INFLAMACIÓN Y ROTURA DEL FOLÍCULO SEBÁCEO**

**FIGURA 28-41.** *(Cont.)*

## El impétigo es una infección cutánea producida por estafilococos o estreptococos

Las infecciones bacterianas superficiales de la piel, que se conocen como **impétigo,** se identifican en particular en niños, que en muchas ocasiones las adquieren a través de roturas menores de la piel. Los adultos tienden a desarrollar impétigo tras un proceso patológico subyacente que de alguna manera compromete la función de barrera de la piel. Se presentan erosiones o úlceras con costras color miel, muchas veces con resolución central, con más frecuencia en áreas expuestas como la cara, las manos y las extremidades (fig. 28-42). La base del tratamiento es una combinación de antimicrobianos tópicos y sistémicos contra estafilococos o estreptococos.

**PATOLOGÍA:** los neutrófilos se acumulan bajo el estrato córneo. Las bacterias pueden identificarse utilizando tinciones especiales. Se forman vesículas o bullas que de manera eventual se rompen y permiten la aparición de una secreción seropurulenta acuosa. Esta secreción se seca y forma las capas características de exudado que contienen neutrófilos y residuos celulares. Suelen existir cambios epidérmicos reactivos (espongiosis y elongación de las crestas reticulares) e inflamación dérmica superficial. El **ectima** está causado la mayor parte de las veces por *Pseudomonas aeruginosa* (ectima gangrenoso) y muchos otros organismos. Aparece cuando los organismos entran en las caras superficiales de la piel desde el torrente sanguíneo para formar una lesión necrosante ulcerada. Los neutrófilos están presentes en el suelo de la úlcera y en la dermis, y a menudo se observan bacterias que migran a través de las paredes de los vasos.

## Las infecciones micóticas superficiales están producidas por dermatofitos

Los dermatofitos son hongos capaces de infectar al epitelio queratinizado no viable, lo que incluye al estrato córneo, las uñas y el pelo. Sintetizan queratinasas, que digieren la queratina y dan

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1252 11/10/16 15:04

booksmedicos.org

**FIGURA 28-42. Impétigo contagioso.** Costras de color miel secundarias a la rotura de pústulas en la región nasal de un niño, un área normalmente colonizada por *Staphylococcus aureus.*

sustento a los microorganismos. Las infecciones micóticas superficiales se deben con frecuencia a un cambio del microambiente cutáneo, que permite el sobrecrecimiento de la flora transitoria o residente. Por ejemplo, el uso de agentes inmunodepresores como los glucocorticoides tópicos o sistémicos, puede alterar las respuestas inmunitarias mediadas por células que de ordinario eliminan a los dermatofitos. La sudoración excesiva o la oclusión de alguna región del cuerpo puede proveer un ambiente que «modifique el equilibrio» entre la proliferación y la eliminación de los hongos, y que favorezca a la primera.

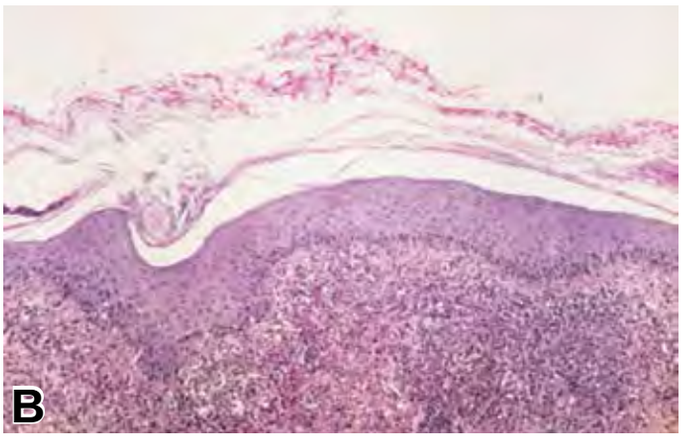
De las 10 o más especies de dermatofitos que producen con frecuencia infección cutánea en el humano, *Trichophyton rubrum* es la más común. Una infección superficial por dermatofitos se denomina **dermatofitosis, tiña** o **tinea.** Las tiñas tienen características clínicas distintivas que dependen del sitio en que se produce la infección. Se clasifican de la siguiente manera: *1)* **tiña de la cabeza o cuero cabelludo;** *2)* **tiña de la barba;** *3)* **tiña de la cara;** *4)* **tiña del cuerpo** (tronco, piernas, brazos o cuello, con exclusión de los pies, las manos y la región inguinal); *5)* **tiña de las manos;** *6)* **tiña de los pies** o «pie de atleta» (fig. 28-43 A); *7)* **tiña inguinal** (región inguinal, área del pubis y muslos), y *8)* **tiña de las uñas** u «onicomicosis».

Otra causa de infecciones micóticas superficiales son *Candida sp.* y *Malassezia furfur.* Las especies de *Candida* requieren un ambiente cálido y húmedo que prosperar, como el que se genera cuando el pañal húmedo envuelve el cuerpo del bebé. *M. furfur* requiere un ambiente húmedo rico en lípidos. La **tiña versicolor,** provocada por *M. furfur,* es más común en adultos jóvenes cuando la producción de sebo es más intensa. Se presentan máculas redondas u ovaladas bien delimitadas, pigmentadas y de tamaño variable, con escamas finas y predominan en la porción superior del tronco.

Las tinciones especiales, como la PAS, revelan levaduras gemantes e hifas en las capas más superficiales del estrato córneo. La hiperqueratosis, la hiperplasia epidérmica y la inflamación perivascular crónica se identifican en la dermis (fig. 28-43 B y C).

## Las infecciones micóticas profundas pueden derivar de la diseminación de las infecciones pulmonares

La mayor parte de las infecciones micóticas invasivas o sistémicas derivan de la inhalación de material aerosolizado contaminado con organismos como *Histoplasma* o *Blastomyces.* Es po-



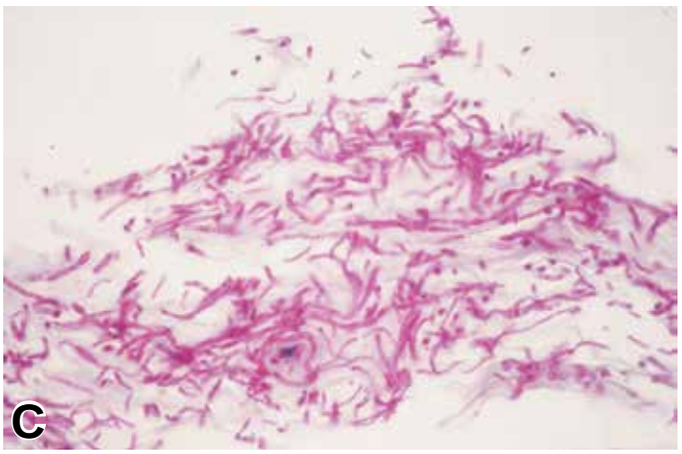




**FIGURA 28-43. Dermatofitosis. A.** Tiña del pie. Esta infección se caracteriza por un borde periférico de escamas y eritema con distribución en mocasín, y se debe con frecuencia a *Trichophyton rubrum.* **B.** Se identifica un infiltrado inflamatorio denso en la epidermis y la dermis que se asocia a la presencia de hifas micóticas en el estrato córneo. **C.** Micrografía de alta resolución de las hifas micóticas en el estrato córneo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1253 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



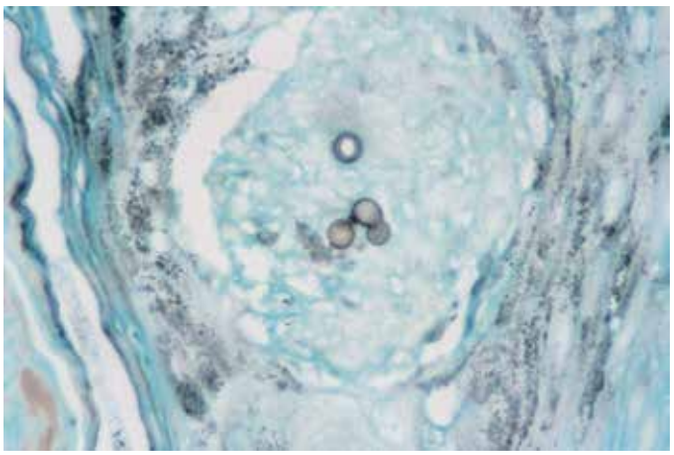


**FIGURA 28-44. Blastomicosis.** Una tinción de Gomori con plata metenamina hace resaltar a los microorganismos, que son esporas de pared gruesa de 8-15 μm de diámetro. Uno de los microorganismos tiene una gemación con base amplia.

sible que una infección pulmonar primaria se disemine entonces hacia la piel o la mucosa. Las infecciones micóticas que producen invasión local de la piel son raras y suelen derivar de la implantación traumática de microorganismos como *Sporothrix* o *Fonsecaea.* Un estado de inmunodepresión subyacente incrementa la probabilidad de que los microorganismos micóticos se diseminen.

La extensión a profundidad de una infección cutánea localizada suele tener como consecuencia la formación de una lesión similar a un chancro en el sitio de la implantación. Los vasos linfáticos afectados pueden indurarse y engrosarse. Nódulos y úlceras, en particular los de distribución bilateral, sugieren una fuente interna de infección.

La presencia de ciertas características morfológicas o patrones de tinción puede aportar claves en cuanto a la identidad del microorganismo. Por ejemplo, las levaduras de *Blastomyces dermatitidis* tienen paredes muy refringentes y un patrón de gemación con base ancha, mientras que la levadura de *Histoplasma capsulatum* es mucho más pequeña, se identifica con frecuencia dentro de los macrófagos y muestra un patrón de gemación con base angosta. La tinción de un frotis con tinta de India o de una biopsia hística con mucicarmín es capaz de revelar la cápsula gruesa característica de la levadura de *Cryptococcus neoformans.* La hiperplasia epidérmica marcada, los microabscesos intraepidérmicos y la inflamación granulomatosa supurativa en la dermis pueden relacionarse con estas infecciones micóticas de ubicación profunda (fig. 28-44).

## Las infecciones cutáneas virales producen manifestaciones clínicas diversas

Algunos virus (v. cap. 9), como el poxvirus del **molusco contagioso** o el **virus del papiloma humano** (VPH) inducen proliferación epitelial benigna transitoria que se resuelve de manera espontánea. Otros (p. ej., el virus del sarampión o el *parvovirus* **[eritema infeccioso]**) desencadenan enfermedades febriles que cursan con erupciones cutáneas **(exantemas)** autolimitadas. La infección primaria por la mayor parte de los **herpesvirus humanos** es con frecuencia asintomática, no obstante tiene como consecuencia un estado de infección latente. Una vez que se reactiva, el virus induce una erupción vesicular dolorosa.

El **molusco contagioso** es una infección frecuente entre los niños y los adultos con actividad sexual. Es una infección autolimitada que se transmite con facilidad mediante contacto directo. Suelen identificarse pápulas induradas de superficie lisa con forma de cúpula con umbilicación central característica en la cara, el tronco y la región anogenital. La exploración microscópica revela células epidérmicas que contienen cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos grandes («cuerpos del molusco»), que se encuentran confinados a áreas en forma de taza que también muestran hiperplasia epidérmica verrugosa (papilomatosa). Estos cuerpos de inclusión alojan numerosas partículas virales (fig. 28-45).

## Las infestaciones por artrópodos producen lesiones cutáneas pruriginosas

Los ácaros y los piojos, otros insectos y las arañas producen lesiones locales que pueden causar prurito intenso.

- La ***sarna*** es una dermatitis eccematosa muy pruriginosa que causa el ácaro *Sarcoptes scabiei*. El ácaro hembra se entierra bajo el estrato córneo de los dedos, las muñecas, el tronco y la piel del área genital (fig. 28-46). Se desencadena una dermatitis intensa de tipo linfocítico y eosinófilo, que corresponde a una reacción de hipersensibilidad al ácaro, sus huevos y sus heces.
- La ***pediculosis,*** otra dermatosis pruriginosa, puede deberse a diversos tipos de piojo del humano. Es posible identificar los huevos («liendres») del piojo adheridos al cuerpo del pelo.
- Las **mordeduras o picaduras de insectos** determinan lesiones variables, desde las pápulas pruriginosas pequeñas hasta los nódulos exudativos grandes. La reacción depende de la

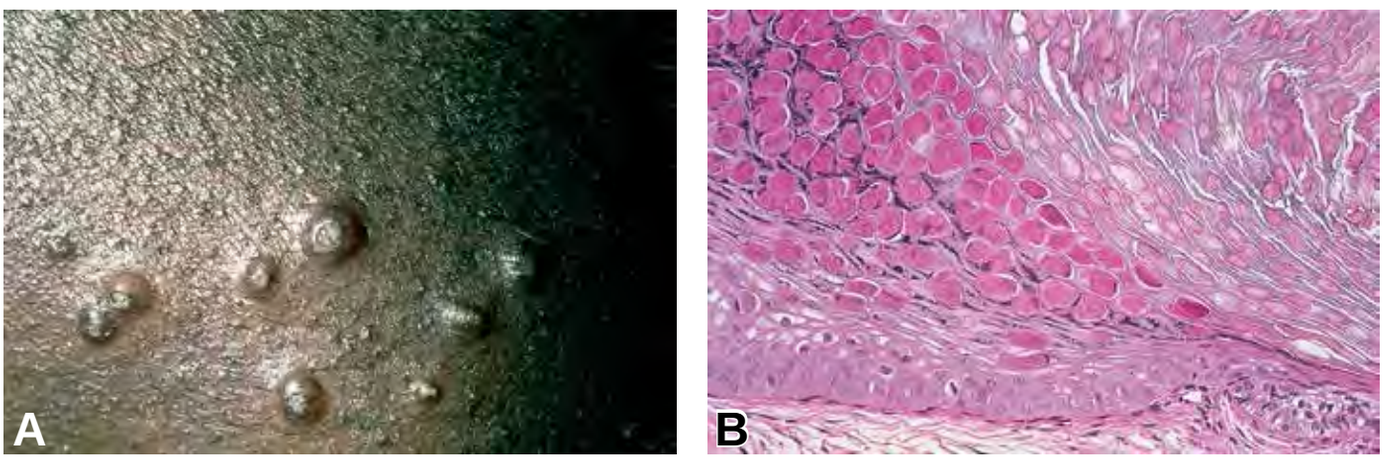



**FIGURA 28-45. Molusco contagioso. A.** Pápulas umbilicadas múltiples en un paciente con infección por el VIH. **B.** Los queratinocitos infectados con este poxvirus muestran inclusiones citoplasmáticas eosinófilas grandes que se denominan «cuerpos del molusco».

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1254 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



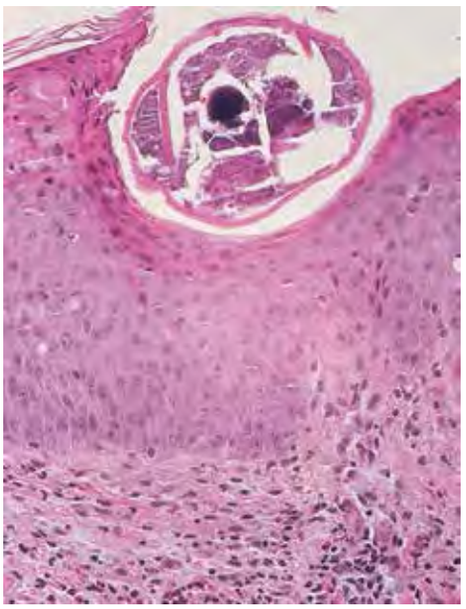


**FIGURA 28-46. Nódulo de la sarna.** Se aprecia un ácaro de la sarna en el estrato córneo.

especie particular de artrópodo y de la respuesta inmunitaria del huésped. Por ejemplo, las mordeduras de garrapata tienden a ser grandes, con un infiltrado linfocítico y eosinófilo impresionante. También pueden formarse folículos linfoides. La mordedura de la pulga suele producir lesiones urticarianas, con infiltrado neutrófilo escaso. Los venenos que inyectan los artrópodos, como la araña reclusa parda, pueden desencadenar necrosis hística local grave.

## NEOPLASIAS PRIMARIAS CUTÁNEAS

### Los nevos melanocíticos adquiridos comunes (molas) se localizan en proliferaciones neoplásicas benignas de los melanocitos dentro de la epidermis o la dermis

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la mayor parte de las personas desarrolla entre 10 y 50 nevos cutáneos, independientemente del color de su piel. El número total de nevos depende de la exposición a la luz y la susceptibilidad innata. Excepto por su relevancia estética ocasional, los nevos tienen importancia más que nada en relación con el melanoma, como marcadores de los individuos que tienen un riesgo más alto de desarrollar melanoma y como precursores potenciales de este tipo de neoplasia. Incluso si un 30% de los melanomas puede surgir en relación con un nevo, los nevos son por mucho más comunes que los melanomas y casi todos ellos son estables o sufren cambios por senescencia al transcurrir el tiempo. Así, no se recomienda una escisión amplia de nevos como medio para prevenir el melanoma.

La piel negra puede desarrollar nevos, aunque con menos frecuencia, y los nevos que se desarrollan en la piel de personas con pigmentación oscura no suelen relacionarse con aumento del riesgo de melanoma o su progresión. Sin embargo, el riesgo de melanoma en las palmas de las manos, las plantas de los pies o la piel del área genital es igual en todas las razas. Los nevos, al igual que los melanomas, no se suelen desarrollar en zonas protegidas de la luz por un mínimo de dos capas de ropa, como en el caso de los senos de la mujer. Existe una relación causal inequívoca entre la luz ultravioleta y los nevos melanocíticos (y el melanoma maligno), no obstante la relación es compleja: algunas personas con piel clara forman un número relativamente bajo de nevos, mientras que algunas con piel oscura desarrollan nevos numerosos. La capacidad para formar nevos se encuentra en parte bajo control genético y se correlaciona con variantes polimórficas del receptor de la melanocortina y con la variación subsecuente de la proporción entre la feomelanina y la eumelanina, que son pigmentos que se asocian respectivamente con el pelo rojo y el castaño, y también con la susceptibilidad a la quemadura y al bronceado de la piel. Existen al menos dos perfiles identificables de individuos con riesgo de melanoma. Un grupo presenta de manera prototípica piel sensible a las quemaduras pero también al bronceado, y muestra incremento del número de nevos. El otro grupo está formado por las personas con pelo rojo y ojos azules, con piel blanca lechosa, que son extremadamente sensibles a la luz y no se broncean de forma correcta. Sin embargo, forman efélides y no desarrollan un número significativo de nevos. Además, muchos pacientes con melanoma pueden tener características que se solapan.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se identificó recientemente que la mayor parte de los nevos cuenta con una mutación activadora del gen que codifica al oncogén *BRAF,* que puede conducir a la estimulación del crecimiento por medio de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Sin embargo, tras un período inicial de crecimiento, los nevos se convierten en lesiones estables que pueden involucionar o envejecer. Este tipo de senescencia se encuentra mediada por el aumento de la actividad de p16, a la que codifica el gen *CDKN2A,* en el cromosoma 9p21 y es un inhibidor de la cinasa tipo 4 dependiente de ciclina (CDK4). La p16 suprime la proliferación celular y favorece la diferenciación de fase terminal de las células del nevo (v. cap. 5).

Los estudios epidemiológicos revelan que los nevos melanocíticos son marcadores sólidos de riesgo para el desarrollo de melanoma. Una persona con 100 nevos o más de 2-5 mm tiene 3 veces más riesgo de desarrollar melanoma que un individuo con menos de 25 nevos similares. Los pacientes con nevos de aspecto clínico atípico o aquellos con displasia comprobada mediante histología tienen un riesgo incluso más alto de presentar melanoma. La existencia de tan sólo 10 o más de estos nevos con atipia clínica o displasia puede relacionarse con un incremento de 12 veces del riesgo de melanoma. Puesto que los nevos son muy comunes y los melanomas son raros, el riesgo de malignización de cualquier nevo es bajo.

Los nevos melanocíticos comienzan a aparecer entre el primer y el segundo año de vida, y siguen surgiendo durante las primeras dos décadas. Un nevo aparece primero como un punto pardo pequeño no mayor de 1-2 mm de diámetro. En el transcurso de 3 o 4 años, la mácula crece para convertirse en un área uniforme de tono pardo claro u oscuro, de forma circular u oval. Su límite periférico suele ser regular. Cuando alcanza entre 4-5 mm de diámetro, es plana o ligeramente elevada, deja de crecer hacia la periferia y muestra delimitación clara respecto a la piel circundante normal. En el transcurso de 10 años la lesión se eleva y su color palidece hasta el punto de convertirse en una protrusión parda clara similar a una verruga. Durante una o las dos décadas siguientes se aplana de manera gradual y la piel puede adquirir un aspecto casi normal. En la mayor parte de los individuos el número de nevos sufre una disminución gradual con el tiempo. Destaca el hecho de que muchos pacientes con melanoma tienden a conservar un número elevado de nevos, lo que incluye algunos atípicos, en las décadas posteriores de la vida.

**PATOLOGÍA:** al inicio de la formación de un nevo melanocítico se incrementan los melanocitos en la epidermis basal, con hiperpigmentación subsiguiente. De



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1255 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



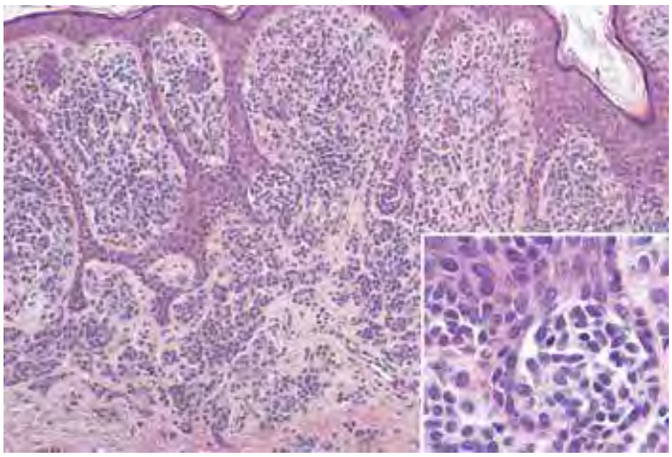


**FIGURA 28-47. Nevo melanocítico compuesto.** Los melanocitos se encuentran formando nidos en el interior de la epidermis y la dermis. Un nido epidérmico de melanocitos está rodeado por queratinocitos *(recuadro)*.

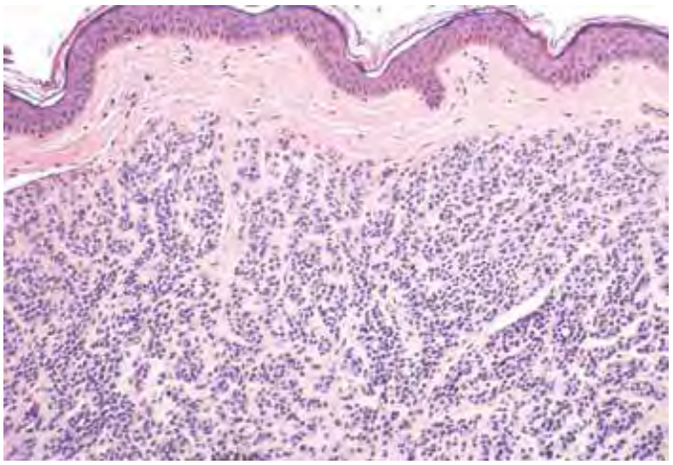


**FIGURA 28-48. Nevo melanocítico dérmico.** Los melanocitos se confinan en su totalidad en la dermis.

manera eventual, los melanocitos forman nidos, muchas veces en las puntas de las crestas reticulares, y luego migran hacia la dermis, donde forman cúmulos pequeños. Al tiempo que la lesión se eleva, las células dérmicas del nevo comienzan a diferenciarse por un proceso que recuerda a las células de Schwann (los melanocitos, al igual que las células de Schwann, derivan de la cresta neural embrionaria), evolución que de manera gradual incluye todo el componente dérmico, y deja un núcleo de neuromesénquima delicado. El nevo puede presentar por último aplanamiento, y quizá incluso desaparecer. La clasificación histológica de los nevos melanocíticos refleja su evolución:

- **Nevo de unión:** los melanocitos forman nidos en las puntas de las crestas reticulares de la epidermis. Por definición, se conocen entonces como «células del nevo», y también tienden a perder su morfología dendrítica y retener pigmento en su citoplasma.
- **Nevo compuesto:** se observan nidos de melanocitos en la epidermis y algunas de las células migran hacia la dermis (fig. 28-47).
- **Nevo dérmico:** el crecimiento intraepidérmico de los melanocitos cesa y estos sólo se identifican en la dermis (fig. 28-48). El pigmento tiende a perderse durante esta fase, no obstante la presencia de una arquitectura residual en nidos constituye una clave importante para el diagnóstico del nevo, con vistas a diferenciarlo de otro tumor.

## Un nevo displásico (atípico) es un marcador de riesgo para el melanoma

El aumento del número total de nevos constituye un factor significativo de riesgo para un melanoma, al igual que la presencia de nevos grandes. Algunos nevos adquiridos comunes no siguen el patrón de crecimiento, diferenciación y desaparición que se describe antes, y se denominan «nevos displásicos». Constituyen en particular factores de riesgo intenso. Las lesiones de este tipo persisten, y con frecuencia miden más de 5 mm. Estos nevos pueden contar con focos de crecimiento melanocítico aberrante, y hacerse más grandes y un tanto irregulares en la periferia (aunque en menor grado que los melanomas). El área periférica es plana (macular) y se extiende en forma simétrica a partir del nevo original. Algunos nevos con displasia clínica son por completo de tipo macular.

Los nevos displásicos fueron descritos por vez primera en familias con melanoma, en las que existe una incidencia muy alta de este tipo de tumor. En estas familias y en miembros de la población general, los pacientes con nevo displásico muestran aumento del riesgo de desarrollar melanoma. Si bien no todos los pacientes con nevos displásicos desarrollaran melanomas, y no todos los melanomas se identifican en individuos con nevos displásicos. La magnitud de este riesgo varía junto con el número de nevos, y es especialmente elevado en personas con antecedente personal o familiar de melanoma. La genética de los nevos displásicos no se comprende en su totalidad, y es posible que contribuyan a ella varios genes.

## La displasia melanocítica se caracteriza por la desorganización arquitectónica y la atipia citológica

Los nevos displásicos se caracterizan por ser nevos de unión con proliferación de melanocitos epitelioides dispuestos individualmente y, sobre todo, en nidos. Estas lesiones se producen principalmente cerca de la unión dermoepidérmica y en las puntas y los lados de las alargadas crestas reticulares. Se aprecia una banda de tejido conjuntivo eosinófilo («fibroplasia laminar») en torno a las crestas reticulares. Los nidos horizontales de células lesionadas se extienden de una cresta reticular a otra («puenteo»). A la vez que estas características arquitectónicas se hacen más prominentes, también es posible que aparezcan en las áreas de anomalía arquitectónica melanocitos con núcleo atípico grande que recuerdan a las células malignas, conservándose una pequeña población y constituyendo «atipia citológica aleatoria». La combinación de anomalías arquitectónicas y atipia citológica define a un nevo displásico (figs. 28-49 y 28-50). También es posible que las áreas de displasia se asocien a un infiltrado linfocítico subyacente. Más de una tercera parte de los melanomas malignos tiene nevos precursores, la mayor parte de los cuales muestra displasia melanocítica. A pesar de esto, casi todos los nevos displásicos se mantienen estables y nunca se transforman en un melanoma. Esto es, los nevos displásicos son mucho más comunes en la población que los melanomas. Entre el 7-20 % de la población cuenta con por lo menos un nevo displásico, lo que varía según los criterios diagnósticos que se aplican. En este sentido, la controversia en torno al significado de los nevos displásicos deriva en gran medida de diferencias diagnósticas. La displasia histológica moderada y grave, pero no la displasia leve, está asociada con un mayor riesgo de desarrollar melanoma. Por lo tanto, puede considerarse que la displasia histológica leve, como la neoplasia intraepitelial prostática tipo I (NIP I) en la próstata o la displasia leve en el cuello uterino, es una lesión común con poco o ningún significado pronóstico o diagnóstico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1256 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



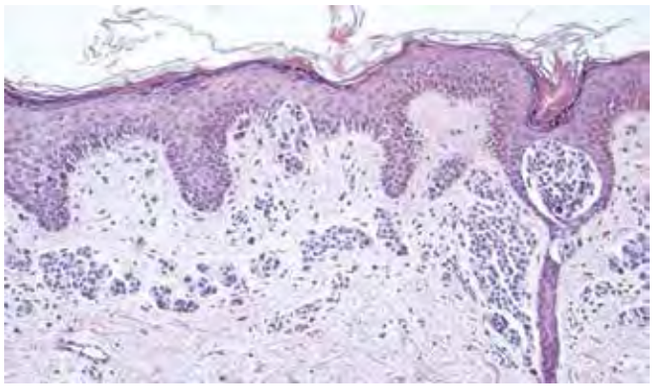


**FIGURA 28-49. Nevo compuesto con displasia melanocítica.** A la *derecha* se aprecia un nevo compuesto, que cuenta con componentes tanto intraepidérmicos como dérmicos. A la *izquierda,* dentro de la epidermis, se observan melanocitos atípicos aislados ubicados en la capa basal, así como fibroplasia laminar incipiente. Los melanocitos dérmicos se encuentran en la *parte inferior.*

## El pronóstico del melanoma maligno refleja la profundidad de la invasión

***El melanoma maligno es una neoplasia de los melanocitos.*** El término «melanoma» en la práctica actual es sinónimo de «melanoma maligno». El melanoma maligno, si bien no suele ser uno de los cánceres más frecuentes, es la causa principal de mortalidad por cáncer en adultos jóvenes. Es raro en la adolescencia, y extremadamente raro durante la niñez. Los melanomas pueden evolucionar a través de dos etapas principales de progresión. En la «fase de crecimiento radial», la lesión se extiende a lo largo del radio de un círculo imperfecto en la piel, pero sigue siendo superficial y delgada según la medición realizada con un micrómetro y un método descrito en su origen por Breslow. En la «fase de crecimiento vertical» existe un área localizada en la cual la lesión se expande de una manera más o menos esférica para constituir una masa tumoral, con lo que se incrementa el grosor de Breslow. En años recientes quedó claro que los melanomas dependen en mayor o menor medida de un oncogén activado, *BRAF,* que también muestra mutación en los nevos benignos. Los subtipos histopatológicos del melanoma, que se analizan más adelante, guardan relación con oncogenes particulares, involucrados en su patogenia. La pérdida de p16 (y en algunos casos la de otros supresores tumorales, o ambos) es un acontecimiento común en los melanomas, que conduce a una proliferación más bien descontrolada, y al potencial de progresión futura «de mal en peor».

La incidencia del melanoma maligno está aumentando rápidamente. Se estima que más de un 1% de los niños que nacen hoy desarrollarán melanoma maligno. El pronóstico de la mayoría de los melanomas es excelente si las lesiones se reconocen y se extirpan antes de entrar a la fase de crecimiento vertical. Sin embargo, un paciente tiene mayor riesgo de morir por enfermedad metastásica si el tumor excede una profundidad crítica en la dermis.

### Fase de crecimiento radial del melanoma

El tipo de melanoma que se observa con más frecuencia es el **melanoma de diseminación superficial,** que puede identificarse ya sea en la fase de crecimiento radial o vertical (fig. 28-51).

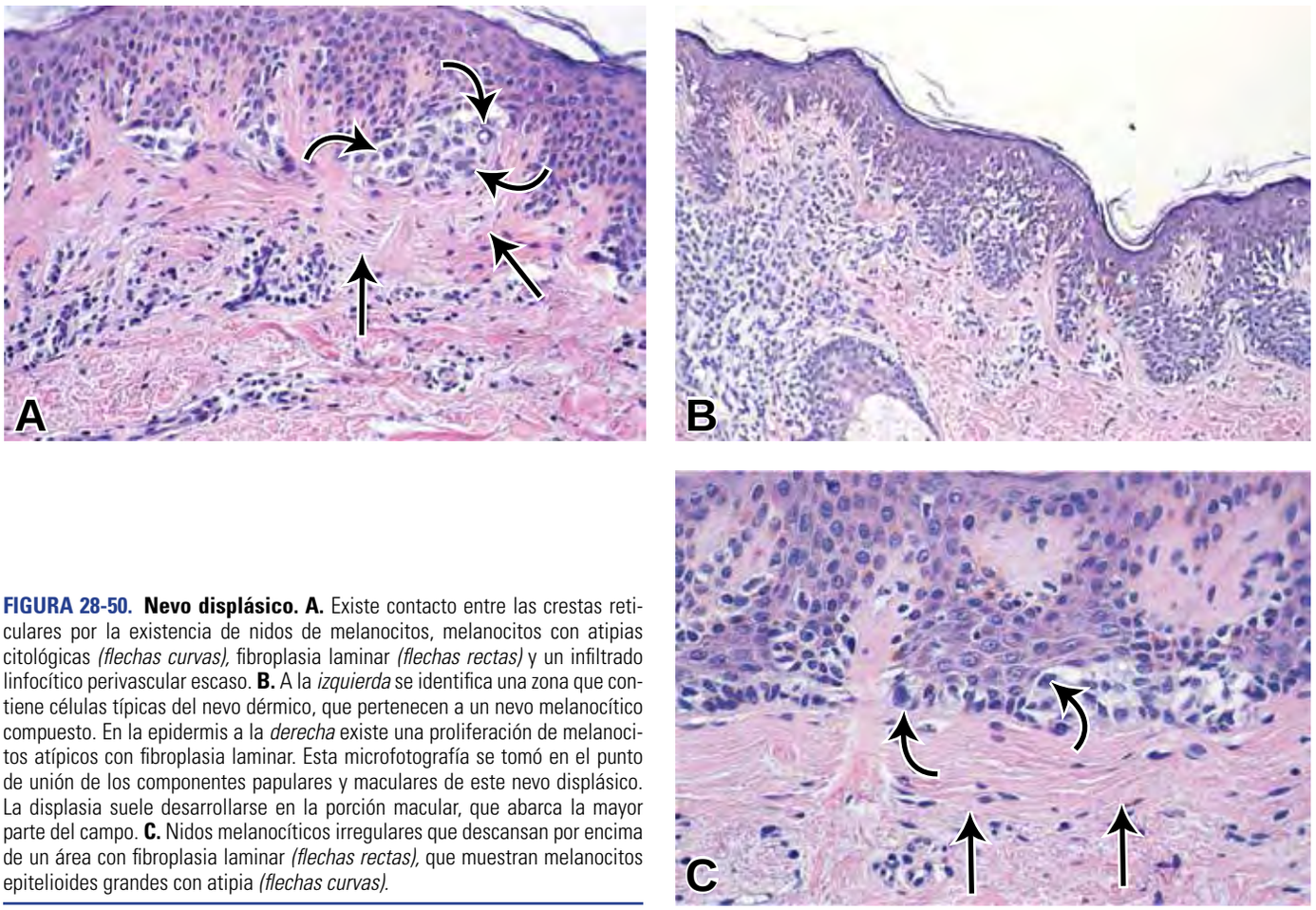



**FIGURA 28-50. Nevo displásico. A.** Existe contacto entre las crestas reticulares por la existencia de nidos de melanocitos, melanocitos con atipias citológicas *(flechas curvas),* fibroplasia laminar *(flechas rectas)* y un infiltrado linfocítico perivascular escaso. **B.** A la *izquierda* se identifica una zona que contiene células típicas del nevo dérmico, que pertenecen a un nevo melanocítico compuesto. En la epidermis a la *derecha* existe una proliferación de melanocitos atípicos con fibroplasia laminar. Esta microfotografía se tomó en el punto de unión de los componentes papulares y maculares de este nevo displásico. La displasia suele desarrollarse en la porción macular, que abarca la mayor parte del campo. **C.** Nidos melanocíticos irregulares que descansan por encima de un área con fibroplasia laminar *(flechas rectas),* que muestran melanocitos epitelioides grandes con atipia *(flechas curvas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1257 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



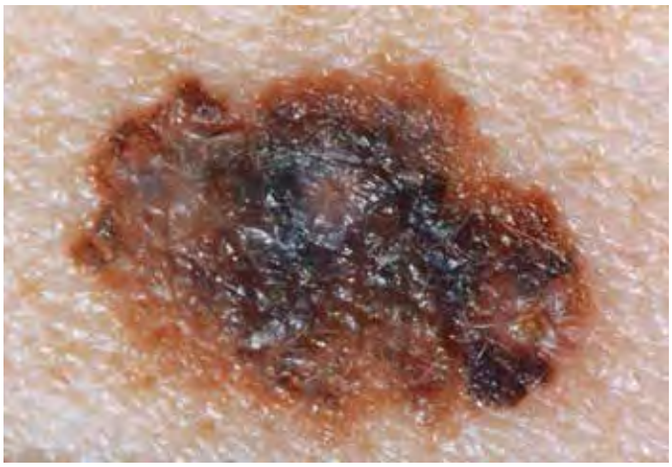


**FIGURA 28-51. Apariencia clínica de la fase de crecimiento radial de un melanoma maligno de la variante con diseminación superficial.** Su diámetro máximo es de 1,8 cm.

La escisión para el estudio histológico constituye el estándar de referencia para el diagnóstico de un melanoma de cualquier tipo.

**PATOLOGÍA:** en un melanoma de diseminación superficial se encuentran melanocitos epitelioides grandes dispersos en nidos y como células independientes en todo el grosor de la epidermis («diseminación pagetoide») y no sólo a lo largo de la capa basal, como en el caso de los nevos y en las variantes lentiginosas del melanoma que se describen en secciones posteriores. Estos melanocitos pueden restringirse a la epidermis **(melanoma *in situ*)** o pueden invadir la dermis papilar. En la fase de crecimiento radial no hay ningún nido que tenga preferencia de crecimiento (tamaño mayor) respecto de otros (fig. 28-52), de tal manera que las células crecen de forma regular en todas las direcciones: hacia arriba dentro de la epidermis, en dirección periférica dentro de la epidermis, y hacia abajo, hacia la dermis **(invasión).** En los melanocitos dérmicos no se identifican mitosis, no obstante es posible que existan en los situados en la epidermis. Estas lesiones crecen a partir de su región periférica, de donde deriva el término **radial.** De manera característica, los melanocitos de la fase de crecimiento radial se relacionan con una respuesta linfocítica intensa. Los melanomas en la fase de crecimiento radial rara vez producen metástasis.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el melanoma tiene diversas mutaciones genéticas implicadas en su patogenia, que afectan a diversas vías moleculares. Como en los nevos, las mutaciones activadoras de *BRAF* se observan en el 40-50% de los melanomas, y las mutaciones de *NRAS* en el 10-20%. Ambas cinasas utilizan la vía MAPK, que regula la proliferación celular. El receptor de tirosina cinasa c-Kit antecede tanto a *NRAS* como a *BRAF*, cuyas mutaciones representan solamente el 1% del total de los melanomas. Sin embargo, es la mutación que se observa con mayor frecuencia en los subtipos acral y mucoso, y a menudo en el melanoma por lentigo maligno. Después de NRAS, está la vía del fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/AKT, que regula la supervivencia celular y es suprimida por PTEN (v. cap. 5). En este contexto, las mutaciones de PTEN se presentan en el 60% de los casos. Las mutaciones en *CDKN2A* son comunes en los melanomas esporádicos y familiares, y representan el 30% de todos los casos. El CDKN2A codifica dos supresores de tumores, incluyendo $p16^{INK4A}$, que inhibe CDK4 y CDK6. La función de p16 puede estar alterada por otros mecanismos más allá de las mutaciones de este gen. Dado que muchas de las mismas mutaciones activadoras se presentan tanto en nevos benignos como en los melanomas, es más probable que los tumores malignos comprendan una combinación de estas mutaciones, la inactivación de genes de senescencia (como p16) y otras alteraciones aún no identificadas.

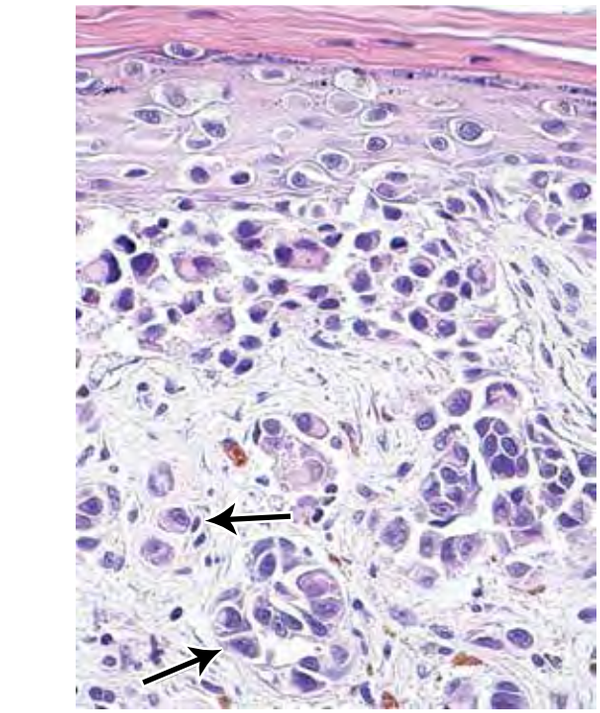


**FIGURA 28-52. Melanoma maligno, variante con diseminación superficial, fase de crecimiento radial.** Los melanocitos crecen de forma aislada en el interior de la epidermis en todos los niveles, así como en nidos grandes de tamaño irregular en la unión dermoepidérmica. Las células tumorales se ubican en la dermis papilar *(flechas)*, pero no existe ningún nido que muestre crecimiento preferencial respecto de otros.

La mayor comprensión de los mecanismos moleculares del melanoma ha estimulado el desarrollo de tratamientos específicos dirigidos a inhibir determinadas vías genéticas, incluyendo los inhibidores de Kit, que son tirosina cinasas, y los inhibidores de BRAF, además de muchos otros que están en desarrollo clínico (fig. 28-53).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el melanoma de diseminación superficial (MDS) se vincula con el antecedente de exposición intermitente a la luz solar con quemaduras secundarias. Los melanomas tempranos en fase de crecimiento radial muestran bordes palpables con elevación discreta. La neoplasia suele mostrar pigmentación variada e irregular. Algunas regiones son negras o de tono pardo oscuro, mientras que otras pueden presentar un tono pardo más claro, quizá mezclado con tintes rosados o azul claro. La lesión completa puede tener un tono pardo oscuro puro (fig. 28-51). En relación con las lesiones que se documentan de manera eventual como melanomas, los pacientes indican en muchas ocasiones que se trataba de un nevo que sufrió un cambio. Entre estos cambios pueden mencionarse la presencia de prurito, crecimiento, oscurecimiento, hemorragia o exudación, no obstante los últimos signos tienden a aparecer en una fase avanzada. Ya sea que el afectado haga o no este tipo de observaciones, cualquier lesión que genere sospecha clínica de melanoma justifica una biopsia escisional. La regla ABCDE es una nemotecnia conveniente que se enseña muchas veces a los pacientes para ayudarles a reconocer los cambios en los nevos que deben

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1258 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



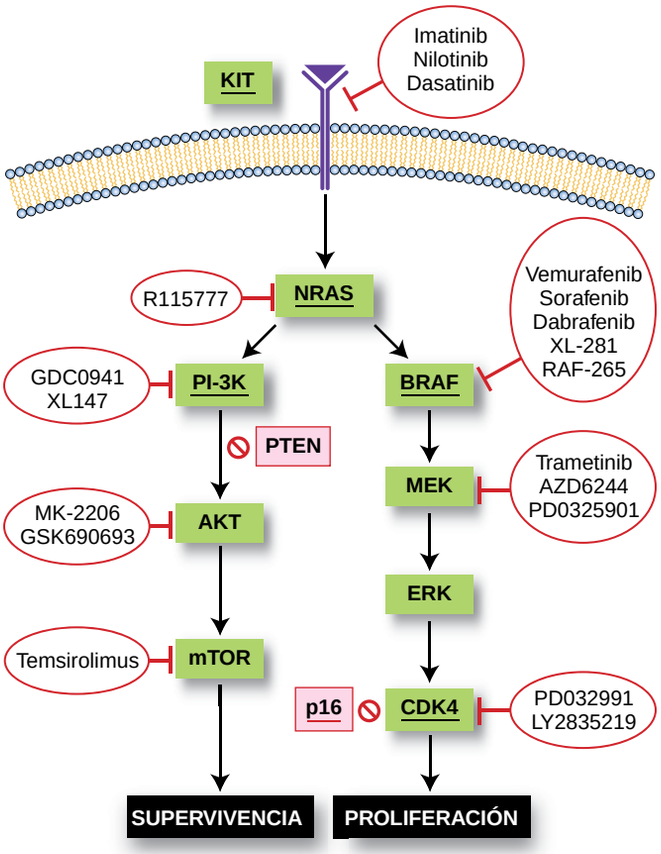



**FIGURA 28-53. Esquema simplificado de la vía genética del melanoma.** Se representa la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfatidilinositol-3-cinasa (PIK3)/AKT, que regulan la proliferación y la supervivencia celular, respectivamente. Los *círculos rojos* contienen ejemplos de fármacos terapéuticos dirigidos que actualmente están en uso o en ensayos clínicos. Los genes subrayados son los que tienen mutaciones probadas en el melanoma.

inducirles a solicitar atención clínica: forma asimétrica, borde irregular, variación de color y diámetro mayor de 6 mm. La letra E puede corresponder a «elevación» o, con más relevancia aún, «evolución». A pesar de esto, no todos los melanomas tempranos muestran estos atributos, y cualquier lesión que sufra cambios debe ser valorada para someterla a una biopsia escisional.

## Fase de crecimiento vertical del melanoma

Después de un período variable (en general de 1-2 años), el carácter del crecimiento comienza a modificarse. Los melanocitos muestran actividad mitótica tanto si se encuentran en la epidermis como en la dermis, y crecen como nódulos esferoides que se expanden en la dermis (fig. 28-54). La dirección neta del crecimiento tiende a ser perpendicular a la que se identifica en la fase de crecimiento radial, de donde deriva el término **vertical** (figs. 28-54, 28-55 y 28-56).

**PATOLOGÍA:** las características más específicas de la fase de crecimiento vertical son:

- El agregado celular que caracteriza la fase de crecimiento vertical tiene mayor dimensión que los cúmulos de melanocitos que constituyen los componentes epidérmico y dérmico (invasivo) de la fase de crecimiento radial. Es importante señalar que la invasión puede presentarse tanto en la fase de crecimiento radial como en la de crecimiento vertical, pero la dirección dominante del crecimiento tumoral cambia de la epidermis hacia la dermis en la fase de crecimiento vertical. Esta propiedad de crecimiento expansivo en la dermis se denomina *tumorogenicidad*.
- Las figuras mitóticas son comunes en la fase de crecimiento vertical y, junto con la tumorogenicidad, forman uno de sus dos atributos definitorios.
- Los marcadores de la progresión del ciclo celular, como Ki-67, y la fosfohistona, un marcador de mitosis, aumentan en las células en la fase de crecimiento vertical.
- Los melanocitos suelen tener un aspecto diferente al de los de la fase de crecimiento radial. Por ejemplo, pueden contener poco o nada de pigmento, mientras que las células en la fase de crecimiento radial son melanocíticas.
- Suele considerarse que los tumores que se extienden hacia la dermis reticular están en fase de crecimiento vertical.

**FIGURA 28-54. Melanoma maligno.** La lesión con diseminación superficial corresponde a la porción con aspecto con predominio plano, oscuro, de color café o negro del tumor. En esta lesión tres áreas son características de la fase de crecimiento vertical. Todas tienen configuración nodular; dos tienen coloración rosada, mientras que la más grande es de un tono negro ébano.

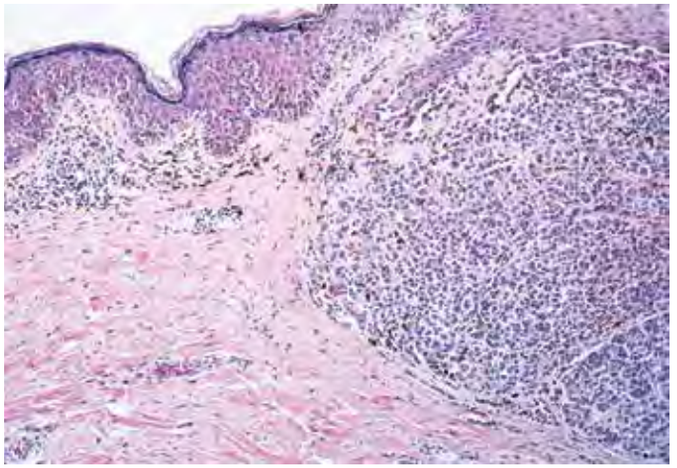


**FIGURA 28-55. Melanoma maligno, variante con diseminación superficial, fase de crecimiento vertical.** El crecimiento vertical se manifiesta por la presencia de un nódulo tumoral esferoide bien definido a la *derecha*. Este foco de melanocitos tiene una ventaja clara de crecimiento (tamaño mayor del agregado) respecto de los nidos que se encuentran en la región adyacente en la fase de crecimiento radial *(izquierda)*.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1259 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



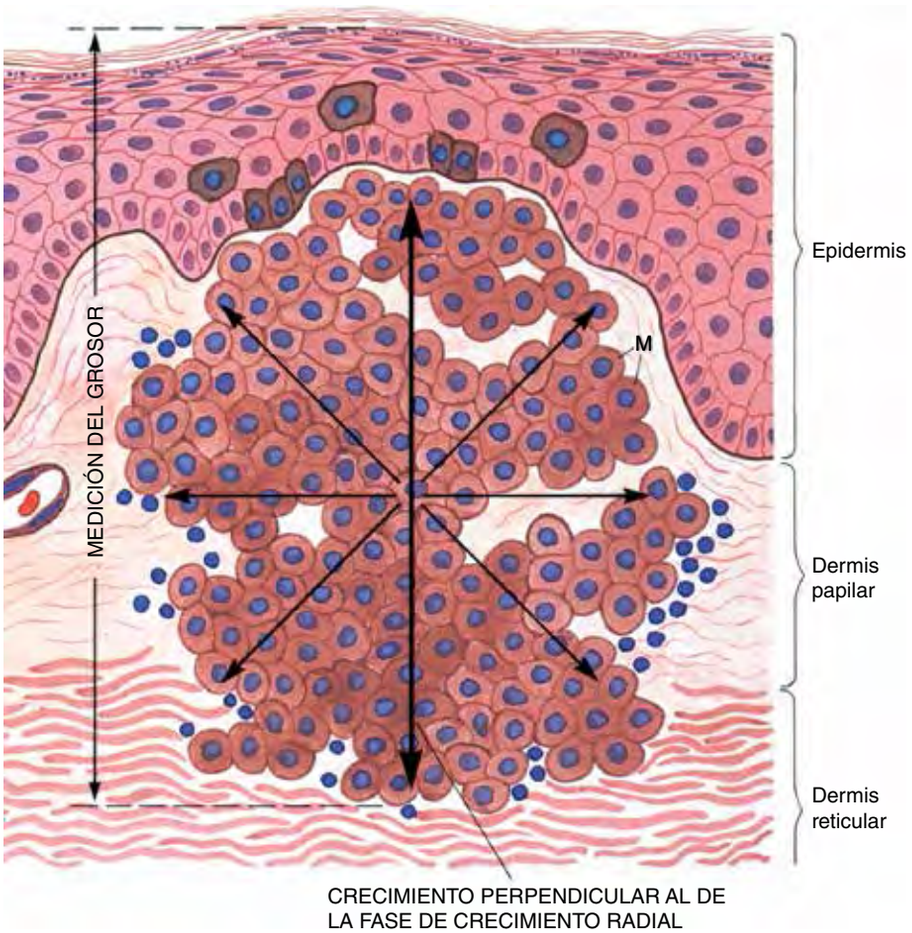



**FIGURA 28-56. Melanoma maligno.** Se muestra la fase de crecimiento vertical desarrollada en el melanoma maligno de la variante con diseminación superficial, con una indicación de la forma en que se cuantifica el grosor. En esta ilustración, la fase de crecimiento vertical se extendió hasta la dermis reticular. Los nódulos pequeños de células tumorales que tienen de manera clara preferencia de crecimiento sobre otros elementos celulares del tumor constituyen una manifestación de la fase de crecimiento vertical. Las mediciones de grosor *(flechas)* se toman a partir del aspecto más superficial de la capa granulosa, pasando por el punto más grueso del tumor (hasta su punto de invasión más profunda).

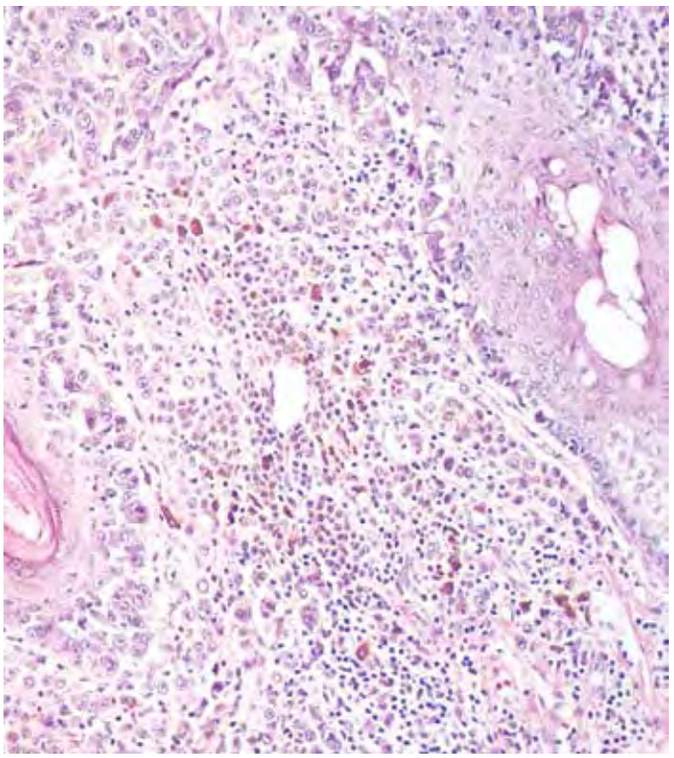


**FIGURA 28-57. Melanoma maligno, fase de crecimiento vertical.** La respuesta del huésped consiste en la infiltración linfocitaria que se aprecia entre los melanocitos («linfocitos de infiltración tumoral»).

- La respuesta inmunitaria del huésped (p. ej., inflamación linfocítica; fig. 28-57) puede encontrarse ausente o ser limitada en la base durante la fase de crecimiento vertical en comparación con la fase de crecimiento radial.

No todos los tumores en fase de crecimiento vertical son propensos a las metástasis. Por lo tanto, los melanomas en fase de crecimiento vertical, con un grosor menor a 1 mm y que carecen de mitosis rara vez producen metástasis. El riesgo de metástasis puede predecirse a partir del uso de modelos pronósticos, aunque de manera imprecisa.

### Melanoma nodular

En ocasiones, un melanoma «omite» la progresión tumoral escalonada que se describe antes, y manifiesta todas sus características malignas durante su fase inicial. El melanoma nodular es una variante infrecuente del tumor (10%). Aparece como un nódulo esferoide elevado circunscrito. Su crecimiento no pasa por una fase de crecimiento radial, sino que incluso la lesión temprana se encuentra en fase de crecimiento vertical (fig. 28-58). El melanoma nodular se compone de uno o más nódulos de células que crecen con un patrón expansivo dentro de la dermis (fig. 28-59). Estas lesiones no cubren la mayor parte de los criterios ABCD, y pueden ser avanzadas en relación con su grosor, lo que implica un riesgo elevado de metástasis en el momento del diagnóstico, de manera independiente a que muchas veces sean más bien pequeñas en diámetro, simétricas y de color homogéneo.

### Melanoma lentiginoso maligno

El melanoma lentiginoso maligno, que también se conoce como **mancha melanótica de Hutchinson,** es una mácula pigmentada

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1260 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



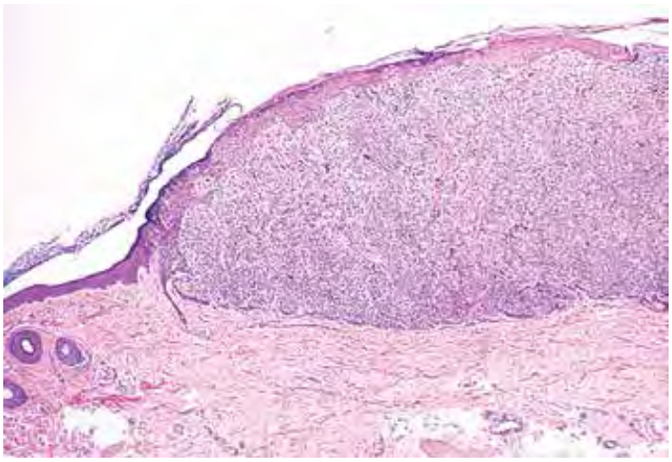


**FIGURA 28-58. Melanoma maligno de tipo nodular.** En esencia, el crecimiento intraepidérmico es nulo. No existe crecimiento radial en sitios laterales al nódulo. Este tumor expande la dermis papilar y distorsiona la unión dérmica reticular; por ende, tiene nivel III.

que se forma en la piel dañada por el sol. Se desarrolla casi de forma exclusiva en personas de piel clara, por lo general ancianas, caucásicas, que muchas veces tienen el antecedente de haber trabajado en exteriores. Puesto que se produce en las superficies corporales expuestas, muchas veces sin antecedente de lesión por quemadura solar aguda, es probable que se vincule con la exposición crónica a la luz ultravioleta. El melanoma lentiginoso maligno, al igual que los melanomas de las partes acras y mucoso (v. a continuación), tiene menos probabilidad que un melanoma de diseminación superficial de relacionarse con mutaciones del *BRAF,* mientras que las mutaciones de *NRAS* son más comunes. Algunos de estos melanomas cuentan con mutaciones activadoras del receptor de la tirosina cinasa c-Kit, y pueden responder, por lo menos durante algún tiempo, a la administración de inhibidores de la c-Kit.

**PATOLOGÍA:** en la fase de crecimiento radial, el melanoma lentiginoso maligno es un parche plano e irregular de color pardo a negro, que puede cubrir una gran parte de la cara o el dorso de las manos (fig. 28-60). Las células de la fase de crecimiento radial se ubican sobre todo en la capa basal, y en muchos casos forman tiras contiguas, o casi contiguas, de melanocitos aislados atípicos, aunque en ocasiones constituyen nidos pequeños que se extienden hacia la dermis papilar (fig. 28-61). A pesar de que las células de la fase de crecimiento radial del melanoma lentiginoso maligno varían en tamaño, estas suelen ser más pequeñas que las del MDS, y suelen estar asociadas con el borramiento de las crestas reticulares

**FIGURA 28-59. Melanoma maligno de tipo nodular.** El foco primario de crecimiento de esta lesión de 0,5 cm se ubica en la dermis.

**FIGURA 28-60. Melanoma maligno de la variante del lentigo maligno, fase de crecimiento radial.**

y el adelgazamiento de la epidermis. La dermis subyacente muestra con frecuencia un infiltrado linfocítico modesto y, sólo con excepciones infrecuentes, la degeneración solar del tejido conjuntivo.

El aspecto clínico del melanoma lentiginoso maligno en la fase de crecimiento vertical se muestra en la figura 28-62. Desde la perspectiva histológica, las células en esta fase tienden a la configuración en huso. En ocasiones inducen una respuesta del tejido conjuntivo para constituir una placa indurada **(melanoma desmoplásico)**, que puede simular una cicatriz o un neuroma, y complicar el diagnóstico histológico. Las células de la fase de crecimiento vertical también pueden crecer a lo largo de nervios delgados («neurotropismo»).

### Melanoma lentiginoso de las partes acras

El melanoma lentiginoso acral aparece aproximadamente con la misma frecuencia en todos los orígenes étnicos. Por lo tanto, es la forma más común de melanoma en las personas con piel

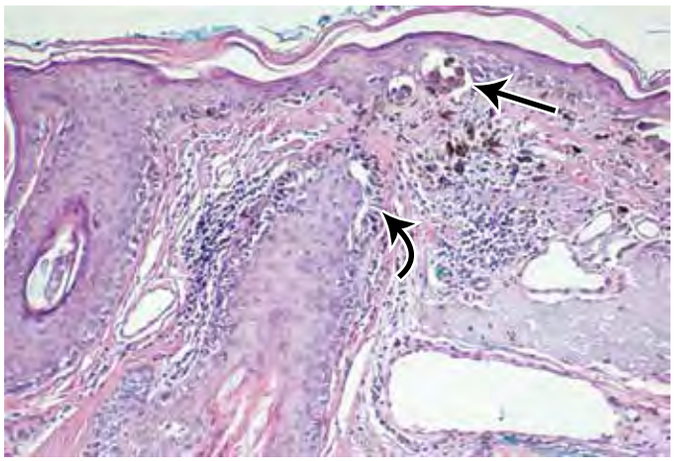


**FIGURA 28-61. Lentigo maligno.** Los melanocitos atípicos crecen en su mayoría en la interfase dermoepidérmica *(flecha recta),* con extensión profunda a la porción externa del manguito de la raíz de los folículos *(flecha curva).* El crecimiento de los melanocitos hacia la superficie es mucho menos prominente que en el melanoma maligno de la variante con diseminación superficial.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1261 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



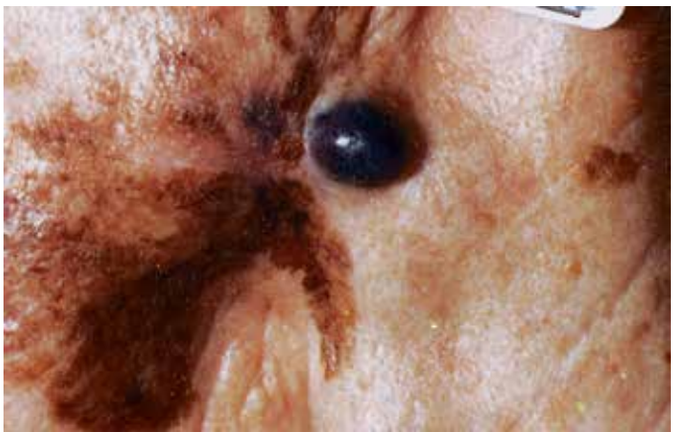


**FIGURA 28-62. Lentigo maligno.** Se muestra el aspecto clínico de un melanoma de la variante del lentigo maligno con fases de crecimiento radial y vertical. La lesión tiene 1 cm de diámetro.

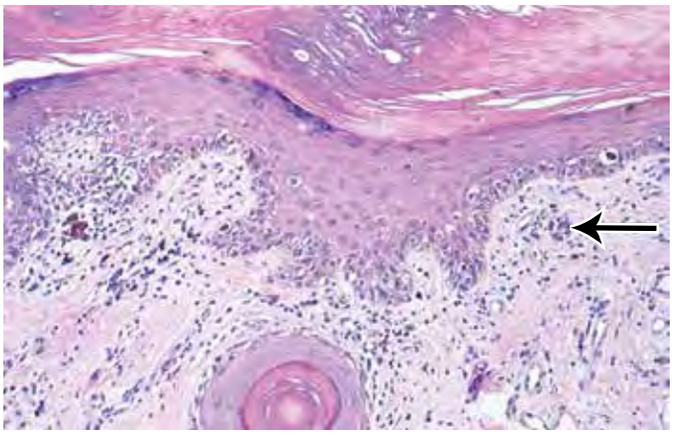


**FIGURA 28-64. Melanoma maligno acral lentiginoso acras, principalmente de crecimiento radial intraepidérmico.** Se identifican melanocitos atípicos a lo largo de la unión dermoepidérmica. Existe un nido dérmico pequeño de melanocitos atípicos *(flecha).*

oscura. Como el nombre indica, suele estar limitado a las palmas, plantas y regiones subungueales. La Organización Mundial de la Salud clasifica al «melanoma acral» para incluir no sólo al melanoma lentiginoso, sino todas las formas de melanoma en la piel acra. El aumento del número de copias y las mutaciones frecuentes en la ciclina D, un marcador del ciclo celular, son hallazgos habituales en estas lesiones.

**PATOLOGÍA:** en la fase de crecimiento radial, el melanoma lentiginoso de las partes acras constituye un parche irregular de tono pardo a negro que cubre parte de la palma o la planta o se origina bajo la uña, en general en el pulgar o en el primer dedo del pie (fig. 28-63). Las células están confinadas en su mayoría a la capa basal de la epidermis y tienden a conservar dendritas largas (figs. 28-64 y 28-65). Es frecuente observar un infiltrado linfocítico liquenoide intenso.

La fase de crecimiento vertical (figs. 28-66 y 28-67) es similar a la del melanoma lentiginoso maligno en el sentido de que es común que consista en células en huso y que en ocasiones muestre desmoplasia y neurotropismo.

## Melanoma metastásico

***El melanoma metastásico se origina a partir de los melanocitos en la fase de crecimiento vertical de cualquiera de las variantes del melanoma.*** Las metástasis iniciales suelen afectar a los nódulos linfáticos regionales, no obstante también es posible la diseminación hematógena hacia otros órganos. Cuando se produce esta última, las metástasis muestran una diseminación amplia inusual en comparación con otras neoplasias; casi cualquier órgano puede afectarse. Los melanomas metastásicos pueden permanecer silentes y no ser detectables mediante clínica durante períodos prolongados tras la escisión en apariencia exitosa de un melanoma primario, para manifestarse años después (v. cap. 5).

## Estadificación pronóstica del melanoma

El pronóstico de un paciente con melanoma se basa en:

***GROSOR TUMORAL:*** el grosor del tumor, descrito en su origen por Breslow, es la variable pronóstica más sólida en los melanomas que en apariencia se encuentran confinados a su sitio primario (estadios 1 y 2 del sistema de estadificación actual del American Joint Committee on Cancer [AJCC]). El «grosor de Breslow» de un melanoma se cuantifica a partir del aspecto más superficial del estrato granuloso hasta el punto más profundo del tumor en la dermis (fig. 28-56). La evolución puede

**FIGURA 28-63. Melanoma maligno de tipo acral lentiginoso, fase de crecimiento radial.** Se muestra el aspecto clínico de la lesión en la planta del pie.

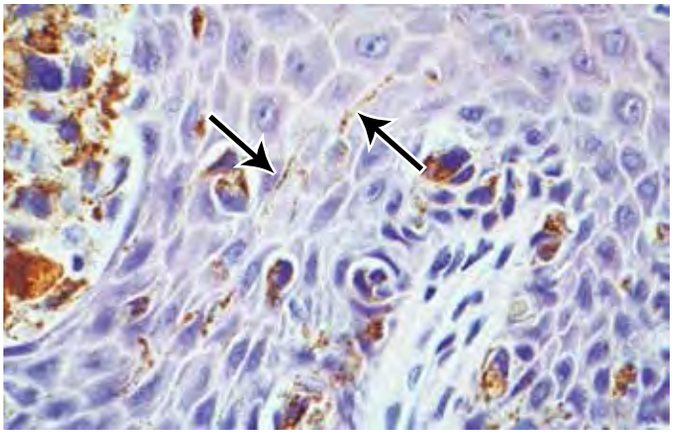


**FIGURA 28-65. Melanoma maligno acral lentiginoso.** Melanocitos grandes con dendritas prominentes *(flechas)* ubicados en la región basal de la epidermis. Las células tumorales contienen melanosomas numerosos, lo que confiere un color pardo a su citoplasma perinuclear y dendrítico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1262 11/10/16 15:04

booksmedicos.org

**FIGURA 28-66. Melanoma maligno de tipo acral lentiginoso.** La lesión en el talón es el tumor primario. La porción plana representa la fase de crecimiento radial, en tanto que la porción elevada corresponde a la fase de crecimiento vertical. El nódulo oscuro en el arco del pie es una metástasis.

predecirse con cierta precisión al separar los tumores en grupos según su grosor. Los puntos de corte se producen en intervalos de 1 mm, aunque el de 0,76 mm propuesto originalmente por Breslow aún tiene el mérito de diferenciar exitosamente los melanomas de bajo riesgo. El pronóstico hasta 10 años después de la extirpación de la lesión primaria puede calcularse utilizando la tabla 28-2.

***ULCERACIÓN:*** la ulceración de un melanoma primario se vincula con la disminución de la supervivencia. En un estudio, las tasas de supervivencia fueron del 66 % y 92 % para pacientes con y sin ulceración, respectivamente. La ulceración se utiliza como un modificador del estadio en el sistema AJCC; su presencia desplaza la lesión hacia el estadio siguiente en cada grupo de grosor.

***TASA DE MITOSIS DÉRMICA:*** en las células tumorales que están en fase de crecimiento vertical, la tasa de mitosis tiene gran capacidad predictiva en cuanto a la supervivencia. Esta última se reduce de manera progresiva a la vez que la tasa de mitosis se incrementa. La supervivencia a 5 años es del 99 % para los individuos con tumores carentes de mitosis, el 85 % para aquellos con tasa de mitosis de 0,1-6 mitosis/mm$^2$, y del 68 % para quienes muestran más de 6 mitosis/mm$^2$. La mitogenicidad, o presencia de cualquier mitosis en la dermis, es un factor de riesgo

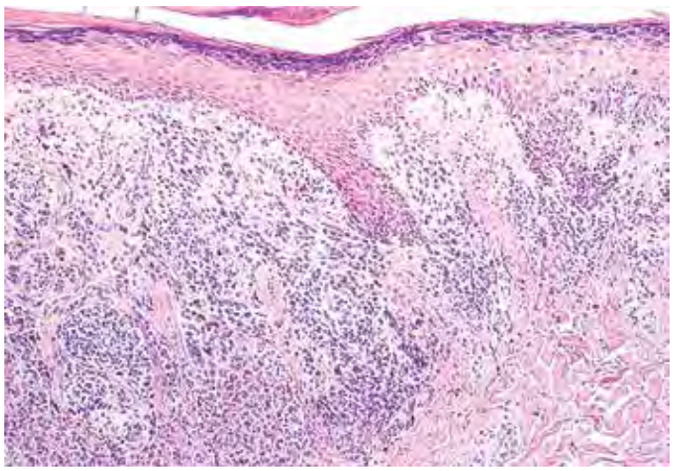


**FIGURA 28-67. Melanoma maligno de tipo acral lentiginoso, fase de crecimiento vertical.** A la *izquierda* se aprecia el crecimiento confluente de melanocitos dérmicos atípicos que ocupan y expanden la dermis papilar.

**TABLA 28-2**

**GROSOR TUMORAL COMO FACTOR AISLADO DE PREDICCIÓN DE LA EVOLUCIÓN A 10 AÑOS TRAS EL TRATAMIENTO DEFINITIVO DEL MELANOMA PRIMARIO**

| Grosor (mm) | Supervivencia (%) |
|---|---|
| ≤ 1 | 83-88 |
| 1,01-2 | 64-79 |
| 2,01-4 | 51-64 |
| > 4 | 32-54 |

de recurrencia en melanomas en fase temprana («delgados») y es un modificador del estadio tumoral 1 (melanomas con grosor menor a 1 mm).

***INFILTRADO LINFOCÍTICO:*** la interacción de los linfocitos con las células tumorales en la fase de crecimiento vertical es un indicador importante del pronóstico. Se dice que una respuesta celular es «infiltrativa» cuando los linfocitos de hecho infiltran y destruyen el tumor, formando en muchas ocasiones rosetas en torno a las células tumorales (figs. 28-57 y 28-68). Si existen linfocitos de infiltración tumoral en toda la fase de crecimiento vertical o se observan a lo ancho de toda la base de la fase de crecimiento vertical, se dice que el infiltrado es «intenso». A mayor número de linfocitos de infiltración tumoral, mejor el pronóstico. Sin embargo, estos atributos y otros que se enumeran a continuación no se incluyen en el sistema de estadificación de la AJCC.

***UBICACIÓN:*** los melanomas en las extremidades tienen un pronóstico mejor que los de la cabeza, el cuello o el tronco

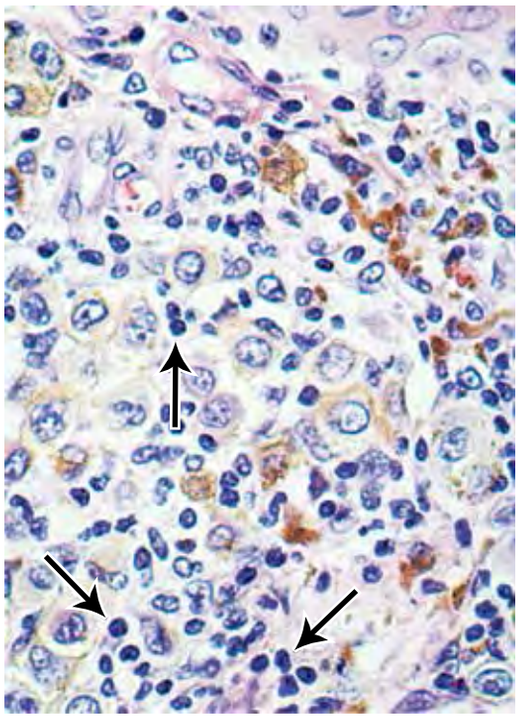


**FIGURA 28-68. Melanoma maligno, fase de crecimiento vertical.** Linfocitos de infiltración tumoral numerosos *(flechas)* que se disponen entre las células tumorales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1263 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



(axiales). Sin embargo, los melanomas en la planta del pie o la región subungueal tienen un pronóstico similar al de las lesiones axiales, o bien más negativo.

***SEXO:*** para cada sitio y grosor, las mujeres tienen un pronóstico mejor que los hombres. Por ejemplo, las mujeres con melanomas axiales de 0,8-1,7 mm de grosor tienen una supervivencia a 10 años de casi el 90% tras la escisión de la lesión, mientras que en los hombres es de sólo el 60%.

***INVOLUCIÓN:*** muchos melanomas primarios muestran cierto grado de involución espontánea en sus componentes de la fase de crecimiento radial, lo que se identifica en la clínica por un cambio del color a uno azul blanquecino o blanco. Este tipo de involución se caracteriza por un ensanchamiento de la dermis papilar, que contiene melanófagos y un infiltrado linfocítico, con ausencia de células de melanoma en la epidermis que se ubica por encima de estos cambios dérmicos. El significado pronóstico de la involución parcial no es del todo claro: muchos estudios sugieren un peor pronóstico, pero la cuestión aún no está resuelta.

***NIVELES DE INVASIÓN:*** el sistema de niveles de Clark describe el grado de penetración del tumor a través de las capas anatómicas de la piel. Los niveles de Clark no son tan precisos como el grosor tumoral para la predicción del riesgo de metástasis, y ya no se incluyen en el sistema AJCC. Sin embargo, los niveles tienen valor descriptivo y relevancia pronóstica en algunos subgrupos de casos.

- **Nivel I:** las células tumorales se encuentran en su totalidad en posición superficial respecto de la membrana basal *(in situ).*
- **Nivel II:** las células invasivas sólo se identifican en la dermis papilar, sin llenarla o expandirla (fase de crecimiento radial).
- **Nivel III:** el tumor suele haber entrado en la fase de crecimiento vertical y ejerce presión sobre la dermis reticular, formando nódulos pequeños que crecen y ocupan la dermis papilar.
- **Nivel IV:** las células tumorales invaden los espacios entre los haces de colágeno de la dermis reticular.
- **Nivel V:** el tumor se extiende hacia la grasa subcutánea.

***INVASIÓN LINFÁTICA:*** si bien por intuición debe considerarse importante, esta propiedad no se ha incluido en los modelos pronósticos porque rara vez se aprecia en los cortes de rutina. Existe evidencia reciente de que la invasión linfática puede ser más común que lo que se pensaba antes, lo que se ha comprobado mediante el uso de técnicas de detección mejoradas, y de que tiene relevancia pronóstica.

***ESTADIO:*** la fase de la enfermedad es el factor aislado más importante con influencia sobre la supervivencia del paciente. Las metástasis a los nódulos linfáticos regionales se determinan en la actualidad de manera rutinaria a partir de la estadificación de los ganglios (nódulos) linfáticos centinelas, lo que implica la toma de biopsia del ganglio linfático que se ubica en el primer punto de drenaje linfático regional. La afectación de los nódulos linfáticos se relaciona con una cifra estimada de disminución de la supervivencia a 5 años del 40%, en comparación con pacientes con tumores localizados según la clínica. El número de nódulos linfáticos afectados también guarda una relación predictiva intensa con el pronóstico. Las personas con un ganglio positivo tienen una supervivencia a 10 años del 40%, en comparación con el 25% en quienes presentan entre dos y cuatro ganglios positivos, y el 15% en individuos con cinco o más ganglios afectados.

El sistema de estadificación tumoral tumor-ganglios-metástasis (TNM) incorpora características relacionadas con el tumor primario, los nódulos linfáticos regionales y los tejidos blandos y las metástasis a distancia. Los atributos correspondientes al parámetro T (tumor primario), es decir, el grosor tumoral, la presencia o la ausencia de ulceración y la mitogenicidad, se determinan según la histología tras la escisión del melanoma. El número de nódulos linfáticos con metástasis tumoral y la caracterización de este tumor como una micrometástasis o una macrometástasis constituyen gran parte de la clasificación **N** (ganglios). El término **micrometástasis** hace referencia a las metástasis ganglionares que se diagnostican tras una linfadenectomía del ganglio centinela o de tipo electivo; la **macrometástasis** hace referencia a las metástasis ganglionares detectables que se confirman mediante linfadenectomía terapéutica. El término metástasis «submicroscópica» se ha propuesto cuando hay participación del ganglio centinela bajo ciertos umbrales de tamaño y de penetración en el ganglio. Las propiedades **M (metástasis)** incorporan los resultados de la valoración para detección de metástasis a distancia en distintos sitios anatómicos. Un esquema de clasificación TNM para los melanomas primarios localizados y la enfermedad metastásica regional y sistémica, que se basa sobre todo en el grosor y se modifica a partir de la ulceración y la mitogenicidad, se utiliza para determinar el estadio patológico de la enfermedad, que a su vez refleja la probabilidad de supervivencia.

Las recomendaciones actuales en relación con la extirpación escisional de los melanomas confirmados indican que debe obtenerse un margen hístico libre de tumor de 5 mm en el caso del melanoma *in situ*, de 1 cm con un grosor tumoral de 1 mm o menos, y valorar un borde de 2 cm cuando el grosor tumoral es mayor de 1 mm o cuando existe un nivel IV de Clark o mayor, independientemente del grosor tumoral. Sin embargo, muchos clínicos prefieren un borde de 1 cm, por lo menos para tumores ubicados en el extremo inferior de estos intervalos, y los márgenes suelen ajustarse para respetar estructuras importantes, como los ojos. Por lo general se considera la toma de muestra del ganglio linfático centinela cuando el grosor tumoral es mayor de 1 mm o cuando existen otros factores de riesgo, entre los que se incluyen ulceración o mitogenicidad (actividad mitótica en la dermis), especialmente en los tumores con un grosor mayor de 0,75 mm. Si se presenta la enfermedad metastásica, pueden emplearse tratamientos dirigidos, como los inhibidores de BRAF. También se emplean inmunomoduladores, como los anticuerpos contra CTLA-4 (antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos) y PD-1 (muerte celular programada 1), para promover respuestas inmunitarias contra la neoplasia.

## Los tumores benignos de los melanocitos pueden imitar al melanoma

### Nevo melanocítico congénito

Alrededor del 1% de los niños caucásicos nace con alguna variante de lesión pigmentada en la piel, en ocasiones tan discreta como un parche pequeño con hiperpigmentación pálida. Es mucho más raro que el tronco o alguna extremidad se encuentren cubiertos por un parche pigmentado grande o una placa que causa desfiguración estética («nevo gigante piloso», o que se describe según la distribución de prendas corporales). Este tipo de áreas cuenta con un incremento impresionante del número de melanocitos intraepidérmicos y dérmicos, que pueden extenderse en profundidad hasta el tejido subcutáneo. El melanoma maligno puede desarrollarse en estos nevos melanocíticos congénitos grandes, aunque no en la mayoría de los casos. Estos melanomas pueden aparecer durante la infancia. En ocasiones se intentan extirpar estas grandes lesiones, pero en muchos casos su tamaño genera dificultades para la extirpación quirúrgica.

### Tumor/Nevo de Spitz

Los tumores de Spitz (también conocidos como nevos de células en huso y epitelioides), se desarrollan en niños y adolescentes y, con menos frecuencia, en adultos. El tumor de Spitz es

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1264 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



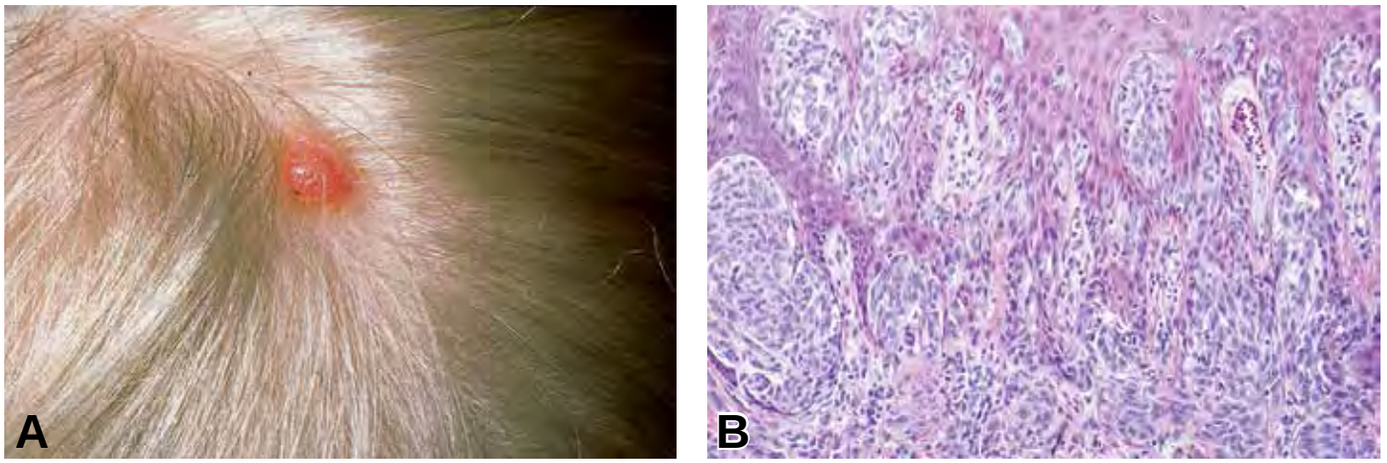



**FIGURA 28-69. Nevo de células en huso y epitelioides (de Spitz). A.** Un nódulo rosado simétrico apareció de forma súbita en un niño, pero permaneció estable durante varias semanas hasta que se extirpó. **B.** Los tumores de Spitz se componen de melanocitos grandes con núcleos prominentes. En una epidermis hiperplásica, los melanocitos se ubican en nidos grandes. Aunque las células son grandes y, a primera vista, sugieren la existencia de un melanoma, son mucho más uniformes que las células de casi todos los melanomas malignos.

un nódulo liso rosado de forma esférica elevada, que suele ubicarse en la cabeza o el cuello. Crece con rapidez e incrementa su diámetro de 3-5 mm en el transcurso de 6 meses. La lesión se compone de melanocitos grandes en huso o epitelioides que se ubican en la epidermis y la dermis (fig. 28-69). Las células son tan atípicas que puede establecerse un diagnóstico incorrecto de melanoma incluso si el melanoma es raro durante la niñez. Aunque casi todos los tumores de Spitz son benignos, algunos pueden formar metástasis. Por ende, el pronóstico es en cierto grado incierto, en particular en los adultos. En ocasiones, todo lo que puede ofrecerse para estas lesiones, al igual que lo que sucede en otras categorías infrecuentes de tumores melanocíticos, es un diagnóstico descriptivo como «tumor melanocítico con potencial maligno incierto». Los estudios genómicos que buscan la variación en el número de copias en el núcleo de las células tumorales pueden proporcionar información adicional que puede ser de utilidad en la toma de decisiones respecto al tratamiento. La mayoría de los tumores de Spitz tienen rearreglos que causan la fusión de genes, formando oncogenes quiméricos que se activan de manera constitutiva, en lugar de las mutaciones puntuales en oncogenes, que son la regla en los melanomas.

### Nevo azul

Los nevos azules aparecen durante la niñez o la fase tardía de la adolescencia, como pápulas o nódulos bien delimitados e indurados, con color azul oscuro, gris o negro, que se ubican en el dorso de las manos o los pies o en la región de los glúteos, el cuero cabelludo o la cara. Su aspecto clínico puede inducir a la realización de una biopsia escisional para descartar un melanoma nodular. En la región de la dermis superficial, y hasta su zona media, se identifican melanocitos que contienen melanina, con dendritas largas y delgadas, y con frecuencia se encuentran mezclados con macrófagos numerosos que contienen melanina (fig. 28-70). También existen ejemplos raros de «nevo azul celular» y «nevo azul maligno».

### Efélides y lentigo

Las efélides, o pecas, son máculas pardas pequeñas que se desarrollan en la piel expuesta al sol, en particular en individuos con piel clara (fig. 28-71). Suelen aparecer alrededor de los 5 años de edad. La pigmentación de una efélide se vuelve más intensa tras la exposición a la luz solar, y pierde intensidad cuando esta cesa. Un lentigo es una mácula parda discreta que aparece a cualquier

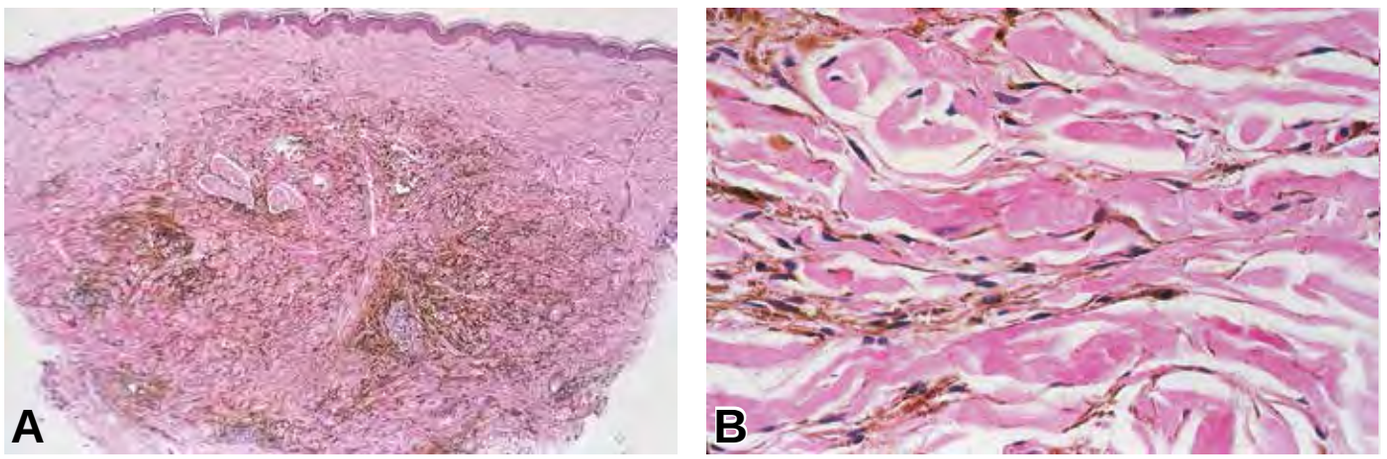



**FIGURA 28-70. Nevo azul. A.** En el interior de la dermis se aprecia la proliferación mal definida pero simétrica de células en huso, que tiene tono pardo oscuro. **B.** La lesión se compone de células elongadas con dendritas con pigmentación oscura y núcleo pequeño.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1265 11/10/16 15:04

booksmedicos.org

**FIGURA 28-71. Efélide.** Un hombre de tez blanca presenta una mácula parda prominente que se oscurece con la exposición a la luz solar.

edad y en cualquier región del organismo (a pesar de que el **lentigo solar,** o «mancha hepática», aparece a una edad mayor tras la exposición crónica sol; fig. 28-72). A diferencia de una efélide, la pigmentación del lentigo no depende de la exposición a la luz solar. Las efélides se caracterizan por hiperpigmentación de los queratinocitos basales sin que exista un incremento concomitante de melanocitos. Las lesiones lentiginosas, por otra parte, cuentan con crestas reticulares elongadas, aumento del pigmento de melanina tanto en los queratinocitos basales como en los melanocitos, y aumento del número de estas últimas células. Las lesiones mayores pueden requerir biopsia para descartar el melanoma lentiginoso maligno.

Los lentigos, a menudo conocidos como pecas por las personas y los médicos, son un factor de riesgo importante para el desarrollo potencial de melanoma, puesto que actúan de forma sinérgica con los nevos, los nevos displásicos y otros factores de riesgo. Su prevalencia está fuertemente relacionada con los polimorfismos en el gen del receptor de melanocortina (*MC1R,* que ha sido nombrado como «el gen de las pecas»).

### Las verrugas son lesiones generadas por el virus del papiloma humano

Las verrugas son tumores cutáneos. Son proliferaciones epidérmicas elevadas, circunscritas, simétricas, que en muchas ocasiones tienen aspecto papilar. ***El VPH es el agente causal de las verrugas.***

**FIGURA 28-72. Lentigo.** Se identifica un parche irregular de 1 cm de diámetro con hiperpigmentación irregular en un individuo con antecedente de daño solar crónico.

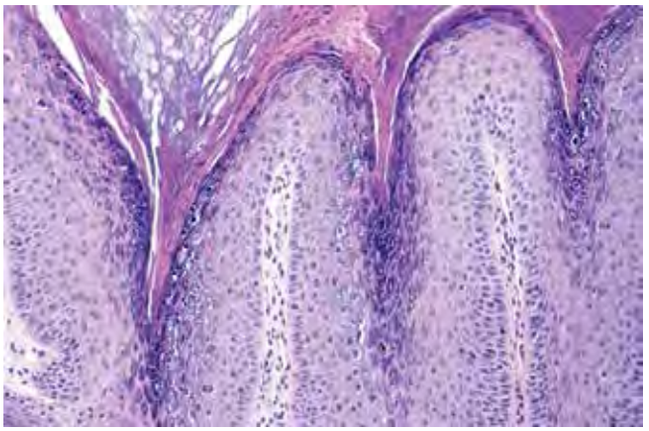


**FIGURA 28-73. Verruga vulgar.** Es el prototipo de la hiperplasia epidérmica papilar. Frondas cubiertas por epitelio escamoso con núcleo fibrovascular. Los vasos sanguíneos contenidos en la estructura central se extienden hasta un punto cercano a la superficie de la verruga, lo que les hace susceptibles a la hemorragia traumática y a la aparición de las «semillas» negras que el paciente observa.

## PATOLOGÍA

- Una **verruga vulgar,** que también se conoce como **verruga común,** es una pápula elevada con superficie verrugosa (papilomatosa). Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples, y son más frecuentes en las superficies dorsales de las manos o en la cara. Desde la perspectiva histológica, la verruga vulgar se caracteriza por hiperqueratosis e hiperplasia epidérmica papilar (fig. 28-73). En la porción superficial de la epidermis se identifican **coilocitos** (es decir, queratinocitos de mayor tamaño con núcleo picnótico circundado por un área clara que simula un halo). Las inclusiones virales son difíciles de observar (fig. 28-74). El VPH, en particular de los serotipos 2 y 4, se identifica con frecuencia en la verruga vulgar. La lesión carece de potencial maligno.
- Las **verrugas plantares** son nódulos hiperqueratósicos benignos, muchas veces dolorosos, que se ubican en las plantas de los pies. En ocasiones aparecen lesiones similares sobre las palmas de las manos **(verrugas palmares).** El estudio histológico revela que las verrugas plantares son proliferaciones de epitelio escamoso de tipo papilar, endofíticas o exofíticas.

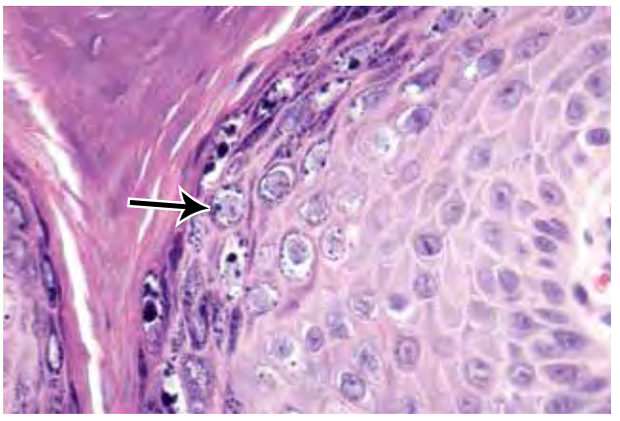


**FIGURA 28-74. Verruga vulgar.** Cambios citopáticos característicos que se desarrollan en la porción externa del estrato espinoso y el estrato granuloso, donde hay vacuolización perinuclear y gránulos queratohialinos prominentes, con inclusiones azules homogéneas *(flecha).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1266 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



Las células contienen inclusiones citoplasmáticas abundantes similares a los gránulos queratohialinos que muestran tinción más oscura. Los núcleos de los queratinocitos que se ubican cerca de la base de estas verrugas también contienen inclusiones nucleares rosadas. El agente etiológico es el VPH tipo 1.

- Las **verrugas planas** son pápulas planas pequeñas que aparecen en la cara. En la microscopía muestran una elongación discreta de las crestas reticulares (acantosis), hipergranulosis intensa y formación superficial de coilocitos. Es frecuente que los VPH de los tipos 3 y 10 induzcan estas lesiones. Estas verrugas no sufren transformación maligna.
- El **condiloma acuminado** es una verruga que se adquiere mediante transmisión sexual, suele ser producido por el VPH de los serotipos 6 y 11 y se desarrolla la mayoría de las veces en torno a los genitales. Desde la perspectiva histológica, las lesiones son proliferaciones escamosas papilares. Suelen existir coilocitosis y una capa casi continua de paraqueratosis. A partir de estas lesiones pueden desarrollarse carcinomas de células escamosas, en particular cuando el agente etiológico es un VPH de los tipos 16 y 18.
- La **papilosis bowenoide,** que también deriva de los VPH de tipos 16 y 18, se caracteriza por la formación de pápulas hiperpigmentadas múltiples en los genitales. Las lesiones pueden mostrar una histología idéntica a la del carcinoma de células escamosas (CCE) *in situ,* en el sentido de que muestran maduración epitelial desordenada y atipia diseminada de los queratinocitos. Las lesiones también muestran paraqueratosis y acantosis irregular. La papulosis bowenoide involuciona con frecuencia, pero puede evolucionar a la displasia o la transformación maligna.
- La **epidermodisplasia verruciforme** es un trastorno autosómico recesivo raro que se caracteriza por la existencia de anomalías de la inmunidad mediada por células y una susceptibilidad secundaria mayor a la infección por VPH. Se identifica el surgimiento diseminado de verrugas similares a las planas, que confluyen en parches. Aparece por vez primera durante la niñez, y el CCE se desarrolla en el 30-60% de los pacientes. Los tipos de VPH que se identifican con más frecuencia son 5, 8, 9 y 47.

## La queratosis es una lesión cornificada benigna que se compone de queratinocitos

### Queratosis seborreica

La queratosis seborreica consiste en la aparición de pápulas o placas elevadas y descamativas, muchas veces pigmentadas, cuyas escamas se desprenden con facilidad mediante frotamiento. Si bien se encuentran entre las queratosis más frecuentes, su etiología se desconoce. Las lesiones suelen producirse en una fase avanzada de la vida y tienden a mostrar distribución familiar. Tanto en la clínica como en la microscopía se aprecian como «adheridas» y se componen de cordones anastomóticos anchos de epitelio plano estratificado maduro que se asocia a quistes pequeños de queratina (quistes córneos; fig. 28-75). Las queratosis seborreicas son inocuas, no obstante son una problemática estética. La aparición súbita de queratosis seborreicas numerosas se relaciona con el desarrollo de neoplasias malignas internas (signo de Leser-Trélat), en particular adenocarcinoma gástrico.

### Queratosis actínica

Las queratosis actínicas («que derivan de los rayos del sol») son neoplasias queratinocíticas que se desarrollan en la piel dañada por el sol a modo de parches o placas queratósicas circunscritas, en general en el dorso de las manos o en la cara. Desde la perspectiva microscópica, el estrato córneo pierde laxitud y su tejido de esterilla, y queda sustituido por una escama paraqueratósica densa. Los queratinocitos basales muestran atipia importante (fig. 28-76). Al pasar el tiempo, las queratosis actínicas pueden transformarse en un CCE *in situ* y, por último, en uno de tipo invasivo. A pesar de esto, la mayor parte de ellas son estables, y muchas involucionan.

### Queratoacantoma

Los queratoacantomas son pápulas queratósicas de crecimiento rápido que aparecen en la piel expuesta al sol y se desarrollan en el transcurso de 3-6 semanas para constituir nódulos similares a

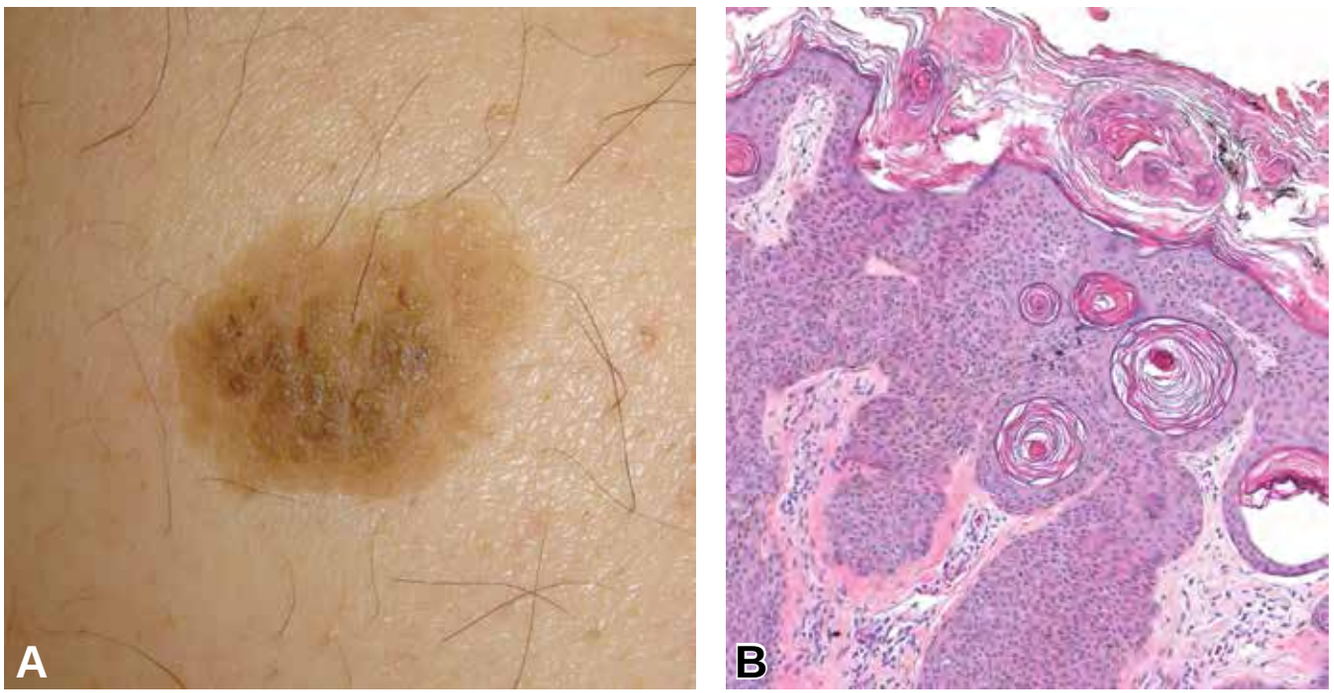



**FIGURA 28-75. Queratosis seborreica. A.** Una presentación común son las lesiones marrones «fijas» claramente definidas. **B.** Los cordones anastomóticos anchos de epitelio escamoso estratificado maduro están asociados con pequeños quistes de queratina.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1267 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



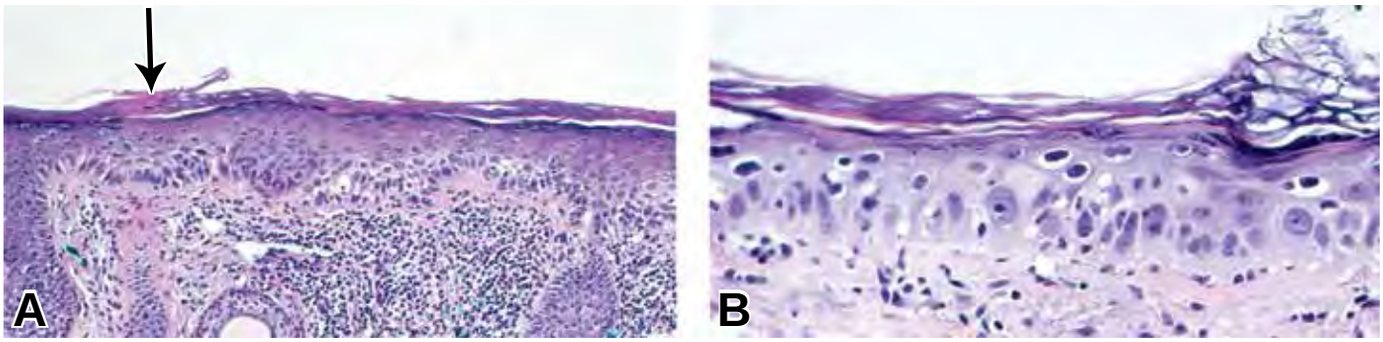



**FIGURA 28-76. Queratosis actínica. A.** Una microfotografía de baja resolución revela la atipia citológica en el estrato basal y el estrato espinoso profundo, con pérdida de la polaridad. Es frecuente la existencia de un infiltrado linfocítico liquenoide parecida a una banda. En este corte sólo se aprecia paraqueratosis en un foco pequeño *(flecha)*. **B.** Microfotografía de alta resolución de una queratosis actínica que revela atipia citológica marcada en los queratinocitos basales, característica propia de las queratosis actínicas.

cráteres. Alcanzan un diámetro máximo de 2-3 cm. En el transcurso de 6-12 meses suelen sufrir involución espontánea, que da origen a una cicatriz atrófica. Algunas lesiones pueden inducir daño considerable antes de involucionar, y algunas no muestran regresión. Algunos consideran que los queratoacantomas son variantes del CCE.

**PATOLOGÍA:** según su histología, los queratoacantomas son proliferaciones papilares endofíticas de queratinocitos. La lesión tiene forma de taza, con una umbilicación central llena de queratina y bordes epidérmicos sobresalientes («en respaldo»; fig. 28-77). En la base de la queratina, los queratinocitos son grandes y cuentan con un citoplasma eosinófilo homogéneo abundante («vidriosos»). En el aspecto inferior de la lesión, lengüetas irregulares de epitelio escamoso infiltran el colágeno de la dermis reticular. Las lesiones más antiguas muestran fibroplasia activa en la dermis en torno a estas lengüetas. Puede existir inflamación liquenoide focal y la dermis puede mostrar infiltración intensa por neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Dentro de la lesión pueden existir microabscesos formados por neutrófilos y fibras elásticas dérmicas atrapadas.

## El carcinoma de células basales es una neoplasia epidérmica que causa invasión local

Carcinoma de células basales (CCB) es el tumor maligno más común en personas de piel clara. Si bien puede mostrar agresividad local, las metástasis son extremadamente infrecuentes.

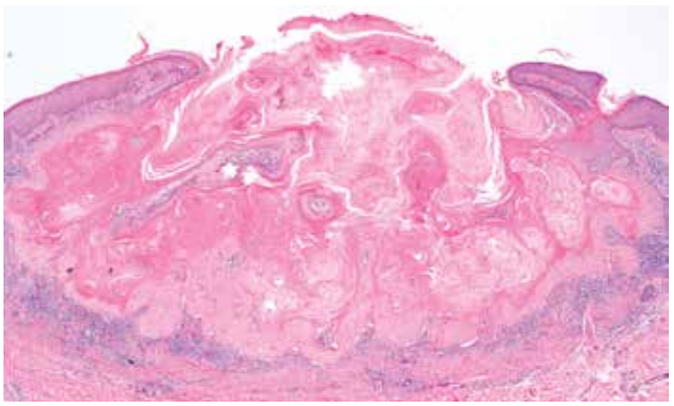


**FIGURA 28-77. Queratoacantoma.** Cráter ocupado por queratina *(centro)* que se encuentra delineado por una proliferación de queratinocitos con aspecto vidrioso.

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***el CCB suele desarrollarse en la piel dañada por el sol en individuos con piel clara y efélides.*** Sin embargo, a diferencia del CCE, el CCB también se origina en regiones que no están expuestas a la luz solar intensa. Es inusual encontrar un CCB en los dedos y las superficies dorsales de las manos. Se cree que el tumor deriva de células pluripotenciales en la capa basal de la epidermis, de forma más específica en la región del bulbo del folículo piloso.

En varios síndromes hereditarios, el CCB se origina en la piel que se ha expuesto a poca luz solar. El **síndrome de CCB nevoide** hace referencia al desarrollo de tumores numerosos en el contexto de un trastorno multisistémico complejo. El síndrome también incluye excavaciones (disqueratosis) en las palmas y las plantas, quistes mandibulares, hipertelorismo y predisposición a distintas neoplasias, entre otras meduloblastoma. Los CCB en este síndrome aparecen a una edad menor y pueden formarse cientos de ellos.

Las mutaciones de la línea germinal del gen supresor tumoral *PTCH* en el cromosoma 9q22 inducen el síndrome de CCB nevoide. Las mutaciones somáticas del *PTCH* se encuentran implicadas hasta en un 67% de los casos de CCB esporádico y pueden ser objetivo en los tratamientos de lesiones avanzadas.

**PATOLOGÍA:** el CCB se compone de nidos de células epiteliales con basofilia intensa y anillos estrechos de citoplasma que se encuentran adheridos a la dermis y protruyen hacia la dermis papilar subyacente (fig. 28-78). Al menos en las lesiones tempranas, habitualmente hay un estroma mucinoso laxo especializado que contiene fibroblastos

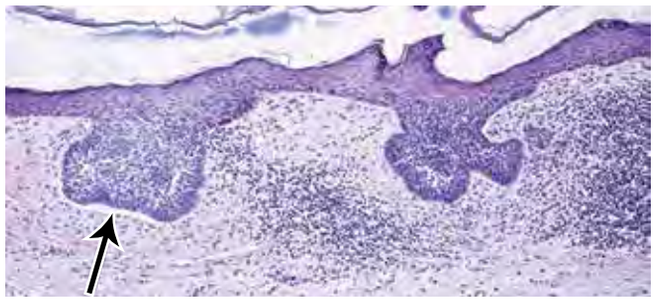


**FIGURA 28-78. Carcinoma de células basales de tipo superficial.** Yemas de queratinocitos basaloides atípicos que se extienden desde la dermis suprayacente hasta el interior de la dermis papilar. Los queratinocitos periféricos simulan el estrato basal al formar empalizada. El artefacto de separación *(flecha)* se formó como consecuencia de la calidad deficiente de los componentes de la membrana basal y el estroma rico en ácido hialurónico que contiene colagenasa.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1268 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



y linfocitos. En ocasiones, hendiduras angostas («artefacto por retracción») entre las células epiteliales del tumor y el estroma puede ayudar a diferenciar el CCB de otras neoplasias de los anexos que muestran proliferación de células basaloides. La porción central de cada nido contiene queratinocitos dispuestos muy unidos que son un tanto menores que los queratinocitos normales de la epidermis basal, y que muestran apoptosis ocasional y mitosis. La periferia de cada nido cuenta con una capa organizada de queratinocitos cilíndricos con polaridad, cuyo eje longitudinal se orienta en sentido perpendicular a la ZMB circundante («empalizada periférica»). El **CCB superficial multicéntrico** se compone de nidos en apariencia aislados, pero en realidad interconectados, que suelen permanecer confinados a la dermis papilar, y cuya manifestación clínica es una placa que se extiende. El **CCB noduloquístico** también se adhiere a la epidermis y muestra las mismas características histológicas y arquitectónicas que el CCB de tipo superficial, aunque crece a mayor profundidad en la dermis. Por lo general, las células tumorales de los islotes dérmicos se asocian a una sustancia extracelular mucinosa y se encuentran rodeados por una serie de fibroblastos y linfocitos. Existe una distinción importante entre el CCB con bordes progresivos y el que muestra un patrón infiltrante, ya que este último es más susceptible a la recurrencia y al progreso local. Los CCB infiltrantes con un estroma esclerótico en particular denso se denominan **CCB morfeaformes,** por efecto de su similitud clínica con lesiones propias de la esclerodema localizada (que también se conoce como «morfea»).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** se reconocen algunas variantes comunes del CCB:

- La **pápula aperlada** es una lesión noduloquística prototipo que se denomina así puesto que se asemeja a una perla de 2-3 mm (fig. 28-79). Su cubierta epidérmica se encuentra bajo gran tensión y se aprecia cruzada por vasos pequeños, delicados y ramificados (telangiectasias).
- La **úlcera de roedor** es un pequeño cráter en el centro de la perla.
- El **CCB superficial** se observa como una placa eritematosa descamativa con un límite bien definido.
- El **CCB morfeaforme** es un tumor pálido e indurado, similar a una cicatriz, que se encuentra mal definido sobre, y en particular bajo, la superficie de la piel, lo que lo hace muy difícil de erradicar.
- El **CCB pigmentado** puede tener un aspecto macroscópico similar al del melanoma maligno. El pigmento deriva de los melanocitos reactivos que pueblan el tumor.

El tratamiento del CCB suele implicar distintos procedimientos para escisión o erradicación.

### Las células de los carcinomas de células escamosas pueden parecerse a los queratinocitos diferenciados

El CCE ocupa el segundo lugar en incidencia entre los cánceres cutáneos. Alcanza su frecuencia más elevada en individuos con piel clara con daño solar, con cabello de tono claro y efélides, y en ocasiones se forma dentro de las queratosis actínicas. Es extremadamente raro en la piel negra normal.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el CCE tiene etiologías múltiples, entre las cuales la luz ultravioleta es la más común. El CCE que deriva de la piel dañada por el sol rara vez produce metástasis (<2%). También puede originarse en procesos con cicatrización crónica, como los trayectos sinusales de la osteomielitis, las cicatrices de quemaduras («úlceras de Marjolin») y áreas de dermatitis por radiación. En estos casos, el CCE genera metástasis con más frecuencia. Más del 90% de los CCE, a la vez que muchas queratosis actínicas, tienen mutaciones de los genes *TP53*.

**PATOLOGÍA:** el CCE se compone de células tumorales que simulan el estrato espinoso epidérmico en distintos grados y que se extienden hacia la dermis subyacente (fig. 28-80). Los bordes de muchos tumores muestran cambios típicos de la queratosis actínica, de manera específica una epidermis con engrosamiento variable con paraqueratosis, y un grado significativo de atipia en los queratinocitos basales.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** resulta característico que el CCE se origine a partir de áreas con exposición crónica al sol, como el dorso de las manos, la cara, los labios y los pabellones auriculares (fig. 28-80 A). Las lesiones tempranas son pápulas eritematosas pequeñas, descamativas o ulceradas que pueden ser pruriginosas. Los CCE suelen tratarse mediante electrocirugía, quimioterapia tópica, escisión o radioterapia.

### Los carcinomas de células de Merkel son tumores agresivos de células neurosecretoras que muestra diferenciación epitelial

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es de manera característica un nódulo eritematoso violáceo solitario con forma de

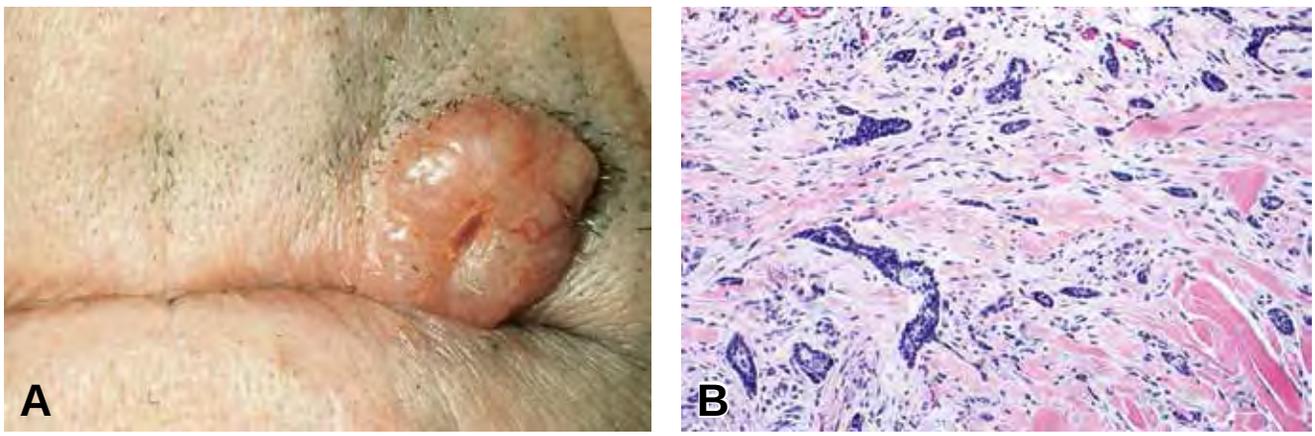



**FIGURA 28-79. Carcinoma de células basales (CCB). A.** Pápula aperlada: el tumor muestra bordes aperlados enrollados típicos con telangiectasias y ulceración central. **B.** Estudio microscópico de un CCB morfeaforme que revela una lesión esclerosante e infiltrativa. Tiras irregulares ramificadas de células tumorales permean la dermis, con inducción de un estroma celular fibroblástico, rico en ácido hialurónico.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1269 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



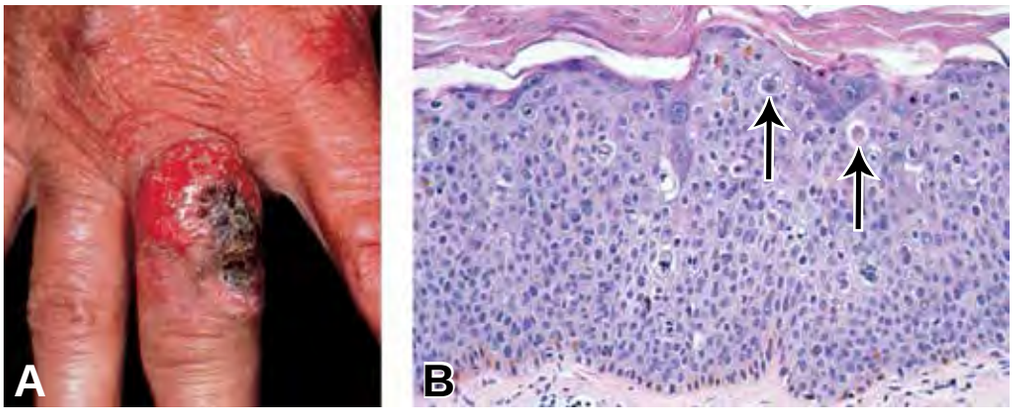



**FIGURA 28-80. Carcinoma de células escamosas. A.** En la cara dorsal expuesta al sol de un dedo de la mano se aprecia una lesión ulcerada, costrosa e infiltrativa. **B.** Vista microscópica de la periferia de la lesión que revela la existencia de un carcinoma de células escamosas in situ. Toda la epidermis se encuentra sustituida por queratinocitos atípicos. Se aprecian mitosis, al igual que apoptosis *(flechas).*

cúpula, o bien una placa indurada, que se origina sobre la piel de la cabeza y el cuello en pacientes ancianos caucásicos. Se trata de tumores agresivos que provocan la muerte en el 25-70 % de los afectados en el transcurso de 5 años.

**PATOLOGÍA:** casi todos los CCM están conformados por nidos sólidos grandes de células indiferenciadas que se parecen al carcinoma microcítico pulmonar (fig. 28-81). En su periferia, el tumor puede mostrar un patrón trabeculado. La cromatina nuclear es densa y con distribución regular, el citoplasma es escaso, y es frecuente encontrar figuras mitóticas y fragmentos nucleares. La inmunotinción revela la existencia de citoqueratina 20 distribuida en un patrón citoplasmático de «puntilleo perinuclear». Las células tumorales también son positivas a la tinción para marcadores neuroendocrinos, como cromogranina y sinaptofisina.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el genoma del poliomavirus de las células de Merkel (VCM) está presente en el 75 % de los CCM y puede tener un papel en la génesis tumoral. Sin embargo, el VCM es un virus común, y aún se especula sobre su asociación con los CCM (v. cap. 5). La tumorogenicidad está asociada a una mutación truncada en el gen *Tag* del VCM.

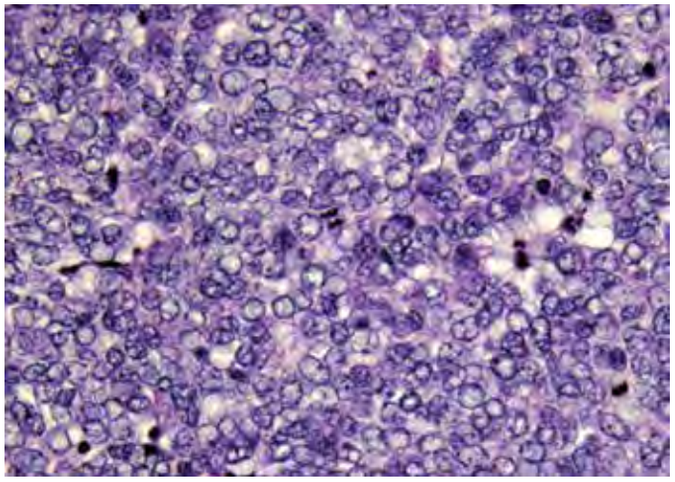


**FIGURA 28-81. Carcinoma de células de Merkel.** El tumor se compone de nidos sólidos de células indiferenciadas que se parecen al carcinoma microcítico pulmonar.

## Los tumores de los anexos se diferencian para constituir apéndices cutáneos

Los tumores de los anexos suelen aparecer como nódulos cutáneos pequeños elevados que se observan con frecuencia en personas con antecedente familiar de lesiones similares. Muchas veces las lesiones aparecen durante la pubertad. Si bien en su mayoría son benignos, en ocasiones presentan comportamiento maligno.

### Neoplasias sebáceas

Las neoplasias sebáceas, incluyendo los adenomas sebáceos, los epiteliomas sebáceos (sebaceomas) y los carcinomas sebáceos, son tumores que derivan de la glándula sebácea. En la clínica, los adenomas sebáceos y los epiteliomas son pequeñas pápulas o nódulos de lento crecimiento que aparecen frecuentemente en la cabeza y el cuello. Sin embargo, los carcinomas sebáceos a menudo son mayores de 1 cm y tienen preferencia por las zonas perioculares. A nivel histopatológico, los adenomas sebáceos muestran una proliferación bien circunscrita de los lóbulos sebáceos, compuestos principalmente de sebocitos maduros con algunas células basaloides germinativas. En los epiteliomas sebáceos predominan las células germinativas. Los carcinomas sebáceos muestran signos histológicos de neoplasias, como atipia citológica grave, actividad mitótica alta y crecimiento infiltrativo.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los pacientes con síndrome de Muir-Torre, una variante del carcinoma colorrectal hereditario sin poliposis HNPCC, se presentan con neoplasias sebáceas. Este carcinoma (o síndrome de Lynch) está asociado con defectos hereditarios de las células germinales en los genes de reparación por mal emparejamiento como MLH1, MSH2 y MSH6 (fig. 28-82). Consulte los capítulos 5 y 19 para obtener más información sobre el carcinoma.

### Cilindroma

Los cilindromas son neoplasias de los anexos con características de diferenciación de glándula sudorípara. Pueden ser nódulos elevados solitarios o múltiples en torno al cuero cabelludo. Una variante que se hereda con un patrón autosómico dominante se caracteriza por la existencia de tumores múltiples. En ocasiones, los cilindromas adquieren gran tamaño y se agrupan en torno a la cabeza («tumores en turbantes»). Muestran nidos con circunscripción clara de células con basofilia intensa, rodeados por una ZMB hialinizada y engrosada (fig. 28-83).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1270 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



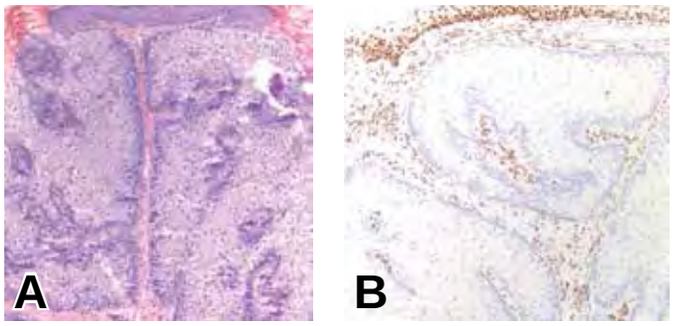



**FIGURA 28-82. Adenoma sebáceo. A.** Proyección microscópica de adenoma sebáceo que muestra grandes lóbulos sebáceos compuestos principalmente de sebocitos claros delimitados por células germinativas basaloides. **B.** La tinción inmunohistoquímica para la proteína de reparación por mal emparejamiento MSH6 refleja la pérdida de tinción nuclear en las células neoplásicas sebáceas con una tinción intacta en la superficie benigna del epitelio y en los fibroblastos dérmicos entremezclados, lo que indica que este paciente puede tener síndrome de Muir-Torre.

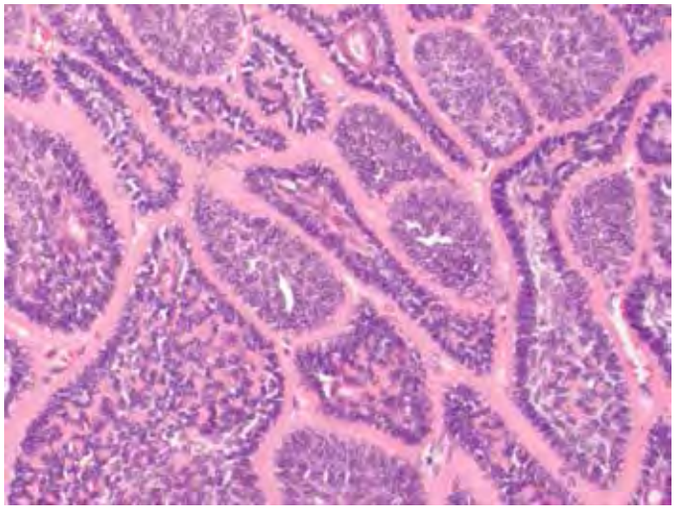


**FIGURA 28-83. Cilindroma.** Islas con circunscripción bien definida formadas por células epiteliales basófilas, que muestran una disposición similar a la de un rompecabezas. Manguitos eosinófilos hialinos densos circundan cada isla.

### Siringoma

De forma característica los siringomas se forman en torno al párpado y en la región del pómulo, y son pápulas pequeñas, del color de la piel. En el análisis microscópico se identifican conductos pequeños que se parecen a las porciones intraepidérmicas de los conductos sudoríparos ecrinos (fig. 28-84).

### Poroma

El poroma es una neoplasia solitaria y frecuente cuya histología es similar a la de una queratosis seborreica, no obstante cuenta con lúmenes ductales estrechos y espacios quísticos ocasionales. El patrón se ha interpretado como de diferenciación de una glándula sudorípara ecrina. El tumor es una lesión indurada y elevada, por lo general menor de 2 cm de diámetro, que se desarrolla en la planta o las caras laterales del pie, en las manos o los dedos. Desde la perspectiva microscópica, los poromas se extienden a partir de la porción inferior de la epidermis hacia dentro de la dermis, a modo de bandas anchas anastomóticas de células cúbicas uniformes. Las lesiones malignas ocasionales que muestran diferenciación similar se denominan **porocarcinomas.**

### Tricoepitelioma

El tricoepitelioma es una neoplasia que se diferencia en estructuras de pelo. Suele ser una lesión solitaria, pero en el «síndrome de tricoepiteliomas múltiples» se presenta como un rasgo autosómico dominante. Las lesiones comienzan a aparecer durante la pubertad, en la cara, el cuero cabelludo, el cuello y la región superior del tronco. En la microscopía se parecen a los carcinomas de células basales, no obstante contienen muchos «quistes córneos» (centros queratinizados circundados por células epiteliales basófilas).

## Los tumores fibrohistiocíticos de la piel cuentan con un espectro variado de diferenciación

### Dermatofibroma

El dermatofibroma es un tumor benigno frecuente, formado por fibroblastos y macrófagos. Los primeros son las células neoplásicas. Se desarrolla en las extremidades como un nódulo de consistencia angulada y firme, con forma de cúpula, bordes mal definidos y pigmentación que varía desde los tonos rosados hasta el pardo oscuro. Rara vez exceden los 5 mm de diámetro. En la microscopía se encuentra la dermis papilar y reticular sustituida por tejido fibroso, que constituye ruedas de carreta pequeñas mal definidas con espacios vasculares centrales reducidos (fig. 28-85). Los tumores no se encuentran bien delimitados

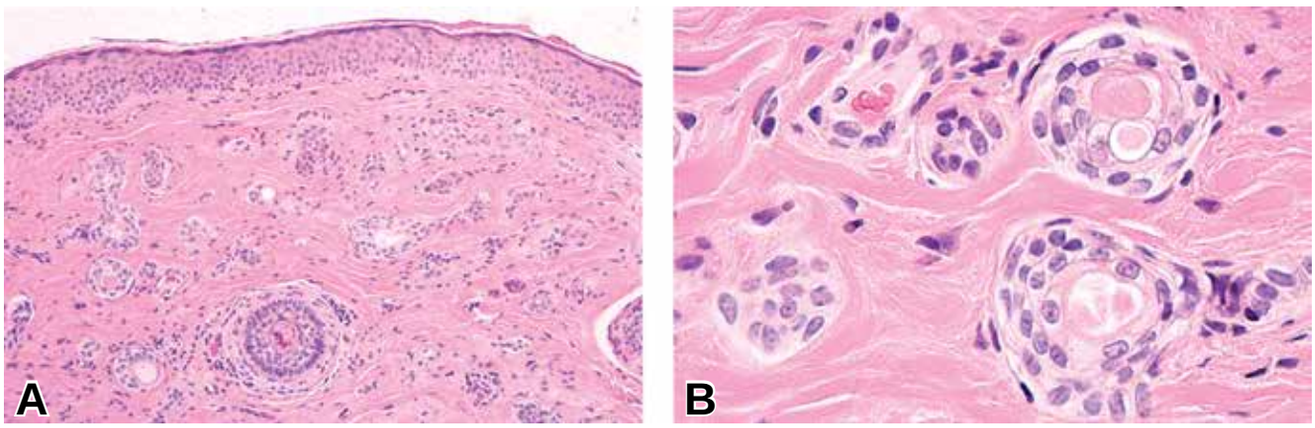



**FIGURA 28-84. Siringoma. A.** Dentro de la dermis superficial se aprecia una proliferación epitelial en que se forman conductos, túbulos e islas sólidas, contenidos en un estroma fibroso denso. **B.** La diferenciación de los conductos se parece en gran medida a la propia de un conducto ecrino recto de la dermis, con un lumen central y formación de cutícula.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1271 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



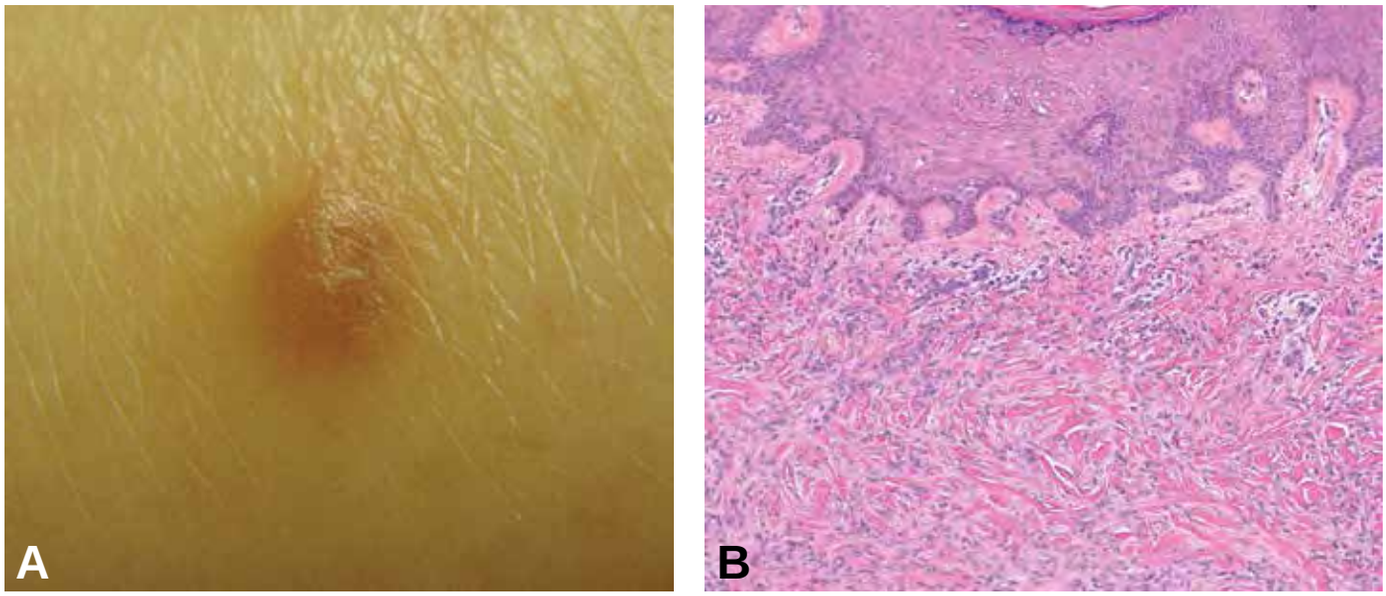



**FIGURA 28-85. Dermatofibroma. A.** Una forma de presentación común es la aparición de un nódulo en forma de cúpula de color marrón en la pierna. **B.** El tejido fibroso reemplaza la dermis y forma piruetas mal definidas, con hiperplasia epidérmica superpuesta y proliferación basaloide que se asemeja al carcinoma de células basales.

y se mezclan con la dermis circundante. La epidermis suprayacente muestra hiperplasia y, con frecuencia, hiperpigmentación.

### Dermatofibrosarcoma protuberante

El dermatofibrosarcoma protuberante, un tumor con potencial maligno intermedio, es un nódulo de crecimiento lento o una placa indurada que aparece con más frecuencia en el tronco de adultos jóvenes. La recurrencia local tras una escisión completa aparente es común, no obstante las metástasis son raras. El patrón histológico más frecuente corresponde a una población monótona y mal circunscrita de células en huso que se disponen «en rehilete» (fig. 28-86). El tumor se extiende hacia el tejido subcutáneo siguiendo los tabiques y los intersticios adiposos, lo que crea un patrón infiltrativo en panal. Las células tumorales muestran CD34, un marcador de las células endoteliales y de algunas células tumorales de origen neural, así como células dendríticas dérmicas similares a fibroblastos, a partir de las cuales quizá se constituyan. La reacción positiva a CD34 puede ayudar a distinguir este tumor de un dermatofibroma, que no expresa este antígeno.

**PATOGENIA MOLECULAR:** más del 90% de los dermatofibrosarcomas tienen una translocación cromosómica t(17;22), que fusiona el gen del colágeno *(COL1A1)* con el gen *PDGF-B.* Esta translocación equilibrada forma un producto de fusión génica que provoca la regulación transcripcional excesiva en el gen *PDGF-B* y el aumento del crecimiento neoplásico.

### La micosis fungoide es una variante del linfoma cutáneo de linfocitos T

La etiología de la micosis fungoide se desconoce, no obstante se cree que la cualidad maligna de los linfocitos T cooperadores ($CD4^+$) puede ser una respuesta patológica a la exposición crónica a un antígeno.

**PATOLOGÍA:** en las fases tempranas de la enfermedad a menudo aparecen placas eritematosas delicadas en la región de los glúteos. El estudio microscópico de estas placas revela cambios psoriasiformes en la epidermis. Los infiltrados tempranos de células inflamatorias en la dermis son polimórficos y en muchos casos no son diagnósticos de micosis fungoide.

La afectación cutánea se vuelve más prominente progresivamente, y se desarrolla infiltración (fig. 28-87). La característica histológica más importante de la micosis fungoide es la presencia de linfocitos en la epidermis («epidermotropismo). En las fases tardías, el infiltrado dérmico se vuelve denso hasta el punto de formar nódulos tumorales. En la dermis papilar y en la epidermis se observan números crecientes de linfocitos atípicos que muestran núcleos hipercrómicos convolutos («cerebriformes»). Nidos circunscritos de estos linfocitos atípicos («microabscesos de Pautrier») aparecen de manera eventual en la epidermis. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa y de hibridación Southern pueden revelar una reacomodación en el gen del receptor de los linfocitos T, lo que revela la existencia de una población celular de origen clonal.

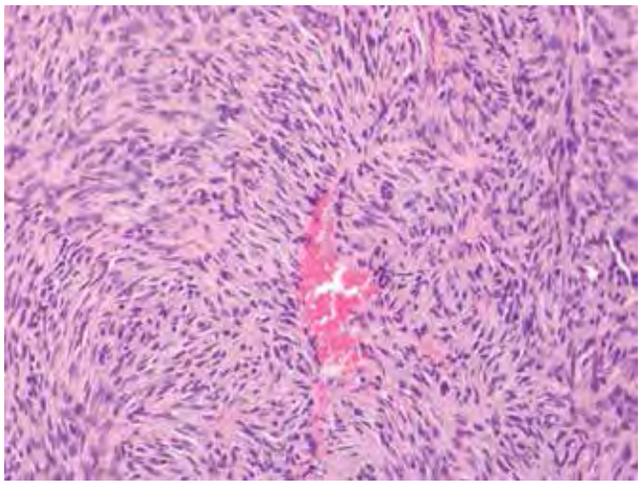


**FIGURA 28-86. Dermatofibrosarcoma protuberante.** Las células tumorales constituyen ruedas de carreta pequeñas, con espacios vasculares centrales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1272 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



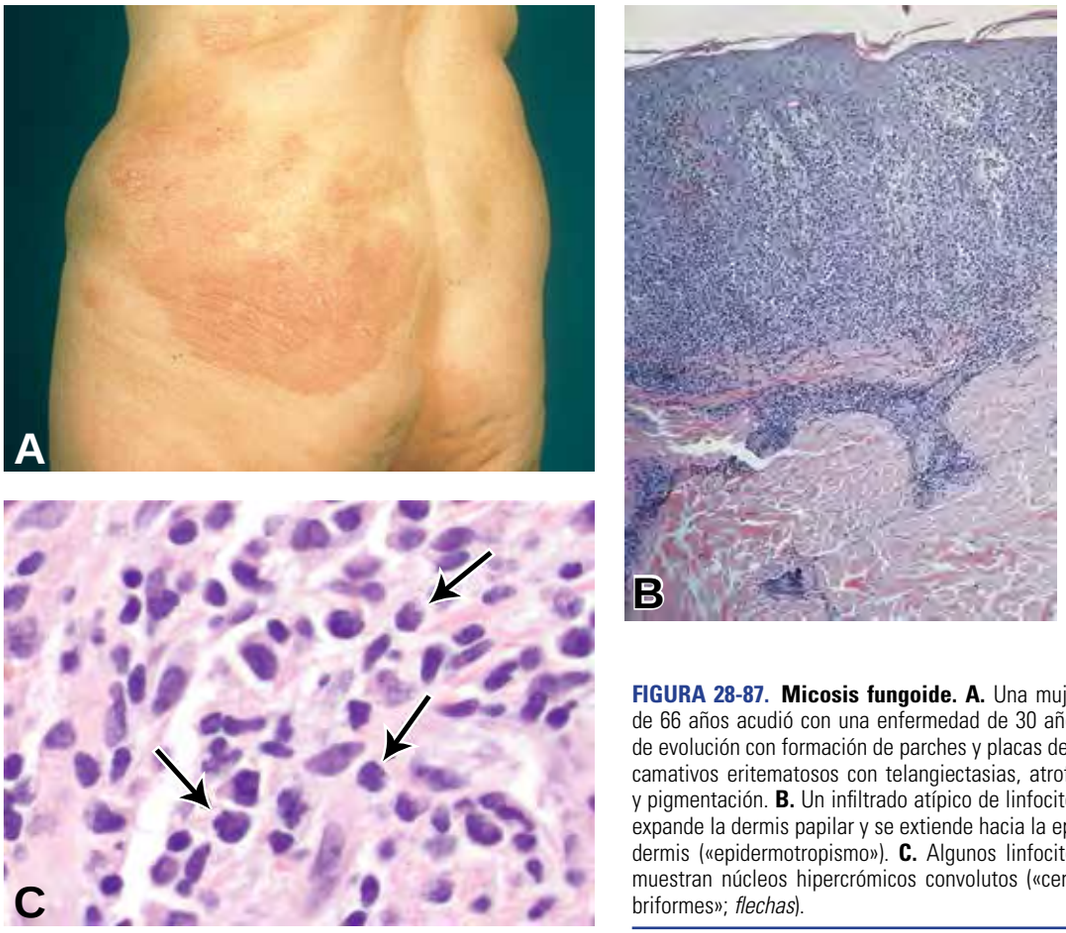



**FIGURA 28-87. Micosis fungoide. A.** Una mujer de 66 años acudió con una enfermedad de 30 años de evolución con formación de parches y placas descamativos eritematosos con telangiectasias, atrofia y pigmentación. **B.** Un infiltrado atípico de linfocitos expande la dermis papilar y se extiende hacia la epidermis («epidermotropismo»). **C.** Algunos linfocitos muestran núcleos hipercrómicos convolutos («cerebriformes»; *flechas*).

El **síndrome de Sézary** hace referencia a la diseminación sistémica de la micosis fungoide. La característica específica de este trastorno es la presencia de linfocitos cerebriformes en la circulación periférica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la micosis fungoide afecta a grupos de edad avanzada, muestra un predominio discreto en el hombre y afecta preferentemente a la población negra respecto a la blanca. Se suele clasificar en tres estadios: parche, placa y tumor. En el estadio de parche, que persiste varios meses, las erupciones se caracterizan por máculas eritematosas descamativas, que pueden desarrollar induración discreta. Suelen identificarse en el hipogastrio, los glúteos y la región proximal de los muslos, así como en los senos en la mujer, y puede imitar a otras dermatitis, como la psoriasis o el eccema (fig. 28-87 A). Las lesiones en el estadio de placa muestran infiltración y circunscripción mayores. Al tiempo que coalescen, la afectación se extiende. Es posible que se formen nódulos tumorales grandes de configuración variable sobre las placas induradas existentes o sobre la piel en apariencia normal. Su diseminación hacia los nódulos linfáticos o la afectación visceral anuncia una reducción de la supervivencia. La terapia incluye la aplicación de luz ultravioleta, el uso tópico de mostaza nitrogenada y la terapia con rayo de electrones.

## La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se vincula con distintos trastornos cutáneos

### Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi es un tumor maligno de las células endoteliales vasculares. Esta neoplasia se identificaba sólo en individuos de mayor edad de ascendencia mediterránea o población africana. A partir de la llegada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el sarcoma de Kaposi se detecta con más frecuencia en individuos con SIDA. ***El agente etiológico del sarcoma de Kaposi es el virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8).***

**PATOLOGÍA:** todos los casos de sarcoma de Kaposi, se relacionen o no con el VIH, evolucionan a través de tres estadios: parche, placa y nódulo. En el estadio de parche, una proliferación sutil de canales vasculares irregulares, cubiertos por una sola capa de células endoteliales con atipia discreta, irradia a partir de los vasos sanguíneos preexistentes y se extiende casi de manera imperceptible hacia la dermis reticular circundante. Es frecuente observar eritrocitos extravasados, depósitos de hemosiderina y un infiltrado inflamatorio escaso constituido por linfocitos y células plasmáticas.

En el estadio de placa (fig. 28-88), toda la dermis reticular está afectada, con extensión frecuente hacia el tejido subcutáneo y formación de haces de células en huso. En el estadio nodular (fig. 28-89) se identifican nódulos dérmicos bien circunscritos compuestos por fascículos anastomóticos de células en huso que rodean espacios numerosos en forma de rendijas. La expresión nuclear de VHH-8 puede ser demostrada con facilidad con una tinción inmunohistoquímica.

### Angiomatosis basilar

La angiomatosis basilar es una proliferación seudoneoplásica de capilares que se genera en respuesta a la infección por especies de *Bartonella*. Los pacientes con SIDA en fases avanzadas se encuentran en mayor riesgo de infección por estos



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1273 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



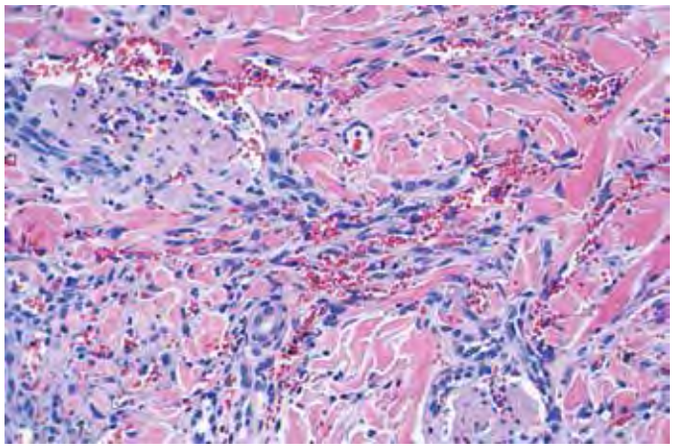


**FIGURA 28-88. Sarcoma de Kaposi, estadio de placa.** A lo largo de las arcadas vasculares y entre el colágenao de la dermis reticular se extiende una proliferación de células endoteliales. Constituyen canales vasculares delicados que están llenos de eritrocitos. Algunas células endoteliales no se relacionan con la canalización (no han formado lúmenes).

microorganismos. Las lesiones proliferativas se aprecian como pápulas eritematosas o pardas, muchas veces en gran número, y pueden tomarse por sarcoma de Kaposi. Las tinciones de impregnación argéntica revelan masas densas de bacilos dentro de los depósitos basófilos. Las lesiones desaparecen con el tratamiento antibiótico.

### Foliculitis eosinófila

La foliculitis eosinófila es una erupción pruriginosa crónica constituida por pápulas que se encuentran centradas en los folículos pilosos. Los pacientes con infección por VIH son una población específica en que se manifiesta la foliculitis eosinófila, a pesar de que en otros grupos se aprecian variantes que no guardan relación con esa infección. Las lesiones se identifican con más frecuencia sobre el tronco y la región proximal de las extremidades. En las áreas intrafolicular y perifolicular, a la vez que en torno a los vasos sanguíneos de la dermis, se identifica un infiltrado compuesto por numerosos linfocitos, macrófagos y eosinófilos.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN A LA PIEL

Diversas manifestaciones dermatológicas pueden complicar las neoplasias internas, que a menudo preceden la detección del propio tumor. Las lesiones pigmentadas y las queratosis son efectos paraneoplásicos bien reconocidos.

- La **acantosis nigricans** está caracterizada por hiperqueratosis y pigmentación de la axila, cuello, pliegues y la región anogenital. *Es de interés particular porque más de la mitad de los pacientes con acantosis nigricans tienen cáncer.* El desarrollo de la enfermedad puede ser antes, durante o después de la detección del cáncer. Más del 90 % de los casos se asocian con carcinomas gastrointestinales y más de la mitad acompañan a los cánceres de estómago.
- La **dermatomiositis** o la **polimiositis** tiene una incidencia de cinco a siete veces mayor en pacientes con cáncer en comparación con la población general. La asociación es más visible en los hombres afectados mayores de 50 años, de los cuales, más del 70 % tienen cáncer. En la mayoría de los casos, el trastorno muscular y el cáncer se presentan con una diferencia de 1 año entre ellos. En los hombres, los cánceres pulmonares y gastrointestinales son los que se asocian con mayor frecuencia con la dermatomiositis, mientras que en las mujeres la asociación más común es con el cáncer de mama.
- El **síndrome de Sweet** es una combinación de un recuento elevado de neutrófilos, fiebre aguda y placas rojas dolorosas en el ano, el cuello y la cara. Aproximadamente una quinta parte de los casos se asocian con cáncer, en particular del sistema hematopoyético (v. cap. 26).

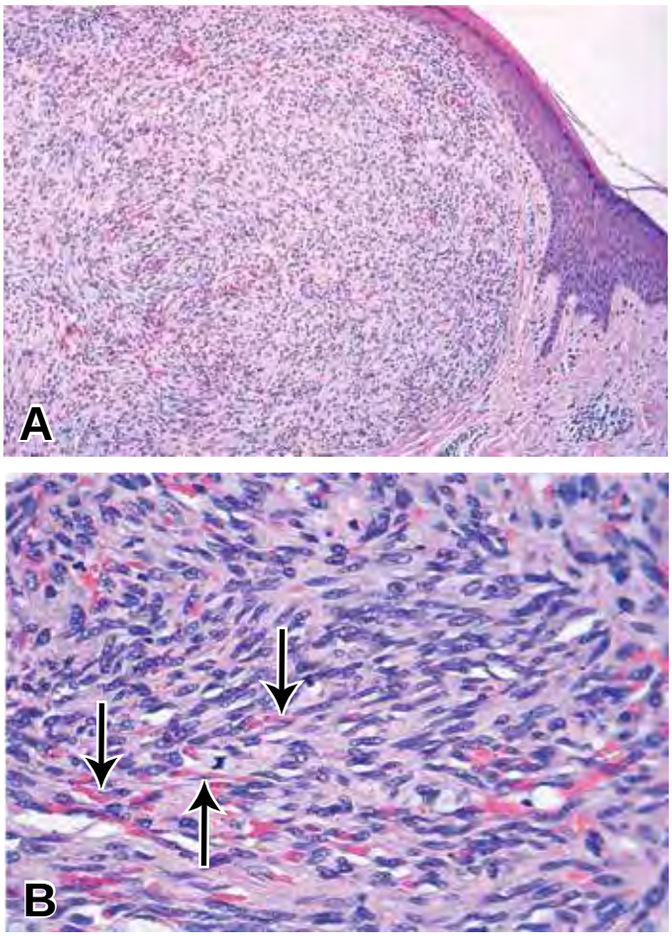
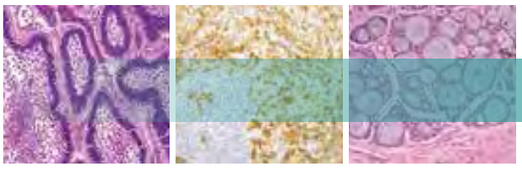



**FIGURA 28-89. Sarcoma de Kaposi, estadio de nódulo. A.** Un nódulo grande se compone de células endoteliales en proliferación que constituyen fascículos y espacios vasculares. **B.** Una microfotografía de alta resolución revela la atipia citológica de las células en huso. Los eritrocitos se observan aglutinados *(flechas).* Las células endoteliales, junto a las que se encuentran los eritrocitos aglutinados, forman espacios similares a hendiduras.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH028.indd 1274 11/10/16 15:04

booksmedicos.org



29

# Cabeza y cuello

Diane L. Carlson

**CAVIDAD ORAL**

**Anomalías del desarrollo**

**Infecciones de la cavidad oral**
Infecciones bacterianas y micóticas
Infecciones virales
Lesiones bullosas

**Tumores benignos**

**Lesiones epiteliales preneoplásicas o precursoras**

**Carcinoma de células escamosas**

**Neoplasias malignas de las glándulas salivales secundarias**

**Enfermedades benignas de los labios**

**Enfermedades benignas de la lengua**

**Caries (descomposición de las piezas dentales)**

**Enfermedad periodontal**

**Quistes y tumores odontogénicos**

**CAVIDAD NASAL Y SENOS PARANASALES**

**Enfermedades no neoplásicas de la nariz y el vestíbulo nasal**

**Enfermedades no neoplásicas de la cavidad nasal y los senos paranasales**
Rinitis
Pólipos nasales
Sinusitis
Sífilis
Lepra
Rinoescleroma
Infecciones micóticas
Granulomatosis con poliangitis
Tumores benignos

**Neoplasias de la cavidad nasal y los senos paranasales**
Carcinoma de células escamosas
Neuroblastoma olfatorio
Linfoma de linfocitos citolíticos naturales/linfocitos T

**NASOFARINGE Y BUCOFARINGE**

**Hipoplasia e hiperplasia del tejido linfoide faríngeo**

**Infecciones**

**Neoplasias**
Angiofibroma nasofaríngeo
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma nasofaríngeo
Linfomas del anillo de Waldeyer
Plasmocitoma
Cordoma
Otros tumores malignos

**LARINGE E HIPOFARINGE**

**Infecciones**

**Nódulo y pólipo de las cuerdas vocales**

**Neoplasias de la laringe**

**GLÁNDULAS SALIVALES**
Síndrome de Sjögren

**Neoplasias benignas de las glándulas salivales**
Adenoma pleomórfico (tumor mixto)
Adenoma monomórfico

**Tumores malignos de las glándulas salivales**
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma adenoideo quístico
Adenocarcinoma de células acinares
Carcinoma secretor análogo al mamario

**OÍDO**

**Oído externo**

**Oído medio**
Otitis media
Paraganglioma yugulotimpánico

**Oído interno**
Otoesclerosis
Enfermedad de Ménière
Toxicidad laberíntica
Laberintitis
Traumatismo acústico
Neoplasias del oído interno
Schwannoma

## Cavidad oral

La cavidad oral se extiende desde los labios hasta la faringe (fig. 29-1). Sus bordes anatómicos incluyen:

- El borde bermellón de los labios (anterior).
- Una línea que parte de la unión del paladar duro y el blando, y se dirige a las papilas circunvaladas de la lengua (posterior).
- El paladar duro hasta su punto de unión con el paladar blando (superior).
- Los dos tercios anteriores de la lengua hasta la línea de las papilas circunvaladas (inferior).
- La mucosa de los carrillos (lateral).

La mucosa oral está constituida por los tejidos queratinizados de las encías, la mucosa del paladar duro y la mucosa gustativa queratinizada especializada del dorso de la lengua. También incluye las superficies mucosas no queratinizadas de la cara interna de los labios y los carrillos, y la porción libre y desplazable de las encías, que se extiende hacia el surco maxilar y mandibular, la porción ventral de la lengua, el suelo de la boca, el paladar



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1275 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



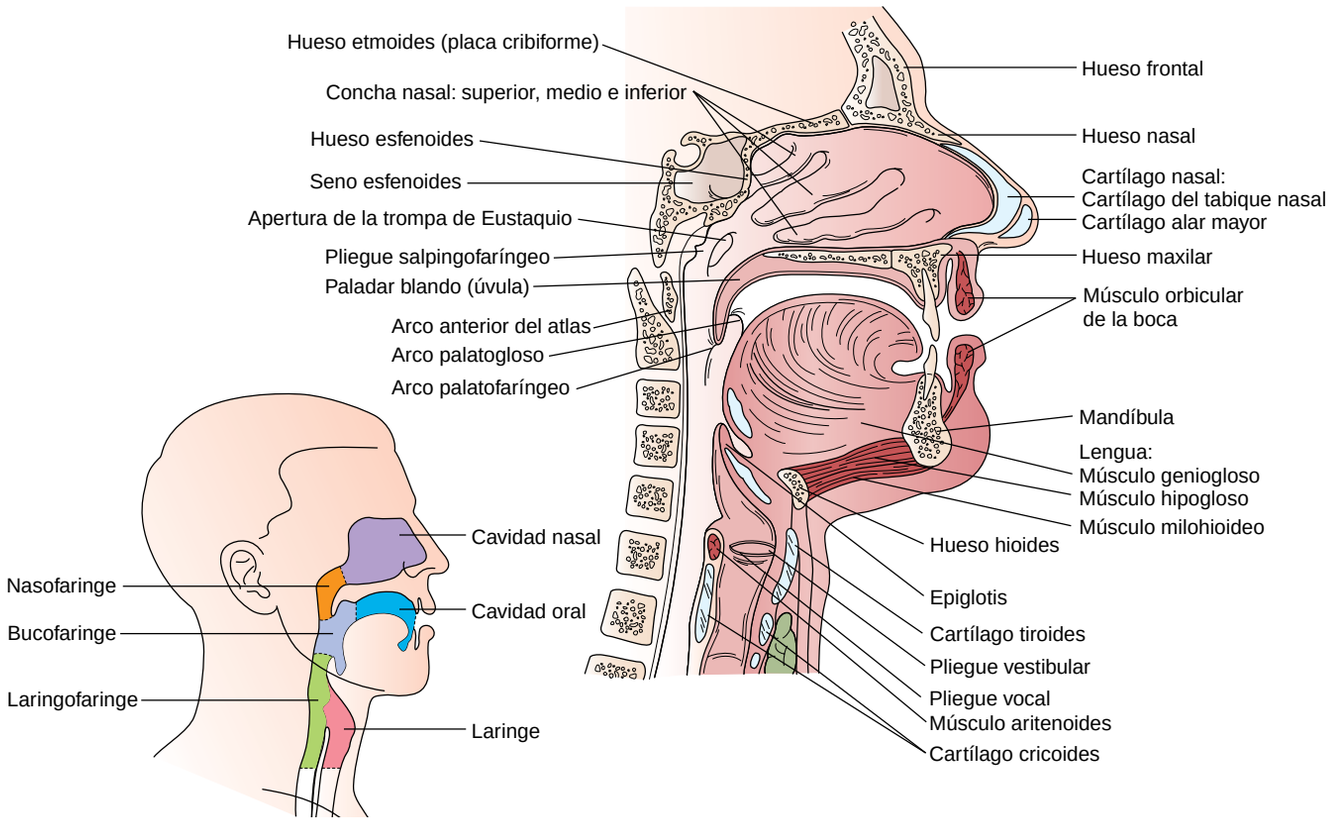



**FIGURA 29-1. Estructura de la cavidad oral, bucofaringe y laringe.** Diagrama esquemático de la cavidad oral, el paladar, la bucofaringe y la laringe.

blando y los pilares amigdalinos. El epitelio tiene entre tres y cuatro veces el grosor de la epidermis. Bajo el epitelio se ubica la lámina propia de tejido fibroso y los vasos sanguíneos, bajo los cuales está el periostio fibroso denso del paladar duro o los alvéolos del maxilar y la mandíbula. El término **submucosa** se aplica en ocasiones de forma imprecisa al tejido conjuntivo profundo que se ubica justo sobre la capa muscular, en la que en muchas ocasiones se encuentran las glándulas salivales secundarias.

Las **glándulas salivales secundarias** son lóbulos pequeños carentes de cápsula, que están diseminados en la mucosa y la submucosa de toda la cavidad oral. Existen glándulas mucosas en la lámina propia, en particular en la región posterior de la mucosa del paladar duro. Las glándulas salivales secundarias de tipo mucoso puro se ubican en la porción ventral de la lengua (y se denominan glándulas de Blandin o Nunn). Las glándulas salivales serosas se ubican cerca de las papilas circunvaladas en las regiones posterior y lateral de la lengua (glándulas de Von Ebner). Las glándulas mucoserosas mixtas y otras con predominio mucoso son más abundantes en el resto de la cavidad oral. Las glándulas salivales secundarias pueden identificarse en el pliegue retromolar de la mandíbula, no obstante de manera característica el paladar duro y las encías carecen de glándulas salivales secundarias.

Los dos tercios anteriores del dorso de la lengua están cubiertos por epitelio plano estratificado queratinizado que se especializa para la constitución de **papilas filiformes** (proyecciones puntiagudas de queratina). Entre ellas se distribuyen las **papilas fungiformes,** elevaciones de la mucosa con forma de hongo que contienen las yemas gustativas. Las **papilas circunvaladas** separan los dos tercios anteriores del tercio posterior y contienen papilas gustativas en su base. El último grupo de papilas corresponde a las **papilas foliáceas,** que se ubican en la cara lateral posterior de la lengua, en una serie de rebordes. Cada papila gustativa es un cúmulo de células epiteliales modificadas con configuración de barril que se extienden en sentido vertical a partir de la lámina basal hasta la superficie del epitelio, y se abren a través de un poro gustativo.

## ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

***HENDIDURAS FACIALES:*** si las estructuras faciales no se fusionan durante la séptima semana de la vida embrionaria, se forman hendiduras faciales. La más frecuente se ubica en el labio superior (labio hendido o leporino). Puede ser unilateral o bilateral, y a menudo se produce asociado al paladar hendido (v. cap. 6).

El **síndrome de Crouzon** (disostosis craneofacial) y el **síndrome de Apert** (acrocefalosindactilia) son trastornos autosómicos dominantes vinculados con la craneosinostosis (fusión prematura de las suturas craneales). Esto puede conducir al desarrollo de **braquicefalia** (aplanamiento cefálico), **escafocefalia** o **dolicocefalia** (alargamiento y estrechamiento desproporcionado de la cabeza, o configuración en «lancha») y **trigonocefalia** (configuración en triángulo). La craneosinostosis grave puede desencadenar una **deformidad en kleeblattschädel** («cráneo en forma de trébol»). ***Los dos síndromes derivan de mutaciones del factor de crecimiento de fibroblastos en el receptor tipo 2 (FGFR2) en el brazo largo del cromosoma 10.***

**PATOGENIA MOLECULAR:** el gen *FGFR2* codifica una proteína transmembrana que, cuando se une a sus ligandos, envía señales para inducir la maduración ósea. En el **síndrome de Apert** se produce una proteína mutante de FGFR2 que promueve la fusión prematura del hueso en los huesos de la calota (cráneo).

***HAMARTOMAS Y CORISTOMAS:*** son lesiones habituales en la cavidad oral. Los **gránulos de Fordyce** son cúmulos de glándulas sebáceas ubicados dentro de la cavidad oral

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1276 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



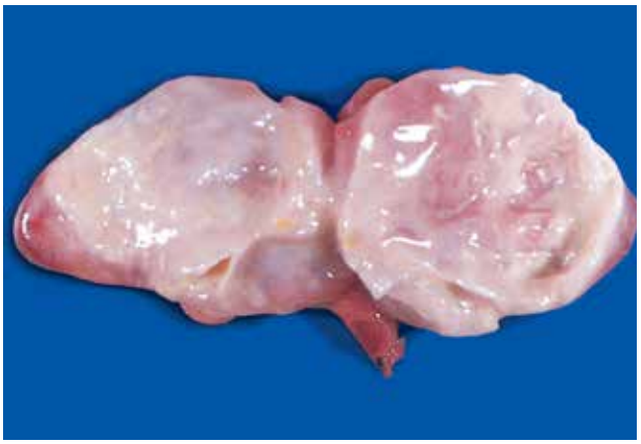


**FIGURA 29-2. Quiste de la hendidura branquial.** La mayor parte de estos quistes deriva de la segunda hendidura branquial, y tienen ubicación lateral en el cuello. Los quistes tienen una pared delgada, contienen líquido turbio y se encuentran cubiertos por epitelio plano estratificado o de tipo respiratorio.

**(coristoma).** Se desarrollan en la mucosa oral, la superficie de la lengua y los labios en el 70-95% de la población adulta; en raras ocasiones coalescen para constituir lesiones tumorales.

El descenso anómalo de la tiroides durante el desarrollo puede traer consigo la presencia de focos submucosos de **tejido tiroideo ectópico,** que se ubican entre la lengua y la escotadura supraesternal. La base de la lengua que está entre el agujero ciego y la epiglotis es la ubicación más común del tejido tiroideo ectópico **(tiroides lingual).** Más del 75% de los individuos con tiroides lingual carecen de tiroides en la ubicación cervical normal («fallo migratorio total»). Así, la extirpación quirúrgica de una tiroides lingual podría conducir al hipotiroidismo y a la alteración del crecimiento físico y desarrollo mental (**cretinismo;** v. cap. 6). La ausencia de una tiroides con descenso normal también puede comprometer el desarrollo de las glándulas paratiroides y su localización. El 70% de los individuos con tiroides lingual sintomática cursan con hipotiroidismo, mientras que el 10% sufre cretinismo. Las neoplasias son raras, pero por lo general corresponden a carcinomas capilares de la tiroides.

Los **quistes del conducto tirogloso** son resultado de la persistencia y la dilatación quística del conducto tirogloso, en la línea media del cuello. La anomalía suele presentarse por encima del istmo de la tiroides, pero por debajo del hueso hioides. Los pacientes, en general menores de 40 años, se presentan clínicamente con un nódulo palpable en la línea media de 4-5 cm, *que se mueve hacia arriba y hacia abajo con la deglución*. La cirugía es el tratamiento de elección. Las neoplasias surgen en poco más del 1% de los quistes del conducto tirogloso, sobre todo los carcinomas papilares del tiroides.

***QUISTE DE LA HENDIDURA BRANQUIAL: los quistes de la hendidura branquial se originan a partir de los residuos de los arcos branquiales.*** Se presentan en la región anterolateral del cuello o la glándula parótida, en su mayoría en adultos jóvenes, y contienen un fluido acuoso, a la vez que material mucoide o gelatinoso (fig. 29-2). Estos quistes suelen estar cubiertos por epitelio plano, con focos ocasionales de epitelio ciliado respiratorio o cilíndrico seudoestratificado.

## INFECCIONES DE LA CAVIDAD ORAL

En general, en la cavidad oral habitan bacterias y espiroquetas, y suelen ser inocuas. Si la mucosa se lesiona o se altera la inmunidad, esta flora normal puede adquirir cualidades patógenas (v. cap. 9 para un análisis más detallado).

Para describir la inflamación localizada de la cavidad oral se utilizan los términos siguientes:

- **Queilitis** (labios).
- **Gingivitis** (encías).
- **Glositis** (lengua).
- **Estomatitis** (mucosa oral).

### Las infecciones bacterianas y micóticas de la cavidad oral pueden involucrar a las especies huéspedes e invasivas

***ESCARLATINA:*** una enfermedad que predomina en los niños, la escarlatina, se debe a varias cepas de estreptococos β-hemolíticos *(Streptococcus pyogenes).* El daño al endotelio vascular que genera la toxina eritrógena desencadena exantema y enantema en la cavidad oral. La lengua adquiere un recubrimiento blanquecino a través del cual las papilas fungiformes hiperémicas se proyectan como protuberancias rojas pequeñas («lengua en fresa»). Si no recibe tratamiento puede inducir glomerulonefritis y cardiopatía (**fiebre reumática aguda;** v. caps. 11 y 16).

***ESTOMATITIS AFTOSA (ÚLCERAS AFTOSAS):*** la estomatitis aftosa es un trastorno frecuente que se caracteriza por el desarrollo de úlceras pequeñas dolorosas, únicas o múltiples, en la mucosa oral. Su causa se desconoce, aunque se han sugerido varias etiologías. La lesión es una úlcera superficial cubierta por un exudado fibropurulento, con inflamación mononuclear y polimorfonuclear subyacente. Las lesiones se curan sin dejar cicatrices.

***GINGIVITIS NECROSANTE Y ULCERATIVA AGUDA (ANGINA DE VINCENT):*** la angina de Vincent es una gingivitis necrosante y ulcerativa aguda que producen dos microorganismos simbióticos, un bacilo fusiforme y una espiroqueta *(Borrelia vincentii).* El término **fusoespiroquetosis** se utiliza para designar esta infección. Estos microorganismos habitan en la boca de muchas personas saludables, lo que sugiere que participan otros factores, en particular la disminución de la resistencia a la infección secundaria a una nutrición inadecuada, la inmunodeficiencia o la higiene oral deficiente. La angina de Vincent se caracteriza por la presencia de erosiones en sacabocado de las papilas interdentales. El proceso tiende a extenderse y de manera eventual afecta a todos los bordes gingivales, que quedan cubiertos por una seudomembrana necrótica.

El **noma (chancro oral)** es una infección grave por fusoespiroquetas que afecta a individuos desnutridos o debilitados por infecciones o discrasias sanguíneas. Se caracteriza por una gangrena de diseminación rápida que afecta a los tejidos orales y faciales. Se esfacelan porciones grandes de tejido y dejan expuestos los huesos, especialmente en niños (v. cap. 9).

***ANGINA DE LUDWIG:*** la angina de Ludwig es una celulitis de diseminación rápida que se origina en el espacio submaxilar o sublingual, pero que se extiende hasta afectar a ambos. Las bacterias responsables se originan a partir de la flora oral; se implica a diversos agentes aerobios y anaerobios. Este proceso inflamatorio, potencialmente peligroso para la vida, es infrecuente en los países desarrollados, excepto en los individuos con enfermedades crónicas que cursan con inmunodepresión.

La angina de Ludwig se relaciona la mayoría de las veces con la extracción dental o el traumatismo del suelo de la boca. Tras una extracción dental pueden presentarse fisuras en la corteza lingual de la mandíbula, lo que permite el fácil acceso hacia el espacio submaxilar. La infección puede generar la disección hacia el espacio parafaríngeo al seguir los planos de la fascia, y a partir de ahí hacia el interior del manguito carotídeo. Puede formarse un aneurisma infeccioso (micótico) de la carótida interna, cuya erosión podría producir una hemorragia masiva. La inflamación también es capaz de disecar los tejidos hasta el mediastino superior, y afectar al espacio pleural y al pericardio.

***DIFTERIA:*** la infección por *Corynebacterium diphtheriae* se caracteriza por una seudomembrana distribuida en parches,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1277 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



que en muchas ocasiones se origina sobre las amígdalas y la faringe, pero también puede involucrar al paladar blando, las encías o la mucosa oral (v. cap. 9).

***TUBERCULOSIS:*** la tuberculosis primaria de la mucosa oral es infrecuente. La mayor parte de las lesiones derivan de la enfermedad pulmonar. Los bacilos se transportan en el esputo y entran a través de defectos pequeños de la mucosa, sitio donde forman úlceras dolorosas e irregulares, en particular sobre la lengua. La biopsia revela la inflamación granulomatosa caseosa típica de los granulomas tuberculosos.

***SÍFILIS:*** es posible que se forme un chancro sifilítico primario en los labios, la lengua o la mucosa bucofaríngea tras el contacto con una lesión de sífilis primaria o secundaria (v. cap. 9). Le sigue una linfadenitis regional, que se resuelve de manera espontánea en algunas semanas. Si no se administra tratamiento, se desarrolla la erupción mucocutánea difusa de la sífilis secundaria. Las lesiones sifilíticas de la mucosa oral se observan como parches grisáceos o blanquecinos múltiples que se disponen sobre superficies ulceradas. Pueden remitir de forma espontánea, pero también pueden recurrir. Los **gomas** en el paladar y la lengua pueden aparecer años después de la infección inicial. Son masas nodulares de consistencia firme que de forma eventual se ulceran y pueden determinar la perforación del paladar.

***ACTINOMICOSIS:*** los actinomicetos son habitantes frecuentes de la cavidad oral en personas saludables. La actinomicosis invasiva se debe la mayoría de las veces a *Actinomyces bovis,* no obstante *Actinomyces israelii* se identifica en algunas ocasiones. Los microorganismos inducen inflamación granulomatosa crónica y abscesos, que drenan mediante la formación de fístulas, con una infección supurativa que se evidencia por la detección de «gránulos de azufre» amarillos característicos. En la variante cervicofacial, la infección de los tejidos blandos puede extenderse hasta alcanzar los huesos adyacentes, con más frecuencia la mandíbula.

***CANDIDIASIS:*** también conocida como **muguet** o **moniliasis,** la candidiasis oral se debe a *Candida albicans* (v. cap. 9), que es común en las superficies de la cavidad oral, el tubo digestivo y la vagina. Para producir la enfermedad debe penetrar en los tejidos, aunque de forma superficial. Se detecta con más frecuencia en diabéticos y en individuos con compromiso del sistema inmunitario. Su incidencia en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es del 40-90 %. Las lesiones son parches blandos de color blanco, con elevación discreta, constituidos principalmente por hifas micóticas.

## Las infecciones virales de la cavidad oral a menudo son recurrentes por virus del herpes

***VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1:*** el herpes labial (fuegos) y la estomatitis herpética se deben al virus del herpes simple (VHS) tipo 1, y se encuentran entre las infecciones virales más frecuentes en los labios y la mucosa oral, tanto en niños como en adultos jóvenes. La transmisión es por vía aérea (en aerosol), y el virus puede aislarse a partir de la saliva de los individuos infectados. La enfermedad se inicia con una inflamación dolorosa de la mucosa afectada, a la que poco después sigue la formación de vesículas. Las vesículas se rompen y forman úlceras superficiales dolorosas, que van desde las puntiformes hasta las de 1 cm de diámetro. Las vesículas herpéticas se generan como resultado de la «degeneración hidrópica» de las células epiteliales, algunas de las cuales cuentan con inclusiones intranucleares (fig. 29-3). Las vesículas se rompen para formar úlceras superficiales, dolorosas, de 1-10 mm, que curan espontáneamente sin dejar cicatrices.

Una vez que el VHS entra en el organismo, sobrevive en estado latente dentro del ganglio trigémino. Las condiciones que producen tensión, como el traumatismo, la alergia, la menstruación, el embarazo, la exposición a la luz ultravioleta y otras infecciones virales, pueden reactivarlo e inducir la enfermedad recurrente.

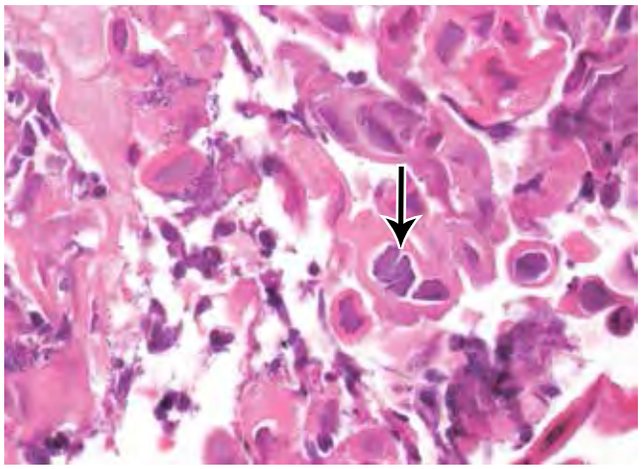


**FIGURA 29-3. Virus del herpes simple tipo 1.** Una biopsia de una úlcera persistente en la lengua revela la presencia de inclusiones virales intranucleares *(flecha)* dentro de las células planas infectadas por el virus.

Las vesículas recurrentes en la cavidad oral se desarrollan casi de manera invariable sobre una porción de la mucosa en unión estrecha al periostio, como por ejemplo la del paladar duro.

***TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:*** la familia del virus del papiloma humano (VPH; v. cap. 9) da origen a proliferaciones epiteliales entre las que se encuentra el papiloma (p. ej., senonasal, de Schneider y otros que se distribuyen en las mucosas proximales de las vías respiratoria y digestiva). Los VPH de «alto riesgo», entre los que predominan los tipos 16 y 18, al igual que 31, 33 y 35, tienen un vínculo estrecho con el desarrollo del carcinoma de células escamosas bucofaríngeo (v. a continuación).

***ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR:*** el virus Epstein-Barr (VEB) es un miembro de la familia Herpes virus que causa leucoplaquia oral vellosa, varias enfermedades linfoides (v. cap. 20) y cánceres epiteliales en la nariz y en la faringe (v. más adelante).

***VIRUS DEL HERPES HUMANO TIPO 8:*** el VHH-8 está asociado con el **sarcoma de Kaposi.** Este tumor se presenta más frecuentemente en la piel (v. cap. 24), pero también puede afectar, entre otros sitios, a la lengua y la cavidad oral. Estos tumores se parecen a sus homólogos cutáneos (fig. 29-4). Los pacientes

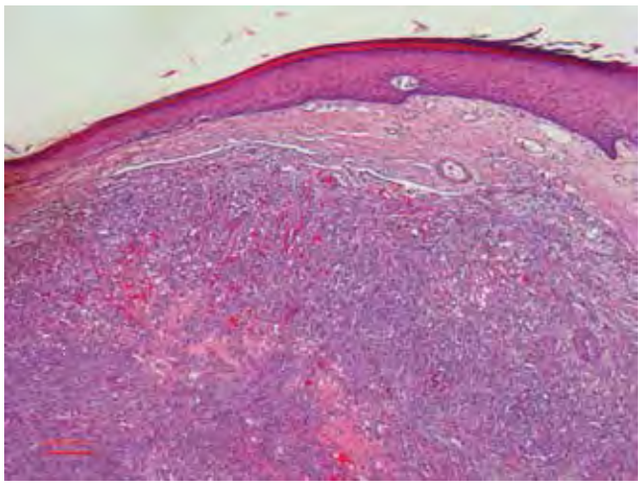


**FIGURA 29-4. Sarcoma de Kaposi.** Esta biopsia del paladar muestra una mucosa escamosa intacta que lo recubre. Dentro de la lámina propia subyacente existe una proliferación maligna de células fusiformes que forma una especie de hendidura con espacios llenos de eritrocitos extravasados.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1278 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



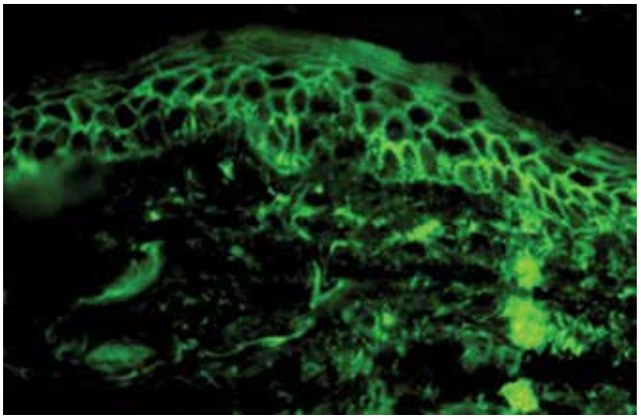


**FIGURA 29-5. Pénfigo vulgar.** La inmunofluorescencia directa de autoanticuerpos IgG muestra un patrón de reactividad similar al encaje. Los autoanticuerpos antidesmogleína que se producen inducen acantólisis que conduce a la formación de vesículas en la cavidad oral y la piel.

inmunodeprimidos (p. ej., receptores de trasplantes o pacientes infectados con VIH-1) tienen un riesgo muy alto para esta enfermedad. También se observa en hombres ancianos de descendencia Mediterránea o de Europa del este y en adultos de mediana edad y niños sin infección por VIH en África ecuatorial.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los detalles de la patogenia molecular del herpes virus se comentan en el capítulo 9.

***OTRAS INFECCIONES VIRALES:*** el virus Coxsackie causa **herpangina,** una bucofaringitis aguda de tipo vesicular. Una infección breve confiere inmunidad duradera. La infección por **citomegalovirus** (CMV) se presenta de forma característica con ulceración superficial. Otras infecciones virales que pueden afectar a la mucosa oral incluyen el sarampión, la rubéola, la varicela y el herpes zóster.

### Las lesiones bullosas en la cavidad oral se parecen a las que aparecen en la piel

***PÉNFIGO VULGAR:*** los autoanticuerpos contra las desmogleínas alteran los puentes intercelulares entre las células escamosas en la piel y la mucosa oral, causando las ampollas o **bullas** del **pénfigo vulgar.** La cavidad oral a menudo es el sitio de la presentación inicial y las bullas cutáneas se presentan posteriormente. Estas ampollas son muy frágiles y se rompen con tanta facilidad que se observan costras con mayor frecuencia que bullas intactas. La enfermedad aparece principalmente en adultos de 30-60 años y es la forma más habitual de pénfigo (del latín *vulgaris,* 'común' o 'derivado de la gente común'). Esta enfermedad puede poner en riesgo la vida. El diagnóstico se realiza observando el patrón de inmunofluorescencia parecido a un encaje que delimita a las células epidérmicas (fig. 29-5). El tratamiento consiste en esteroides u otros agentes inmunosupresores.

***PÉNFIGO BULLOSO:*** clínicamente, esta enfermedad se parece al pénfigo, pero en el pénfigo bulloso los autoanticuerpos están dirigidos contra la membrana basal de la epidermis. En la inmunofluorescencia se observa una línea a lo largo de la base de la epidermis. Las bullas resultantes son subepidérmicas y, por lo tanto, menos frágiles que en el pénfigo vulgar. Esta enfermedad aqueja a los pacientes mayores y habitualmente no se manifiesta en la boca; las bullas son menos delicadas y tienen menor probabilidad de infectarse, pues no se rompen con tanta facilidad. Rara vez el pénfigo puede estar causado por medicamentos.

## TUMORES BENIGNOS

Los tumores benignos que se encuentran en otros sitios del organismo también aparecen en la cavidad oral. Incluyen nevos pigmentados, fibromas, hemangiomas, linfangiomas y papilomas escamosos. El traumatismo puede inducir la ulceración de estas lesiones, en cuyo caso pueden sangrar o infectarse.

***PAPILOMA:*** el papiloma escamoso es un tumor epitelial exofítico constituido por frondas de epitelio plano con núcleos fibrovasculares (fig. 29-6 A). Se trata de las tumoraciones benignas más frecuentes de la cavidad oral, y se relacionan con los VPH de tipo 6 y 11, que son serotipos de riesgo bajo que *no* se relacionan con la enfermedad maligna (fig. 29-6 B). Pueden desarrollarse ante todo entre la tercera y la quinta décadas de vida. Las estructuras que están afectadas con más frecuencia son la lengua, el paladar, la mucosa oral, las amígdalas y la úvula.

***TUMORES BENIGNOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES SECUNDARIAS:*** el **adenoma pleomorfo** (tumor mixto benigno) es la tumoración más común de las glándulas salivales de la cavidad oral (v. a continuación). Los adenomas monomorfos, como el mioepitelioma y el oncocitoma, son menos frecuentes. Los tumores benignos del mesénquima pueden

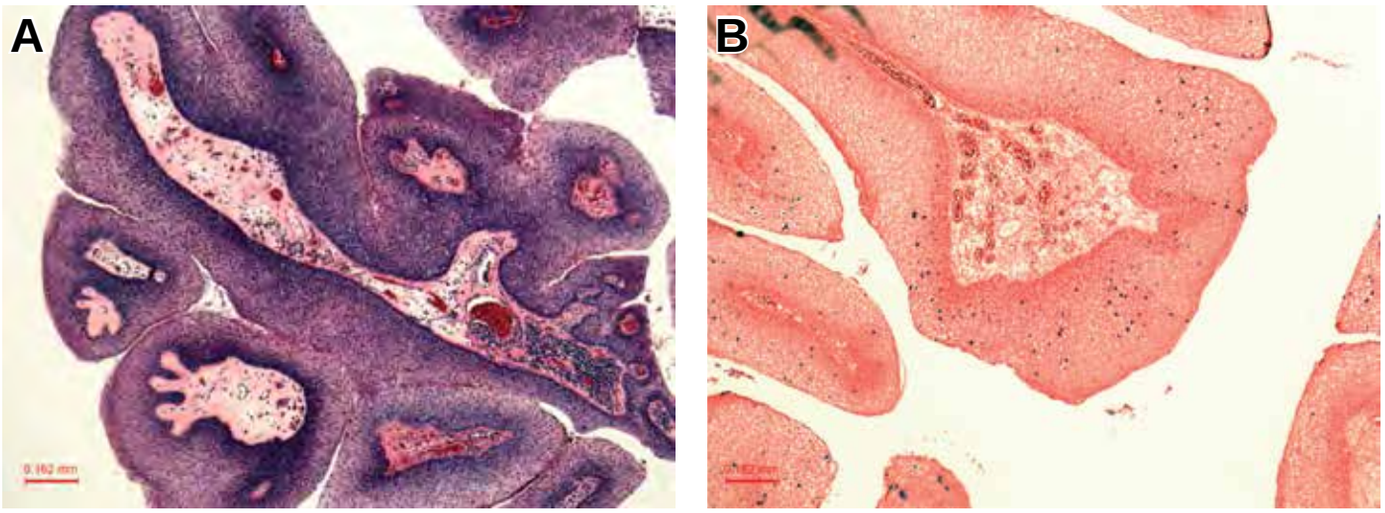



**FIGURA 29-6. A. Papiloma escamoso.** Este tumor papilar exofítico similar a una hoja de helecho creció de la úvula del paciente. **B.** La **hibridación *in situ*** para el virus del papiloma humano de bajo riesgo muestra su localización en el núcleo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1279 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



presentarse en la cavidad oral y, entre otros, corresponden a hemangiomas, leiomiomas y lipomas.

***HEMANGIOMA CAPILAR LOBULAR (GRANULOMA PIÓGENO; TUMOR DEL EMBARAZO):*** los hemangiomas capilares lobulares son hemangiomas capilares polipoides benignos que se desarrollan de forma primordial en la piel y las membranas mucosas y, la mayoría de las veces, en las encías. El término «granuloma piógeno» es erróneo: no se trata de una infección ni de un granuloma. En la cavidad oral, las lesiones tienen entre pocos milímetros y 1 cm, son elevadas y blandas, de color rojo o violeta, y con superficies ulceradas lisas lobuladas. Muestran proliferación vascular submucosa que se dispone en lóbulos o cúmulos con capilares centrales y ramificaciones tributarias menores. Al transcurrir el tiempo las lesiones pueden perder vascularidad y parecerse a un fibroma.

En la mujer embarazada, en particular cerca del final del primer trimestre, es posible el desarrollo de una lesión gingival idéntica **(tumor del embarazo),** y puede o no involucionar después del parto.

## LESIONES EPITELIALES PRENEOPLÁSICAS O PRECURSORAS

Las lesiones premalignas de la porción superior de las vías respiratoria y digestiva incluyen la leucoplaquia, la eritroplaquia y la leucoplaquia moteada, términos que revelan la presencia de una lesión blanquecina, eritematosa o mixta, respectivamente. La ***leucoplaquia*** (del griego *leukos,* 'blanco' y *plax,* 'placa') ***es una lesión blanquecina asintomática que aparece en la superficie de una membrana mucosa*** y afecta por igual a ambos sexos, en particular después de la tercera década de vida. Algunas de estas lesiones pueden transformarse en carcinomas de células escamosas (CCE). Existen distintos trastornos cuya manifestación clínica es la leucoplaquia, entre los que se encuentran distintas queratosis, la hiperqueratosis y el carcinoma escamoso CVA. ***De esta manera, la leucoplaquia no es un diagnóstico histológico sino más bien un término clínico descriptivo***. Otras entidades clínicas también pueden relacionarse con placas blanquecinas en la mucosa oral (p. ej., candidiasis, liquen plano, psoriasis, sífilis).

Las causas de la leucoplaquia son diversas, e incluyen el consumo de productos del tabaco, el alcoholismo y la irritación local. Los mismos factores también parecen ser relevantes en la etiología del carcinoma oral.

La ***eritroplaquia es el equivalente eritematoso de la leucoplaquia***. Se produce con menos frecuencia que la leucoplaquia. Las áreas eritematosas relacionadas con las lesiones de leucoplaquia se denominan **leucoplaquia moteada (eritroleucoplaquia; mucosa moteada).** La eritroplaquia puede representar una displasia moderada o grave, o un carcinoma. No todas las lesiones de eritroplaquia corresponden a una displasia o un carcinoma, puesto que muchas lesiones eritematosas de la mucosa oral pueden ser de naturaleza inflamatoria.

**PATOLOGÍA:** la leucoplaquia (fig. 29-7) afecta particularmente a la mucosa oral, a la lengua y al suelo de la boca. Las placas pueden ser únicas o múltiples, y variar en tamaño desde las pequeñas hasta los parches grandes. La eritroplaquia se relaciona en muchas ocasiones con anomalías histopatológicas ominosas, entre otras la displasia grave, el carcinoma *in situ* o el carcinoma invasivo. En contraste, las lesiones de la leucoplaquia no siempre son premalignas; pueden relacionarse con un espectro amplio de cambios histopatológicos que varían desde la queratinización superficial sin displasia hasta el carcinoma escamoso queratinizante invasivo. Las lesiones de la leucoplaquia, a diferencia de las de la eritroplaquia, tienden a ser bien definidas y contar con bordes bien delimitados. El riesgo de transformación maligna en la leucoplaquia es del 10-12%. La leucoplaquia moteada muestra un

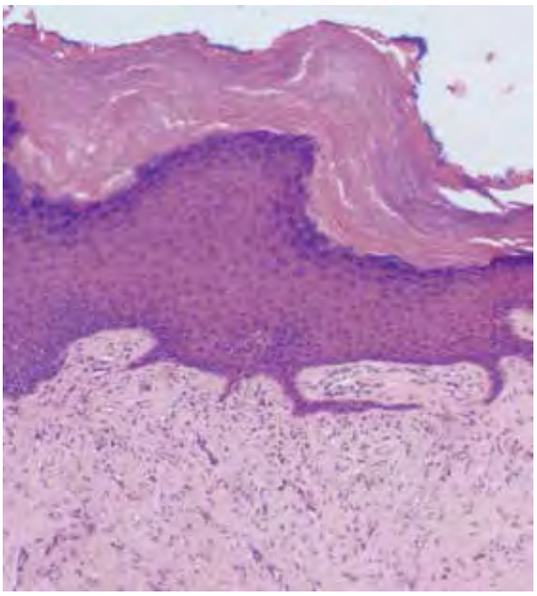


**FIGURA 29-7. Leucoplaquia.** La lesión se observaba como un parche blanco ubicado en la mucosa bucal de un individuo con tabaquismo intenso. En el análisis histológico la hiperplasia y la hiperqueratosis del epitelio son evidentes.

riesgo intermedio de transformación maligna entre las lesiones «puras» de leucoplaquia y las «puras» de eritroplaquia, no obstante la leucoplaquia moteada debe considerarse una variedad de eritroplaquia.

La **leucoplaquia pilosa oral** se caracteriza por la paraqueratosis deshilachada y el edema, y puede o no relacionarse con un infiltrado inflamatorio. Se observa sobre todo en individuos con infección por VIH-1 positivo, y más de la mitad de las lesiones se vincula con candidiasis. Las células epiteliales infectadas por el VEB muestran un citoplasma vacuolado y su ubicación es superficial, justo bajo la queratina. Los núcleos cuentan con inclusiones eosinófilas centrales densas. La leucoplaquia pilosa oral y la candidiasis son marcadores importantes de la situación inmunitaria relacionada con el VIH; juntas revelan la existencia de conteos bajos de células $CD4^+$ y una carga viral elevada.

## CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El CCE es el tumor maligno más frecuente de la mucosa oral y puede desarrollarse en cualquier zona. En EE.UU. se presentan más de 40 000 casos cada año, y la mayoría de las veces afectan a la lengua, además de, en orden descendente de frecuencia, el suelo de la boca, la mucosa alveolar, el paladar y la mucosa oral. La proporción de casos entre hombres y mujeres es de 2:1 en el caso de las encías, pero de 10:1 para los labios. Existen variaciones sustanciales en cuanto a la distribución geográfica del cáncer oral; por ejemplo, es el cáncer aislado más frecuente en hombres en la India, donde se relaciona con el mascado de una nuez de areca, que también se conoce como *pan*.

**PATOGENIA MOLECULAR Y FACTORES ETIOLÓGICOS:** los factores predisponentes en la patogenia del cáncer oral incluyen el consumo de derivados del tabaco, el alcoholismo, la deficiencia de hierro (síndrome de Plummer-Vinson), la anemia de Fanconi, el contacto con irritantes físicos y químicos, el mascado de nuez de areca, la radiación ultravioleta sobre los labios y la higiene oral deficiente (piezas dentales irregulares y dentaduras con ajuste deficiente). No es sorprendente que varios

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1280 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



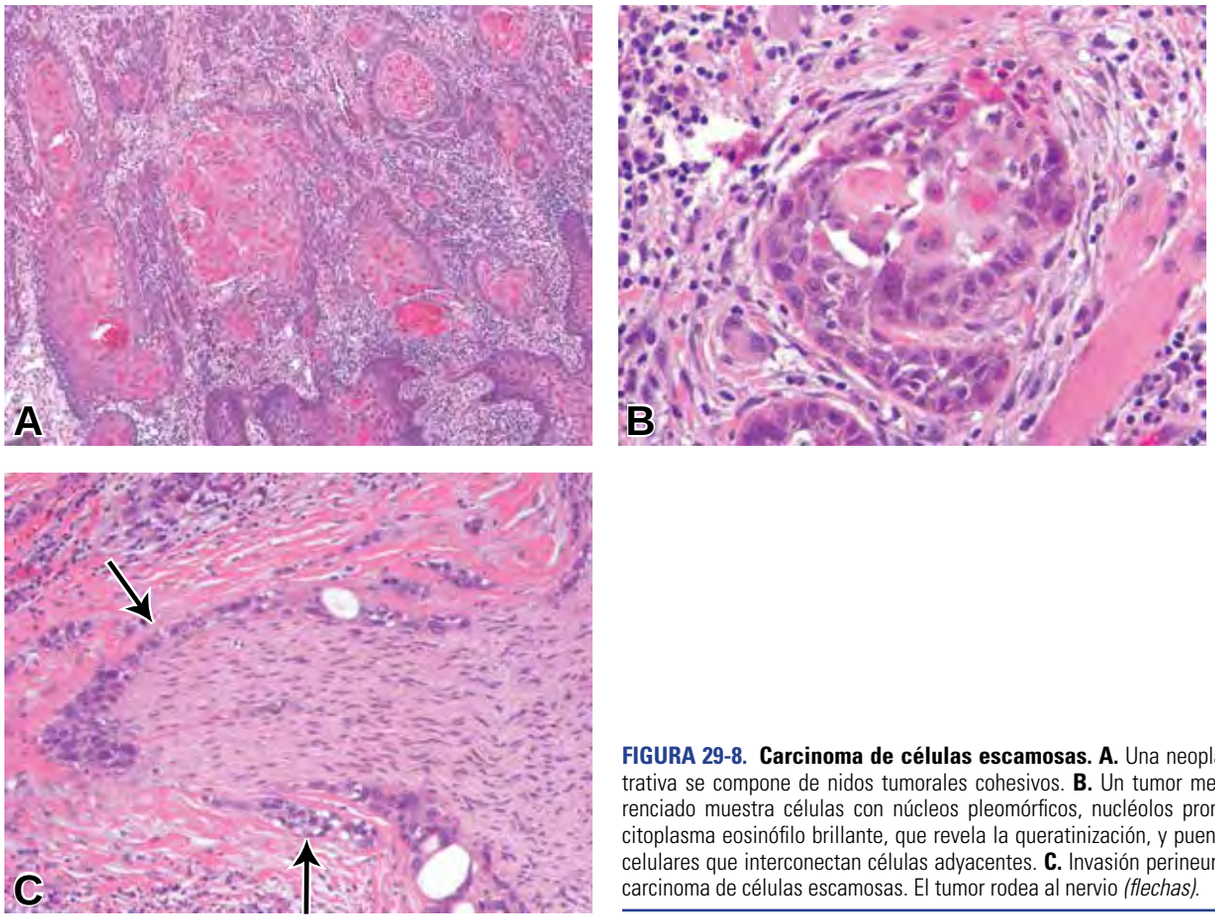



**FIGURA 29-8. Carcinoma de células escamosas. A.** Una neoplasia infiltrativa se compone de nidos tumorales cohesivos. **B.** Un tumor menos diferenciado muestra células con núcleos pleomórficos, nucléolos prominentes, citoplasma eosinófilo brillante, que revela la queratinización, y puentes intercelulares que interconectan células adyacentes. **C.** Invasión perineural por un carcinoma de células escamosas. El tumor rodea al nervio *(flechas).*

de estos factores también se relacionen con la leucoplaquia. Es posible encontrar CCE múltiples en distintos puntos, en un mismo momento (sincrónicos) o a intervalos (metacrónicos) en la mucosa oral («malignización del campo»). A nivel mundial, hasta un 35-50 % de los CCE de cabeza y cuello se relaciona con un VPH de riesgo elevado, en particular del tipo 16.

Los carcinomas de la línea media de la región superior de las vías respiratoria y digestiva que muestran reacomodo en el gen de la *proteína nuclear del testículo (NUT),* a los que se denomina carcinomas NUT de la línea media, suelen presentarse en niños, no obstante también se identifican en adultos. Estos tumores tienen una translocación equilibrada (t15;19), que da origen al oncogén BRD4-NUT. Tienden a desarrollarse en las estructuras de la línea media de la región (p. ej., estructuras senonasales) y en otras independientes de la cabeza y el cuello (p. ej., mediastino), no obstante pueden surgir lejos de la línea media (p. ej., glándula parótida). Los carcinomas NUT de la línea media son neoplasias indiferenciadas o poco diferenciadas de CCE.

**PATOLOGÍA:** ***el CCE invasivo de la cavidad oral es similar al tumor del mismo tipo que se identifica en otros sitios y suele ir precedido por un carcinoma* in situ.** El CCE varía desde el bien diferenciado hasta el poco diferenciado, lo que incluye variantes indiferenciadas y sarcomatoides. Los tumores bien diferenciados, o de grado I, suelen ser queratinizantes (fig. 29-8). En el otro extremo del espectro están los tumores tan poco diferenciados que es difícil determinar su origen.

El CCE de la cavidad oral produce sobre todo metástasis hacia los nódulos linfáticos submandibulares, y en la necropsia, 18 % de estos pacientes tienen metástasis axilares. Más de la mitad de las personas que mueren por CCE de cabeza y cuello cuenta con metástasis hemáticas a distancia, en particular a los pulmones, el hígado y los huesos.

La recurrencia varía según el patrón de infiltración tumoral; la infiltración de células únicas es más desfavorable que la relacionada con un borde amplio «agresivo». Otros factores pronóstico incluyen la profundidad de la invasión tumoral, la invasión perineural y la formación de émbolos tumorales linfovasculares. Como puede esperarse, los bordes negativos constituyen otro factor clave para el mantenimiento del control local y regional del tumor.

El **carcinoma verrugoso** es una variedad de carcinoma de células escamosas bien diferenciado, que causa destrucción local pero no forma metástasis. Por lo general se presenta durante la sexta y la séptima décadas de la vida. Puede originarse en cualquier punto de esta región, no obstante es más frecuente en la mucosa oral, las encías y la laringe. Estos carcinomas suelen ser blancos, con superficie de verrugosa a fungoide, exofíticos, y casi siempre cuentan con una base de unión ancha (fig. 29-9 A). Muestran un epitelio plano de aspecto benigno (sin displasia o atipia), queratinización intensa de superficie y un borde «agresivo» de clavas reticulares bulbosas (fig. 29-9 B). El tumor se vincula con un pronóstico bueno si se extirpa en su totalidad.

## NEOPLASIAS MALIGNAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES SECUNDARIAS

Alrededor del 50 % de los tumores de la cavidad oral que derivan de las glándulas salivales secundarias es maligno. Entre estas lesiones se encuentran el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma adenoideo quístico y el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado (v. a continuación). Algunos de los tumores malignos más frecuentes de las glándulas salivales principales son infrecuentes en las glándulas salivales secundarias (p. ej., adenocarcinoma de células acinares), mientras que el adenocarcinoma polimorfo



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1281 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



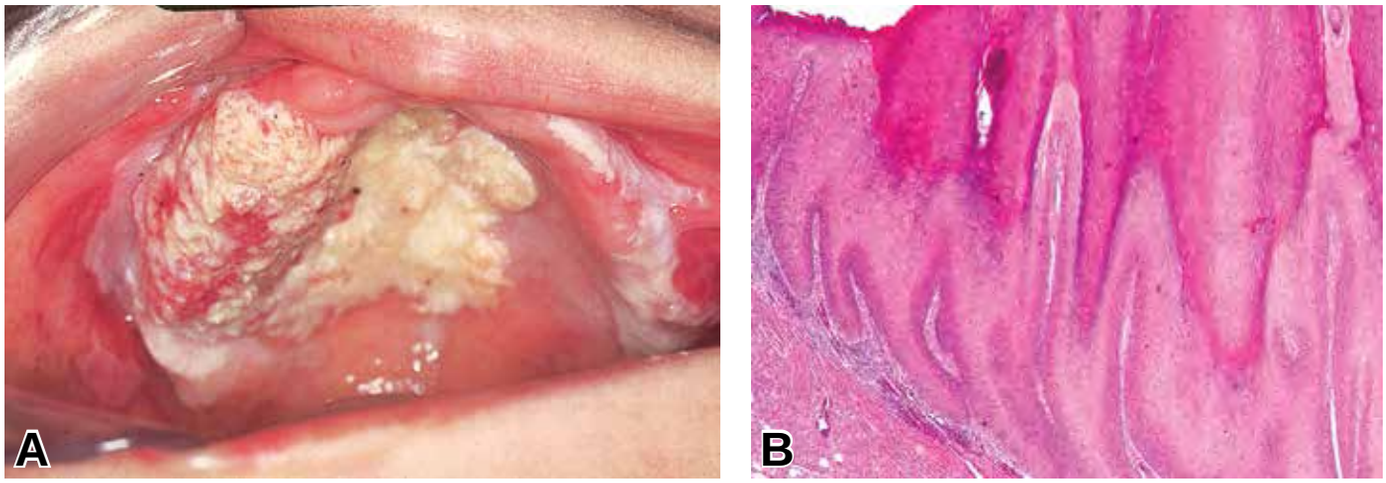



**FIGURA 29-9. Carcinoma verrugoso. A.** El tumor es blanco, con aspecto exofítico, y afecta al borde alveolar. Obsérvese el aspecto confluente plano y blanquecino (leucopláquico) de la lesión en el paladar. **B.** En el análisis microscópico se aprecia queratinización prominente de la superficie (queratosis en «torres de iglesia»), que se compone de células planas uniformes con aspecto irrelevante que carecen de atipia celular, y clavas reticulares anchas o bulbosas con un margen «agresivo» orientado hacia la submucosa.

de bajo grado y el carcinoma de células claras son más comunes en el paladar que en las glándulas salivales principales.

## ENFERMEDADES BENIGNAS DE LOS LABIOS

A los labios los afectan diferentes procesos degenerativos, inflamatorios y proliferativos. Algunos de ellos, en particular los que se expresan en la piel y las membranas mucosas, son sistémicos; otros corresponden a un trastorno localizado. El **mucocele** es una lesión quística cargada de moco que se relaciona con las glándulas salivales menores y que quizá derive de algún traumatismo (fig. 29-10).

**FIGURA 29-10. Mucocele del labio inferior.** Esta lesión quística se relaciona con las glándulas salivales secundarias, y quizá deriven de un traumatismo que permitió la fuga del moco. El quiste tiene una pared fibrosa y se encuentra cubierto por tejido de granulación *(flecha).* El lumen está ocupado por moco y contiene macrófagos numerosos.

## ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA LENGUA

***MACROGLOSIA: todos los componentes de la lengua pueden estar afectados por distintos trastornos localizados o sistémicos, algunos de los cuales pueden inducir el agrandamiento de esa estructura.*** Si se identifica en el momento del nacimiento, la macroglosia suele deberse a la existencia de un linfangioma difuso (fig. 29-11) o algún hemangioma, no obstante en ocasiones aisladas puede derivar de la neurofibromatosis congénita o de una hipertrofia verdadera del músculo. La macroglosia con protrusión lingual se observa en el hipotiroidismo congénito, el síndrome de Hurler, la enfermedad por atesoramiento del glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe), el síndrome de Beckwith-Wiedemann y el síndrome de Down. La macroglosia adquirida deriva de la amiloidosis, la acromegalia y la infiltración, o bien de la obstrucción linfática que generan los tumores.

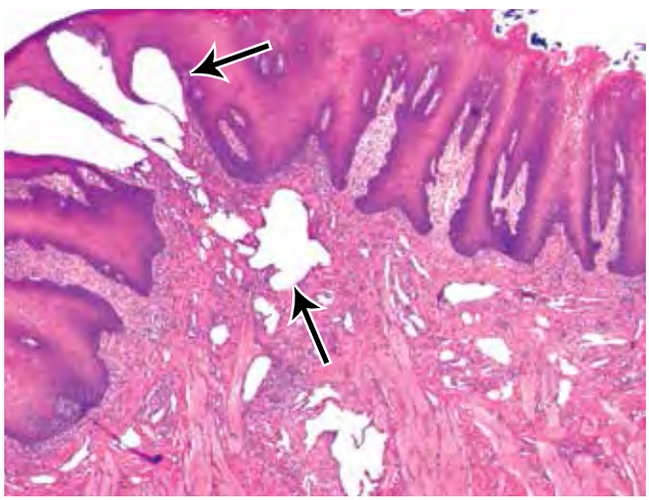


**FIGURA 29-11. Linfangioma lingual.** Los linfáticos dilatados de la submucosa *(flechas)* separan las fibras de músculo esquelético.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1282 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



***GLOSITIS:*** distintos microorganismos, efectos físicos, agentes químicos o enfermedades sistémicas pueden causar inflamación de la lengua. Algunas formas de glositis reflejan deficiencias vitamínicas de, por ejemplo, vitamina $B_{12}$, riboflavina, niacina ($B_3$) y piridoxina ($B_6$).

## CARIES (DESCOMPOSICIÓN DE LAS PIEZAS DENTALES)

La caries es la enfermedad crónica con prevalencia más alta de los tejidos calcificados de los dientes, que afecta a ambos sexos y a todo grupo de edad. Su incidencia se incrementó de forma intensa con la civilización moderna.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las caries dentales se producen por la interacción de distintos factores:

***BACTERIAS:*** la caries es una infección crónica del esmalte, la dentina y el cemento de las piezas dentales, cuyos microorganismos causales forman parte de la flora oral ordinaria. Las superficies de los dientes están colonizadas por muchos microorganismos y, a menos que la superficie se limpie en profundidad y con frecuencia, las colonias bacterianas coalescen para constituir una masa blanda que se conoce como **placa dental.**

Las lesiones de caries se producen más que nada por el desgaste de los tejidos dentales que causan los ácidos que sintetizan los microorganismos a partir de los residuos de alimentos sobre las superficies de los dientes. Estreptococos, lactobacilos y actinomicetos numerosos de la flora oral tienen estas características. Existe evidencia indirecta que señala con intensidad a *Streptococcus mutans* como el agente etiológico principal en el inicio de la caries.

***SALIVA:*** la saliva tiene una capacidad amortiguadora intensa que ayuda a neutralizar los ácidos de origen microbiano en la boca. También contiene factores bacteriostáticos, como lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa e inmunoglobulinas secretorias. La **xerostomía** (sequedad crónica de la boca por carencia de saliva), que puede ser de origen yatrógeno, por ejemplo tras una cirugía o la radioterapia, desencadena cuadros graves de caries.

***FACTORES DIETÉTICOS:*** uno de los factores más importantes en la patogenia de la caries es el consumo de una dieta rica en carbohidratos. La fibra de los alimentos crudos y no refinados limpia los dientes y hace necesaria una masticación mayor, que contribuye en mayor grado a la limpieza de los dientes. Por el contrario, los alimentos blandos y refinados tienden a adherirse a los dientes y también necesitan menos masticación.

***FLÚOR:*** el flúor protege contra la caries. Se incorpora a la estructura de cristales laminares del esmalte, donde forma fluoroapatita, que es menos soluble en ácido que la apatita del esmalte. La fluoración del agua potable en muchas comunidades condujo a una reducción importante de la caries en niños cuyos dientes se formaron mientras consumían agua enriquecida con flúor.

**PATOLOGÍA:** la caries comienza con la desintegración de los prismas del esmalte tras la descalcificación de la sustancia interprismática, hechos que conducen a la acumulación de residuos y microorganismos (fig. 29-12). Estos cambios originan una cavidad pequeña o una fisura en el esmalte. Cuando el proceso alcanza la unión del esmalte con la dentina, se extiende en sentido lateral y también penetra la dentina a lo largo de sus túbulos estructurales. Se forma entonces una cavidad sustancial en la dentina, que da lugar a una lesión con forma de botella con boca estrecha. La descalcificación de la dentina conduce a la coalescencia local de los túbulos destruidos de dentina. Sólo una vez que el proceso invade la pulpa vascular del diente se desarrolla una reacción inflamatoria **(pulpitis),** a la que acompaña por vez primera el dolor.

## ENFERMEDAD PERIODONTAL

La encía es la estructura de la mucosa oral que rodea al diente. Termina en un borde delgado (borde gingival libre), que se adhiere de forma estrecha a la pieza dental. Un ligamento periodontal de fibras de colágeno sostiene a la pieza dental en posición dentro del alvéolo de la mandíbula. Estas estructuras constituyen el tejido periodontal.

***La enfermedad periodontal hace referencia a trastornos agudos y crónicos de los tejidos blandos que rodean al diente, que***

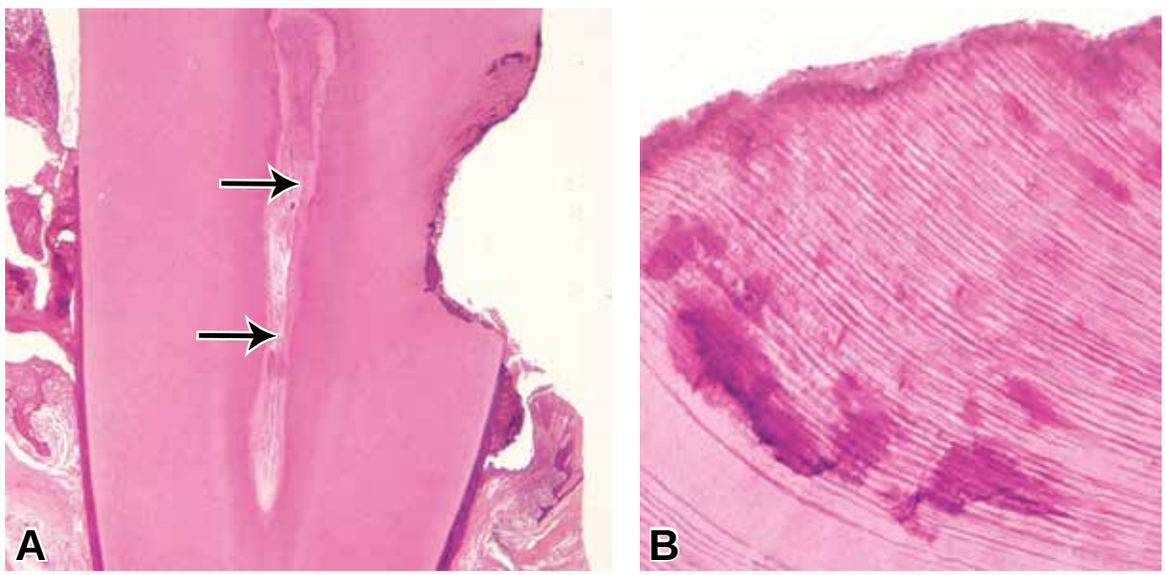



**FIGURA 29-12. Caries. A.** Se muestra una cavidad grande cerca del borde gingival. Las *flechas* señalan una banda de dentina secundaria que recubre la cámara pulpar. Esta dentina de síntesis reciente se ubica en un punto opuesto a la destrucción del diente, y fue producida por los odontoblastos estimulados. **B.** Depósitos de residuos que cubren la superficie. Las colonias bacterianas *(violeta oscuro)* se extienden hacia el interior de los canales de dentina.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1283 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



***conducen a la pérdida eventual del hueso de soporte***. De forma característica, la enfermedad periodontal crónica afecta a adultos con higiene oral deficiente, pero puede desarrollarse incluso en individuos con hábitos en apariencia impecables con un antecedente familiar intenso de enfermedad periodontal. Causa la pérdida de un número mayor de dientes en adultos que cualquier otra afección, incluida la caries.

La enfermedad periodontal se debe a la acumulación de bacterias bajo la encía, en la bolsa periodontal. La masa de bacterias que se adhiere a la superficie del diente **(placa dental)** envejece y se mineraliza para constituir un **cálculo.** La periodontitis del adulto se relaciona en la mayor parte de los casos con *Bacteroides gingivalis*. También pueden participar *Bacteroides intermedius*, especies de *Actinomyces* o de *Haemophilus* y otros microorganismos.

La inflamación suele comenzar como una gingivitis marginal. Si no recibe tratamiento, se transforma en una periodontitis crónica, que sigue avanzando en ausencia de tratamiento. La inflamación crónica debilita y destruye al tejido periodontal, y genera el aflojamiento y la pérdida eventual de las piezas dentales.

Los **trastornos hematológicos** pueden afectar a los tejidos orales. La agranulocitosis induce la formación de úlceras necrosantes en cualquier sitio de la mucosa oral y faríngea, no obstante tiene predilección por las encías. La mononucleosis infecciosa desencadena con frecuencia gingivitis y estomatitis, con formación de exudado y úlceras. Las leucemias agudas y crónicas de todos los tipos producen lesiones orales. En la **leucemia monocítica aguda,** el 80% de los pacientes cursa con gingivitis, hiperplasia gingival, petequias y hemorragias. La necrosis y la ulceración de las encías conducen al desarrollo de una infección superpuesta grave, que pueden desencadenar la pérdida de la pieza dental y del hueso alveolar. Una diátesis hemorrágica puede manifestarse por una hemorragia gingival.

El escorbuto leve (deficiencia de vitamina C; v. cap. 8). Afecta a la encía marginal e interdental, que desarrolla edema y eritema intenso, al tiempo que sangra y se ulcera con facilidad. Una hemorragia que tiene lugar hacia el interior de la membrana periodontal induce el aflojamiento y la pérdida de los dientes.

## QUISTES Y TUMORES ODONTOGÉNICOS

Los **quistes odontogénicos** pueden ser de origen inflamatorio o embrionario. Los más frecuentes son los **periodontales radiculares o apicales,** que afectan al ápice de un diente tras la erupción, en general tras sufrir una infección de la pulpa dental.

Los **quistes odontogénicos** se relacionan con las coronas de dientes impactados, incluidos o sin erupción, y la mayor parte de los casos afecta a los terceros molares de la mandíbula y el maxilar. Se forman una vez que se desarrolla en su totalidad la corona: el líquido se acumula entre la corona y el epitelio suprayacente del esmalte. Los quistes odontogénicos pueden complicarse por el desarrollo de un ameloblastoma o un CCE.

Los **ameloblastomas** son tumores del epitelio odontogénico y son el tumor odontogénico con relevancia clínica más frecuente. Son tumores de crecimiento lento que producen invasión local después de, por lo general, seguir un curso clínico benigno, no obstante pueden generar destrucción local. La mayor parte de ellos se ubica en la rama de la mandíbula o el área molar, el maxilar o el suelo de la cavidad nasal. El tumor tiende a crecer con lentitud como una lesión central del hueso. Es frecuente que tengan un aspecto radiográfico de «burbuja de jabón». Estos tumores se parecen al órgano del esmalte en sus distintas fases de diferenciación, y un solo tumor puede presentar varios patrones histológicos. Así, las células tumorales se parecen a los ameloblastos de los bordes de los nidos o los cordones epiteliales, donde existen células cilíndricas orientadas en sentido perpendicular a la membrana basal (fig. 29-13). El pronóstico es favorable. Los tumores con escisión incompleta recurren. Algunos pueden generar metástasis pero conservar su histología benigna **(ameloblastoma metastásico).**

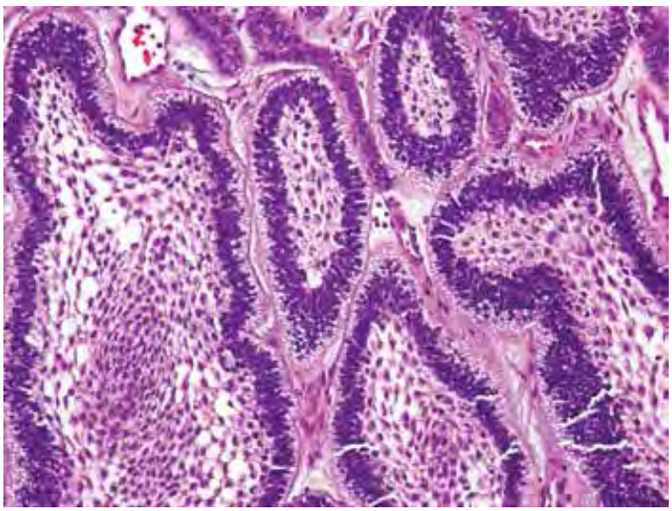


**FIGURA 29-13. Ameloblastoma.** Un patrón histológico frecuente se caracteriza por la presencia de islas de epitelio odontogénico con un área central estrellada similar a un retículo, y circundada por células basales con aspecto en «valla», que depende de la existencia de vacuoladas subnucleares.

Los **carcinomas ameloblásticos** son lesiones malignas que muestran atipia, necrosis, pleomorfismo nuclear y mitosis abundantes. Los núcleos de los ameloblastomas pueden mostrar expresión aberrante de β-catenina, y la mutación de sentido erróneo APC *(adenomatous polyposis coli),* que participa en el cáncer del colon, puede tener alguna participación en la patogenia de los tumores odontogénicos.

# Cavidad nasal y senos paranasales

**ANATOMÍA:** las **narinas** (aberturas nasales) conducen al **vestíbulo nasal,** un espacio cubierto por piel, que contiene vibrisas y glándulas sebáceas. Más allá de la narina, el tabique medio divide la cavidad nasal en dos cámaras simétricas, las **fosas nasales.** Cada fosa nasal cuenta con una **región olfatoria,** que está formada por la concha superior y la porción opuesta del tabique, a la vez que una **región respiratoria** que constituye el resto de la cavidad. En la región lateral, los cornetes inferior, medio y superior limitan por arriba los meatos nasales correspondientes.

Los senos paranasales son espacios aéreos en número par que comunican con la cavidad nasal. La membrana mucosa que cubre la porción respiratoria en la cavidad nasal presenta epitelio cilíndrico ciliado con células caliciformes dispersas.

Estas interrelaciones anatómicas determinan vías para la diseminación de la enfermedad (fig. 29-14). Las infecciones pueden diseminarse hacia los senos paranasales maxilares, etmoidales, frontales y esfenoidales, y pueden producir enfermedad orbitaria e intracraneal. La vena de Vesalio, en posición medial al agujero oval, pone en riesgo al seno cavernoso.

## ENFERMEDADES NO NEOPLÁSICAS DE LA NARIZ Y EL VESTÍBULO NASAL

Casi todas las enfermedades de la piel pueden afectar a la pirámide nasal, lo que incluye lesiones por daño solar (p. ej., que-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1284 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



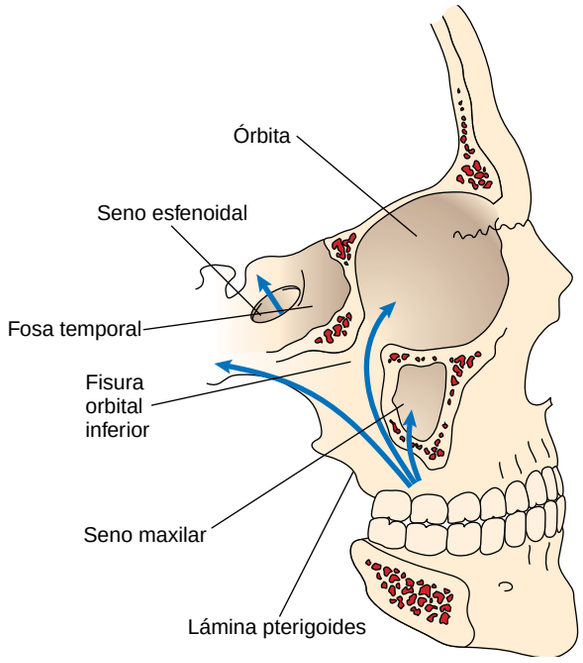



**FIGURA 29-14. Vías para la infección de la cavidad craneal.** Vías óseas de diseminación para la infección a partir de la mandíbula. Las *flechas* indican la dirección de la diseminación a partir de los dientes hacia el seno maxilar, y a través de la fisura orbitaria inferior hacia la órbita. Una ruta más profunda se identifica a lo largo de la lámina pterigoidea lateral hasta la base del cráneo, donde en un punto medial al foramen oval se ubica una abertura pequeña que permite la entrada de la vena de Vesalio. A través de esta vena pequeña el plexo pterigoides se comunica con el seno cavernoso.

ratosis actínica, carcinoma de células basales, CCE, melanoma maligno). El acné vulgar afecta con frecuencia a las glándulas sebáceas abundantes de la nariz.

La **rosácea** es un trastorno cutáneo crónico que afecta a la región de las mejillas, la nariz, el mentón y la zona central de la frente, y se caracteriza por el desarrollo de telangiectasias, vasodilatación, eritema, pápulas, pústulas, rinofima y manifestaciones oftálmicas (fig. 29-15). Las bacterias (p. ej., *Bacillus oleronius* y *Sthaphylococcus epidermidis*) y los ácaros Demodex han sido implicados. La inflamación es fundamental en esta enfermedad, aunque los factores iniciadores y la etiología de la rosácea continúan siendo desconocidos. Los antibióticos, como la tetraciclina y el metronidazol, son tratamientos habituales.

La **rinofima** consiste en el desarrollo de una masa bulbosa protuberante a partir de la nariz que se genera por la hiperplasia intensa de las glándulas sebáceas y la inflamación crónica de la piel en el acné rosáceo.

La **epistaxis (hemorragia nasal)** se debe la mayoría de las veces a traumatismos, no obstante puede derivar de la hipertensión, anomalías hematológicas diversas, condiciones inflamatorias y tumores de la mucosa nasal. La epistaxis se origina con frecuencia en una región triangular del tabique nasal anterior, que se denomina «área de Little», donde el epitelio es delgado y las arterias etmoidal anterior, palatina mayor, esfenopalatina y labial superior se anastomosan para constituir el **plexo de Kiesselbach.** Es frecuente que puedan apreciarse vasos sanguíneos dilatados numerosos o telangiectasias. En el área de Little también se ubican úlceras y perforaciones, que pueden derivar de distintos trastornos o de un traumatismo al tabique nasal (tabla 29-1).

**FIGURA 29-15. Rosácea.** Habitualmente se caracteriza por eritema sobre el puente de la nariz y las mejillas, así como por pústulas y pápulas.

**TABLA 29-1**
**CAUSAS DE PERFORACIÓN DEL TABIQUE NASAL**

| |
|---|
| Traumatismo |
| Infecciones específicas (tuberculosis, sífilis, lepra) |
| Granulomatosis de Wegener |
| Lupus eritematoso |
| Exposición crónica al polvo (que contiene arsénico, cromo, cobre, otros) |
| Consumo de cocaína |
| Tumores malignos |

## ENFERMEDADES NO NEOPLÁSICAS DE LA CAVIDAD NASAL Y LOS SENOS PARANASALES

### La rinitis suele ser viral o alérgica

La rinitis es la inflamación de las membranas mucosas de la cavidad y los senos paranasales. Su etiología varía desde el resfriado común hasta las infecciones inusuales como la difteria, el ántrax y el muermo (v. cap. 9).

***RINITIS VIRAL:*** la causa más frecuente de rinitis aguda es la infección viral, en particular el resfriado común (gripe). El virus se multiplica dentro de las células epiteliales, e induce su desprendimiento. La mucosa se edematiza e ingurgita, y desarrolla un infiltrado de neutrófilos y células mononucleares. En la clínica, el edema de la mucosa se manifiesta por la congestión nasal. La secreción de moco abundante y el incremento de la permeabilidad vascular desencadenan **rinorrea** (flujo libre de moco nasal acuoso).

Días después de un cuadro de rinitis viral puede presentarse una infección secundaria debida a la flora nasal y faríngea normal. La descarga serosa abundante se convierte entonces en purulenta, después de lo cual se desprende el epitelio superficial. Las células epiteliales se regeneran con rapidez una vez que la inflamación cede.

***RINITIS ALÉRGICA (FIEBRE DEL HENO):*** hay numerosos alérgenos que se encuentran constantemente en el ambiente, y la sensibilidad a alguno de ellos puede inducir rinitis alérgica. Denominada en muchas ocasiones fiebre del heno, la rinitis alérgica puede ser de tipo agudo y estacional, o crónica y perenne.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las células plasmáticas de la mucosa nasal producen inmunoglobulina E (IgE), que se une a los mastocitos en la mucosa nasal. Cuando los alérgenos contenidos en el aire (p. ej., polen, moho o caspa de animales) se depositan aquí, activan el IgE unido a mastocitos o libre en las secreciones nasales específicamente dirigido contra estos alérgenos. Una vez activado, los mastocitos liberan gránulos citoplasmáticos que contienen diversos



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1285 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



mediadores químicos y enzimas. Algunos mediadores están preformados y, por lo tanto, actúan con rapidez (p. ej., histamina); otros (como heparina o tripsina) efluyen lentamente de la matriz de los gránulos y, al final, otros (p. ej., leucotrienos) son sintetizados *de novo*. Se activa una respuesta rápida e inmediata, seguida por una reacción inflamatoria prolongada conforme los diferentes mediadores ejercen sus efectos, causando los signos y síntomas de la rinitis alérgica. Muchas de estas respuestas se deben a la histamina, que actúa a través de su receptor $H_1$.

**PATOLOGÍA:** el incremento de la permeabilidad capilar que median las sustancias vasodilatadoras induce un edema de la mucosa nasal, en particular en los cornetes inferiores. Es posible observar eosinófilos abundantes en las secreciones nasales o la mucosa. La fase tardía de las reacciones mediadas por mastocitos se relaciona con persistencia del edema mucoso, y se manifiesta por obstrucción nasal.

***RINITIS CRÓNICA:*** los cuadros repetidos de rinitis aguda pueden desencadenar una rinitis crónica. La desviación del tabique nasal es en muchas ocasiones un factor contribuyente. En la rinitis crónica, la mucosa nasal se engrosa ante la hiperemia persistente, la hiperplasia de las glándulas mucosas y la infiltración por células linfocíticas y plasmáticas.

### Los pólipos nasales son tumefacciones benignas

La mayor parte de los pólipos se origina a partir de la pared lateral de las fosas nasales o el receso etmoidal. Pueden ser unilaterales o bilaterales, únicos o múltiples. Su sintomatología incluye obstrucción nasal, rinorrea y cefalea. Su etiología implica la participación de factores múltiples, entre otros la alergia, la fibrosis quística, las infecciones, la diabetes mellitus y la intolerancia al ácido acetilsalicílico. Estos pólipos están recubiertos por epitelio respiratorio y cuentan con glándulas mucosas ubicadas en el interior de un estroma mucoide laxo que presenta infiltración por células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos abundantes.

### La sinusitis es la inflamación de las membranas mucosas

Generalmente refleja infecciones bacterianas en los senos paranasales.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** cualquier trastorno (inflamación, neoplasia, cuerpo extraño) que interfiera con el drenaje o la aireación de los senos paranasales los vuelve susceptibles a la infección. Si se bloquea el ostium de un seno paranasal, las secreciones o el exudado se acumulan detrás del punto de obstrucción.

La sinusitis aguda corresponde a un cuadro de menos de 3 semanas de evolución producido en gran medida por la extensión de la infección a partir de la mucosa nasal. *Haemophilus influenzae* y *Branhamella catarrhalis* son los microorganismos más frecuentes. La sinusitis maxilar también puede derivar de infecciones odontológicas, caso en el cual las bacterias de las raíces del primer y el segundo molar penetran la placa ósea delgada que las separa del suelo del seno maxilar. La resolución incompleta de la infección o la sinusitis aguda recurrente pueden desencadenar sinusitis crónica, en la que el exudado purulento casi siempre aloja bacterias anaerobias.

**PATOLOGÍA:** la sinusitis aguda o la crónica pueden ir seguidas por complicaciones diversas:

- **Mucocele:** un mucocele es una acumulación de secreciones mucosas dentro de un seno paranasal. Si se infecta, un mucocele puede hacer que el seno paranasal se llene de exudado purulento, situación que se denomina **piocele.** El exudado purulento dentro de un seno paranasal constituye un **empiema** (fig. 29-16). Los mucoceles se forman con más frecuencia en los compartimentos («celdillas») anteriores de los senos frontales y etmoidales. Se desarrollan con lentitud e inducen la reabsorción ósea por la presión que ejercen. Los mucoceles de los senos etmoidales anteriores o frontales pueden crecer en grado suficiente para desplazar el contenido de la órbita y, en ocasiones, erosionarla hasta entrar en el sistema nervioso central.
- **Osteomielitis:** la infección de las paredes del seno paranasal puede diseminarse a través de los canales de Volkmann hacia el periostio y producir periostitis y abscesos subperiósticos. Si estos se forman en el lado orbitario del hueso, se genera una celulitis orbitaria o un absceso orbitario. La piel suprayacente a la infección muestra en muchas ocasiones edema intenso, y también pueden desarrollarse celulitis o abscesos subcutáneos. La osteomielitis también puede diseminarse con rapidez entre las tablas externa e interna del cráneo.
- **Tromboflebitis séptica:** la infección de los senos paranasales puede penetrar en el hueso y diseminarse hacia los sistemas venosos frontal y del díploe. La diseminación de la tromboflebitis séptica hacia el seno cavernoso a través de las venas oftálmicas superiores constituye una complicación que pone en riesgo la vida.
- **Infecciones intracraneales:** la sinusitis también puede desencadenar la diseminación de la infección hacia la cavidad craneal. Entre las lesiones que se observan en estos casos se encuentran los abscesos epidurales, subdurales y cerebrales, y la leptomeningitis purulenta. La diseminación puede producirse a través de los linfáticos y las venas, y no es necesaria una destrucción amplia del hueso.

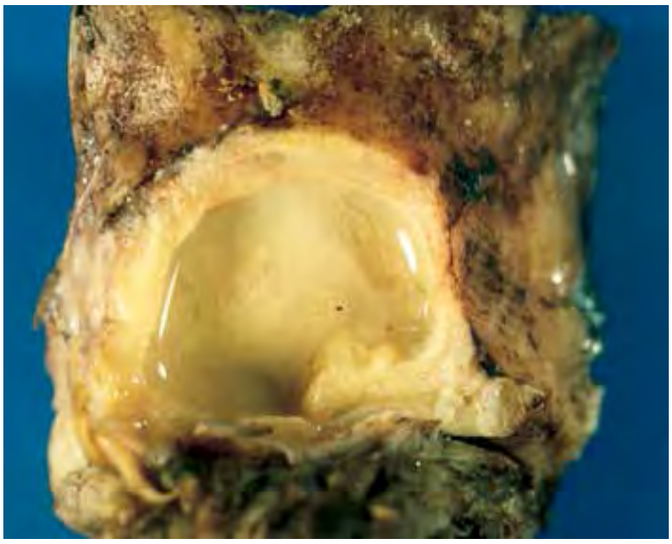


**FIGURA 29-16. Empiema en el seno maxilar** (corte sagital). La infección ocurrióse produjo tras la obstrucción crónica del orificio por un adenocarcinoma de la mucosa nasal.

### La sífilis es capaz de destruir el puente nasal

Los chancros primarios son infrecuentes en la nariz, no obstante son comunes en las lesiones mucosas de la sífilis secundaria en esa estructura y la nasofaringe. En la sífilis terciaria, la inflamación puede afectar a porciones grandes de la mucosa nasal, el cartílago subyacente y el hueso. Los gomas pericondrales y los periósticos pueden destruir el cartílago nasal y el hueso, y traer consigo el colapso del puente nasal, para generar una «nariz en silla de montar». La destrucción de las paredes óseas de la nariz también puede conducir a la perforación del tabique nasal, el paladar duro, la pared de la órbita o el seno maxilar.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1286 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



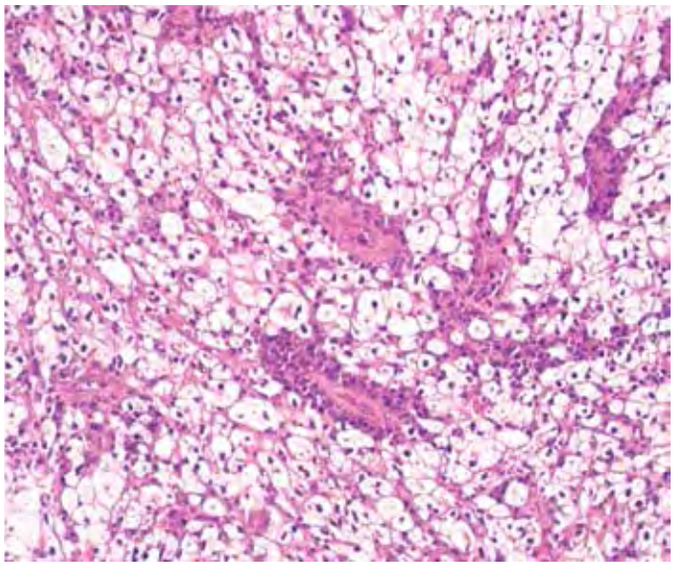


**FIGURA 29-17. Rinoescleroma.** Tejido de granulación que contiene macrófagos espumosos abundantes (células de Mikulicz).

### La lepra se disemina a través de secreciones nasales

*Mycobacterium leprae* se multiplica mejor a temperaturas bajas, de manera que prefiere los sitios más frescos del organismo, como las narinas y la porción anterior de la mucosa nasal. La afectación nasal es muchas veces la primera manifestación de la lepra. La mayor parte de los casos corresponde a las variantes tuberculoide e intermedia de la lepra (v. cap. 9). La piel en torno a las narinas y la mucosa nasal anterior muestra nódulos, ulceración o perforaciones. La afectación nasal es importante, puesto que la lepra se disemina a través de secreciones nasales en que abundan los bacilos.

### El rinoescleroma es una infección bacteriana crónica de la nariz

El rinoescleroma (escleroma) es un proceso inflamatorio crónico que produce un diplobacilo gramnegativo, *Klebsiella rhinoscleromatis*. Suele iniciarse en la nariz y permanecer localizado, pero puede extenderse con lentitud hacia la nasofaringe, la laringe y la tráquea. En casos raros, el rinoescleroma se identifica en otros sitios, como los senos paranasales, los tejidos orbitarios, la piel, los labios, la mucosa oral, los ganglios linfáticos cervicales y el tubo digestivo. Es endémico en ciertos países del Mediterráneo y algunas regiones de Asia, África y América Latina. También se presentan casos de origen local en EE.UU. Afecta a ambos sexos, y a individuos de cualquier edad. Casi todas las personas afectadas tienen una higiene doméstica y personal deficiente.

**PATOLOGÍA:** los tejidos infectados se aprecian firmes, muy engrosados, con nodulación irregular y ulceración frecuente. El tejido de granulación llama la atención por su riqueza en células plasmáticas, linfocitos y macrófagos espumosos (fig. 29-17). Los macrófagos grandes característicos, o células de Mikulicz, contienen masas de bacilos fagocitados. La enfermedad se trata con éxito utilizando antibióticos.

### Las infecciones micóticas de la nariz y los senos paranasales suelen ser oportunistas

Los hongos patógenos pueden afectar a la nariz y a los senos paranasales como parte de una infección cutánea o mucocutánea, en particular cuando existe inmunodeficiencia (v. cap. 9). La **candidiasis** es la infección micótica más frecuente de la mucosa nasal, que por lo general acompaña a los cuadros orales y faríngeos **(muguet).** La **aspergilosis** es rara, y cuando se produce suele afectar a un seno paranasal. Los hongos pueden diseminarse hacia los senos venosos, las meninges y el cerebro. La aspergilosis de las estructuras senonasales puede ser o no invasiva, lo que incluye la variante angioinvasiva. Los tipos no invasivos de sinusitis por *Aspergillus* incluyen la **sinusitis micótica alérgica** y el **micetoma sinusal** (las denominadas bolas micóticas).

#### Sinusitis micótica alérgica

La sinusitis micótica alérgica es una reacción de hipersensibilidad a los antígenos micóticos, al igual que la aspergilosis broncopulmonar alérgica (v. cap. 12), y afecta a pacientes con atopia o con «hipercompetencia» inmunitaria. La enfermedad se desarrolla a cualquier edad, no obstante es más frecuente en niños o en adultos jóvenes. Cualquier seno paranasal puede afectarse, aunque los senos maxilar y etmoidal son los que se involucran con más frecuencia.

Las **bolas micóticas** o **aspergilomas** se desarrollan en individuos con competencia inmunitaria, por lo general con enfermedad sinusal crónica relacionada con un drenaje deficiente. En estos casos, los hongos proliferan y constituyen una masa densa de hifas que desencadena una obstrucción nasal. Pueden existir evidencia de destrucción ósea y síntomas oftálmicos.

#### Sinusitis micótica invasiva

La sinusitis micótica invasiva suele observarse en pacientes con inmunodepresión (fig. 29-18). En los casos aislados de **aspergilosis rinocerebral,** los microorganismos se diseminan hacia los senos venosos, las meninges y el cerebro, y pocos pacientes sobreviven.

La **zigomicosis** es una infección micótica que tiene potencial de poner en riesgo la vida, en particular en individuos diabéticos. De manera característica afecta a la nasofaringe, a pesar de lo cual puede invadir la piel, el hueso, la órbita y el cerebro.

La **rinosporidiasis** nasal la causa *Rhinosporidium seeberi*. La enfermedad es endémica en Sri Lanka y en algunas regiones de la India, así como en Centroamérica y Sudamérica. La mucosa nasal afectada contiene masas polipoides vasculares. En la microscopía, los pólipos muestran inflamación crónica intensa y esporangios esféricos característicos de 50-350 µm.

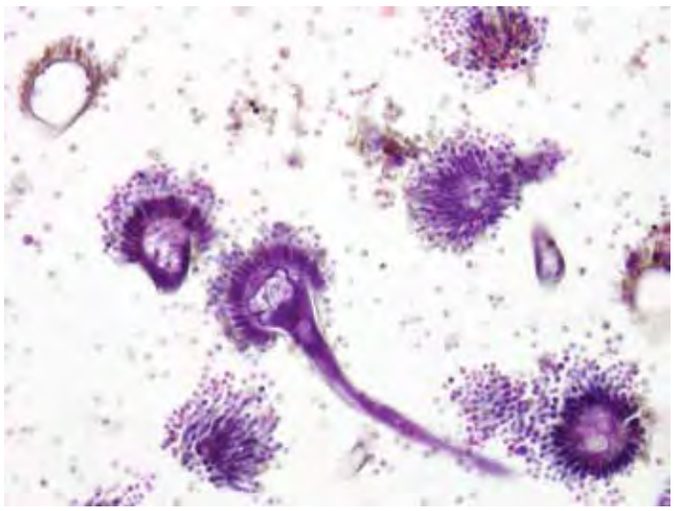


**FIGURA 29-18. *Aspergillus.*** Masa nasal de tono verde obtenida de un paciente con linfoma que demostró contener abundantes esterigmas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1287 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



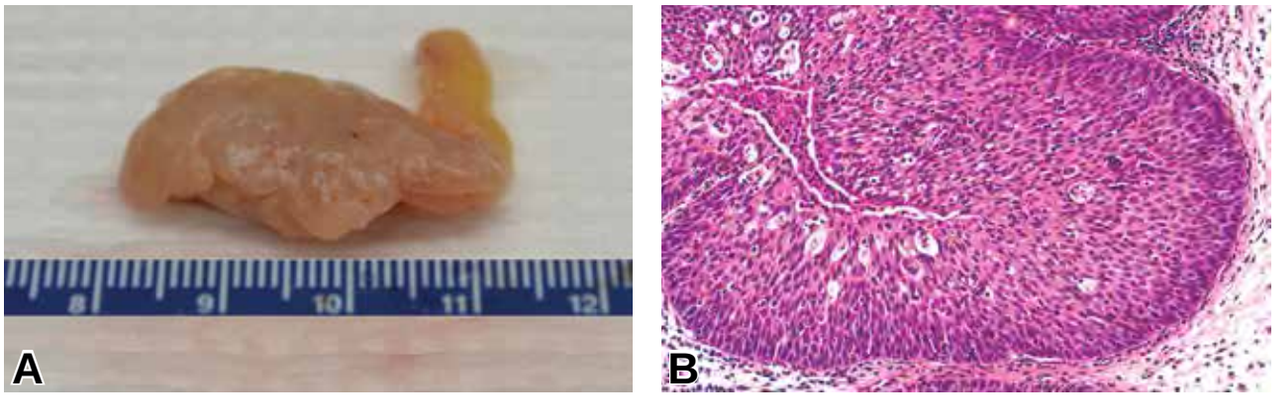



**FIGURA 29-19. Papiloma sinonasal invertido. A.** Fotografía macroscópica de un papiloma sinonasal invertido. **B.** Nidos epiteliales que crecen (en inversión) hacia el interior de la mucosa. Se componen de una proliferación celular uniforme que muestra un infiltrado de células inflamatorias y microquistes diseminados.

### Leishmaniosis (también conocida como kala-azar)

La nariz es una estructura que está afectada con frecuencia en la leishmaniosis cutánea, que causa *Leishmania brasiliensis* (v. cap. 9). La enfermedad nasal, que también se conoce como **espundia,** tiene lugar en Centroamérica y Sudamérica. Las lesiones iniciales son úlceras cutáneas que se resuelven en unos cuantos meses. En algunos individuos se desarrollan lesiones mucocutáneas en la nariz o en el labio superior después de un intervalo de meses o años. Es probable que la infección se disemine mediante contacto de los dedos contaminados con el tejido nasal. La mucosa infectada muestra lesiones polipoides inflamatorias y úlceras superficiales. En una fase temprana de la infección, muchos macrófagos contienen parásitos. Más adelante se desarrolla una respuesta granulomatosa de tipo tuberculoide con escasos parásitos reconocibles. Puede producirse una sobreinfección bacteriana que causa la destrucción del tejido blando y el colapso de la porción cartilaginosa anterior del tabique nasal.

### La granulomatosis con poliangitis es una enfermedad sistémica que afecta a la nariz y a las vías aéreas inferiores

**PATOLOGÍA:** este trastorno, antes denominado granulomatosis de Wegener, puede afectar a muchos órganos (v. caps. 10, 12 y 16). Las estructuras senonasales pueden dañarse como parte del cuadro sistémico, o bien el proceso puede localizarse en esta región. La perforación del tabique y la ulceración de la mucosa pueden ir seguidas de una destrucción progresiva lenta de la nariz y los senos paranasales que conduzca al desarrollo de la deformidad nasal en silla de montar. Es posible que ciertos síntomas constitucionales, como fiebre, malestar general y pérdida ponderal, acompañen al cuadro local, que se caracteriza por hemorragia nasal, sinusitis y rinorrea. Las lesiones nasales muestran necrosis de tipo isquémico, vasculitis, inflamación crónica mixta, células gigantes multinucleadas diseminadas y microabscesos. No se identifican granulomas bien estructurados. La enfermedad activa se asocia a la elevación sérica de los anticuerpos anticitoplasmáticos neutrofílicos (v. cap. 4) y de proteinasa tipo 3 (PR3).

### Tumores benignos de la cavidad nasal y los senos paranasales

***PAPILOMA ESCAMOSO:*** el tumor benigno más frecuente de la cavidad nasal es el papiloma escamoso, que casi siempre afecta al vestíbulo nasal. La lesión suele ser indistinguible de una verruga (verruga vulgar).

***PAPILOMAS DE SCHNEIDER:*** los papilomas de Schneider son un grupo de neoplasias benignas compuestas por una proliferación de epitelio plano o cilíndrico con células mucosas asociadas, que deriva de la mucosa senonasal (de Schneider). Hay tres tipos benignos del papiloma que se denominan de manera colectiva papilomas de Schneider o papilomas de tipo senonasal: **invertido, oncocítico** (células cilíndricas) y **fungiforme** (exofítico, septal). En total, los papilomas de Schneider representan menos del 5°% de todos los tumores de las estructuras senonasales (fig. 29-19 A).

***PAPILOMA INVERTIDO:*** este tumor afecta a la pared nasal lateral y puede diseminarse hacia los senos paranasales. Los papilomas invertidos se producen sobre todo en personas de edad media. Como su nombre indica, muestran inversión del epitelio superficial hacia el interior del estroma subyacente (fig. 29-19 B). Los VPH de los tipos 6 y 11, y en ocasiones menos frecuentes de otros tipos (16, 18, 33, 40, 57), se han identificado, pero son de significado incierto. Si bien son benignos, estos tumores pueden erosionar el hueso por presión. La resección quirúrgica debe extenderse más allá de los límites macroscópicos aparentes de la lesión, pues de lo contrario puede recurrir. En el 5% de los casos los papilomas invertidos dan origen a un CCE.

## NEOPLASIAS DE LA CAVIDAD NASAL Y LOS SENOS PARANASALES

### El carcinoma de células escamosas se relaciona a menudo con factores de riesgo laboral

Más de la mitad de los carcinomas de la cavidad nasal y los senos paranasales se origina en el antro del seno maxilar, una tercera parte dentro de la cavidad nasal, el 10% en los senos

**TABLA 29-2**
**VARIANTES DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

| |
|---|
| Carcinoma de células escamosas acantolítica |
| Carcinoma adenoescamoso |
| Carcinoma de células escamosas basaloides |
| Carcinoma verrugoso |
| Carcinoma de células escamosas papilares |
| Carcinoma sarcomatoide |
| Carcinoma verrugoso |
| Carcinoma linfoepitelial (no nasofaríngeo) |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1288 11/10/16 15:06

booksmedicos.org

**FIGURA 29-20. Carcinoma de células escamosas** del seno maxilar que causa una deformidad facial visible por efecto de la invasión fuera de los límites del seno. La afectación de la órbita y el nervio facial son evidentes. Esta última se define por la caída de la comisura labial hacia el lado de la parálisis del nervio facial.

etmoidales, y el 1% en los senos esfenoidal y frontal (fig. 29-20). La mayor parte de estos cánceres son tumores de células escamosas (tabla 29-2). Alrededor del 15% corresponde a adenocarcinomas o bien a carcinomas indiferenciados.

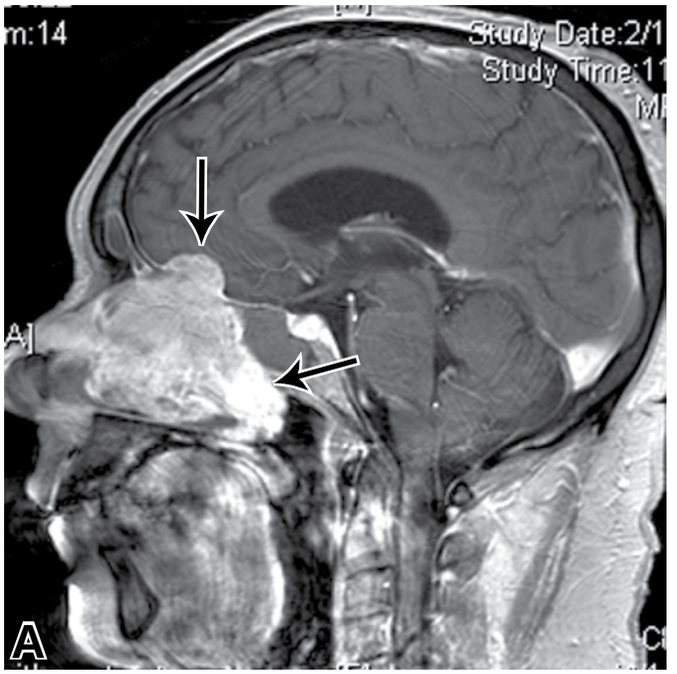
**ETIOLOGÍA:** varios productos químicos industriales pueden inducir cáncer nasal y de los senos paranasales, como el níquel, el cromo y los hidrocarburos aromáticos. Los ámbitos laborales en lo que se refiere a un riesgo incrementado de cáncer de nariz y senos paranasales (pero en los cuales no se ha identificado a un agente químico específico) son la carpintería en la industria del mueble, el uso de aceites para corte y las industrias textiles que trabajan el cuero.

Los trabajadores del níquel tienden a desarrollar CCE, en su mayoría a partir del cornete medio, con latencias que van de 2 hasta 30 años. La mayor parte de las otras exposiciones ocupacionales pueden generar el desarrollo de adenocarcinomas, y afectan de manera primordial a los senos maxilares y etmoidales. Puesto que se trata de factores de riesgo laborales, los cánceres de la nariz y los senos paranasales son mucho más comunes en hombres y se producen después de los 50 años. Los cánceres de la cavidad nasal y los senos paranasales crecen de forma persistente e invaden estructuras adyacentes, pero de manera característica no producen metástasis a distancia. La supervivencia suele ser de pocos años.

## El neuroblastoma olfatorio, se origina a partir de la cresta neural

Este tumor, también conocido como estesioneuroblastoma, es una neoplasia inusual de la nariz. Muestra un predominio discreto en el hombre y afecta a personas entre los 3 años de edad y en la novena década, pero con una distribución bimodal en la segunda y la sexta décadas es más habitual.

**PATOLOGÍA:** este cáncer se origina a partir de la mucosa olfatoria que cubre el tercio superior del tabique nasal, la placa cribiforme (fig. 29-21 A) y el cornete



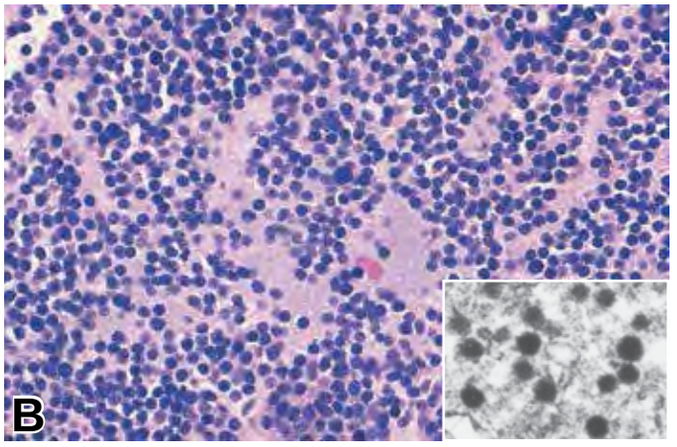




**FIGURA 29-21. Neuroblastoma olfatorio. A.** Corte sagital obtenido mediante resonancia magnética en modalidad T1 tras la administración de contraste, que revela la existencia de una masa hiperintensa *(flechas)* que surge a partir de la placa cribiforme y llena la cavidad nasal. **B.** El tumor se compone de células redondas pequeñas con núcleos hipercrómicos y un estroma eosinófilo que representa a la matriz neurofibrilar. *Recuadro:* una micrografía electrónica revela la existencia de gránulos intracitoplasmáticos de tipo secretor limitados por membrana, con núcleos densos.

superior. El tumor suele ser polipoide y muy vascularizado, y muestra distintos patrones histológicos, que dependen de la cantidad de material neurofibrilar intercelular. Las células tumorales son un poco mayores que los linfocitos, con núcleos redondos y una distribución regular de la cromatina, con un citoplasma sin características peculiares (fig. 29-21 B). Las células tumorales pueden constituir seudorrosetas (rosetas de Homer Wright) o rosetas neurales verdaderas (rosetas de Flexner Wintersteiner). La Organización Mundial de la Salud (2005) adoptó un sistema de determinación del grado con cuatro niveles, basado en la arquitectura lobular, el número de mitosis, la necrosis, el pleomorfismo nuclear, la matriz fibrilar y las rosetas. Los neuroblastomas olfatorios, producen sinaptofisina y enolasa específica de neuronas, pero no citoqueratina y antígeno de la membrana epitelial. La proteína S-100 a menudo rodea a los nidos o a los lóbulos **(células sustentaculares),** en su mayoría en



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1289 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



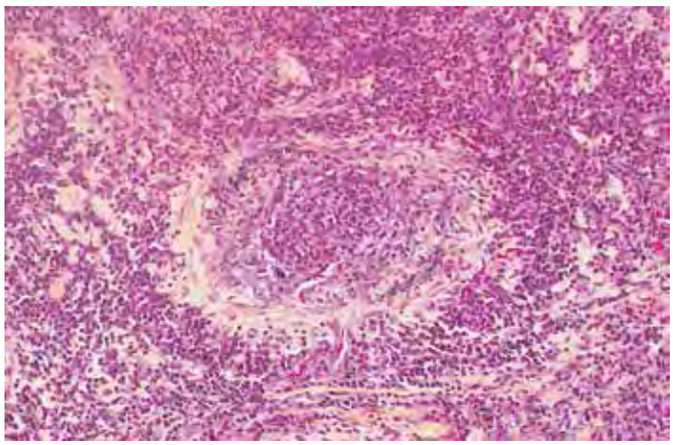


**FIGURA 29-22. Linfoma angiocéntrico de linfocitos citolíticos naturales/de linfocitos T.** Infiltrado celular maligno que crece en torno y hacia el interior de un vaso sanguíneo de mediano calibre, con destrucción de la membrana elástica externa y oclusión del lumen vascular.

los tumores de bajo grado. Las células de los neuroblastomas olfatorios tienen gránulos neurosecretores intracitoplasmáticos como en los neuroblastomas de otras localizaciones.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los neuroblastomas olfatorios invaden y destruyen las estructuras óseas con lentitud, y se diseminan con facilidad a través de los linfáticos hacia los nódulos linfáticos regionales y los distantes. La diseminación hematógena es menos frecuente. El pronóstico generalmente corresponde al grado tumoral. Es clave la extirpación total y la resección craneofacial con quimioterapia y/o radioterapia proporciona una supervivencia de 5 años del 85%.

### El linfoma angiocéntrico de tipo nasal de linfocitos citolíticos naturales/linfocitos T es altamente mortal

Estos tumores, denominados alguna vez **granuloma letal de la línea media,** reticulosis maligna de la línea media y reticulosis polimórfica, ahora son reconocidos como linfomas malignos.

**PATOLOGÍA:** el infiltrado linfoide característico es necrosante y polimorfo. Es posible que se desarrollen infiltrados necrosantes similares en las vías aéreas superiores, los pulmones y el tubo digestivo, pero puede afectar a cualquier órgano. Las células tumorales rodean a los vasos sanguíneos de mediano calibre (angiocéntrico), infiltran las paredes vasculares (angioinvasivo), ocluyen con frecuencia los lúmenes vasculares como lo hace un trombo y desencadenan necrosis de los tejidos adyacentes (tipo isquémico; fig. 29-22). ***La infección por VEB se relaciona con este tipo de linfoma.***

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el linfoma de linfocitos citolíticos naturales/linfocitos T de tipo nasal suele tener inicio progresivo y se manifiesta por una rinitis o sinusitis inespecífica. De manera gradual, la mucosa nasal desarrolla edema e induración y ulceración eventual. Las úlceras están cubiertas por una costra negra, bajo la cual se aprecia la erosión del cartílago y el hueso, lo que produce defectos del tabique nasal, el paladar duro y la nasofaringe, con consecuencias funcionales graves. La piel de la porción media de la cara suele afectarse. La enfermedad se mantiene localizada en la mitad de los pacientes, pero muestra diseminación amplia en una proporción idéntica. La muerte es secundaria a la infección bacteriana, la neumonía por aspiración o la hemorragia a partir de los vasos sanguíneos grandes erosionados. Los infiltrados de estos linfomas son, por lo menos al inicio, radiosensibles, y también sa ha divulgado su remisión con citotóxicos.

# Nasofaringe y bucofaringe

**ANATOMÍA:** la nasofaringe tiene continuidad en su región anterior con las cavidades nasales; su techo está constituido por el cuerpo del hueso esfenoides, y su pared posterior por las vértebras cervicales. Las aberturas de la trompa de Eustaquio se ubican en las paredes laterales de la nasofaringe. En los neonatos está cubierta por epitelio cilíndrico ciliado seudoestratificado. Al avanzar la edad, áreas amplias (80%) de este son sustituidas por epitelio plano estratificado. La mucosa aloja glándulas mucosas numerosas y tejido linfoide abundante.

**El anillo de Waldeyer es *una banda circular de tejido linfoide que se ubica en la región en que la bucofaringe se abre hacia las vías respiratoria y digestiva.*** El tejido linfoide que se localiza en la región superior de la pared posterior integra las amígdalas nasofaríngeas, que de mostrar hiperplasia se denominan **adenoides.** Las amígdalas palatinas tienen una ubicación lateral, en el punto en que la faringe se conecta con la cavidad oral, y están cubiertas por epitelio plano estratificado, que recubre sus pliegues **(criptas amigdalinas)** hacia el interior del tejido linfoide. Las criptas suelen contener epitelio descamado, linfocitos, algunos neutrófilos y microorganismos saprófitos, como bacterias, *Candida* y actinomicetos. También es posible identificar patógenos (p. ej., *Corynebacterium diphtheriae,* meningococo) en la faringe de personas sanas.

El anillo de Waldeyer está bien desarrollado en niños y contiene folículos con centros germinales. De hecho, las amígdalas contienen el cúmulo más abundante de linfocitos B en un niño sano. El tejido linfoide faríngeo muestra disminución considerable al llegar a la edad adulta. Presenta involución gradual al avanzar la edad, pero no desaparece en su totalidad.

## HIPOPLASIA E HIPERPLASIA DEL TEJIDO LINFOIDE FARÍNGEO

La **agammaglobulinemia de Bruton ligada al sexo** (v. cap. 4) sólo afecta a hombres, quienes tienen una cantidad mínima o nula de tejido linfoide en sus amígdalas, la faringe y el intestino (placas de Peyer y apéndice). Muestran un timo con desarrollo normal.

La **atrofia** del tejido linfoide de la faringe es común en pacientes con inmunodepresión crónica. La radioterapia local también puede determinar una pérdida importante del tejido linfoide del anillo de Waldeyer.

La **hiperplasia** del tejido linfoide de la nasofaringe se observa tras las infecciones o la irritación crónica secundaria a polvo, humo y emanaciones. En algunas inmunodeficiencias primarias (disgammaglobulinemia tipo I o hiperplasia linfoide nodular) puede observarse el aumento de volumen de las amígdalas, lo que se presume que refleja una respuesta adaptativa del sistema inmunitario.

## INFECCIONES

***La faringitis y la adenoiditis se encuentran entre los trastornos más frecuentes de la cabeza y el cuello.*** La inflamación nasofaríngea se produce ante todo en niños, no obstante también

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1290 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



es frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Las infecciones virales o bacterianas pueden limitarse a las amígdalas palatinas, pero también pueden afectar a las amígdalas nasofaríngeas o a la mucosa adyacente de la faringe, muchas veces como parte de una infección generalizada de la vía respiratoria superior. Los virus suelen ser los agentes infecciosos principals: gripe, virus paragripal, adenovirus, virus sincitial respiratorio y rinovirus, que se diseminan por gotitas o por contacto directo.

*S. pyogenes* es el agente etiológico más relevante en la faringitis y la amigdalitis, como consecuencia de su capacidad para inducir secuelas supurativas y no supurativas graves. La **difteria** sigue siendo una causa importante de faringitis en algunos países. Estas infecciones se caracterizan por un exudado o, en el caso de la difteria, una seudomembrana sobre las amígdalas y la faringe.

La **amigdalitis aguda** suele ser debida a *S. pyogenes* (estreptococos β-hemolíticos del grupo A). En la **amigdalitis folicular**, exudados puntiformes pueden extruir de las criptas.

En la **amigdalitis seudomembranosa,** la mucosa necrótica queda cubierta por una capa de exudado, como tiene lugar en la difteria o en la **angina de Vincent.** Esta última la causan bacilos fusiformes y espiroquetas, presentes en la flora bacteriana normal de la boca. Estos microorganismos se vuelven patógenos cuando la resistencia local o sistémica es baja (p. ej., después de una lesión de la mucosa o en caso de desnutrición).

La amigdalitis recurrente o crónica no es tan frecuente como se consideró en alguna época, y la hipertrofia amigdalina en los niños no implica la existencia de amigdalitis crónica. Sin embargo, las infecciones repetidas pueden inducir el aumento de volumen de las amígdalas y las adenoides, y generar obstrucción en las vías respiratorias. La amigdalitis estreptocócica de repetición puede desencadenar fiebre reumática o glomerulonefritis en niños, que pueden beneficiarse de una amigdalectomía.

El **absceso periamigdalino** es una acumulación de material purulento que se aloja por detrás de la cápsula posterior de la amígdala, casi siempre producida por estreptococos α-hemolíticos y β-hemolíticos. Alrededor de una tercera parte de los pacientes cuenta con el antecedente de amigdalitis. Si no reciben tratamiento, estos abscesos pueden desencadenar situaciones que ponen en riesgo la vida: *1)* con la ayuda de la gravedad, tienen capacidad para disecar en dirección inferior hacia el seno piriforme y obstruir la vía aérea o drenar en ella; *2)* pueden extenderse en sentido lateral hacia el espacio parafaríngeo (absceso parafaríngeo) y debilitar la pared de la arteria carótida, o *3)* pueden penetrar y diseminarse en sentido caudal siguiendo el manguito carotídeo hasta el mediastino o, en dirección cefálica, hasta la base del cráneo o la cavidad craneal, con consecuencias desastrosas.

La **mononucleosis infecciosa** (que se relaciona con la infección por VEB) suele presentarse por una amigdalitis exudativa con faringitis, con frecuencia aunada a una linfoadenopatía cervical posterior. La **adenoiditis** representa la hiperplasia inflamatoria crónica del tejido linfoide faríngeo. Este trastorno suele acompañarse de amigdalitis crónica o rinitis, casi siempre en niños. El aumento de volumen de las adenoides puede generar obstrucción parcial o completa de la trompa de Eustaquio, y desencadenar otitis media.

## NEOPLASIAS

### El angiofibroma nasofaríngeo es un tumor propio de varones adolescentes

Estos tumores, una vez denominados angiofibromas nasofaríngeos juveniles, son poco comunes, altamente vasculares de la nasofaringe. Su histología es benigna, no obstante muestra agresividad local. Se forman con más frecuencia en varones adolescentes, pero no se limitan a este grupo de edad.

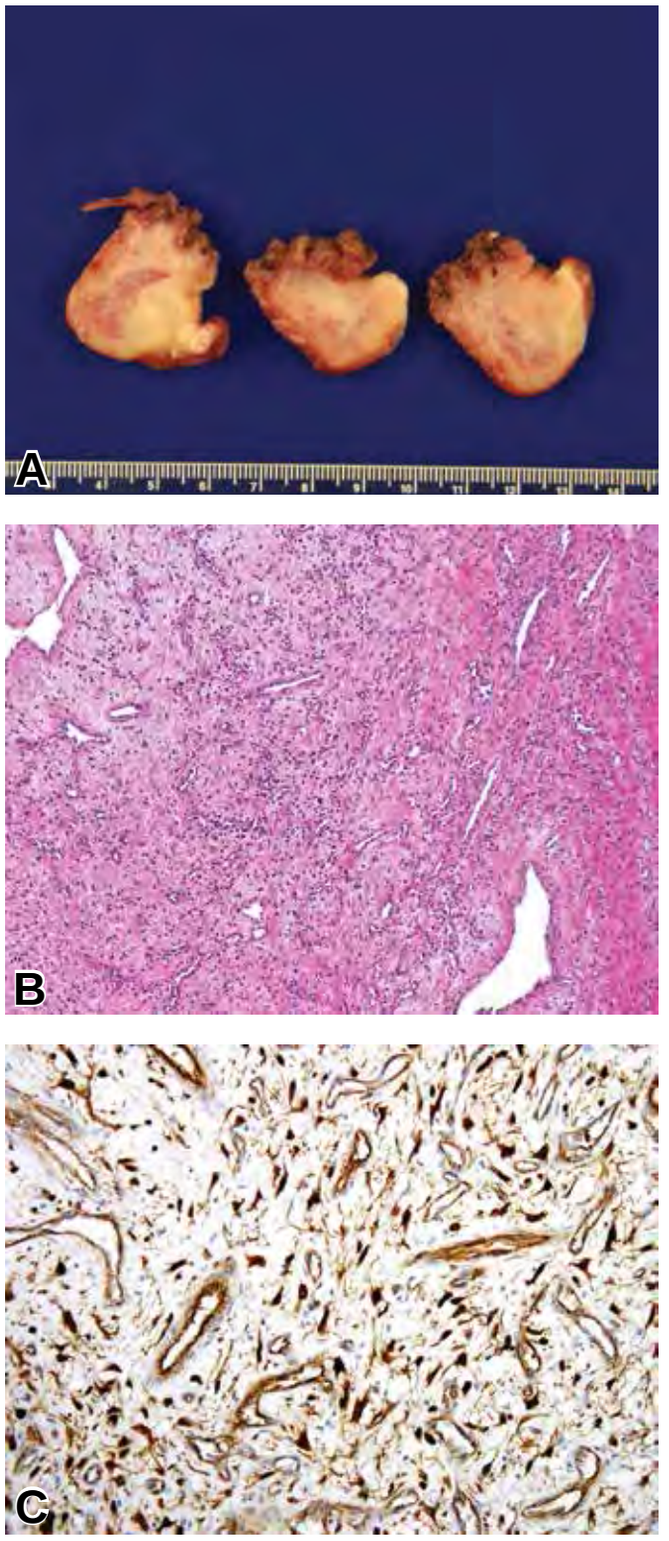



**FIGURA 29-23. Angiofibroma nasofaríngeo. A.** La superficie de corte del tumor tiene un aspecto denso y esponjoso. **B.** En la microscopía se aprecia que está compuesto por estructuras vasculares similares a hendiduras, contenidas en un estroma colágeno. **C.** Inmunohistoquímica para la identificación de β-catenina, que revela un marcado nuclear aberrante.

**PATOLOGÍA:** estos tumores son masas multinodulares, lobuladas o lisas, de tono rosa-blanquecino, que pueden mostrar ulceración superficial y vasos san-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1291 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



guíneos visibles (fig. 29-23 A). De manera característica, surgen a partir de la **pared posterolateral de la nariz,** en un punto posterior al agujero esfenopalatino, y tienden a expandirse hacia estructuras adyacentes para producir efectos locales de masa. Los angiofibromas pueden crecer a través de las fisuras y los agujeros del cráneo, o destruir el hueso y diseminarse hacia estructuras adyacentes, como la cavidad nasal, los senos paranasales, la órbita, la fosa media del cráneo o la fosa pterigomaxilar.

Los angiofibromas cuentan con componentes vasculares y del estroma (fig. 29-23 B). Los vasos sanguíneos varían en tamaño y configuración; sus paredes carecen de una capa de músculo liso y lo contienen en disposición irregular. Los fibroblastos del estroma expresan una β-catenina nuclear aberrante (fig. 29-23 C).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** muchos angiofibromas involucionan de manera espontánea tras la pubertad. Responden a la terapia con estrógenos, de manera que se piensa que tienen regulación hormonal y dependen de andrógenos. Los defectos de la pared vascular impiden la vasoconstricción, lo que desencadena una hemorragia intensa si se traumatizan. Las biopsias pueden ser de este modo peligrosas, y se encuentran contraindicadas. La radioterapia también es efectiva. Puede recurrirse a la embolización preoperatoria con el objetivo de reducir la vascularidad antes del procedimiento. Existe una tendencia familiar al desarrollo de estos tumores; son 25 veces más frecuentes en individuos con el síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

## Los carcinomas de células escamosas bucofaríngeos suelen asociarse a la infección por el VPH

En EE.UU., un 80% de los CCE bucofaríngeos se relaciona con tipos de alto riesgo de VPH. Estos carcinomas, que se denominan CCE de cabeza y cuello relacionados con VPH (CCECC-VPH), se originan en particular a partir de las amígdalas palatinas y linguales, y son carcinomas no queratinizantes de células basaloides (fig. 29-24 A). Este tipo de carcinomas puede ser pequeño y difícil de detectar, y muchas veces se manifiesta como un cáncer metastásico que afecta a un nódulo linfático cervical.

En comparación con los CCECC no asociados a VPH (CCECC), los CCECC asociados a VPH tienden a presentarse en personas jóvenes sin factores de riesgo para CCECC que a menudo se observan en pacientes mayores (p. ej., tabaquismo, alcoholismo). Los CCECC asociados a VPH también son más radiosensibles y tienen un mejor pronóstico general que los CCECC no asociados a VPH (fig. 29-24 B y C).

Las funciones patogénicas de los serotipos de VPH asociados al cáncer y sus proteínas asociadas se describen en otros lugares (v. caps. 5 y 18).

## El carcinoma nasofaríngeo se relaciona con el virus de Epstein-Barr

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es una neoplasia nasofaríngea que se clasifica en los tipos queratinizante y no queratinizante. Este último se relaciona con una infección por VEB, y puede ser diferenciado o indiferenciado.

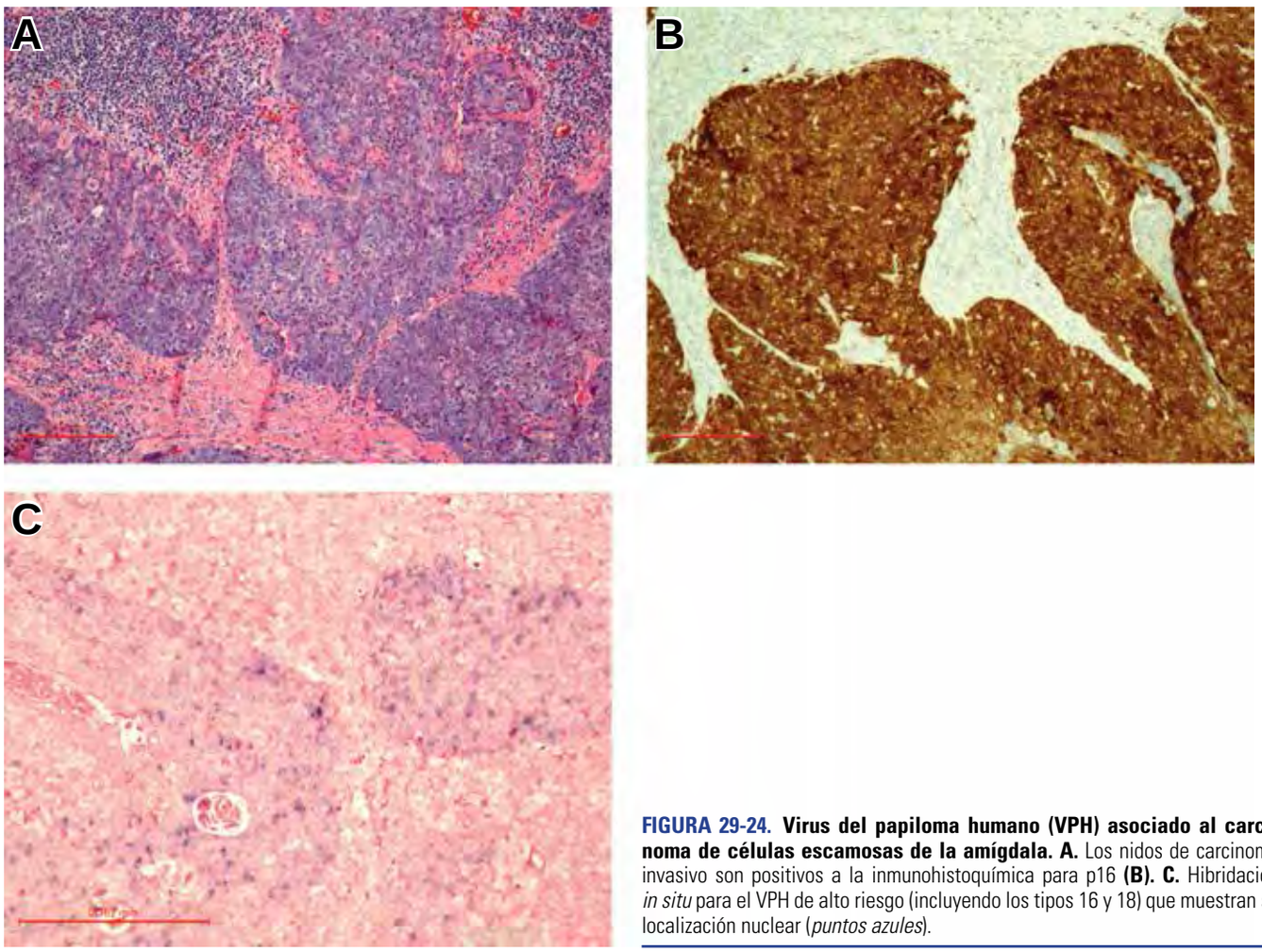



**FIGURA 29-24. Virus del papiloma humano (VPH) asociado al carcinoma de células escamosas de la amígdala. A.** Los nidos de carcinoma invasivo son positivos a la inmunohistoquímica para p16 **(B). C.** Hibridación *in situ* para el VPH de alto riesgo (incluyendo los tipos 16 y 18) que muestran su localización nuclear (*puntos azules*).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1292 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



**EPIDEMIOLOGÍA:** ***los carcinomas no queratinizantes indiferenciados son particularmente frecuentes en el sureste de Asia y algunas regiones de África.*** En general, el cáncer más común de la nasofaringe, el CNF es el más frecuente entre todos los tumores malignos en China. En Hong Kong representa el 18% de todos los cánceres, en comparación con el 0,25% en el resto del mundo. Los individuos de ascendencia china que nacen en EE.UU. tienen una tasa de mortalidad 20 veces mayor por carcinoma nasofaríngeo que las personas de otras razas.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los riesgos ambientales para el CNF continúan siendo esquivos. El perfil del antígeno leucocitario humano (HLA) A2/sin es más habitual en pacientes chinos, lo que sugiere una susceptibilidad genética. En el CNF frecuentemente se producen deleciones en varios cromosomas, en particular 3p, 9p y 14q.

Un 85% de los pacientes con CNF tienen anticuerpos contra el VEB. Los genomas virales se detectan en el 75-100% de los CNF de tipo no queratinizante e indiferenciado. El VEB es más variable en los CNF queratinizantes (v. caps. 5 y 9).

**PATOLOGÍA:** los CNF no queratinizantes diferenciados tienen un aspecto estratificado y bordes celulares bien definidos. En contraste, en los tumores indiferenciados se aprecian cúmulos de células mal delimitadas o de tipo sincitial, con núcleos ovalados grandes y citoplasma eosinófilo escaso (fig. 29-25 A). Es posible que sea prominente un infiltrado linfoide en la variedad indiferenciada, lo que explica la utilización del término obsoleto (y desorientador) «linfoepitelioma». Los dos subtipos expresan citoqueratina (fig. 29-25 B), pero carecen de marcadores hematológicos o linfoides. La hibridación *in situ* suele revelar la existencia de ADN del virus de Epstein-Barr (fig. 29-25 C).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** debido a su localización, la mayoría de los CNF se mantienen asintomáticos durante períodos prolongados y en la mitad de los pacientes se presentan metástasis palpables a los nódulos linfáticos cervicales, e incluso entonces muchos pacientes no tienen molestias atribuibles a la nasofaringe. Los tumores invaden las regiones cercanas, como el espacio parafaríngeo, la órbita y la cavidad craneal, y provocan síntomas neurológicos y trastornos auditivos. La invasión de la base del cráneo conduce a la afectación de los pares craneales. Los tumores ubicados en la foseta de Rosenmüller y la pared lateral en la nasofaringe desencadenan síntomas atribuibles al oído medio. La obstrucción de la trompa de Eustaquio es común. La red linfática local abundante permite la formación frecuente y temprana de metástasis hacia los nódulos linfáticos cervicales.

El carcinoma indiferenciado de la nasofaringe es radiosensible, y casi todos los pacientes con tumores limitados a esta estructura sobreviven 5 años o más. La afección de los nervios

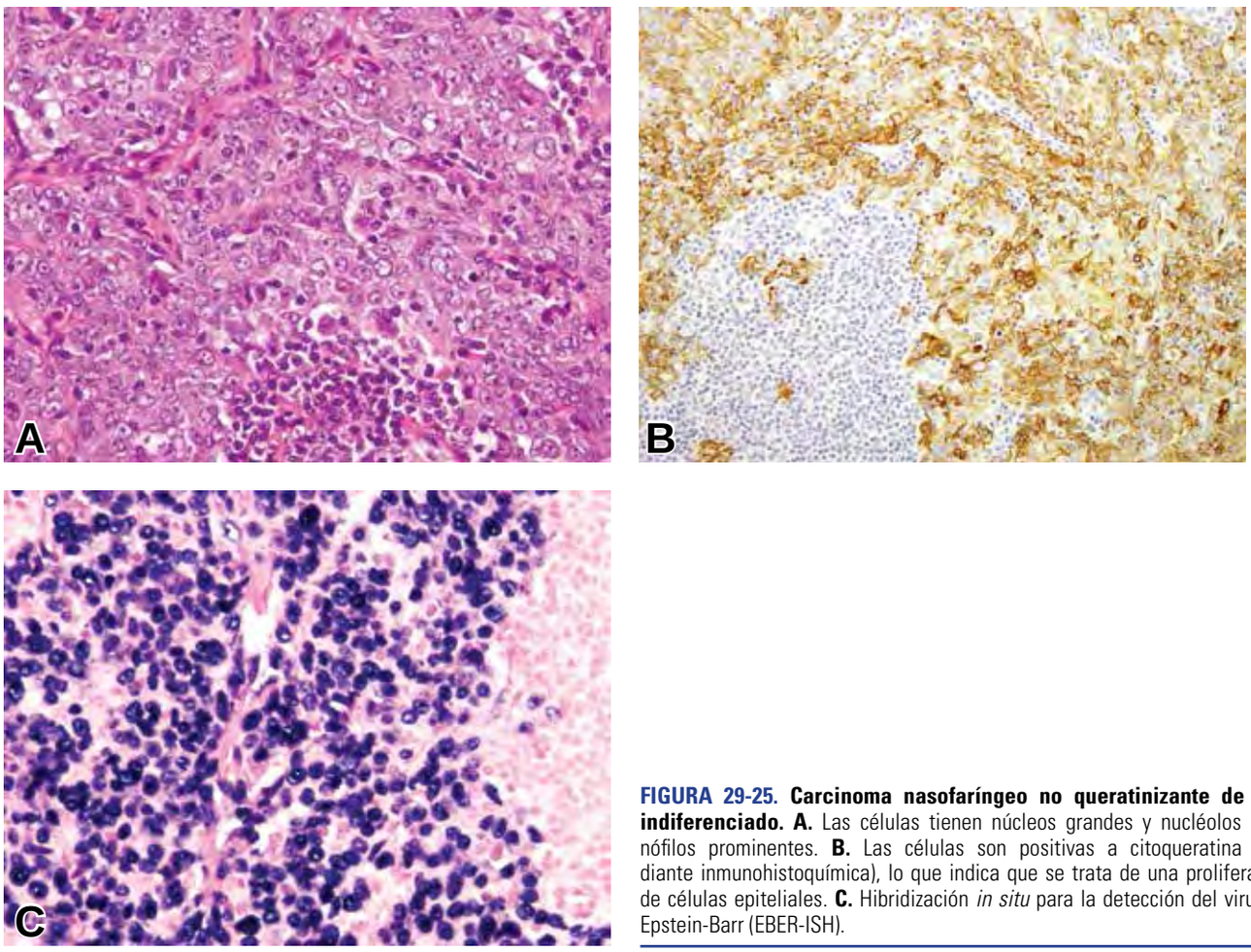



**FIGURA 29-25. Carcinoma nasofaríngeo no queratinizante de tipo indiferenciado. A.** Las células tienen núcleos grandes y nucléolos eosinófilos prominentes. **B.** Las células son positivas a citoqueratina (mediante inmunohistoquímica), lo que indica que se trata de una proliferación de células epiteliales. **C.** Hibridización *in situ* para la detección del virus de Epstein-Barr (EBER-ISH).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1293 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



craneales o la metástasis a los nódulos linfáticos cervicales o a otros sitios distantes augura una supervivencia mala.

### Los linfomas del anillo de Waldeyer son en su mayoría tumores difusos de linfocitos B

Los linfomas constituyen hasta un 5% de los cánceres de cabeza y cuello. El anillo de Waldeyer es por mucho el sitio de origen más frecuente del linfoma en esta región: las amígdalas palatinas ocupan el primer lugar, seguidas por la nasofaringe y la base de la lengua. Estos linfomas muestran una histología difusa (90%), y más de la mitad corresponde a linfomas de células grandes. En EE.UU. y Asia, la vasta mayoría de los linfomas del anillo de Waldeyer es de linfocitos B.

### La mayoría de los plasmocitomas extramedulares se identifican en la cabeza y el cuello

Estos tumores muestran gran predilección por la nasofaringe, la cavidad nasal y los senos paranasales. Se comportan como otros plasmocitomas extramedulares y permanecen localizados o se transforman en un mieloma sistémico de células plasmáticas (v. cap. 20).

### Los cordomas son derivadoa de los residuos del notocordio embrionario

Estos tumores son raros en individuos menores de 40 años. En la región craneal se originan a partir del área de la sincondrosis esfenooccipital y del área del **clivus,** y en un tercio de los casos se extienden hacia la nasofaringe. Se caracterizan por células vacuoladas grandes **(fisalíferas)** circundadas por matriz intercelular abundante (fig. 29-26). Los cordomas suelen crecer con lentitud, no obstante infiltran el hueso y en general son imposibles de extirpar por completo mediante cirugía. Pocos pacientes con cordomas en la región del cráneo sobreviven más de 5 años.

### En la nasofaringe son raros otros tumores malignos

Estos tipos de neoplasia pueden derivar de distintos componentes de la mucosa o de los tejidos blandos de soporte y del esqueleto. El **rabdomiosarcoma embrionario** (fig. 29-27) se origina a partir de los tejidos faríngeos en niños pequeños. Este tumor invade las estructuras contiguas y forma metástasis tanto por vía hemática como linfática. El **sarcoma de Kaposi** se refiere en la mucosa nasofaríngea en individuos con SIDA, en relación con la infección por VHH-8.

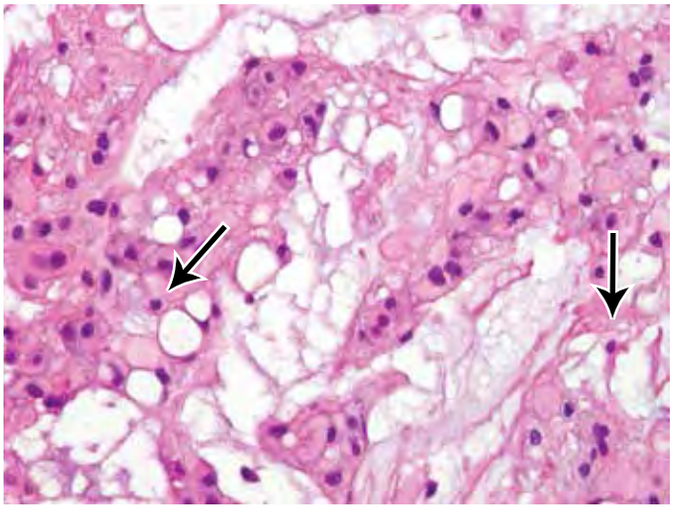


**FIGURA 29-26. Cordoma.** Pueden observarse células tumorales con vacuolas grandes (fisalíferas; *flechas*).

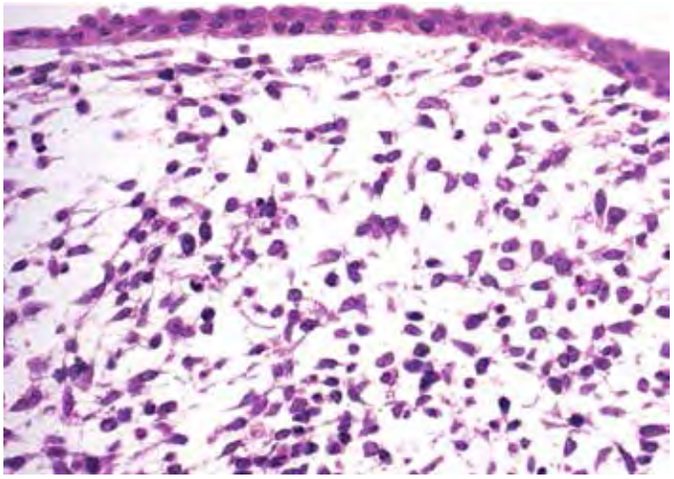


**FIGURA 29-27. Rabdomiosarcoma embrionario** en una niña de 3 años. Este tumor de gran malignidad se originó a partir del espacio parafaríngeo e invadió las estructuras adyacentes. Las células tumorales con forma ovoide o de renacuajo que se ubican bajo el epitelio tienen núcleos hipercrómicos excéntricos, a la vez que características inmunohistoquímicas y ultraestructurales propias de rabdomioblastos.

# Laringe e hipofaringe

## INFECCIONES

***EPIGLOTITIS:*** la inflamación de la epiglotis se debe la mayoría de veces a *Haemophilus influenzae* tipo B. Observada en lactantes y niños pequeños, puede constituir una emergencia que ponga en riesgo la vida. La tumefacción de la epiglotis con inflamación aguda puede obstruir el flujo del aire. Se desarrolla estridor inspiratorio (un sonido sibilante intenso durante la inspiración), y la aparición de cianosis puede revelar una obstrucción tan intensa en las vías respiratorias que se requiriera una traqueostomía.

***CRUP:*** el crup es una laringotraqueobronquitis de niños pequeños, cuya sintomatología consiste en estridor inspiratorio, tos y enronquecimiento, secundaria a distintos grados de obstrucción laríngea. Se trata de una complicación de una infección de las vías respiratorias superiores, y se caracteriza por el edema de la laringe y una tos perruna. Anteriormente esta fue una complicación mortal de la difteria. Sin embargo, los antibióticos y las vacunas han ayudado a prevenirla o tratarla, y actualmente está causada más a menudo por los virus de la parainfluenza.

## NÓDULO Y PÓLIPO DE LAS CUERDAS VOCALES

El nódulo y el pólipo de las cuerdas vocales (también denominados *nódulos del predicador*) constituyen un proceso reactivo del estroma que guarda relación con la inflamación o el traumatismo. Pueden observarse a cualquier edad, pero son más comunes entre la tercera y la sexta décadas de vida (fig. 29-28). Los síntomas que se relacionan con los pólipos y los nódulos de las cuerdas vocales son semejantes entre sí, e incluyen enronquecimiento o cambios de la voz («quebramiento»). Las lesiones se producen después de abusar de la voz, de una infección (laringitis), del consumo excesivo de alcohol, tabaco o tras una disfunción endocrina (p. ej., hipotiroidismo). Su aspecto histológico

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1294 11/10/16 15:06

booksmedicos.org

**FIGURA 29-28. Pólipo de las cuerdas vocales.** Lesión polipoide única con aspecto brillante que se origina a partir de la cuerda vocal verdadera.

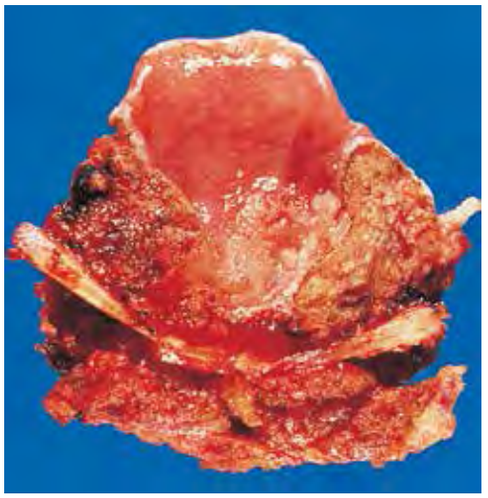


**FIGURA 29-29. Espécimen de laringectomía supraglótica en que se observa un carcinoma de células escamosas.** El carcinoma se aprecia como un área elevada de aspecto granular irregular en la región supraglótica derecha de la laringe.

varía desde la presencia de un estroma mixoide, edematoso y fibroblástico en las fases tempranas, hasta un estroma hialinizado y con fibrosis densa en las fases posteriores.

## NEOPLASIAS DE LA LARINGE

***PAPILOMA ESCAMOSO Y PAPILOMATOSIS:*** los papilomas escamosos de la laringe son proliferaciones papilares únicas o múltiples de células escamosas maduras que cubren la superficie de núcleos fibrovasculares. Pueden ser múltiples en niños o adolescentes **(papilomatosis laríngea juvenil),** y pueden extenderse hacia el interior de la tráquea y los bronquios. El VPH, en particular de los tipos 6 y 11, es la etiología principal. La lesión puede producir obstrucción respiratoria que pone en riesgo la vida y, en casos infrecuentes, puede transformarse en CCE, en particular en fumadores o tras la radioterapia. La escisión quirúrgica puede no tener efecto curativo, puesto que la infección viral de la mucosa a menudo se disemina, y los tumores tienden a recurrir durante muchos años. El papiloma escamoso laríngeo se observa en adultos, predomina en hombres y su escisión quirúrgica suele permitir la curación.

***CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS:*** casi todos los cánceres de la laringe son CCE, predominantemente en hombres, en su mayoría fumadores. El VPH se encuentra en un cuarto de los casos.

- El **carcinoma glótico** se limita a una o a ambas cuerdas vocales y genera casi dos terceras partes de los cánceres laríngeos. Produce metástasis con lentitud hacia los nódulos linfáticos y tiene buen pronóstico.
- Los **carcinomas supraglóticos** se originan en el ventrículo, las cuerdas falsas o la epiglotis y, por definición, no afectan a las cuerdas verdaderas. Hasta una tercera parte de los carcinomas laríngeos se origina en estos sitios. Las metástasis ganglionares son más frecuentes que en los tumores glóticos.
- El **carcinoma transglótico** afecta por definición tanto a las cuerdas verdaderas como a las falsas (fig. 29-29). Este tumor infrecuente forma metástasis hacia los nódulos linfáticos y con frecuencia hace necesaria la laringectomía total.
- El **carcinoma subglótico** es un tumor infrecuente que se localiza por debajo de las cuerdas verdaderas o que las afecta, con extensión subglótica considerable y frecuente hacia la tráquea. Las metástasis ganglionares son comunes, y suele requerirse una laringectomía total.

***CONDROSARCOMA:*** el condrosarcoma, un tumor maligno raro del cartílago, causa el 75% de las neoplasias laríngeas no epiteliales. En la laringe suele crecer como una masa exofítica polipoide, que puede generar obstrucción de la vía aérea. Casi todos los pacientes son hombres y se encuentran en la séptima década de vida. También se produce en la nasofaringe, la mandíbula, el maxilar y los senos paranasales. Los pacientes presentan enronquecimiento, obstrucción de la vía aérea y disnea.

# Glándulas salivales

Las glándulas salivales se desarrollan como gemaciones del ectodermo oral. Son estructuras tubuloalveolares que secretan saliva. Todas las glándulas salivales principales son órganos pares. Las glándulas parótidas secretan saliva serosa, mientras que las submandibulares y sublinguales producen saliva de tipo mixto, serosa y mucosa. Las glándulas salivales secundarias están diseminadas bajo la mucosa de los labios, los carrillos, el paladar y la lengua. Los nódulos linfáticos, que suelen encontrarse en la glándula parótida, pueden estar afectados por distintos procesos inflamatorios, reactivos o proliferativos, entre otros el linfoma maligno.

***XEROSTOMÍA:*** la xerostomía, que es la sequedad crónica de la boca por carencia de saliva, tiene etiologías numerosas. Los trastornos que afectan a las glándulas salivales principales e inducen xerostomía incluyen la parotiditis, el síndrome de Sjögren, la sarcoidosis, la atrofia inducida por radiación (fig. 29-30) y el uso de ciertos fármacos (p. ej., antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, fármacos hipotensores, fenotiazinas).

***SIALORREA:*** el incremento del flujo salival se relaciona con muchas condiciones, como la inflamación aguda de la cavidad oral que se identifica en la estomatitis aftosa, la enfermedad de Parkinson, la rabia, el retraso mental, la náusea y el embarazo.

***CRECIMIENTO:*** el aumento de volumen unilateral de las glándulas salivales principales suele deberse a quistes, inflamación o neoplasias. El crecimiento bilateral puede ser secundario a inflamación (parotiditis, síndrome de Sjögren; v. a continuación), enfermedad granulomatosa (sarcoidosis) o afectación neoplásica difusa (leucemia o linfoma).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1295 11/10/16 15:06

booksmedicos.org



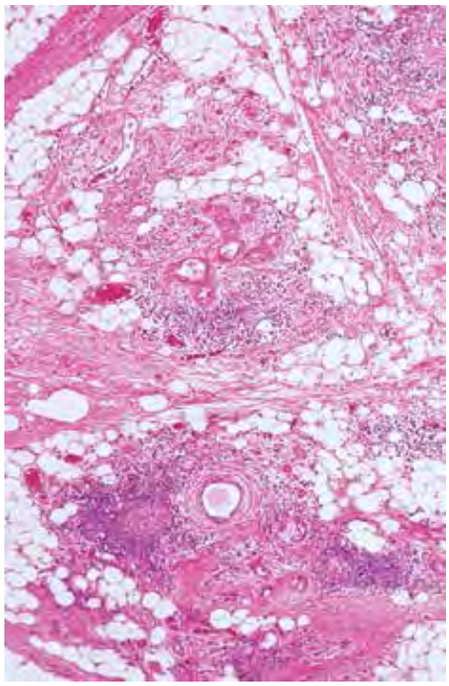


**FIGURA 29-30. Sialoadenitis crónica.** Inflamación crónica intensa y atrofia marcada de la glándula submandibular tras la radiación por un cáncer oral adyacente. Los ácinos atróficos fueron sustituidos por grasa.

***SIALOLITIASIS:*** los cálculos de calcio se desarrollan en los conductos de las glándulas salivales, en particular de la submandibular. Obstruyen los conductos, causando inflamación distal.

***PAROTIDITIS:*** las bacterias (por lo general, *Staphylococcus aureus*) que ascienden a partir de la cavidad oral cuando el flujo salival se reduce, pueden producir una parotiditis supurativa aguda. Se observa con más frecuencia en pacientes debilitados o después de una operación. La estenosis o la obstrucción del conducto salival por cálculos pueden inducir parotiditis aguda o crónica. Las secreciones estancadas sirven como medio para la invasión bacteriana retrógrada.

La **parotiditis epidémica** (paperas) es una enfermedad viral aguda de las glándulas parótidas que se transmite a través de saliva infectada. Las glándulas salivales submandibulares y sublinguales también pueden afectarse. Las glándulas salivales contienen infiltrados linfocitarios y macrofágicos densos, y muestran degeneración y necrosis epitelial.

### El síndrome de Sjögren es una enfermedad sistémica autoinmunitaria que afecta a las glándulas salivales y lagrimales

El síndrome de Sjögren puede limitarse a estas estructuras o relacionarse con un trastorno autoinmunitario sistémico (v. cap. 11). La afectación de las glándulas salivales desencadena xerostomía y la de las glándulas lagrimales xeroftalmía **(queratoconjuntivitis seca).** La patogenia y las características clínicas del síndrome de Sjögren se analizan en los capítulos 4 y 11.

**PATOLOGÍA:** en el síndrome de Sjögren las glándulas parótidas, y en ocasiones las submandibulares, muestran aumento del volumen unilateral o bilateral, no obstante se conserva su estructura lobular. La inflamación crónica periductal inicial se extiende de manera gradual hacia los ácinos, hasta que las glándulas quedan sustituidas por completo por linfocitos policlonales, inmunoblastos, centros germinales y

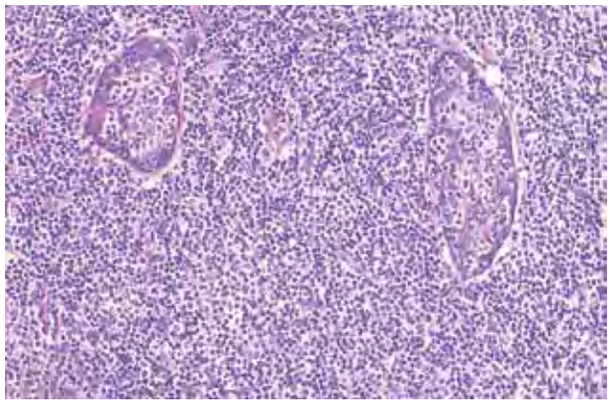


**FIGURA 29-31. Síndrome de Sjögren.** La glándula salival afectada muestra un infiltrado mixto de células de inflamación crónica. La extensión del infiltrado hacia las estructuras epiteliales (ductales) tiene como consecuencia la metaplasia y la formación de islas epimioepiteliales características.

células plasmáticas. Las células mioepiteliales en proliferación circundan los remanentes de los conductos dañados y forman las denominadas islas epimioepiteliales (**sialoadenitis linfoepitelial;** fig. 29-31). Es posible observar cambios similares en las glándulas lagrimales y en las salivales menores. La sialoadenitis linfocítica focal también está presente en las glándulas salivales menores. En una fase tardía del curso de la enfermedad, las glándulas afectadas desarrollan atrofia, con fibrosis e infiltración grasa del parénquima. Los linfocitos en el síndrome de Sjögren pueden mostrar tipos restringidos de inmunoglobulinas, pero pueden permanecer localizados, sin ser invasivos.

## TUMORES BENIGNOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

### El adenoma pleomorfo es el tumor más frecuente de las glándulas salivales

Estas neoplasias, que también se denominan **tumores mixtos,** son proliferaciones benignas que se caracterizan por contar con una mezcla de elementos epiteliales y del estroma. Dos terceras partes de los tumores de las glándulas salivales principales, y casi la mitad de aquéllos de las glándulas salivales secundarias, son adenomas pleomorfos. Estos tumores se producen con una frecuencia nueve veces mayor en la parótida que en la glándula submandibular, y suelen originarse a partir del lóbulo superficial de la glándula. En las personas de edad media y las mujeres se identifica la incidencia más alta.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en los adenomas pleomorfos se han encontrado pérdidas del estado de heterocigosis del cromosoma 8q17p, y reacomodaciones en las regiones 3p21 y 12q13-15. El gen tipo 1 del adenoma pleomorfo de zinc, muestra regulación relacionada con el desarrollo y en ella se identifican reacomodos en casi todos estos tumores. Se activa a partir de translocaciones cromosómicas recíprocas, que afectan a la región 8q12 en un subgrupo de estos tumores. El desarrollo de carcinomas a partir de los adenomas pleomórficos implica reacomodaciones de la región 8q12, anomalías de la región 12q13-15 y mutaciones de los genes *HMGIC* y *MDM2*.

**PATOLOGÍA:** los adenomas pleomorfo son masas de crecimiento lento, indoloras, móviles y firmes, con superficies lisas (fig. 29-32). Los tumores que surgen

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1296 11/10/16 15:07

booksmedicos.org



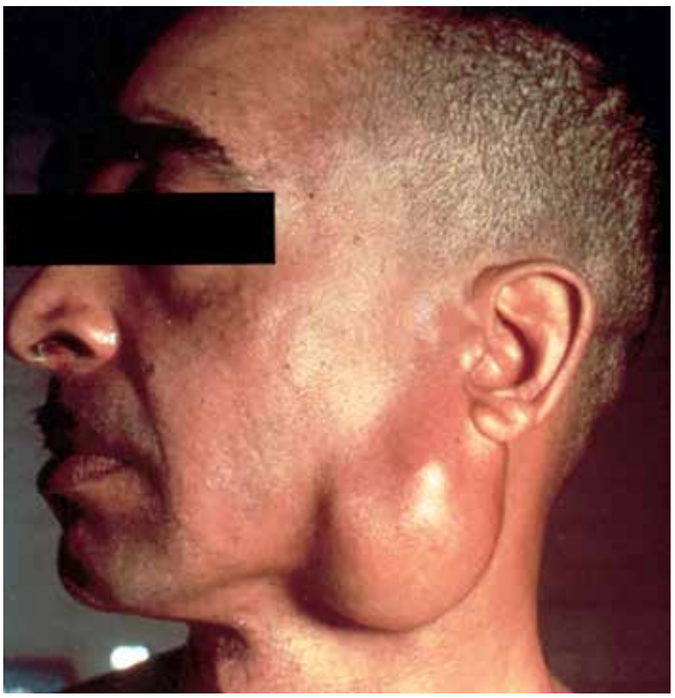


**FIGURA 29-32. Adenoma pleomorfo de la parótida.** Masa tumoral evidente en el ángulo de la mandíbula.

del tejido profundo de la parótida pueden desarrollarse entre la rama de la mandíbula, la apófisis estiloides y el ligamento estilomandibular hasta alcanzar el espacio parafaríngeo, donde se identifican como lesiones tumefactas en las regiones parafaríngea lateral y las amigdalinas. Los adenomas pleomorfos muestran tejido epitelial entremezclado con áreas mixoides, mucoides o condroides (fig. 29-33 A), de donde deriva su denominación antigua **tumor mixto benigno.** Sin embargo, la neoplasia se considera en la actualidad de origen epitelial.

El componente epitelial de los adenomas pleomórficos consiste en células de los conductos y mioepiteliales. Las células que recubren los conductos forman túbulos o estructuras quísticas pequeñas, y alojan líquido claro o material eosinófilo positivo a la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS). En torno a las células epiteliales del conducto se ubican células mioepiteliales más pequeñas, que son el componente celular predominante. Estas células constituyen manguitos bien definidos, cordones o nidos y, en muchas ocasiones, están separadas por una sustancia de matriz intercelular que se parece al material cartilaginoso, mixoide o mucoso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los adenomas pleomórficos tienen cápsulas fibrosas. Al tiempo que crecen, el tejido fibroso circundante se condensa en torno a ellos. Los tumores se expanden y tienden a mostrar protrusión focal hacia los tejidos adyacentes, convirtiéndose en nodulares y formando en ocasiones «podocitos» (fig. 29-31 B). Estas proyecciones tumorales pueden pasarse por alto si un tumor no se extirpa de forma cuidadosa con su cápsula intacta, a la vez que con un margen adecuado de parénquima glandular circundante. El tumor que se implanta durante la cirugía o los nódulos tumorales que no se extirpan siguen creciendo a manera de recurrencias en las cicatrices de las cirugías previas. La recurrencia representa un crecimiento local nuevo, no la transformación maligna, y una cirugía adicional puede requerir el sacrificio del nervio facial.

En ocasiones infrecuentes se generan carcinomas a partir de los adenomas pleomórficos (conocidos como **carcinomas ex adenomas pleomórficos**). En este caso, el tumor ha estado presente durante muchos años, y comienza de pronto a crecer con rapidez o se vuelve doloroso. Los carcinomas son más frecuentes en una neoplasia de alto grado como el adenocarcinoma poco diferenciado o indiferenciado. Sin embargo, casi cualquier tipo de neoplasia de las glándulas salivales puede generarse en esta situación, lo que incluye los carcinomas mucoepidermoides o los adenoideos quísticos. Si el carcinoma está limitado por completo a la cápsula tumoral y no invade el parénquima glandular adyacente, se considera un carcinoma **ex adenoma pleomórfico *in situ*** o **no invasivo.** Si existe una invasión más allá de la cápsula tumoral de 1,5 mm o menos, se denomina **carcinoma ex adenoma pleomórfico** mínimamente invasivo. Estos dos trastornos tienen pronóstico excelente, no obstante la invasión que supera los 1,5 mm (es decir, *un tumor de invasión amplia*) se comporta de forma agresiva, recurre con frecuencia, forma metástasis y tiene pronóstico malo.

### Los adenomas monomórficos constituyen el 5-10% de los tumores benignos de las glándulas salivales

En estos tumores, el epitelio se dispone en un patrón regular que suele ser de tipo glandular y carece de componentes que

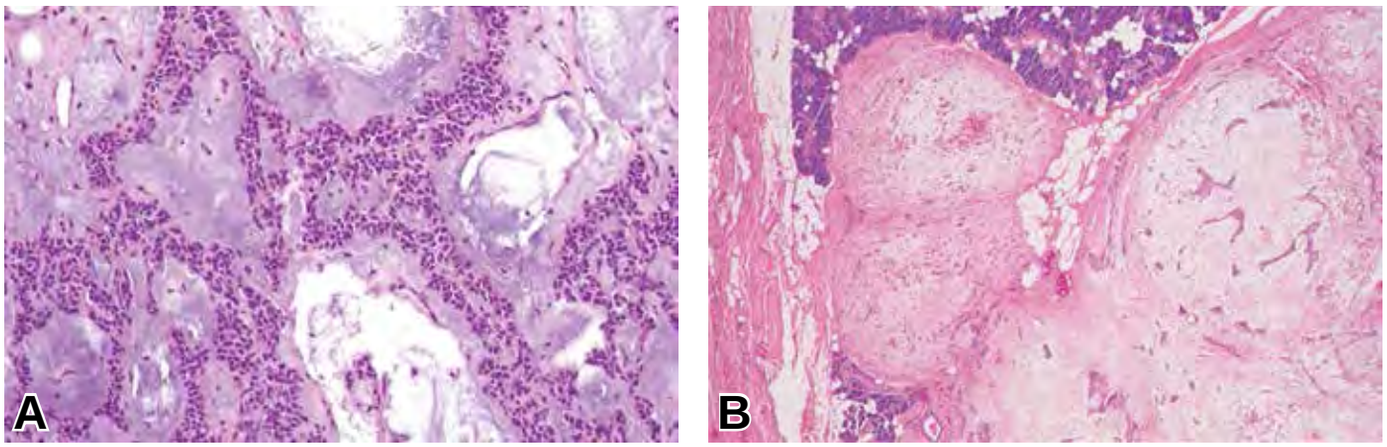



**FIGURA 29-33. Adenoma pleomorfo de la glándula parótida. A.** Los componentes celulares de los adenomas pleomorfos incluyen una mezcla de glándulas y células mioepiteliales dentro de un estroma condromixoide. **B.** El tumor contiene las porciones mixoides y condroides características. El tumor está parcialmente encapsulado, pero un nódulo que protruye hacia la glándula paratiroides carece de cápsula. Si dichos nódulos no se incluyen en la resección, el tumor va a recurrir.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1297 11/10/16 15:07

booksmedicos.org



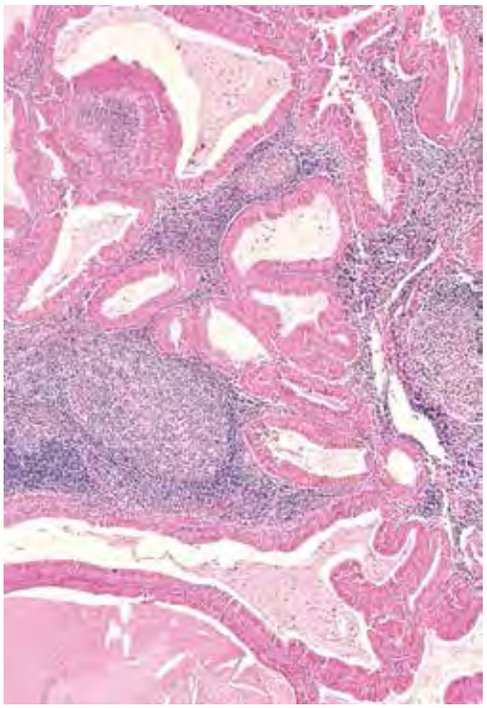


**FIGURA 29-34. Tumor de Warthin.** Los espacios quísticos y las estructuras similares a conductos están recubiertos por oncocitos. Puede observarse tejido linfoide folicular.

recuerden al mesénquima. Entre los adenomas monomórficos se encuentran: *1)* el tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso); *2)* adenoma de células basales; *3)* adenoma oxifílico u oncocitoma; *4)* adenoma canalicular; *5)* mioepitelioma, y *6)* adenoma de células claras.

### Tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso)

Los tumores de Warthin son tumores benignos de la glándula parótida que se componen de espacios glandulares quísticos con tejido linfoide denso. Se trata del adenoma monomorfo más frecuente. Si bien es sin duda benigno, puede ser bilateral (15% de los casos) o multifocal y limitado a una glándula. Es el único tumor de la glándula salival que se muestra con más frecuencia en hombres que en mujeres. En general, se desarrolla después de los 30 años y en su mayoría surge después de los 50 años.

**PATOLOGÍA:** los tumores de Warthin se componen de espacios glandulares que tienden a transformarse en quísticos y muestran proyecciones papilares. Los quistes están cubiertos por células epiteliales eosinófilas características (oncocitos) y están incluidos en un tejido linfoide denso que tiene centros germinales (fig. 29-34).

La histogénesis de este tumor es incierta. En general se identifican nódulos linfáticos dentro de la parótida y en su alrededor inmediato, y suelen contener conductos escasos o islas pequeñas de tejido propio de las glándulas salivales. Los tumores de Warthin pueden originarse a partir de la proliferación de estas inclusiones de glándula salival.

### Oncocitoma (adenoma oxifílico)

Los oncocitos son células epiteliales benignas cuyo volumen aumenta por su contenido de mitocondrias, que le proporcionan un aspecto granulado al citoplasma. En general, están diseminados o en cúmulos pequeños entre las células epiteliales de distintos órganos (p. ej., tiroides, paratiroides). Aparecen por vez primera en los primeros años de la edad adulta, y su número se incrementa al avanzar la edad. En las glándulas parótidas de los individuos ancianos se desarrollan tumores benignos infrecuentes compuestos por nidos o cordones de estas células.

## TUMORES MALIGNOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Los tumores de la glándula salival constituyen casi el 5% de todas las neoplasias de la cabeza y el cuello. La mayor parte de ellos (75%) se origina a partir de las glándulas parótidas, el 10% de las glándulas submandibulares y el 15% de las glándulas salivales secundarias (glándulas mucoserosas) de la región superior de las vías respiratoria y digestiva. Las neoplasias de las glándulas sublinguales son infrecuentes.

### Los carcinomas mucoepidermoides muestran poblaciones celulares mixtas

Los carcinomas mucoepidermoides derivan del epitelio de los conductos, que tiene un potencial considerable de metaplasia. Generan el 5-10% de los tumores de las glándulas salivales principales y el 10% de las secundarias. Más de la mitad de los carcinomas mucoepidermoides de las glándulas principales se origina en la parótida. Cuando derivan de las glándulas salivales menores, se desarrollan casi todos en el paladar. Muchos de los tumores se presentan en mujeres adultas, pero pueden producirse en adolescentes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** más del 60% de los CME se caracterizan por una translocación t(11;19)(q21-22;p13) (fig. 29-35). Esta recombinación genera un gen fusionado (fusión de **MECT1-MAML2**) que altera la señalización de NOTCH.

**PATOLOGÍA:** los carcinomas mucoepidermoides crecen con lentitud y se manifiestan por masas firmes e indoloras. Los tumores de bajo grado constituyen espacios irregulares sólidos, similares a conductos, y espacios quísticos, que incluyen células escamosas, células secretoras de moco y células intermedias (fig. 29-36). Los tumores de grado intermedio suelen tener una estructura más sólida, con más células

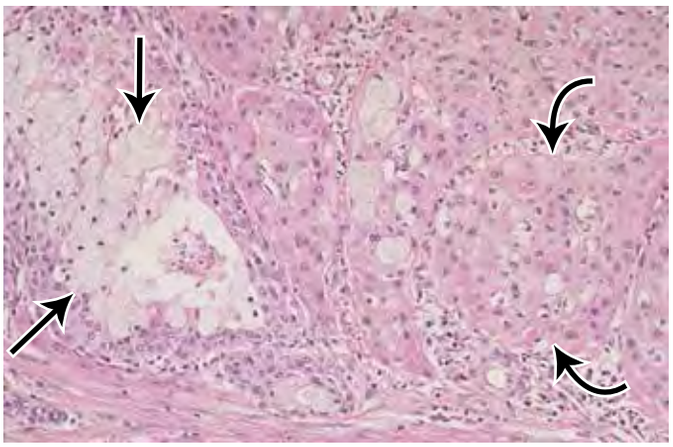


**FIGURA 29-35. Carcinoma mucoepidermoide.** Se caracteriza por una mezcla de células mucosas *(flechas rectas)*, células epidermoides *(flechas curvas)* y células intermedias. Las células mucosas se encuentran en cúmulos y tienen un citoplasma claro con núcleo excéntrico. Las células epidermoides son similares a las planas, pero carecen de queratinización y puentes intercelulares. Las células intermedias (más visibles en la región *inferior izquierda*) son más pequeñas que las células epidermoides.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1298 11/10/16 15:07

booksmedicos.org



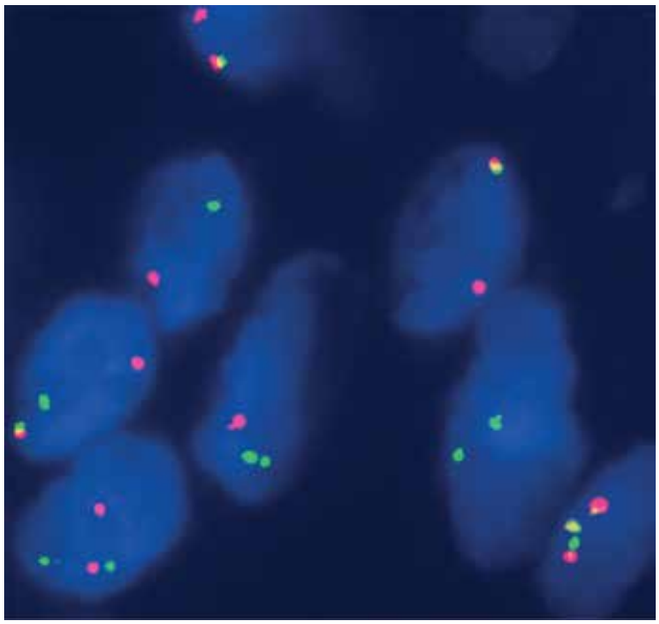


**FIGURA 29-36. Un caso de carcinoma mucoepidermoide con hibridación fluorescente *in situ* (FISH) positiva a MAML2.** Las sondas verdes y rojas rotas están diseñadas para el gen *MAML2* en el cromosoma 11. Las señales amarillas se interpretan esencialmente como el gen *MAML2* intacto, mientras que las sondas verdes y rojas solitarias coinciden con la disrupción o la translocación del gen. Cortesía del Dr. Joaquín García de la Mayo Clinic.

epidermoides e intermedias y menos células secretoras de moco. Los carcinomas de alto grado (poco diferenciados) muestran pleomorfismo intenso, sin evidencia de diferenciación, excepto quizá por la presencia de células secretoras de moco diseminadas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** incluso los carcinomas mucoepidermoides de bajo grado (bien diferenciados) pueden generar metástasis, pero más del 90% de los pacientes sobrevive 5 años, independientemente de cuál sea el sitio primario. La supervivencia entre los pacientes con tumores de alto grado (mal diferenciados) es mucho menor (20-40%). El tratamiento está dirigido por el grado; los tumores de bajo grado se tratan con cirugía, pero los tumores de alto grado requieren tanto cirugía como radioterapia.

### Los carcinomas adenoideos quísticos producen invasión local y su recurrencia tras la resección es frecuente

Los carcinomas adenoideos quísticos (CAQ) son neoplasias de crecimiento lento de las glándulas salivales. Representan el 5% de los tumores de las glándulas salivales principales y el 20% de los de las glándulas secundarias. Una tercera parte se origina en las glándulas principales y dos terceras partes en las secundarias. No sólo se desarrollan en la cavidad oral, sino también a partir de las glándulas lagrimales, la nasofaringe, la cavidad nasal, los senos paranasales y las vías respiratorias inferiores. Son más comunes en individuos de 40-60 años.

**PATOGENIA MOLECULAR:** CAQ consistentemente muestran translocaciones t(6;9) y deleciones del cromosoma 6. La translocación t(5;9)(q22-23;p23-24) produce una fusión nueva del protooncogén MYB con NFIB, formando un factor de transcripción.

**PATOLOGÍA:** los CAQ muestran histología variable. Las células tumorales son pequeñas, cuentan con citoplasma escaso y crecen para formar láminas sólidas,

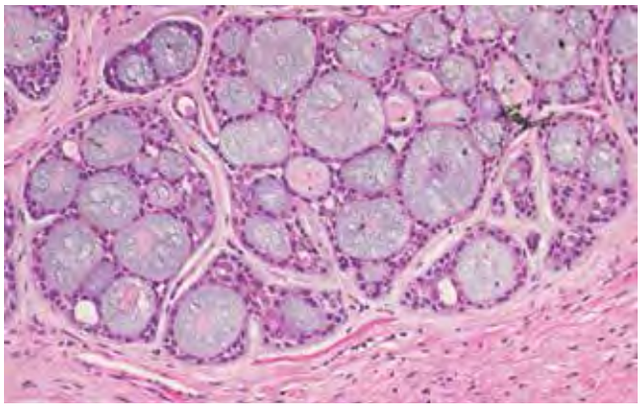


**FIGURA 29-37. El carcinoma adenoide quístico** muestra un crecimiento cribiforme donde los espacios parecidos a quistes están llenos de material basofílico. Los espacios quísticos realmente son seudoquistes rodeados por células mioepiteliales.

o en grupos pequeños, tiras o columnas. En el interior de estas estructuras las células tumorales se interconectan para rodear espacios quísticos, lo que da origen a una disposición sólida, tubular o cribiforme (en cedazo; fig. 29-37). Es posible determinar el grado de estos tumores mediante el cálculo de la proporción entre los patrones tubulares y los cribiformes, y la existencia de una estructura sólida mayor del 30% define a un tumor como de «grado alto». Estos tumores de alto grado tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 15%. Las células tumorales sintetizan un material de membrana basal homogéneo que les confiere un aspecto «cilindromatoso» característico.

Es probable que los tumores deriven de células que se encuentran en diferenciación para constituir conductos intercalados y mioepitelio. ***Los carcinomas adenoideos quísticos tienden a infiltrar los espacios perineurales y son en muchas ocasiones dolorosos.*** Si bien en su mayoría no generan metástasis durante muchos años, suelen diagnosticarse de forma tardía, son difíciles de eliminar en su totalidad y tienen un pronóstico malo a largo plazo.

### Los adenocarcinomas de células acinares derivan de células secretorias epiteliales

Estos tumores infrecuentes de la parótida (10% de todos los tumores de las glándulas salivales) en ocasiones se originan a

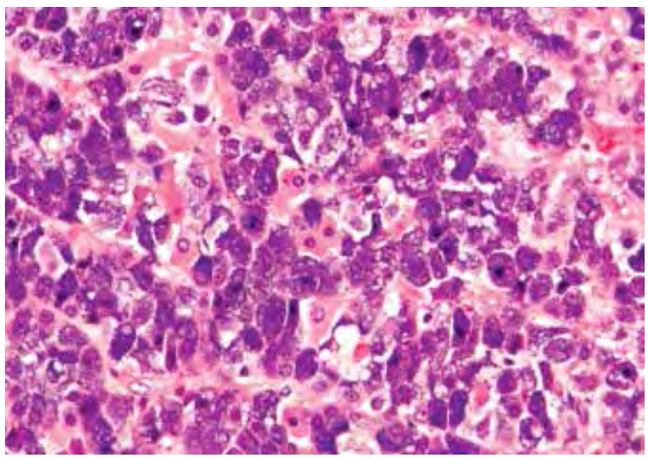


**FIGURA 29-38. Adenocarcinoma de células acinares.** Este tumor muestra un patrón de crecimiento sólido que se compone de células basófilas con citoplasma abundante ocupado por gránulos de cimógeno.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1299 11/10/16 15:07

booksmedicos.org



partir de otras glándulas salivales y se producen más que nada en hombres jóvenes, de 20-30 años de edad. Son masas encapsuladas redondas, que suelen tener menos de 3 cm, y pueden ser quísticas. Los carcinomas de células acinares se componen de células uniformes con un núcleo central pequeño y citoplasma basófilo abundante, que se parecen a las células secretoras (acinares) de las glándulas salivales normales (fig. 29-38). Pueden diseminarse hacia los nódulos linfáticos regionales. Después de la cirugía, la mayor parte de los pacientes (90%) sobrevive durante 5 años, no obstante es posible esperar que se presente recurrencia local en una tercera parte de los individuos. Sólo la mitad de ellos sobrevive 20 años.

### Los carcinomas secretores análogos a los mamarios se parecen a los adenoideos quísticos

Estos tumores forman una entidad histológica distinta. Tienen una translocación única asociada t(12;15)(p13;q25) que produce el oncogén fusionado ETV6-NTRK3. Los carcinomas secretores análogos a los mamarios surgen principalmente en la glándula parótida.

# Oído

## OÍDO EXTERNO

**ANATOMÍA:** la porción exterior del oído externo incluye el pabellón auricular o la oreja, que conduce hacia el canal auditivo externo. El canal auditivo o meato externo se extiende a partir de la concha hasta su límite medial, que corresponde a la superficie externa de la membrana timpánica. La porción lateral de su pared está formada por cartílago y tejido conjuntivo, mientras que la parte medial es ósea. El tímpano se sitúa con orientación oblicua al final del conducto auditivo externo y muestra una inclinación en dirección medial de arriba hacia abajo y de atrás hacia adelante. Separa el oído externo del oído medio.

El pabellón auricular está compuesto por epitelio plano estratificado queratinizado, con anexos que incluyen folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas ecrinas. El tercio externo del canal auditivo externo también contiene glándulas ceruminosas, glándulas apocrinas modificadas que sustituyen a las glándulas ecrinas de la dermis auricular. Estas glándulas sintetizan cerumen y contienen cúmulos de células cúbicas con citoplasma eosinófilo, que con frecuencia tienen un pigmento granular amarillo dorado y gotas minúsculas secretoras a lo largo de su borde luminal. Situados periféricamente a las células secretoras se encuentran las células mioepiteliales aplanadas. Los conductos de la glándula ceruminosa terminan en los folículos pilosos o en la piel. La porción interna del conducto auditivo externo carece de estructuras anexas. El tímpano es hermético. La superficie externa de esta membrana hermética está cubierta por epitelio escamoso que muestra continuidad con la piel del conducto auditivo externo. Su superficie interna está cubierta por el epitelio cúbico propio del oído medio. Entre estas dos se ubica una capa intermedia de tejido fibroso denso.

***QUELOIDES:*** los queloides son especialmente frecuentes en los lóbulos auriculares tras la perforación para la colocación de pendientes u otro tipo de traumatismos (v. cap. 3). Se forman con más frecuencia en personas de raza negra y asiáticos que en blancos. Los queloides pueden alcanzar un tamaño considerable y tienden a reincidir. Están compuestos de haces mielinizados de colágeno ubicados en la región profunda de la dermis (v. cap. 3).

***OREJA DE COLIFLOR:*** estas deformidades son particularmente frecuentes en luchadores y boxeadores, y derivan del traumatismo mecánico repetido al pabellón auricular. Los golpes en los oídos producen hematomas subpericondrales, que organizan y deforman los pabellones.

***POLICONDRITIS RECURRENTE:*** este trastorno crónico raro de origen desconocido se caracteriza por la inflamación intermitente que destruye el cartílago de los oídos, la nariz, la laringe, el árbol traqueobronquial, las costillas y las articulaciones.

Su etiología se desconoce; no obstante se sospecha de la participación de mecanismos autoinmunitarios. En los pacientes se han identificado anticuerpos séricos contra el cartílago, el colágeno tipo II y el sulfato de condroitina durante las crisis agudas. Es posible detectar complejos inmunitarios en el cartílago afectado. La policondritis recurrente puede producirse de forma aislada o coincidir con alguna de las enfermedades del tejido conjuntivo. También pueden afectarse tejidos que no

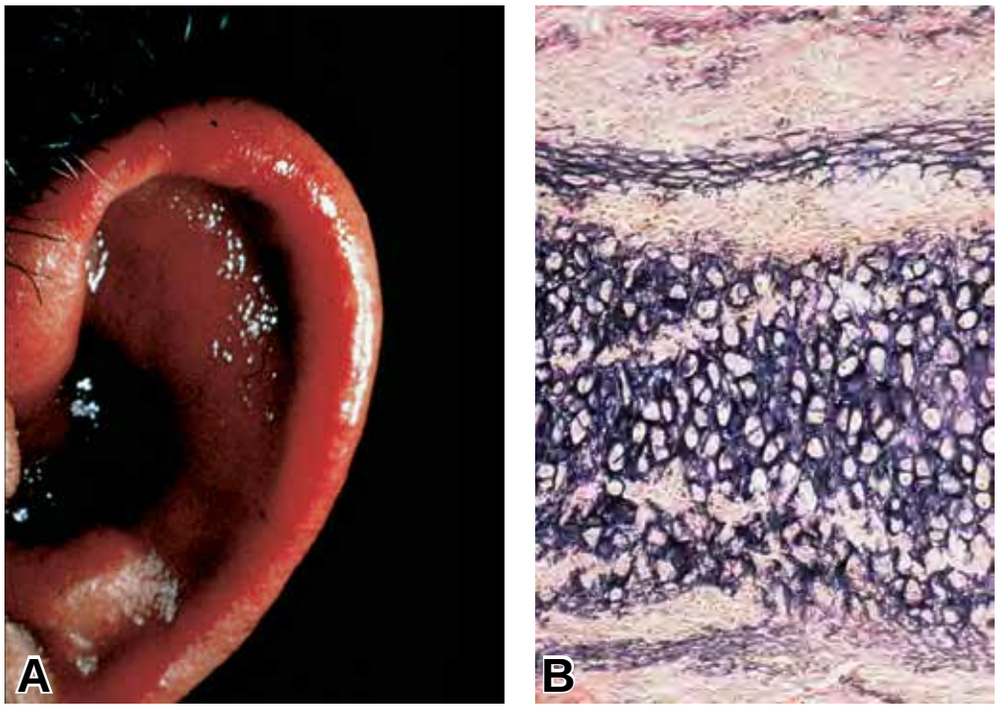



**FIGURA 29-39. Policondritis recurrente. A.** El pabellón auricular tiene un aspecto rojo carnoso. **B.** El pericondrio y el cartílago elástico se encuentran infiltrados y destruidos en parte por células inflamatorias, a la vez que reemplazados por fibrosis.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1300 11/10/16 15:07

booksmedicos.org



son cartilaginosos, como la esclerótica y las válvulas cardíacas. La afectación aórtica puede traer consigo una rotura aórtica letal.

**PATOLOGÍA:** el pericondrio queda infiltrado por linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos, que también se extienden hacia el cartílago adyacente (fig. 29-39). Los condrocitos mueren, y la matriz cartilaginosa se degenera y fragmenta. Por último, el cartílago se destruye y lo sustituyen tejido de granulación y fibrosis.

***OTITIS EXTERNA «MALIGNA»:*** esta infección del conducto auditivo externo se debe a *Pseudomonas aeruginosa*. La infección puede diseminarse a través de la piel y el cartílago para inducir mastoiditis u osteomielitis craneal, trombosis del seno venoso, meningitis e incluso la muerte. Se observa sobre todo en diabéticos ancianos, pero también en pacientes con discrasias sanguíneas (p. ej., leucemia, granulocitopenia).

***PÓLIPOS AURICULARES:*** estas lesiones inflamatorias benignas derivan del conducto auditivo externo o protruyen hacia este a partir del oído medio. Los pólipos auriculares se componen de tejido de granulación ulcerado o inflamado, que sangra con facilidad. Los que se originan a partir del oído medio son resultado de una otitis media crónica.

***TUMORES:*** entre los tumores benignos y malignos del oído externo hay una amplia gama de neoplasias relacionadas con la piel: papilomas escamosos, queratosis seborreica, carcinoma de células basales, CCE y tumores benignos y malignos de los anexos.

Los tumores de la glándula ceruminosa son específicos de esta región. Los tumores benignos que se forman a partir de las glándulas ceruminosas incluyen el ceruminoma y los tumores del tipo de las glándulas salivales (p. ej., adenomas pleomorfo y monomorfo). Entre los tumores malignos pueden mencionarse el adenocarcinoma y los tumores malignos del tipo de las glándulas salivales (p. ej., carcinomas adenoideo quístico y mucoepidermoide).

## OÍDO MEDIO

**ANATOMÍA:** el oído medio, o caja timpánica, es un espacio oblongo ubicado dentro del hueso temporal y cubierto por una membrana mucosa. Junto con la mastoides constituye un compartimento mucoso cerrado, que también se conoce como **cavidad del oído medio.** La mayor parte de la pared lateral la constituye la membrana timpánica. En dirección anterior, la trompa de Eustaquio conecta el oído medio con la nasofaringe. Se trata de un paso aéreo que permite el equilibrio de la presión del aire a ambos lados de la membrana timpánica. Los tres osículos auditivos, el martillo, el yunque y el estribo constituyen una cadena que conecta la membrana timpánica con la ventana oval (en la pared medial de la cavidad timpánica). Conducen el sonido de un lado al otro del oído medio. La libertad de movimiento de la cadena osicular, en particular del estribo en la ventana oval, es más importante para la audición que la integridad de la membrana timpánica. El oído medio se abre en dirección posterior hacia el antro mastoideo, un panal de compartimentos óseos pequeños aireados (celdas aéreas) cubiertas por una membrana mucosa delgada que continúa con la del oído medio.

### La otitis media deriva con frecuencia de la obstrucción de la trompa de Eustaquio

La otitis media es la inflamación del oído medio. Suele ser resultado de una infección de las vías respiratorias superiores que se extiende a partir de la nasofaringe. La obstrucción de la trompa de Eustaquio es un factor importante en la producción de derrames del oído medio. Cuando el extremo faríngeo de la trompa de Eustaquio está inflamado, el aire no puede entrar en la trompa. El aire en el oído medio se absorbe a través de la mucosa y la presión negativa provoca el trasudado de plasma y el sangrado ocasional. Los antibióticos generalmente curan o eliminan este trastorno.

**ETIOLOGÍA:** la otitis media aguda puede estar causada por una infección viral o bacteriana o la obstrucción estéril de la trompa de Eustaquio. La otitis media viral puede resolverse sin supuración o conducir a una invasión secundaria por bacterias formadoras de pus. Los microorganismos ascienden desde la nasofaringe hasta el oído medio a través de la trompa de Eustaquio. La otitis media, casi invariablemente, penetra en las células mastoides a través del antro mastoideo.

***OTITIS MEDIA SEROSA AGUDA:*** la obstrucción de la trompa de Eustaquio puede derivar de cambios súbitos de la presión atmosférica (p. ej., durante un vuelo en avión o el buceo a profundidad). Este efecto es particularmente intenso si existe una infección de las vías respiratorias superiores, una reacción alérgica aguda o una infección viral o bacteriana en torno al orificio de la trompa de Eustaquio. La inflamación también puede presentarse sin que exista invasión bacteriana del oído medio. Más de la mitad de los niños en EE.UU. padece por lo menos un episodio de otitis media serosa antes de llegar a su tercer cumpleaños. Los cuadros repetidos de otitis media durante la niñez temprana suelen contribuir a la pérdida auditiva insospechada, que se debe a la presencia de líquido residual (por lo general, estéril) en el oído medio.

***OTITIS MEDIA SEROSA CRÓNICA:*** la formación de un derrame seroso recurrente o crónico en el oído medio deriva de las mismas condiciones que provocan obstrucción aguda de la trompa de Eustaquio. El carcinoma de la nasofaringe puede inducir otitis media serosa crónica en adultos y siempre debe sospecharse cuando en este grupo de edad se identifica un derrame unilateral en el oído medio.

**PATOLOGÍA:** en la otitis media serosa crónica es posible identificar la metaplasia de las células productoras de moco (caliciformes) en el recubrimiento mucoso del oído medio. Si la obstrucción es aguda, puede existir una hemorragia concomitante, por ejemplo hacia el interior de las celdas mastoideas. La extravasación de la sangre y la degradación de los eritrocitos liberan colesterol. Los cristales de colesterol estimulan una respuesta contra un cuerpo extraño y el tejido de granulación, que constituye lo que se denomina **granuloma de colesterol.** Los granulomas de colesterol grandes pueden destruir el tejido dentro de la apófisis mastoides o el antro. Si se permite que los granulomas de colesterol persistan varios meses, el tejido de granulación puede volverse fibrótico, lo que de manera eventual conduce a una obliteración completa por tejido fibroso del oído medio y la mastoides.

***OTITIS MEDIA SUPURATIVA AGUDA:*** una de las infecciones más frecuentes durante la niñez, la otitis media supurativa aguda se debe a bacterias piógenas que invaden el oído medio, por lo general a través de la trompa de Eustaquio. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es el agente causal más habitual en todos los grupos de edad (30-40%). *H. influenzae* causa un 20% de los cuadros, no obstante se hace menos frecuente al avanzar la edad. Si se acumula un exudado purulento en el oído medio, el tímpano sufre rotura y el material purulento fluye. En la mayor parte de los casos la infección es autolimitada y puede solucionarse incluso sin recibir tratamiento.

***MASTOIDITIS AGUDA:*** la infección de la mastoides era una complicación frecuente de la otitis media antes de la aparición de los antibióticos. Aún se observa, en casos aislados, cuando la otitis media no recibe un tratamiento adecuado. Las celdas aéreas mastoideas se llenan de pus y sus paredes intermedias óseas delgadas se destruyen. La extensión de la infección hacia las estructuras contiguas genera complicaciones (fig. 29-40).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1301 11/10/16 15:07

booksmedicos.org

**FIGURA 29-40. Mastoiditis aguda.** Una complicación inusual de la otitis media, la mastoiditis aguda, puede identificarse por la presencia de lesiones grandes que protruyen por encima del pabellón auricular del niño.

***OTITIS MEDIA SUPURATIVA Y MASTOIDITIS CRÓNICAS:*** la falta de tratamiento o la recurrencia de la infección del oído medio y el proceso mastoideo pueden, de manera eventual, inducir la inflamación crónica de la mucosa o la destrucción del periostio que cubre los osículos (fig. 29-41). La otitis media crónica es mucho más común en individuos que cursaron con enfermedad ótica en una fase temprana de la niñez, que puede haber detenido el desarrollo normal de las celdas aéreas de la mastoides.

**PATOLOGÍA:** la inflamación tiende a ser gradual, persistente y destructiva. Por definición, el tímpano siempre se perfora en la otitis media crónica. La secreción indolora **(otorrea)** y grados diversos de pérdida auditiva son síntomas constantes. El tejido de granulación exuberante puede constituir pólipos capaces de extenderse a través del tímpano perforado hasta alcanzar el canal auditivo externo.

Un **colesteatoma** es una masa de queratina y mucosa plana, acumulada por efecto del crecimiento del epitelio plano a partir del conducto auditivo externo a través del tímpano perforado y hacia el oído medio. En ese sitio se sigue produciendo queratina. Los colesteatomas son idénticos a los quistes epidérmicos de inclusión y están rodeados de tejido de granulación y fibrosis. A menudo, la masa de queratina muchas veces se infecta y aísla a las bacterias de los antibióticos. Los riesgos principales del colesteatoma derivan de la erosión del hueso, proceso que puede generar la destrucción de estructuras contiguas importantes (p. ej., cadena osicular, nervio facial, laberinto).

***COMPLICACIONES DE LAS OTITIS AGUDAS Y CRÓNICAS:*** gracias a la terapia con antibióticos son ahora infrecuentes las complicaciones de la otitis media. Sin embargo, a las infecciones supurativas del oído medio aún pueden seguir las siguientes complicaciones graves o incluso mortales:

- Destrucción del nervio facial.
- Absceso cervical profundo o subperióstico, si el hueso cortical del proceso mastoideo se erosiona.
- Petrositis, cuando la infección se disemina hacia el proceso petroso del temporal a través de la cadena de celdas aéreas.
- Laberintitis supurativa, secundaria a la infección del oído interno.
- Absceso epidural, subdural o cerebral, cuando la infección se extiende a través de la tabla interna del hueso mastoideo.
- Meningitis, cuando la infección alcanza las meninges.
- Tromboflebitis del seno sigmoideo, si la infección atraviesa la duramadre y alcanza la fosa craneal posterior.

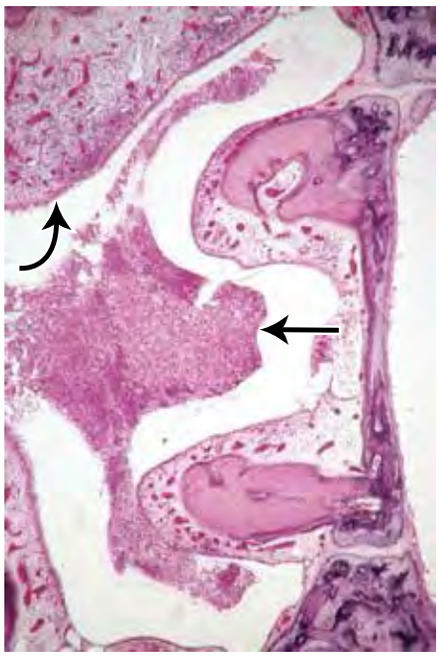


**FIGURA 29-41. Otitis media supurativa crónica.** Exudado purulento *(flecha recta)* contenido en la cavidad del oído medio. Toda la mucosa *(flecha curva)* se aprecia engrosada por la presencia de inflamación crónica y tejido de granulación. La platina y las ramas del estribo se aprecian a la derecha.

## Los paragangliomas yugulotimpánicos se originan a partir de las células cromafines del oído medio

***Los paragangliomas yugulotimpánicos son los tumores benignos más frecuentes del oído medio.*** Crecen con lentitud, pero al pasar varios años pueden destruir el oído medio y extenderse hasta el oído interno y la cavidad craneal. Las metástasis son raras.

Los paragangliomas del oído medio se parecen a los que surgen en otras ubicaciones, con lóbulos característicos de células contenidas en un tejido conjuntivo muy vascularizado (fig. 29-42). Las células cromafines se forman a partir de la cresta neural y contienen distintas cantidades de catecolaminas, en particular adrenalina y noradrenalina.

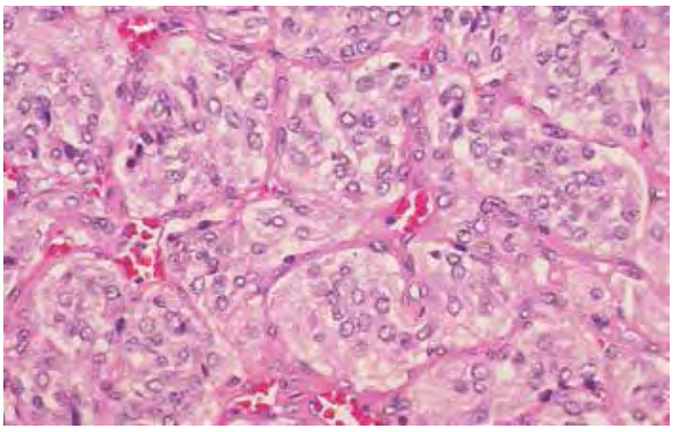


**FIGURA 29-42. Paraganglioma yugulotimpánico.** Nidos tumorales que están formados por células con bordes mal definidos y citoplasma eosinófilo prominente (células principales).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1302 11/10/16 15:07

booksmedicos.org



## OÍDO INTERNO

**ANATOMÍA:** la porción petrosa del temporal aloja el laberinto, que protege los órganos terminales de la audición **(cóclea)** y el equilibrio **(laberinto vestibular).** Las cavidades complejas del laberinto óseo contienen el **laberinto membranoso,** una serie de sacos y conductos membranosos comunicantes. El laberinto óseo está ocupado por un líquido claro, la perilinfa, que alcanza el espacio subaracnoideo y se mezcla con el líquido cefalorraquídeo a través del acueducto coclear, que permite el intercambio directo con el primero. El laberinto membranoso contiene un líquido distinto, la endolinfa, que circula dentro de un sistema cerrado. Ante la carencia de barreras entre los laberintos coclear y vestibular, la lesión o la enfermedad del oído interno afecta en muchas ocasiones tanto a la audición como al equilibrio.

La **cóclea** está enrollada en torno a sí misma, como una concha de caracol que hace dos giros y medio. Tiene tres compartimentos: dos que contienen perilinfa y un tercero (el conducto coclear) que contiene endolinfa. El conducto coclear está constituido por el órgano terminal de la audición, el **órgano de Corti,** que reposa sobre la membrana basal y se dispone en una espiral, con tres filas de células pilosas externas y una fila de células pilosas internas. Cuando las vellosidades de estas células neuroepiteliales se flexionan o distorsionan por la vibración, la fuerza mecánica se convierte en impulsos electroquímicos, y es interpretada en el lóbulo temporal como sonido. La porción vestibular del laberinto membranoso está formada por el utrículo, el sáculo y los canales semicirculares, cada uno con un neuroepitelio especializado que determina el equilibrio.

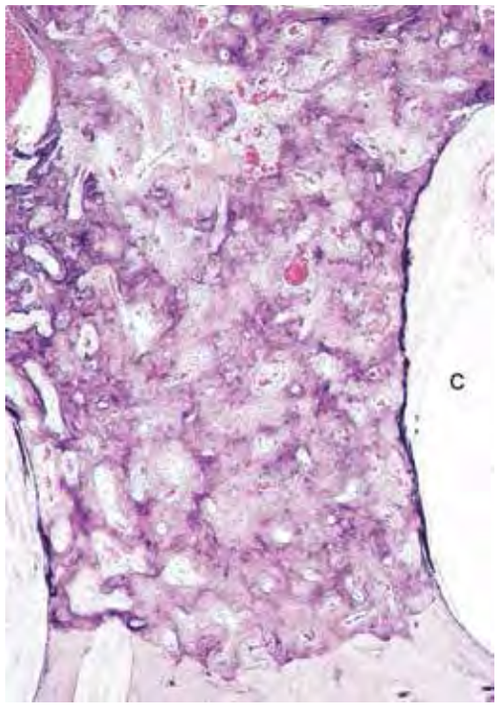



**FIGURA 29-43. Otoesclerosis.** En la pared lateral de la cóclea se encuentra bien delimitado el hueso basófilo y con vascularidad mayor. C, órgano de Corti.

### La otoesclerosis consiste en la neoformación de hueso esponjoso en torno al estribo y la membrana oval

La otoesclerosis provoca sordera progresiva. ***Se trata de un defecto hereditario autosómico dominante, y es la causa más frecuente de pérdida auditiva de tipo conductivo en adultos jóvenes y de edad media en EE.UU.,*** donde afecta al 10% de la población blanca y al 1% de los estadounidenses adultos de raza negra, aunque los afectados permanecen asintomáticos en el 90% de las ocasiones. La proporción entre mujeres y hombres afectados es de 2:1. Suelen afectarse ambos oídos.

**PATOLOGÍA:** si bien es posible que esté afectada cualquier porción del hueso petroso, el hueso otoesclerótico tiende a formarse en puntos específicos. El sitio en que se produce con más frecuencia (85%) es la región inmediata anterior a la ventana oval. El foco de hueso otoesclerótico se extiende en dirección posterior, y puede infiltrar y sustituir al estribo, e inmovilizar de manera progresiva la platina de ese hueso. La anquilosis ósea que se desarrolla se manifiesta en términos funcionales como una pérdida auditiva conductiva de evolución lenta.

La lesión inicial de la otoesclerosis es la resorción del hueso y la formación de un tejido fibroso con gran celularidad que contiene espacios vasculares amplios y osteoclastos. El foco de hueso sujeto a resorción queda sustituido después por hueso inmaduro, el cual se convierte en hueso maduro tras la remodelación repetida (fig. 29-43). La otoesclerosis puede tratarse con éxito mediante la liberación quirúrgica de la cadena osicular.

### La enfermedad de Ménière está constituida por la tríada de vértigo, pérdida auditiva neurosensorial y acúfenos

Se sugiere que en su etiología participan varios factores, pero la causa de la **enfermedad de Ménière** es incierta. Unos 45 500 casos nuevos se diagnostican en EE.UU. cada año. Se ha sugerido una etiología viral, causas vasculares y, posiblemente, mecanismos autoinmunitarios. En general, el acúfeno es unilateral y es más frecuente a los 40-60 años de edad. La asociación familiar sugiere una predisposición genética subyacente.

**PATOLOGÍA:** el cambio más temprano consiste en la dilatación del conducto coclear y el sáculo. Al tiempo que la enfermedad avanza **(hidropesía),** el sistema endolinfático en su totalidad se dilata y la pared membranosa puede desgarrarse (fig. 29-44). Estas roturas pueden ir seguidas del colapso del laberinto membranoso, pero la atrofia de las estructuras sensitivas y neurales es rara. Los síntomas de la enfermedad de Ménière se perciben cuando la hidropesía endolinfática desencadena una rotura y la endolinfa escapa, para mezclarse con la perilinfa.

**FIGURA 29-44. Enfermedad de Menière.** El conducto coclear (D) muestra distensión intensa a la vez que la hidropesía endolinfática desplaza a la membrana de Reissner (R). Ni el órgano de Corti *(flecha)* ni el ganglio espiral *(cabeza de flecha)* se encuentran en su ubicación usual.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1303 11/10/16 15:07

booksmedicos.org

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las crisis de vértigo, acompañadas por náusea a menudo incapacitante y vómito, duran menos de 24 h. Pueden transcurrir semanas o meses antes de que se presente otro episodio y, al transcurrir el tiempo, las remisiones se prolongan. La audición se recupera entre las crisis, aunque más tarde la pérdida auditiva se vuelve permanente. La enfermedad de Ménière parece mejorar con una dieta baja en sal y el uso de diuréticos.

### La toxicidad laberíntica es una causa de sordera inducida por fármacos

Los antibióticos aminoglucósidos son los medicamentos más comunes con efectos ototóxicos secundarios. Inducen daño irreversible a las células sensitivas vestibulares o cocleares. Otros antibióticos, los diuréticos, los antipalúdicos y los salicilatos también pueden causar pérdida auditiva neurosensorial transitoria o permanente. Entre los agentes antineoplásicos, el cisplatino induce pérdida auditiva temporal o permanente.

El laberinto en el embrión es particularmente sensible a ciertos medicamentos. Los fármacos contra la malaria y de otro tipo administrados en la madre pueden causar sordera congénita.

### La laberintitis viral puede tener como consecuencia la sordera congénita

Las infecciones virales se reconocen cada vez con más frecuencia como causa de trastornos del oído interno, en particular sordera, en su mayoría secundaria a la invasión viral del laberinto. El CMV y el virus de la rubéola causan las infecciones virales prenatales mejor conocidas asociadas a sordera congénita secundaria a la transmisión maternofetal.

La parotiditis es la causa viral posnatal más frecuente de sordera. Puede inducir una pérdida rápida de la audición, unilateral en el 80% de los casos. En contraste, la infección prenatal del laberinto por el virus de la rubéola suele ser bilateral, con pérdida permanente de las funciones coclear y vestibular. Se sospecha que varios virus más inducen laberintitis, entre otros los virus de la gripe y el paragripal, el VEB, el virus del herpes y el adenovirus. En esos casos, los especímenes de hueso temporal revelan daño intenso al órgano de Corti, con una pérdida casi total de las células pilosas internas y externas.

### Traumatismo acústico

La pérdida auditiva inducida por ruido es un problema significativo en los países industrializados. La exposición laboral o recreativa a tonos o ruidos intensos es capaz de inducir la pérdida temporal o permanente de la audición. El daño más temprano se identifica en las células pilosas externas del órgano de Corti. A la pérdida de las vellosidades auditivas siguen la deformación, el edema y la desintegración de las células pilosas.

### El tumor más frecuente del oído interno es el schwannoma

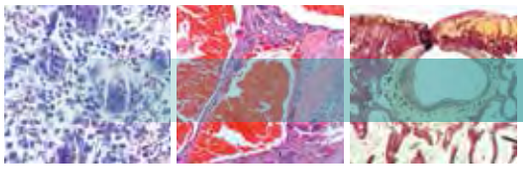
***SCHWANNOMA:*** casi todos los schwannomas que se encuentran en el conducto auditivo interno derivan de los nervios vestibulares. Los schwanomas vestibulares, que corresponden a un 10% de todos los tumores intracraneales, son de crecimiento lento y encapsulados. Los tumores mayores protruyen a partir del meato auditivo interno hacia el ángulo pontocerebeloso, y pueden deformar el tallo cerebral y el tejido cerebeloso adyacente. Los schwannomas inducen síntomas vestibulares y auditivos progresivos de evolución lenta. En la neurofibromatosis tipo 2 (v. cap. 28) se identifican con frecuencia schwannomas vestibulares bilaterales.

***MENINGIOMA:*** los meningiomas del ángulo pontocerebeloso se originan a partir de las células meningoteliales de las vellosidades aracnoideas. Las ubicaciones preferidas de estos tumores son el borde esfenoidal y la pirámide petrosa. Los meningiomas pueden extenderse hacia el hueso temporal adyacente o los senos de la duramadre (v. cap. 28).

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH029.indd 1304 11/10/16 15:07

booksmedicos.org



30

# Huesos, articulaciones y tejido blando

Roberto A. Garcia ■ Elizabeth G. Demicco ■ Michael J. Klein ■ Alan L. Schiller


**HUESOS**

**Anatomía**
Médula ósea
Riego sanguíneo
Periostio
Matriz ósea
Células óseas
Estructura microscópica del tejido óseo
Cartílago

**Formación y crecimiento del hueso**
Osificación primaria
Osificación secundaria
Formación de metáfisis
Obstrucción de las placas de crecimiento

**Trastornos de la placa de crecimiento**
Cretinismo
Síndrome de Morquio
Acondroplasia
Escorbuto
Crecimiento asimétrico del cartílago

**Anomalías del modelado**
Osteopetrosis (enfermedad ósea marmórea)
Displasia diafisaria progresiva

**Retraso de la maduración ósea**
Osteogénesis imperfecta

**Fracturas**
Curación de fracturas
Fracturas por estrés

**Osteonecrosis (necrosis avascular, necrosis aséptica)**

**Formación de hueso reactivo**
Osificación heterotópica
Calcificación heterotópica
Miositis osificante

**Infecciones**
Osteomielitis
Tuberculosis
Sífilis

**Histiocitosis de células de Langerhans**
Granuloma eosinófilo
Enfermedad de Hand-Schüller-Christian
Enfermedad de Letterer-Siwe

**ENFERMEDADES ÓSEAS METABÓLICAS**

**Osteoporosis**
Osteoporosis primaria
Osteoporosis secundaria

**Osteomalacia y raquitismo**
Metabolismo de la vitamina D
Deficiencia de vitamina D en la dieta
Malabsorción intestinal
Trastornos del metabolismo de la vitamina D
Enfermedades renales del metabolismo del fosfato

**Hiperparatiroidismo primario**

**Osteodistrofia renal**

**Enfermedad ósea de Paget**

**Enfermedad de Gaucher**

**Displasia fibrosa**

**Tumores benignos del hueso**
Fibroma no osificante
Quistes óseos solitarios
Quiste óseo aneurismático
Osteoma
Osteoma osteoide
Osteoblastoma
Osteocondroma
Condroma solitario (encondroma)
Encondromatosis
Condroblastoma
Tumores de células gigantes

**Tumores óseos malignos**
Osteosarcoma
Condrosarcoma
Sarcoma de Ewing
Mieloma múltiple
Metástasis óseas

**ARTICULACIONES**

**Clasificación de las articulaciones sinoviales**

**Estructuras de la articulación sinovial**

**Artrosis**

**Enfermedad artícular neuropática (articulación de Charcot)**

**Artritis reumatoide**
Espondiloartropatía
Artritis juvenil

**Enfermedad de Lyme**

**Gota**
Gota primaria
Gota secundaria a enfermedades congénitas del metabolismo
Gota secundaria

**Enfermedad por depósito de dihidrato de pirofosfato de calcio (condrocalcinosis y seudogota)**

**Enfermedad por depósito de hidroxiapatita cálcica**

**Hemofilia, hemocromatosis y ocronosis**

**Tumores y lesiones similares de las articulaciones**
Ganglión o quiste sinovial
Condromatosis sinovial
Tumor tenosinovial de células gigantes

**TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS**

**Tumores y otras enfermedades similares de origen fibroso**
Fascitis nodular
Fibromatosis
Fibrosarcoma
Sarcoma pleomórfico no diferenciado (histiocitoma fibroso maligno)

**Tumores de tejido adiposo**
Lipomas
Liposarcomas

**Rabdomiosarcoma**

**Tumores de músculo liso**

**Tumores vasculares**

**Sarcoma sinovial**




booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1305 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



# Huesos

Las funciones del hueso son mecánica, de almacenamiento mineral y hematopoyética. Las funciones mecánicas de los huesos incluyen la protección del tejido cerebral, la médula espinal y los órganos torácicos; son la estructura de soporte interno que da rigidez a las extremidades, y actúan como brazo de palanca en el músculo esquelético. Los huesos son la principal reserva de calcio y el lugar de almacenamiento de otros iones, como el fosfato, el sodio y el magnesio. Los huesos también albergan el tejido hematopoyético en la médula ósea.

Las propiedades mecánicas del hueso se deben a la manera en que está construido y a su arquitectura interna. Aunque es extremadamente delgado, tiene una gran fuerza de tensión. Esta combinación de fuerza y ligereza da como resultado la forma tubular hueca, la formación de capas de tejido óseo y la yuxtaposición interna de la matriz.

El término **hueso** se refiere tanto a un órgano como a un tejido. El «órgano» está formado por tejido óseo, cartílago, grasa, componentes de la médula, vasos sanguíneos, nervios y tejido fibroso. El hueso como «tejido» se describe en términos microscópicos y se define por la relación entre colágeno y estructura mineral de las células óseas.

## ANATOMÍA

Desde el punto de vista macroscópico, hay dos tipos de hueso:

- El **hueso cortical,** que es denso, compacto, y cuya capa externa le da la forma característica de hueso. Constituye el 80% del esqueleto. Por su densidad, tiene una función principalmente biomecánica.
- El **hueso grueso esponjoso** (también denominado **esponjoso, trabecular o hueso medular**), que está presente en los extremos de los huesos largos dentro del conducto medular. El hueso esponjoso tiene una relación de la superficie con respecto al volumen elevada, y contiene muchas células óseas por unidad de volumen en comparación con el hueso cortical. **Los cambios en la velocidad de recambio** óseo **se manifiestan principalmente en el hueso esponjoso.**

Todos los huesos contienen tanto tejido esponjoso como cortical (fig. 30-1), pero la proporción de cada uno difiere. El cuerpo o tallo de los huesos largos tubulares, tales como el fémur, están compuestos de hueso cortical y su médula es principalmente grasa. En los extremos del fémur, la corteza se adelgaza y el hueso esponjoso es la estructura predominante. Por el contrario, en el cráneo está formado por las tablas externa e interna de hueso compacto, con sólo una pequeña cantidad de hueso esponjoso dentro del espacio medular, denominado **díploe.**

La anatomía del hueso se define en relación con la placa de cartílago transversal, la cual está presente en el niño durante el crecimiento. Esta estructura se denomina **placa de crecimiento, placa de cartílago epifisario** o **fisis** (fig. 30-2 A-C). Los términos **epífisis, metáfisis** y **diáfisis** se definen en relación con la placa de crecimiento.

- La **epífisis** es la región del hueso que se extiende desde la placa ósea subarticular hasta la base de la placa de crecimiento.
- La **metáfisis** contiene hueso esponjoso y es la región situada a un lado de la placa de crecimiento contraria a la región de la articulación, en donde el hueso se desarrolla con forma tubular o de embudo.
- La **diáfisis** corresponde al cuerpo o tallo del hueso, y es la zona situada entre dos metáfisis en un hueso largo tubular.

La metáfisis se mezcla dentro de la diáfisis, y es la región donde el hueso esponjoso desaparece. Esta zona ósea es particularmente importante en infecciones hematógenas, tumores y malformaciones esqueléticas.

Hay otros dos términos esenciales para comprender la organización ósea:

- La **osificación endocondral** es el proceso por el cual el tejido óseo reemplaza al cartílago.
- La **osificación intramembranosa** se refiere al mecanismo por el cual el tejido óseo sustituye al tejido fibroso o membranoso con periostio.

Todos los huesos se forman al menos en parte mediante osificación intramembranosa. Algunos huesos (p. ej., la bóveda craneana) están constituidos exclusivamente por osificación intramembranosa. Debido a que los tumores óseos se desarrollan en función de su origen embriológico, no es sorprendente la ausencia de tumores cartilaginosos de los huesos frontales, ya que la bóveda craneana no se origina a partir de cartílago.

### La médula ósea se encuentra en el espacio o conducto medular

El espacio medular se encuentra dentro de los huesos corticales. Está sostenido por una delgada red de tejido conjuntivo que protege a las células y vasos sanguíneos de la médula ósea. Hay tres tipos de médula evidentes a la inspección macroscópica:

- **Médula ósea roja,** que corresponde a tejido hematopoyético y se encuentra en prácticamente todos los huesos después del nacimiento. Durante la adolescencia, se encuentra limitado al esqueleto axial, que incluye al cráneo, la columna vertebral, el esternón, las costillas, la escápula, las clavículas, la pelvis y la porción proximal del húmero y el fémur. Su presencia también puede ser patológica, dependiendo de la edad del paciente y el sitio en donde se localice. Por ejemplo, la médula ósea roja en la diáfisis femoral de un hombre de 55 años de edad es anómala, y puede ser debida a alguna enfermedad subyacente, como leucemia.
- **Médula ósea amarilla,** que corresponde a tejido graso y se encuentra en los huesos de las extremidades. En una región hematopoyética en condiciones normales, como los cuerpos vertebrales, la presencia de médula ósea amarilla es anómala a cualquier edad.
- **Médula ósea gris o blanca,** deficiente en elementos hematopoyéticos y con frecuencia fibrótica. ***Siempre es tejido patológico en el hueso del adulto que ya no está en crecimiento o en regiones distantes a las placas de crecimiento en la niñez.***

### El hueso recibe riego sanguíneo a través de conductos especiales

Los huesos largos tubulares reciben riego sanguíneo a través de fuentes, y contienen conductos que llegan a los tejidos.

- Las **arterias nutricias** penetran el hueso a través del foramen nutricio e irrigan el espacio medular y el tercio interno de una de las mitades de la corteza.
- Las **arterias perforantes** son pequeños vasos rectos que se extienden hacia el interior provenientes de las arterias periósticas en la superficie externa del periostio (la cápsula fibrosa que recubre el hueso). Las arterias perforantes se anastomosan en la corteza con las ramas de las arterias nutricias provenientes del espacio medular.
- Los **conductos de Havers** son espacios del hueso cortical que corren paralelos a lo largo del eje del hueso por una distancia corta para después ramificarse y comunicarse con otros conductos similares. Cada uno contiene uno o dos vasos sanguíneos, linfáticos y algunas fibras nerviosas (fig. 30-2 D).
- Los **canales de Volkmann** (fig. 30-2 E) son espacios situados dentro de la corteza que corren en dirección perpendicular

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1306 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



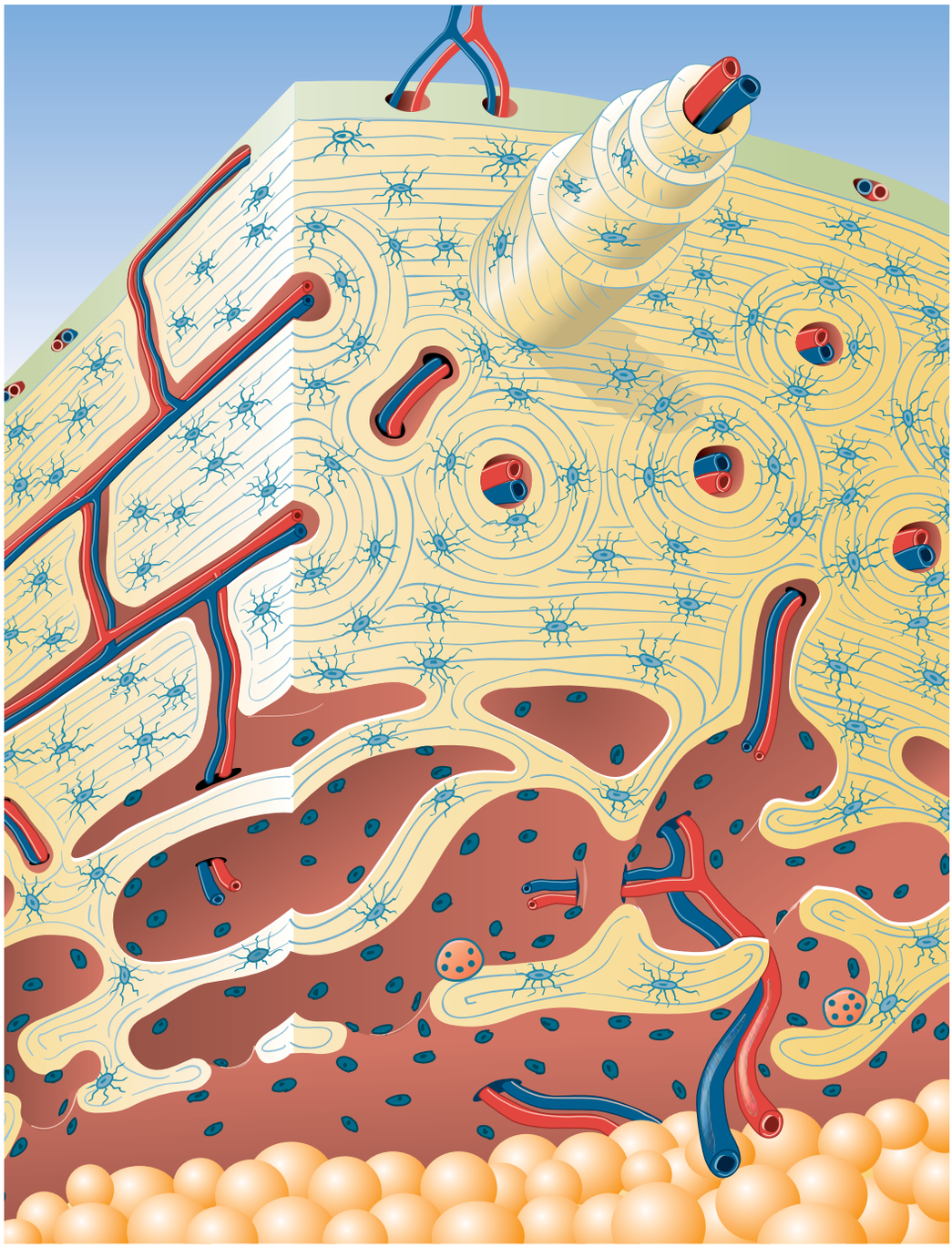


**FIGURA 30-1. Anatomía del hueso.** Representación esquemática del hueso cortical y trabecular. Al corte longitudinal *(izquierda)* se observan los vasos sanguíneos penetrar el periostio a través de las arterias perforantes perióstica que llegan al hueso perpendicular y al eje longitudinal de los canales de Volkmann. Los vasos que transcurren en dirección longitudinal, o paralelo a lo largo de este eje, se localizan en los canales haversianos. Cada arteria se encuentra acompañada por una vena. Dentro de la corteza, los osteocitos se distribuyen en lagunas, y sus procesos celulares se extienden dentro del canalículo. En el corte transversal *(derecha)* se pueden observar los diversos tipos de hueso laminar cortical. El hueso laminar circunferencial está localizado junto al periostio y los bordes del espacio medular. El hueso cortical concéntrico rodea los conductos de Havers para formar la **osteona.** Cada capa de hueso laminar concéntrico contiene fibras de colágeno de una orientación diferente, de manera que esta se distribuye de manera distinta en cada una. El hueso laminar intersticial ocupa el espacio entre dos osteonas. El espacio medular se encuentra ocupado con grasa, y el hueso trabecular es contiguo a la corteza. Hay presencia de osteoclastos multinucleados, y osteoblastos en empalizada que rodea las superficies óseas. Las arterias perforantes provenientes del periostio y la arteria nutricia proveniente del espacio medular se comunican dentro de la corteza mediante los conductos de Havers y Volkmann.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1307 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



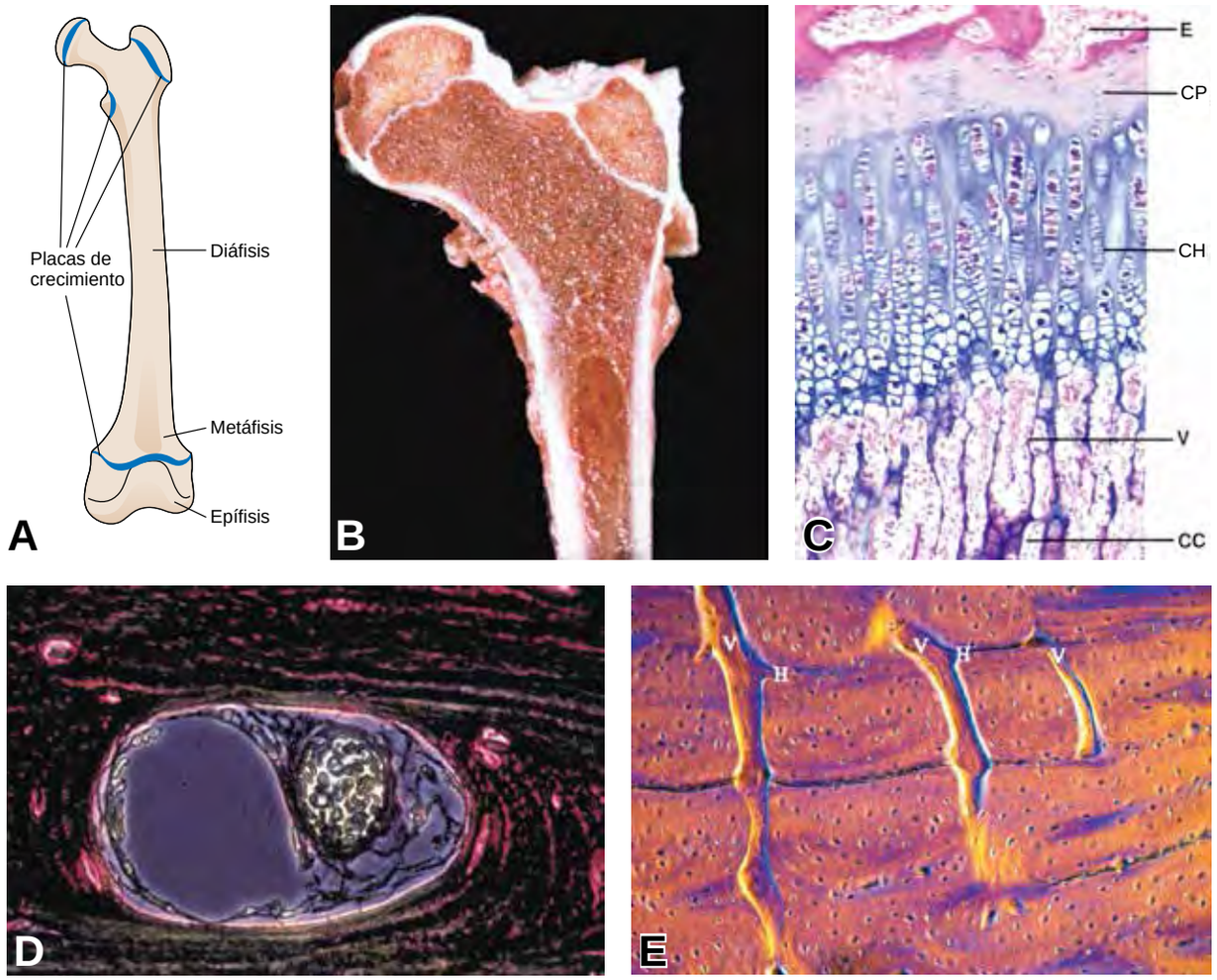



**FIGURA 30-2. Anatomía de los huesos largos. A. Esquema del fémur** en que se ilustran sus diversos compartimentos. **B. Corte coronal del fémur proximal** en el que se ilustran las diferentes estructuras anatómicas del hueso largo. La epífisis de la cabeza femoral y la apófisis del trocánter mayor se encuentran separados por la metáfisis por sus respectivas placas de crecimiento. La corteza y cavidad medular se observan adecuadamente. La cavidad medular contiene hueso esponjoso hasta que la metáfisis se estrecha dentro de la diáfisis (tallo) del hueso, en donde el hueso desaparece casi por completo y es ocupado por la médula. **C. Corte de la epífisis** con una zona de células de cartílago en proliferación. Debajo de esta zona, las células de cartílago hipertrófico se encuentran distribuidas en columna. En la parte inferior, la matriz de calcificación es invadida por vasos sanguíneos. CC, cartílago calcificado; CH, cartílago hipertrófico; CP, cartílago proliferativo; E, epífisis; V, invasión vascular. **D. Conducto de Havers** que contiene una vénula (vaso más ancho con pared delgada a la *izquierda*) y una arteriola (vaso más estrecho con pared más gruesa a la *derecha*). **E. Conductos de Volkmann.** En esta fotografía, los tres canales de Volkmann tienen un trayecto paralelo uno respecto al otro (V) y perpendicular a la corteza. Se pueden observar las aberturas de los dos conductos de Havers (H).

respecto al eje de la corteza que conecta con los conductos de Havers adyacentes. Los conductos de Volkmann también contienen vasos sanguíneos.

Cada arteria tiene una vena correspondiente y, quizá, terminales nerviosas libres. El drenaje venoso proviene de la corteza hacia el exterior por las venas periósticas, o hacia el interior del espacio medular y hacia el exterior por las venas nutricias.

## El periostio es la capa que recubre todos los huesos y puede dar lugar a la formación ósea

El periostio es un tejido fibroso que envuelve la superficie externa del hueso y lo separa del tejido blando circundante. Está conectado con el hueso por fibras de colágeno denominadas **fibras de Sharpey.** La capa interna de periostio, la **cambium,** se encuentra unida a la superficie ósea y está constituida por haces de colágeno de distribución laxa con células de tejido conjuntivo en forma de husos y una red de delgadas fibras elásticas. La **capa fibrosa** externa es contigua, con tejido blando y fascia. Está compuesta por tejido conjuntivo denso que contiene vasos sanguíneos. La capa interna del periostio o cambium es la responsable del proceso de osificación intramembranosa y formación de la corteza. Si el periostio está irritado (p. ej., infección, traumatismo o tumor), puede producir una cantidad importante de hueso reactivo que puede observarse en la radiografía y en ciertas circunstancias puede reflejar el potencial biológico de lesión subyacente.

## La matriz ósea es orgánica y altamente mineralizada

El tejido óseo esta compuesto por células (10% de su peso), una fase mineralizada (cristales de hidroxiapatita, que representan el 60% del total del tejido) y una matriz orgánica (30%). ***De esta manera, excepto por las células que contiene, el hueso es una estructura bifásica formada por una matriz orgánica y otra inorgánica.***

La **matriz mineralizada** está constituida por estructuras de hidroxiapatita poco cristalizada, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Debido a su carga negativa, puede neutralizar gran parte del ácido. Otros

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1308 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



iones importantes en el hueso son el carbonato, el citrato, el fluoruro, el cloruro, el sodio, el magnesio, el potasio y el estroncio.

La **matriz orgánica** está constituida por un 88% de colágeno tipo I, un 10% de otras proteínas y de un 1-2% de lípidos y glucosaminoglucanos. ***Así, el colágeno tipo I constituye en primera instancia la matriz orgánica.*** Otras proteínas que incluye son:

- La **osteocalcina** producida por los osteoblastos. La concentración en sangre de esta proteína es un marcador útil de la formación ósea.
- La **osteopontina** y **sialoproteína,** que son proteínas de la matriz ósea que contienen la secuencia de aminoácidos *Arg-Gly-Asp,* la cual es identificada por las **integrinas.** De esta manera, la osteopontina y la sialoproteína ósea quizás ayuden al anclaje de las células a la matriz ósea.

## Las células óseas son responsables de mantener la estructura del tejido

Hay cuatro tipos de células en el tejido óseo, cada una de las cuales tiene funciones específicas relacionadas con la formación, reabsorción y remodelado del hueso:

***CÉLULAS PROGENITORAS ÓSEAS:*** la célula progenitora ósea, que se diferencia finalmente hacia osteoblastos y osteocitos, se deriva del blastocito primitivo. Los blastocitos evolucionan hacia adipocitos, mioblastos, fibroblastos u osteoblastos. Las células progenitoras óseas se encuentran en la médula, el periostio y todas las estructuras de sostén dentro de la cavidad medular. No pueden ser identificadas más que por microscopía óptica por su tamaño pequeño y forma inespecífica, estrellada o en huso. En respuesta a una señal adecuada, estas células dan lugar a la formación de osteoblastos. El compromiso y la diferenciación de los osteoblastos está controlada por actividades complejas que comprenden la transducción de señales y la regulación transcripciónal de la expresión génica (p. ej., vía de señalización Wnt, Runx2 y proteínas morfogénicas óseas).

***OSTEOBLASTO:*** los osteoblastos son células que sintetizan proteínas que producen y mineralizan el tejido óseo. Provienen de sus progenitores mesenquimatosos, que también dan lugar a los condrocitos, los miocitos, los adipocitos y los fibroblastos. Estas grandes células mononucleares y poligonales se encuentran distribuidas de forma lineal a lo largo de la superficie ósea (fig. 30-3 A). Debajo de la capa de osteoblastos se encuentra otra más delgada, eosinófila, constituida por la matriz orgánica del hueso que aún no ha sido mineralizado, denominada **osteoide.** El tiempo necesario para que se produzca el depósito de osteoide y su posterior mineralización se conoce como **tiempo de mineralización** (unos 12 días). Su elevada capacidad de síntesis de proteínas se refleja en la abundancia de retículo endoplasmático que contiene, prominencia del aparato de Golgi y de mitocondrias con gránulos ricos en calcio. Los procesos citoplasmáticos que se extienden dentro del osteoide entran en contacto

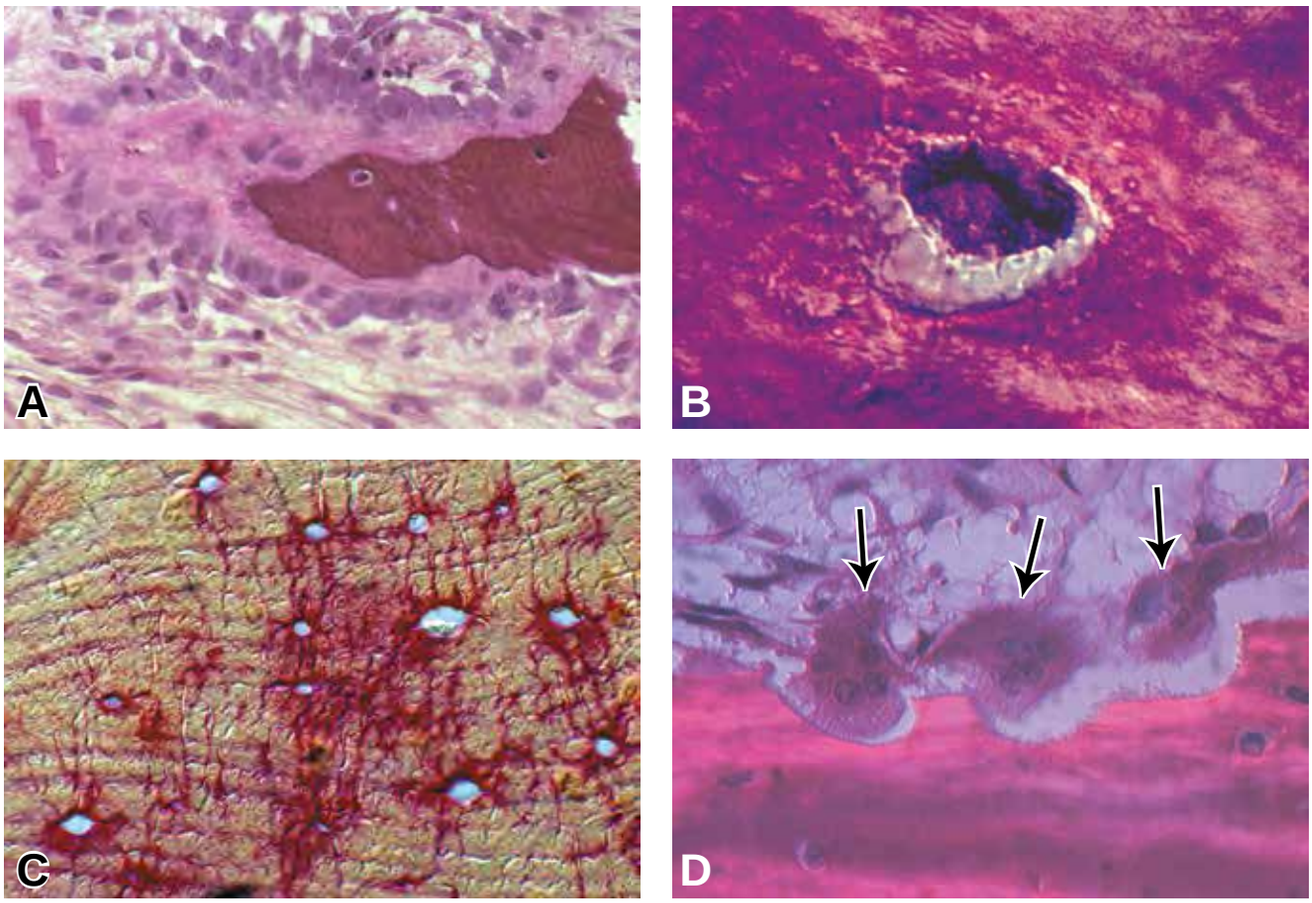



**FIGURA 30-3. Las células óseas. A.** En esta **espícula de hueso en desarrollo** se observa una capa prominente de osteoblastos redondos distribuidos alrededor de la zona de osteoide de color rosa. La capa de color morado oscuro debajo del osteoide es hueso mineralizado. **B. Osteocitos.** Los osteocitos representan osteoblastos atrapados dentro de la matriz ósea. El espacio que rodea a las células se denomina laguna. Con este grado de aumento, se observan algunas extensiones citoplasmáticas de la célula hacia los estrechos canales del hueso, denominados **canalículos. C.** La abundancia de **procesos osteocíticos intercomunicados** a través de la red de canalículos en el hueso cortical es evidente en este corte. **D. Osteoclastos.** Se observan células gigantes multinucleadas *(flechas)* en las superficies óseas dentro de pequeñas fosas de reabsorción cóncavas denominadas **lagunas de Howship.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1309 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



con células inmersas en la matriz denominadas **osteocitos.** El sincicio de osteocitos y osteoblastos quizás tiene como función evitar el equilibrio entre el calcio óseo (99% del calcio corporal) y el que existe en el espacio extracelular general. Cuando un osteoblasto está inactivo, adquiere una forma aplanada en la superficie del tejido óseo. Contiene fosfatasa alcalina, produce osteocalcina y posee receptores para la hormona paratiroidea (PTH). La colagenasa secretada por los osteoblastos también facilita la actividad osteoclástica. Finalmente, los osteoblastos producen diversos factores de crecimiento incluyendo el factor de transformación del crecimiento β, el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), el IGF-2, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, la interleucina 1 (IL-1), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), que son importantes para la regulación del crecimiento y diferenciación del hueso. Además, los osteoblastos poseen receptores de superficie para diversas hormonas (p. ej., PTH, vitamina D, estrógenos, glucocorticoides, etc.) así como para citocinas y factores de crecimiento. ***El osteoblasto tiene un papel determinante en el control de la activación, maduración y diferenciación de los osteoclastos mediante un mecanismo de señalización de las células parácrinas (v. Osteoclastos más adelante).***

***OSTEOCITOS:*** el osteocito es un osteoblasto que se encuentra completamente inmerso en la matriz ósea y aislado en una laguna (fig. 30-3 B). Los osteocitos depositan pequeñas cantidades de hueso alrededor de la laguna, pero con el tiempo pierden la capacidad para sintetizar proteínas. Tienen un pequeño núcleo hipercromático y numerosos procesos que se extienden a través de los conductos óseos denominados **canalículos** que comunican con aquellos de otros osteocitos y osteoblastos (fig. 30-3 C). ***Los osteocitos son quizá las células óseas que reconocen y responden a la fuerza mecánica, por lo que son importantes para la regulación del proceso de remodelado del hueso.***

***OSTEOCLASTOS: los osteoclastos son las únicas células de reabsorción del hueso.*** Son de origen hematopoyético y pertenecen a la familia de los monocitos/macrófagos. Hay tres factores principales involucrados en la osteoclastogénesis: *1)* el receptor relacionado con TNF RANK (activador del receptor para el factor nuclear-κB [NF-κB]), *2)* el ligando RANK (RANKL) y *3)* el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). El RANK es expresado por los precursores de osteoclastos. El RANKL y el M-CSF son producidos por los osteoblastos y células del estroma. La unión del RANKL al RANK activa el proceso de señalización de NF-κB, que produce un aumento de la osteoclastogénesis. El M-CSF es necesario para la supervivencia de las células de linaje macrófago/osteoclasto. La **osteoprotegerina,** otra proteína producida por los osteoblastos y también miembro de la familia de los TNF, suprime la interacción entre RANK y RANKL y, en consecuencia, inhibe la osteoclastogénesis.

Los osteoclastos son células multinucleadas que contienen múltiples lisosomas y son ricos en enzimas hidrolíticas. Se encuentran en pequeñas depresiones, denominadas **lagunas de Howship,** en la superficie ósea (fig. 30-3 D). Mediante microscopía electrónica, la membrana plasmática adquiere un aspecto rizado polarizado (fig. 30-4) cuando las células entran en contacto y están realizando el proceso de degradación ósea. La reabsorción osteoclástica es un proceso que incluye varias fases que involucran la unión de la célula al hueso mediante integrinas. Se forma una unión hermética que aísla el compartimento extracelular del hueso y la membrana rizada del osteoclasto. Mediante la acción de una bomba de protones, este compartimento se acidifica hasta un pH de 4,5, lo que produce un lisosoma extracelular gigante. Este medio ambiente rico en protones desplaza el mineral óseo, y con ello expone a la matriz ósea orgánica a la degradación por las enzimas lisosómicas. Los fragmentos degradados del hueso son transportados al lado opuesto de los osteclastos para ser liberados en el espacio extracelular.

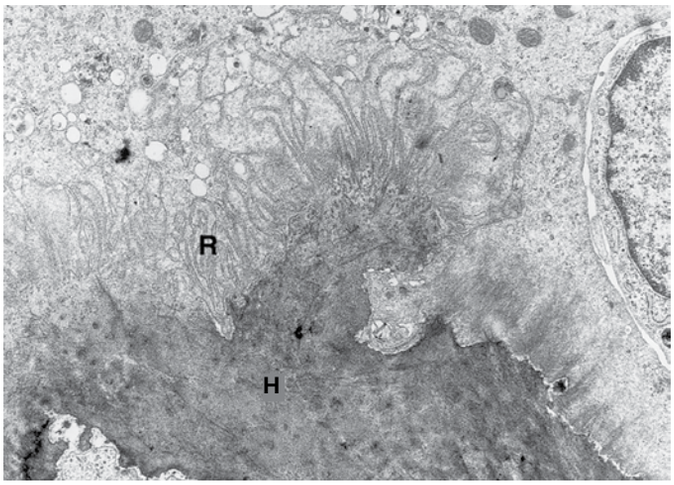



**FIGURA 30-4. Osteoclasto.** Microfotografía electrónica en la que se observala membrana rizada (R), que está formada por complejos pliegues internos de la membrana plasmática yuxtapuestos con el hueso (H).

Aunque los osteoclastos están bien preparados para la reabsorción ósea, solamente funcionan cuando la matriz está mineralizada. ***De hecho, cualquier hueso que esté recubierto por osteoide o cartílago sin mineralizar, está protegido contra la actividad osteoclástica.*** En el raquitismo (v. a continuación), la placa de crecimiento no se calcifica en condiciones normales; por lo tanto, crece sin reabsorción osteoclástica y se vuelve muy gruesa.

El remodelado constante del hueso es parte normal del mantenimiento esquelético (fig. 30-5). Se inicia por la activación del receptor RANK para citosinas en los osteoclastos. Los factores solubles liberados durante la reabsorción y la PTH ayudan al almacenaje de osteoblastos hacia el sitio y su posterior

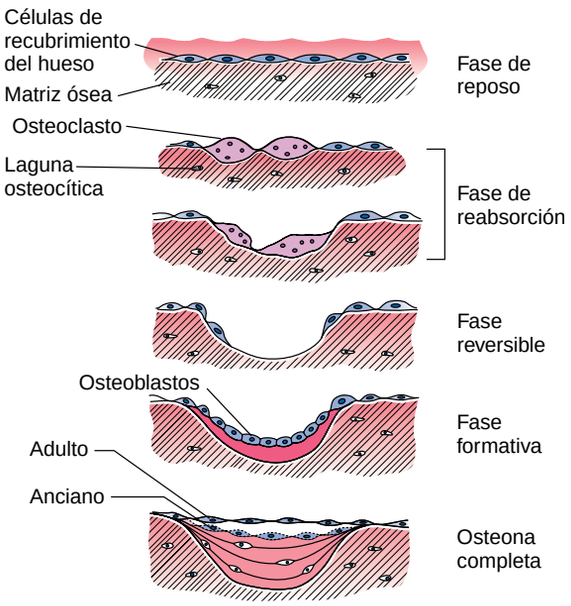



**FIGURA 30-5. Secuencia de remodelado óseo.** El remodelado óseo inicia con la aparición de osteoclastos en la superficie del hueso previamente cubierto por células fusiformes. Posterior al desarrollo de la bahía de reabsorción, los osteoclastos son reemplazados por osteoblastos, los cuales depositan nuevo hueso. La pérdida ósea que tiene lugar con el envejecimiento (osteoporosis senil) se debe a un llenado incompleto de las bahías de reabsorción.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1310 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



activación para formar nuevo hueso. Los osteoclastos poseen receptores para **calcitonina,** la cual inhibe la actividad osteoclástica. ***De esta manera, el remodelado óseo incluye el reemplazo de hueso anterior con el recientemente formado mediante el acoplamiento funcional de los osteoclastos y los osteoblastos, término que se conoce como unidad de remodelado óseo.*** Este proceso permite al hueso adaptarse al estrés mecánico, mantener su dureza y la homeostasis del calcio.

## Hay dos tipos de tejido óseo: hueso laminar y hueso trabecular

Ambos pueden estar mineralizados o sin mineralizar. El hueso sin mineralizar también se denomina **osteoide.**

### Hueso laminar

El hueso laminar se desarrolla de forma lenta y se encuentra altamente organizado. Dado que constituye el tejido óseo más fuerte, forma el esqueleto del adulto. ***Cualquier otra variedad de hueso distinta al laminar en el esqueleto del adulto es anómala.*** El hueso laminar se define por *1)* fibras de colágeno tipo I distribuidas de forma paralela; *2)* escasos osteocitos en la matriz, y *3)* osteocitos uniformes en lagunas paralelas al eje principal de las fibras de colágeno. Hay cuatro tipos de hueso laminar (fig. 30-6):

- El **hueso circunferencial** forma la capa perióstica externa y la capa laminar endóstica interna que cubre a la corteza.
- El **hueso laminar concéntrico** se encuentra distribuido alrededor de los conductos de Havers. En dos dimensiones, el hueso laminar concéntrico y sus correspondientes arteria y vena haversiana constituyen la **osteona** (fig. 30-1). En tres dimensiones, la osteona incluye el **sistema de Havers.** Estos cilindros de hueso alrededor de los conductos de Havers corren en dirección paralela al eje principal de la corteza y son el hueso de mayor dureza que existe. Las osteonas sólo se forman si hay una fuerza apropiada. Así, una extremidad con paralisis está constituida de forma exclusiva de corteza con sistemas de Havers mal formados y hueso laminar circunferencial.
- **Hueso laminar intersticial,** que representa el remanente de hueso laminar circunferencial o concéntrico que ha sido remodelado y que se encuentra incrustado entre las osteonas.
- El **hueso laminar trabecular** forma el hueso esponjoso de la cavidad medular. Presenta placas de hueso laminar perforado por los espacios medulares.

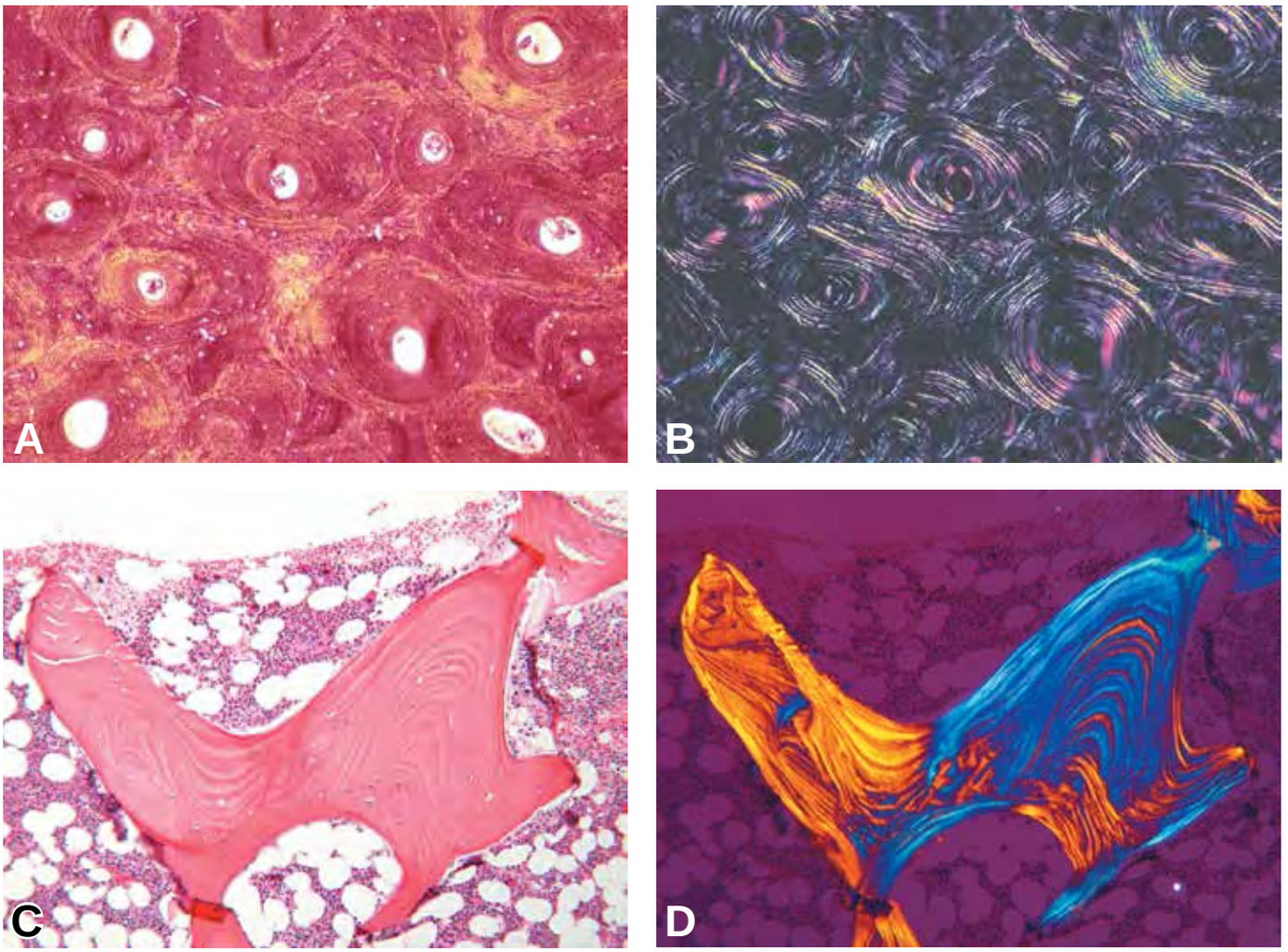



**FIGURA 30-6. Hueso laminar cortical. A. Lámina compacta** (corteza) distribuida en forma concéntrica alrededor de los canales de Havers. **B.** Mismo campo con luz polarizada en el que se observan intercaladas las zonas de luz y oscuridad que corresponden a las fibras de colágeno *(continúa).* **C.** Lámina de la esponjosa en una sola trabécula madura en una vista en campo brillante. **D.** Con luz polarizada se observan las láminas distribuidas en capas con luz y oscuridad, pero estas son más alargadas que aquéllas en la distribución concéntrica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1311 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



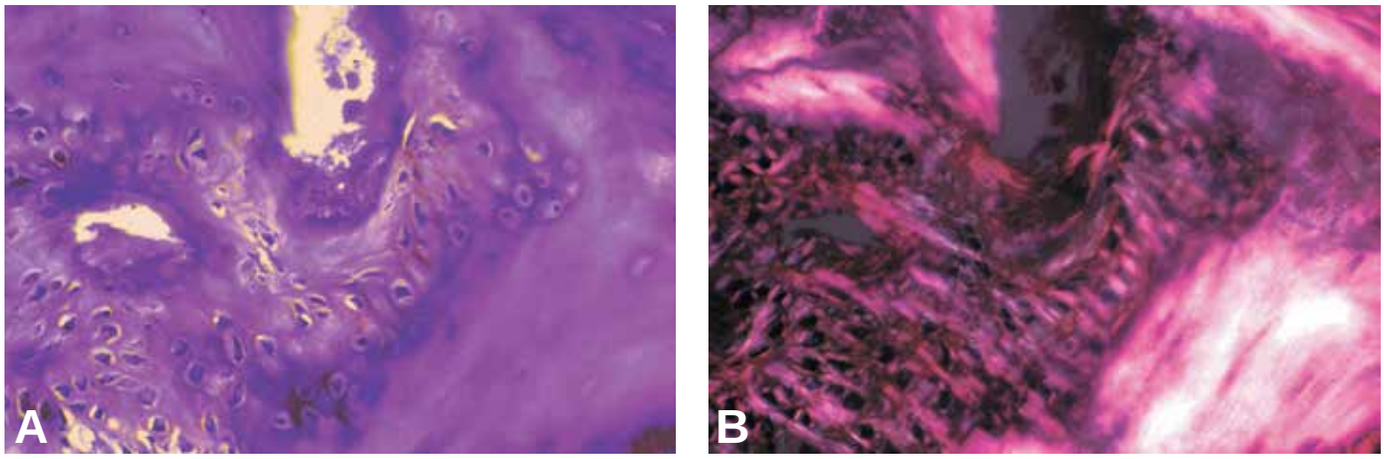



**FIGURA 30-7. Hueso trabecular. A.** En este corte, el hueso trabecular es parte del proceso de reparación temprano de una fractura. Obsérvese que en el área de formación de hueso nuevo, hay muchos osteocitos que varían en su tamaño, pero son principalmente grandes con lagunas prominentes (comparar con el área de hueso maduro *abajo a la derecha*). **B.** Este mismo corte visto con luz polarizada. Obsérvese que las fibras de colágeno están distribuidas en un patrón que semeja el patrón de fibras de un tejido de arpillera.

### Hueso trabecular

El hueso trabecular se caracteriza por *1)* la distribución irregular de fibras de colágeno tipo I, de ahí el término trabecular; *2)* numerosos osteocitos en la matriz, y *3)* una variación en el tamaño y la forma de los osteocitos (fig. 30-7 A y B).

El hueso trabecular se deposita con mayor rapidez que el laminar. Se encuentran distribuidos de manera desordenada y poseen una baja fuerza tensil, por lo que sirven como estructura de sostén temporal. No es sorprendente que el hueso trabecular se encuentre durante la etapa fetal, en regiones que rodean tumores e infecciones y como parte del proceso de cicatrización de fracturas. ***Su presencia en el esqueleto del adulto es siempre anómala, e indica que se ha producido tejido reactivo en respuesta a algún factor de estrés en el hueso.***

### El cartílago, a diferencia del hueso, no contiene vasos sanguíneos, nervios o vasos linfáticos

El *cartílago* puede calcificarse de manera localizada para lograr mayor resistencia interna en ciertas áreas.

### Matriz de cartílago

Al igual que el hueso, el cartílago puede ser considerado un material bifásico, orgánico e inorgánico. En la fase inorgánica, está constituido por cristales de hidroxiapatita cálcica, equivalente a aquel presente en la matriz ósea. Sin embargo, la matriz orgánica es muy diferente de la del hueso. En esencia, el cartílago es una estructura hiperhidratada, constituida en un 80% de su peso por agua. El restante 20% está compuesto principalmente por dos tipos de macromoléculas, colágeno tipo II y proteoglucanos. El contenido de agua es extremadamente importante para la función del cartílago articular, ya que garantiza la resiliencia y la capacidad de lubricación de la articulación. Los proteoglucanos son moléculas complejas, compuestas por una proteína lineal en el centro y estructuras laterales alargadas de polisacáridos denominadas **glucosaminoglucanos.** Estas moléculas son polianiónicas debido a la presencia regular de grupos carboxilo y sulfatos a lo largo de ellas. Los glucosaminoglucanos del cartílago están constituidos por tres cadenas largas, no ramificadas, que se repiten, formadas por sacáridos polidiméricos: sulfato de condroitina 4, sulfato de condroitina 6 y sulfato de queratano. Los sulfatos de condroitina son los más abundantes, y constituyen del 55-90% de la matriz del cartílago, según la edad del tejido.

### Tipos de cartílago

Hay tres tipos de cartílago:

- **Cartílago hialino:** es el prototipo de cartílago, y constituye el cartílago de las articulaciones; el cartílago de los huesos en desarrollo; las placas de crecimiento; el cartílago costocondral; los cartílagos de la traquea, los bronquios y la laringe; y los cartílagos de la nariz. El cartílago hialino es más común en los tumores, en el callo de la fractura en recuperación y en zonas con relativa escasez de vasos sanguíneos.
- **Fibrocartílago:** este tejido es en esencia cartílago hialino que contiene numerosas fibras de colágeno tipo I que le confieren resistencia y estructura. Se encuentran en el anillo fibroso de los discos intervertebrales, tendones, ligamentos, meniscos, la sínfisis del pubis y los sitios de inserción de la cápsula articular. El fibrocartílago también se presenta en el callo de la fractura.
- El **cartílago elástico** se encuentra en la epiglotis, los cartílagos aritenoides de la laringe y en el pabellón auricular externo.

### Condrocitos

Los condrocitos derivan de las células mesenquimatosas primitivas, que son similares a los precursores de las células óseas. Los condroblastos dan lugar a los condrocitos. La activación del factor de transcripción SOX9 es fundamental para la formación de condrocitos, y el SOX9 se expresa en las neoplasias cartilaginosas. Al igual que en el hueso, la célula que destruye el cartílago calcificado es el osteoclasto.

## FORMACIÓN Y CRECIMIENTO DEL HUESO

El tejido óseo se desarrolla solamente mediante crecimiento por aposición, definido como el depósito de nueva matriz en la superficie preexistente de una superficie adyacente de osteoblastos. Por el contrario, prácticamente los demás tejidos, en especial el cartílago, aumentan mediante proliferación de células intersticiales dentro de una matriz, así como por crecimiento aposicional.

El desarrollo óseo en el feto sigue una secuencia estereotipada. La mayor parte del esqueleto (excepto el cráneo y la clavícula), se desarrollan a partir de cartílago inmaduro presente

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1312 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



durante el desarrollo fetal. Este cartílago es posteriormente reabsorbido y reemplazado por hueso, un proceso denominado **osificación endocondral.** El desarrollo del hueso puede ser ilustrado utilizando una extremidad como ejemplo.

## El proceso de osificación primaria sucede de acuerdo con una secuencia temporal definida

1. **Cartílago inmaduro:** a la quinta semana de gestacion, se forma una delgada capa de células mesenquimatosas entre el ectodermo y el endodermo del primordio de la extremidad y se condensa dentro de un centro de cartílago hialino. Este lecho de cartílago embrionario es el precursor de los futuros huesos largos de las extremidades. La cápsula fibrosa del cartílago se denomina **pericondrio.** El ancho del cartílago embrionario está aumentado por el crecimiento por aposición de los condroblastos, los cuales depositan matriz cartilaginosa en la superficie interna del pericondrio. Al mismo tiempo, el lecho cartilaginoso aumenta su longitud por crecimiento aposicional e intersticial de los condrocitos. En esta etapa, el «hueso» largo está formado principalmente por cartílago.
2. **El centro primario de osificación:** el lecho vascular aumenta, y el pericondrio presenta depósitos de hueso trabecular en la superficie del centro cartilaginoso. Este cilindro de hueso trabecular es el centro primario de osificación, debido a que es el primer tejido óseo en formarse. El pericondrio se denomina, a partir de ese momento, **periostio** (fig. 30-8 A).
3. **Cilindrización:** dentro del lecho cartilaginoso, los condrocitos forman columnas proliferativas, las cuales eventualmente pueden presentar calcificación focal. La calcificación es la señal para la reabsorción osteoclástica y la invasión por vasos dentro de la masa cartilaginosa. De esta manera, la osificación endocondral temprana tiene lugar después de que el cartílago haya desarrollado una zona hueca en el centro del lecho cartilaginoso. Esta «cavitación» del centro cartilaginoso formará el futuro espacio medular. El ahuecamiento progresivo de la diáfisis se denomina **cilindrización.**
4. **Esponjoso primario:** los condrocitos aumentados de volumen, e hipertróficos, situados en la porción central del cartílago comienzan a morir. Aumenta la invasión de capilares. Las superficies de los centros de cartílago calcificado son envueltas por hueso trabecular y por acción de los osteoblastos, los cuales llegan a través del tejido mesenquimatoso pluripotencial que entra con los capilares. Este centro cartilaginoso, rodeado por hueso trabecular, se denomina **esponjoso primario** o **trabéculas primarias.** Es el primer hueso formado después de la sustitución del cartílago.

La cavitacion continúa a lo largo de la futura diáfisis a través de cada uno de los extremos del hueso. Mientras, el hueso aumenta en anchura mediante crecimiento óseo por aposición por el crecimiento circunferencial perióstico, lo cual hace que haya mayor cantidad de hueso trabecular para formar la futura corteza.

## En la osificación secundaria, el cartílago es estimulado y transformado para convertirse en hueso

Al igual que sucede en el cartílago, hay un conjunto de acontecimientos programados similares al esponjoso primario que determinan la formación del futuro hueso. El cartílago en reposo (reserva) es estimulado para formar columnas de cartílago proliferativo, que posteriormente evolucionan a condrocitos hipertrofiados y, eventualmente, a cartílago calcificado.

1. **Centro secundario de osificación** (fig. 30-8 B): también denominado **centro de osificación epifisario,** se forma en los extremos del hueso cuando el cartílago es reabsorbido. El crecimiento centrífugo de la osificación secundaria se denomina **hemisferización** y se produce en forma simultánea al desarrollo longitudinal de la cavidad medular de la diáfisis.
2. **Formación de la placa de crecimiento:** conforme los extremos óseos se expanden en la futura diáfisis, se produce un proceso de hemisferización y cilindrización, mientras que una zona de cartílago queda atrapada entre el extremo del hueso y la diáfisis. Este cartílago esta destinado a ser la **placa de crecimiento** (fig. 30-9 A). La placa de crecimiento es una capa de cartílago modificado situado entre la diáfisis y la epífisis. Su estructura es prácticamente la misma desde la etapa fetal hasta la maduración del esqueleto. ***El crecimiento de la placa controla el crecimiento longitudinal de los huesos y finalmente determina la talla del adulto.***
3. **Estructura de la placa de crecimiento:** los condrocitos de la placa de crecimiento están distribuidos en columnas verticales, las cuales, en tres dimensiones, corresponden en realidad

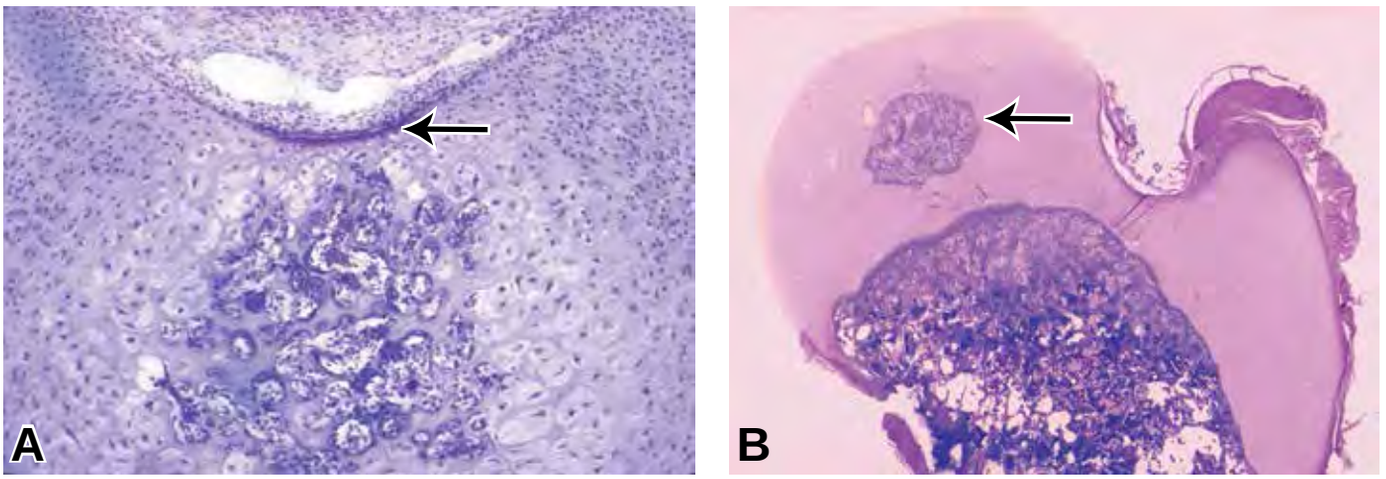



**FIGURA 30-8. Osificación primaria. A.** Corte de hueso tubular corto en el que se muestra el primer depósito de tejido óseo verdadero en la porción externa de la mitad del tallo del cartílago a lo largo del cual se forma una zona hueca en el centro para dar lugar a las espículas mixtas de cartílago y hueso (esponjosa primaria). **B.** Corte de la cabeza femoral en el que se observa el **centro de osificación secundaria.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1313 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



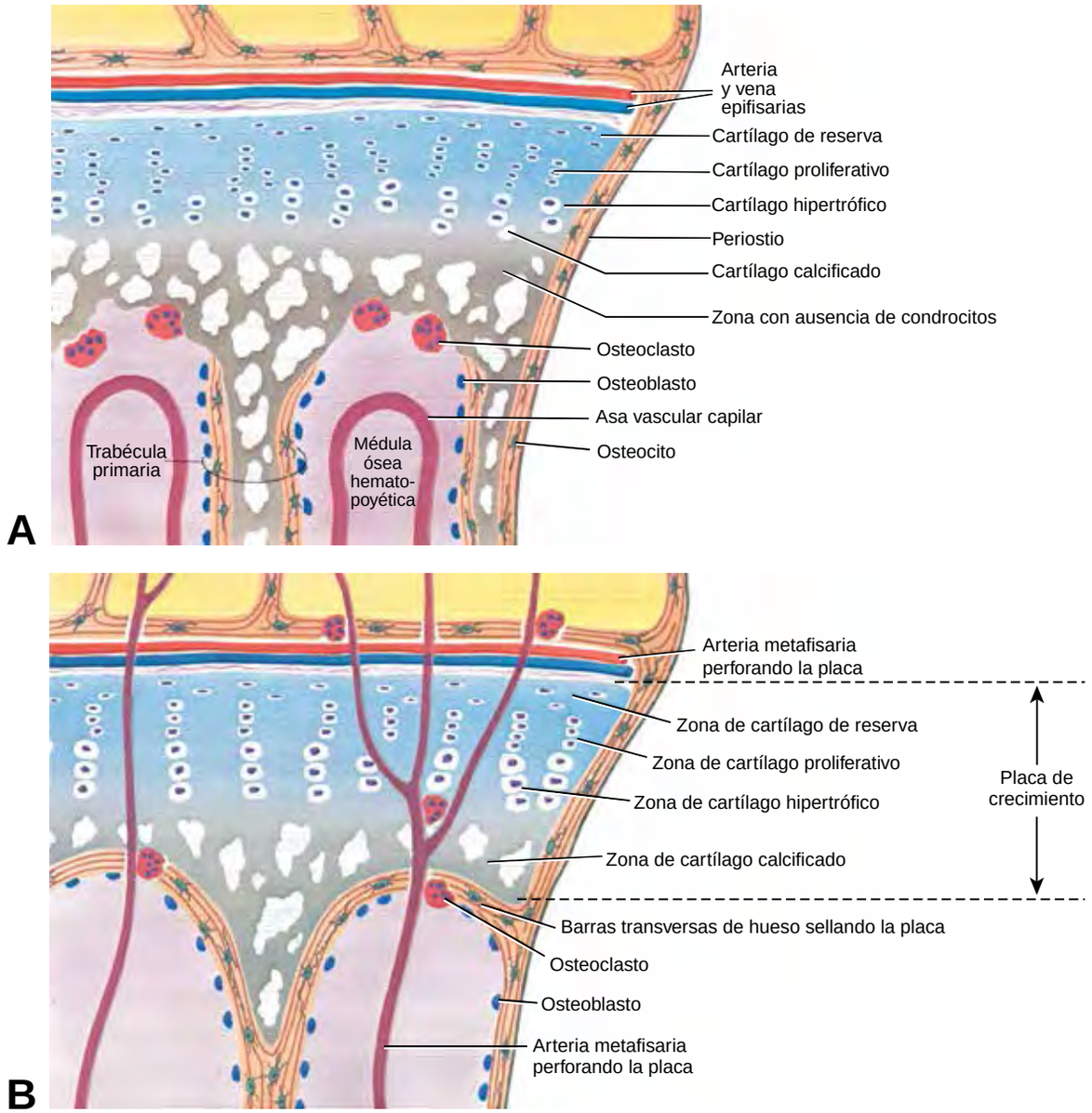



**FIGURA 30-9. Anatomía de la placa de crecimiento epifisaria. A. Placa de crecimiento epifisaria normal.** La epífisis está separada de la placa epifisaria mediante placas transversas de hueso, que sellan la placa, de manera que solamente crece hacia la metáfisis. Se ilustran las diferentes zonas del cartílago. Conforme el cartílago calcificado migra hacia la metáfisis, los condrocitos mueren y las lagunas quedan vacías. En la interfase de la placa epifisaria y la metáfisis, los osteoclastos se convierten en cartílago calcificado, acompañando el vaso capilar desde los vasos metafisarios. Los osteoblastos siguen a los osteoclastos y se ubican debajo del osteoide en el centro del cartílago, formando entonces el esponjoso primario o las trabéculas primarias. **B. Cierre normal.** El cartílago epifisario termina de crecer, y los vasos metafisarios penetran la placa cartilaginosa. Las barras transversas de hueso separan la placa de la metáfisis.

a hélices. En una vista longitudinal, la placa de crecimiento, procedente de la epífisis hacia la metáfisis, se divide en zonas (figs. 30-2 B y 30-9).

- La **zona de reserva (reposo)** es irrigada por las arterias epifisarias y tiene condrocitos pequeños y muy poca matriz. Una zona periférica adicional, conocida como **zona de Ranvier,** descansa directamente sobre el pericondrio.
- La **zona proliferativa** es la siguiente zona en profundidad, en la que hay proliferación activa de condrocitos, tanto en sentido longitudinal como transversal, aunque la dirección predominante de crecimiento es longitudinal. En una placa de crecimiento muy activa, las zonas proliferativas abarcan la mitad del grosor de la placa.
- La **zona hipertrófica** es la siguiente; en ella se observa un aumento significativo del tamaño de los condrocitos. La matriz intercelular es prominente, y una zona densa, la **matriz territorial,** rodea los condrocitos.
- La **zona de calcificación** es una zona cartilaginosa cercana a la metáfisis, donde la matriz se encuentra mineralizada.
- La **zona de osificación** es la región donde el hueso es recubierto por una superficie de cartílago calcificado. Los capilares crecen dentro del cartílago calcificado y dan acceso a los osteoclastos, los cuales reabsorben gran parte de la matriz calcificada. Las paredes verticales residuales de cartílago calcificado actúan como la estructura de sostén para el depósito de hueso.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1314 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



Los mecanismos moleculares que regulan el crecimiento endocondral están comenzando a ser definidos. La proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), secretada por las células pericondriales y los condrocitos, favorece la proliferación de estos últimos. La deficiencia de PTHrP conlleva un retraso importante del crecimiento y la deformación de las placas de crecimiento. El regulador del desarrollo «hedgehog» de la India (Ihh) también esta involucrado en la maduración de la placa de crecimiento al actuar en conjunto con la PTHrP. Un tercer factor de importancia involucrado en la regulación de la placa de crecimiento es el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). El receptor 3 de FGF (FGFR3) se expresa en los condrocitos que se encuentran en fase de proliferación, y su activación produce la inhibición de la proliferación de la placa de crecimiento. Las mutaciones del FGFR3 producen la interrupción del crecimiento (p. ej., acondroplastia u otras formas de enanismo) o aceleran el crecimiento.

### La formación de la metáfisis se denomina canalización

Tiene lugar en el anillo de Delacroix, un manguito perióstico de hueso que rodea el cartílago epifisario. Una capa de osteoclastos periósticos reabsorbe la corteza, de manera que adopta una forma de embudo o flauta. Al mismo tiempo, el hueso osteoblástico endóstico se deposita para mantener y contener la reabsorción osteoclástica. El resultado final es la formación de un hueso con forma de embudo o flauta.

### La placa de crecimiento suele estar obstruida a una edad específica para cada hueso

El cierre de la placa de crecimiento (fig. 30-9 B) es inducido por las hormonas sexuales y se produce de forma más temprana en niñas que en niños. La renovación de los condrocitos se retrasa y finalmente se interrumpe. Toda la placa es eventualmente reemplazada por hueso. En algunas personas, la placa ósea transversa representa el sitio de cierre que puede ser observado en la radiografía.

## TRASTORNOS DE LA PLACA DE CRECIMIENTO

### El cretinismo produce un defecto de la maduración del cartílago

El cretinismo se debe a **deficiencia materna de yodo** (v. cap. 27) y tiene un efecto muy importante en el esqueleto. La hormona tiroidea tiene un papel en la regulación de los condrocitos, los osteoblastos y los osteoclastos mediante la producción de citosinas y otros factores involucrados en el desarrollo y crecimiento del hueso. El crecimiento lineal está severamente afectado, lo que produce enanismo, con extremidades desproporcionadamente cortas en relación con el tronco. El retraso en el cierre de las fontanelas produce un tamaño demasiado grande de la cabeza. Hay retraso en el cierre de la epífisis, que se manifiesta en las radiografías como un efecto punteado de estas regiones. Presentan caída de los dientes deciduales y retraso en la erupción de las piezas dentales permanentes.

**PATOLOGÍA:** en el cretinismo, los condrocitos no siguen la secuencia endocondral en orden. En lugar de ello, la maduración de las zonas hipertrofiadas está retrasada y la zona de cartílago proliferativo es estrecha. Por lo tanto, la osificación endocondral no se produce de manera apropiada, y las barras transversas de hueso en la unión metafisaria no sellan la placa de crecimiento. Aunque la placa de crecimiento se mantiene abierta, el fallo en la osificación endocondral produce enanismo grave. La deformación epifisaria presente en la radiografía se debe a la penetración incompleta de los centros secundarios de osificación de la epífisis.

### El síndrome de Morquio se caracteriza por el depósito de mucopolisacáridos en los condrocitos

Muchas de las mucopolisacaridosis (v. cap. 6) producen deformidad esquelética, atribuible al depósito de mucopolisacáridos (glucosaminglucano) en los huesos en desarrollo. Un ejemplo es el síndrome de Morquio (mucopolisacaridosis tipo IV), que produce una forma particularmente grave de enanismo, en la que hay, además, defectos dentarios, retraso mental, opacidades corneales y aumento de la excreción urinaria de sulfato de queratano.

### La acondroplasia es una forma de enanismo hereditario causada por falta de desarrollo de la placa de crecimiento

***La acondroplasia se refiere a un síndrome de enanismo con extremidades cortas y macrocefalia que se debe a una incapacidad para la formación de cartílago epifisario normal.*** Es la forma más común de enanismo genético (1:15 000 nacidos vivos) y se hereda como un rasgo autosómico dominante. Casi todos los casos se deben a nuevas mutaciones. La talla promedio del adulto en la acondroplasia es de 131 cm en el hombre y 125 cm en la mujer. El enanismo acondroplásico tiene un desarrollo mental normal y una expectativa de vida promedio normal. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan cifoescoliosis severa y sus complicaciones.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la acondroplasia es causada por la mutación **activadora** de FGFR3 codificada en el cromosoma 4 (p16.3). Esta mutación inhibe la diferenciación y proliferación de los condrocitos, la cual retrasa el desarrollo de la placa de crecimiento.

**PATOLOGÍA:** la placa de crecimiento en la acondroplasia está muy adelgazada, y la zona de cartílago proliferativo está ausente o muy disminuida (fig. 30-10). La zona de calcificación provisional, cuando está presente, sufre osificación endocondral, pero a una velocidad muy baja. La barra transversa de hueso con frecuencia sella la placa de crecimiento, evitando mayor formación de hueso y favoreciendo el enanismo. Es interesante destacar que los centros secundarios de osificación y cartílago articular son normales. Debido a que la osificación intramembranosa no está afectada, el periostio funciona de manera normal y los huesos se vuelven muy cortos y gruesos. Por las mismas razones, la cabeza de estos individuos parece más grande de lo normal, en comparación con los huesos formados por los cartílagos de la cara. La columna vertebral tiene una longitud normal, pero las extremidades son más cortas de lo normal.

### El escorbuto es ocasionado por la deficiencia de vitamina C en la dieta

**PATOGENIA MOLECULAR Y PATOLOGÍA:** la hidroxiprolina y la hidroxilisina son importantes para estabilizar la estructura en hélice del colágeno y los puentes cruzados de las fibras de tropocolágeno dentro de la estructura molecular característica del colágeno. La vitamina C es un cofactor para la hidroxilación de la prolina y la lisina. Los cambios esqueléticos presentes en el escorbuto se deben una deficiencia en la función osteoblástica. El hueso trabecular no se forma debido a que los osteoblastos no lo producen ni tampoco producen el entrecruzamiento normal



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1315 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



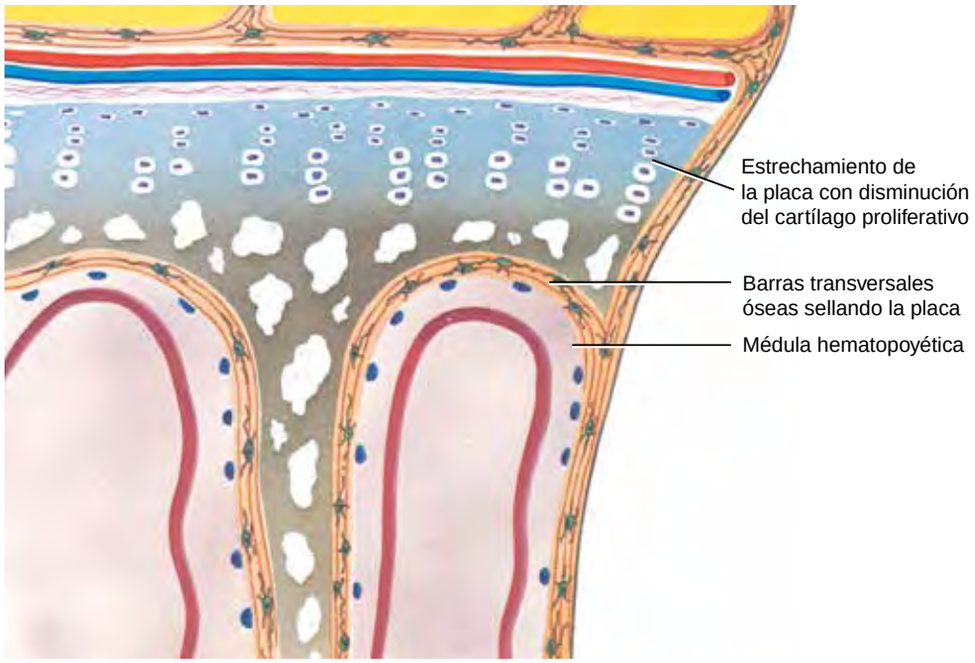



**FIGURA 30-10. Placa de crecimiento epifisario en el enanismo acondroplásico.** En la acondroplasia, la placa epifisaria tiene muy disminuido su grosor y las zonas de cartílago proliferativo están prácticamente ausentes. La actividad osteoclástica es mínima y la interfaz entre la placa y la metáfisis con frecuencia está sellada por barras transversas de hueso que evitan mayor osificación endocondral. Como resultado, los huesos se acortan.

del colágeno. Los condrocitos en la placa de crecimiento continúan creciendo. La zona de cartílago calcificado puede volverse muy notable, debido a que presenta importante calcificación. Los osteoclastos reabsorben esta zona, pero el esponjoso primario no se forma apropiadamente y, por lo tanto, hay perforación vascular irregular de la placa de cartílago.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la actualidad, el escorbuto es una enfermedad rara (v. cap. 8). En los pacientes con escorbuto hay alteraciones en la cicatrización de las heridas y en el crecimiento óseo. Además, la membrana basal de los capilares se encuentra dañada, por lo que es común la presencia de sangrado capilar en diversas partes del cuerpo. También puede presentarse sangrado subperióstico, que da lugar a dolor muscular y articular.

### El crecimiento asimétrico del cartílago ocasiona trastornos vertebrales y tumores

El crecimiento asimétrico del cartílago, como ocurre en pacientes con rodilla valga y rodilla vara, tiene lugar cuando una parte de la placa de crecimiento, ya sea medial o lateral, crece de manera más rápida con respecto a la otra. La mayor parte de los casos son hereditarios, pero las fuerzas mecánicas, tales como traumatismo cerca de la placa de crecimiento, pueden estimular un lado, de manera que crece más rápido o de modo asimétrico. Además del efecto estético, esta situación puede requerir corrección para evitar mayor asimetría y, en algunos casos, pérdida del cartílago articular y destrucción de la articulación.

#### Escoliosis y cifosis

**La escoliosis es** ***una curvatura lateral anómala de la columna vertebral, más común en adolescentes de sexo femenino. La*** **cifosis** ***se refiere a una curvatura anómala en el plano anteroposterior.*** Cuando ambas situaciones están presentes, se útiliza el término **cifoescoliosis.**

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los cuerpos vertebrales crecen en longitud (altura) a partir de las placas terminales de las vértebras, las cuales corresponden con las placas de crecimiento de los huesos tubulares largos. Al igual que en los huesos tubulares, los cuerpos vertebrales aumentan de ancho mediante crecimiento óseo por aposición a partir del periostio. En la escoliosis, por razones desconocidas, una parte de la placa terminal crece más rápidamente que la otra, lo que produce una curvatura lateral de la columna vertebral.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el tratamiento es la aplicación de una fuerza apropiada en el cuerpo vertebral mediante tirantes correctores o fijación interna para enderezar la columna vertebral. Si la cifoescoliosis es grave, los pacientes pueden desarrollar enfermedad pulmonar crónica, *cor pulmonale* y problemas articulares, principalmente en la cadera.

#### Hemihipertrofia

***La hemihipertrofia se refiere a diversas enfermedades en las que las placas de crecimiento de las extremidades son estimuladas para crecer de manera rápida y cursar con osificación endocondral prolongada. La extremidad correspondiente se torna más larga que la del lado contrario.*** La infección de la región metafisaria puede estimular el crecimiento rápido de la placa. Una malformación arteriovenosa también puede causar que una placa de crecimiento se desarrolle con más rapidez que la del lado contrario, al igual que la presencia de fracturas y tumores cercanos a la placa. En algunos casos, la hemihipertrofia es parte de un síndrome hereditario. Los niños con hemihipertrofia aislada tienen mayor riesgo de neoplasias.

## ANOMALÍAS DEL MODELADO

### La osteopetrosis se caracteriza por la presencia de hueso de densidad anómala

***La*** **osteopetrosis,** ***también conocida como*** **enfermedad ósea marmórea** ***o*** **enfermedad de Albers-Schönberg,** ***es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias raras, en las que la masa esquelética está aumentada como resultado de una densidad ósea anómala.*** La forma autosómica recesiva más común es grave, y en ocasiones conduce a la muerte de lactantes y niños.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1316 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



La muerte en la infancia con esta variante grave se debe a una importante anemia, el atrapamiento de nervios craneales, hidrocefalia e infección. Hay una forma más benigna, que se transmite como un rasgo autosómico dominante, que se observa en adultos y adolescentes, asociada con anemia leve o ausencia de síntomas.

**PATOGENIA MOLECULAR:** ***el hueso esclerótico de la osteopetrosis es resultado de un fallo en la reabsorción del hueso por los osteoclastos.*** La enfermedad es causada por mutaciones en los genes que regulan la formación o la función de los osteoclastos. Las mutaciones más comunes causan defectos en la acidificación ósea, la cual es necesaria para su reabsorción. Entre estas mutaciones se encuentran la del gen *TCIRG1* (bomba de protones de los osteoclastos; autosómica dominante), del gen *CLCN7* (canal del cloro de los osteclastos; autosómico recesivo) y del gen de la **anhidrasa carbónica II** (autosómica recesiva). Otras mutaciones que causan osteopetrosis incluyen las relacionadas con factores de transcripción o citosinas necesarias para la diferenciación de los osteoclastos.

**PATOLOGÍA:** debido a que la función de los osteoclastos se encuentra interrumpida, la osteopetrosis se caracteriza por *1)* la retención del esponjoso primario con sus centros de cartílago; *2)* la falta de tunelización de la metáfisis, y *3)* el engrosamiento de la corteza. Esto da como resultado la formación de huesos cortos, en forma de bloque, radiodensos, por lo que se denomina **enfermedad ósea marmórea** (fig. 30-11 A). Estos huesos son extremadamente radioopacos y pesan de 2 a 3 veces más de lo normal. Sin embargo, en realidad son débiles debido a que su estructura esta intrínsecamente desorganizada y no pueden resistir las líneas de fuerza. El cartílago mineralizado también es débil y frágil, por lo que los huesos osteopetrósicos tienden a fracturarse. A la inspección macroscópica, los huesos con osteopetrosis presentan un ensanchamiento de la metáfisis y la diáfisis, lo que les da un aspecto característico en «matraz de Erlenmeyer» (fig. 30-11 A). Desde el punto de vista histológico, el tejido óseo es extremadamente irregular, y casi todas las zonas contienen un centro cartilaginoso (fig. 30-11 C). Los espacios medulares se obliteran. Dependiendo de la mutación, los osteoclastos pueden estar ausentes, presentes en un número normal e incluso ser abundantes. En caso de osteopetrosis caracterizada por un número normal o aumentado de osteoclastos, el defecto molecular se debe a un gen involucrado en la función de los osteoclastos, más que en su formación.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la supresión de la hematopoyesis en la osteopetrosis se debe al reemplazo de la médula ósea por hojas de osteoclastos anómalos o una importante fibrosis. La supresión de la médula ósea en pacientes con la forma maligna de osteopetrosis puede ser suficientemente grave para producir anemia o pancitopenia graves. Para compensar la pérdida de la hematopoyesis de la médula ósea, se produce hematopoyesis extramedular en lugares como el hígado, el bazo y los nódulos linfáticos, por lo que estas estructuras aumentan de tamaño. El estrechamiento del foramen neural ocasiona el atrapamiento de nervios craneales y posteriormente el estrangulamiento de los nervios, que puede ocasionar ceguera y sordera. La osteopetrosis puede ser tratada mediante trasplante de médula ósea, que permite la formación de nuevos clones de osteoclastos funcionales.

### La displasia diafisaria progresiva se caracteriza por un engrosamiento de los huesos largos

La displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann) es una enfermedad autosómica dominante en niños en la que el proceso de cilindrización no se lleva a cabo de forma

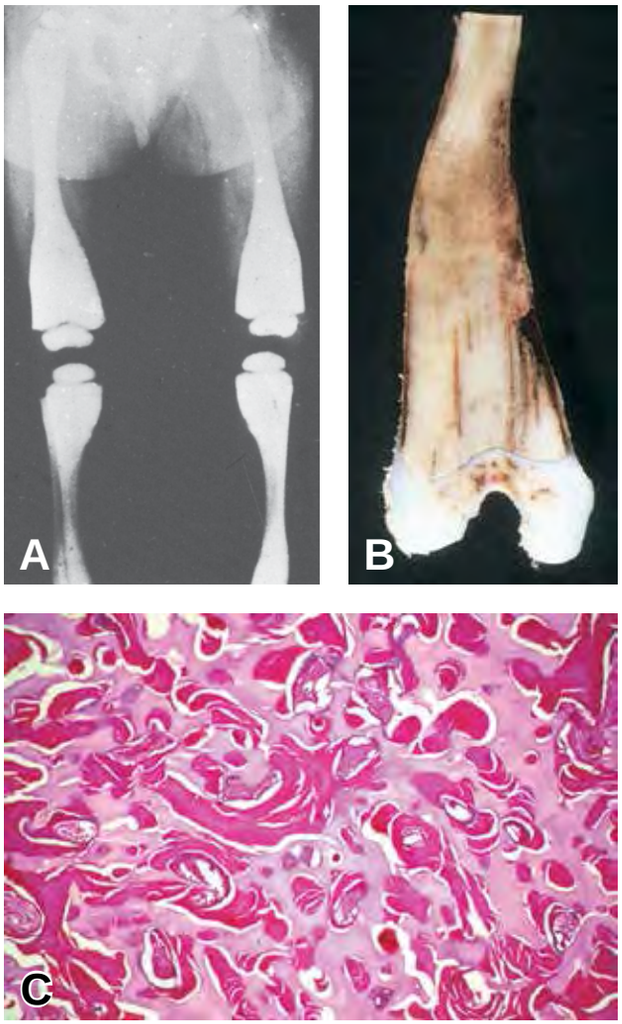



**FIGURA 30-11. Osteopetrosis. A.** Radiografía de un niño en el que se observa una importante deformación y aumento de la densidad ósea de las extremidades inferiores, característica de la «enfermedad ósea marmórea». **B.** La inspección macroscópica de la muestra de fémur muestra la obstrucción del espacio medular por hueso muy denso. **C.** Microfotografía del hueso de un niño con osteopetrosis autosómica recesiva en el que se observa una desorganización de las trabéculas óseas por retención de la esponjosa primaria (espículas mixtas) y la posterior obstrucción del espacio medular óseo por esponjosa secundaria. El resultado es la completa desorganización de las trabéculas y la ausencia de médula ósea.

apropiada, lo que da como resultado un engrosamiento simétrico y un aumento del diámetro de las diáfisis de los huesos largos. Se debe al aumento de la formación de hueso relacionada con una mutación en el propéptido del factor de transformación del crecimiento β. La enfermedad afecta principalmente el fémur, la tibia, el peroné, el radio y el cúbito. Los pacientes presentan dolor en las regiones afectadas, fatiga, atrofia muscular y alteraciones en la marcha.

## RETRASO DE LA MADURACIÓN ÓSEA

### La osteogénesis imperfecta se caracteriza por la presencia de colágeno tipo I anómalo

***La osteogénesis imperfecta (OI) se refiere a un grupo de enfermedades autosómicas dominantes en su mayoría, hereditarias del tejido conjuntivo, causadas por mutaciones en el gen que codifica***



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1317 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



***para la síntesis del colágeno tipo I, que afecta el esqueleto, las articulaciones, los oídos, los ligamentos, los dientes, las escleróticas y la piel*** (v. cap. 6). Hay cuatro tipos bien identificados de OI, cada uno con diferente estructura genética y cuadro clínico.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia de la OI se debe a diferentes mutaciones de *COL1A1* y el *COL1A2*, que codifican para las cadenas $\alpha_1$ y $\alpha_2$ del procolágeno tipo I, la principal proteína estructural del hueso. Estos genes se encuentran en los cromosomas 17 (17q21.3-q22) y 7 (7q21.3-q22), respectivamente. Una mutación puntual que afecta el residuo de glicina tanto en *COL1A1* como en *COL1A2* es la anomalía más común en la OI. Mientras que las mutaciones del gen *COL1A1* se presentan en todos los tipos de OI, las mutaciones del gen *COL1A2* se presentan en los tipos II, III y IV de OI. Las mutaciones del gen *COL1A1* afectan a tres cuartas partes de la molécula de colágeno tipo I, con lo que la mitad de las moléculas contiene una cadena anormal pro-$\alpha_1$ y una cuarta parte contiene dos cadenas anómalas pro-$\alpha_1$. Por el contrario, las mutaciones en el gen *COL1A2* afectan sólo a la mitad de las moléculas de colágeno sintetizadas. El fenotipo resultante varía desde un cuadro leve hasta uno mortal, según el gen afectado, la localización en la triple hélice del colágeno en la que se produce la sustitución y qué aminoácido es sustituido por glicina.

### Osteogénesis imperfecta tipo I

***La OI tipo I es el fenotipo más leve. Se hereda de forma autosómica dominante, y se caracteriza por múltiples fracturas después del nacimiento, una esclerótica de color azul y anormalidades en la audición.*** En algunos pacientes hay anomalías en la dentición también muy evidentes (dentinogénesis imperfecta).

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las primeras fracturas se presentan después de que el niño comienza a sentarse y caminar. Pueden presentar cientos de fracturas al año de edad con el menor movimiento o traumatismo. En las radiografías, los huesos se observan extremadamente adelgazados, de aspecto delicado y curvatura anómala (fig. 30-12 A). El colágeno tiene una menor fuerza de tensión y la mineralización ósea es anómala. La combinación de estas alteraciones explica la tendencia a la fractura de los huesos en la OI. En la enfermedad, hay formación de hueso insuficiente, lo que ocasiona la disminución del grosor de la cortical y la menor cantidad de hueso trabecular. Cuando se presentan fracturas, el callo puede ser tan extenso que semeje un tumor (fig. 30-12 B). Conforme el niño crece, las fracturas tienden a disminuir en gravedad y frecuencia, y la estatura en general es normal.

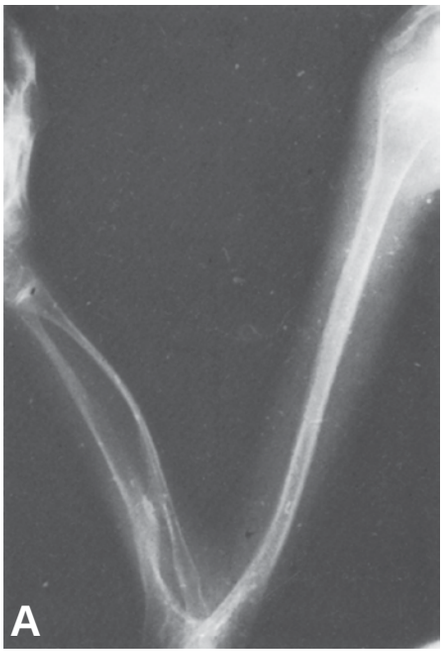
Las escleróticas están muy adelgazadas, con un color azulado atribuible a la coroides subyacente. Hay pérdida progresiva de la audición, que puede ocasionar sordera total en la edad adulta, debido a la fusión de la cadena oscicular del oído. La laxitud articular que acompaña a la enfermedad puede propiciar cifoescoliosis y pie plano. Debido a la hipoplasia de la dentina y la pulpa, los dientes suelen estar deformados y adquieren un color azul amarillento.

### Osteogénesis imperfecta tipo II

***La OI tipo II es una enfermedad perinatal, mortal, con un patrón de herencia autosómico dominante.*** Los neonatos afectados pueden presentarse como mortinatos o morir a los pocos días después de nacer, debido a las múltiples fracturas que sufren en esta etapa. Tienen una estatura notablemente corta, con importante deformidad de las extremidades. Casi todos los huesos presentan fracturas durante el proceso del parto o durante las contracciones uterinas previas. Al igual que en la OI tipo I, presentan escleróticas de color azulado.

### Osteogénesis imperfecta tipo III

***La OI tipo III es una variante progresiva, altamente deformante de la enfermedad, que se caracteriza por muchas fracturas óseas, retraso del crecimiento y deformidad grave del esqueleto.*** El patrón de herencia es por lo general autosómico dominante, aunque (en casos raros) se han documentado formas autosómicas recesivas. Las fracturas se presentan al nacimiento, pero los huesos son menos frágiles que en la variante tipo II. Estos pacientes pueden presentar acortamiento grave de la estatura debido a fracturas óseas progresivas y cifoescoliosis grave. Aunque las escleróticas pueden tener color azulado al nacimiento, se tornan blancas poco tiempo después. Son comunes las anomalías dentarias.



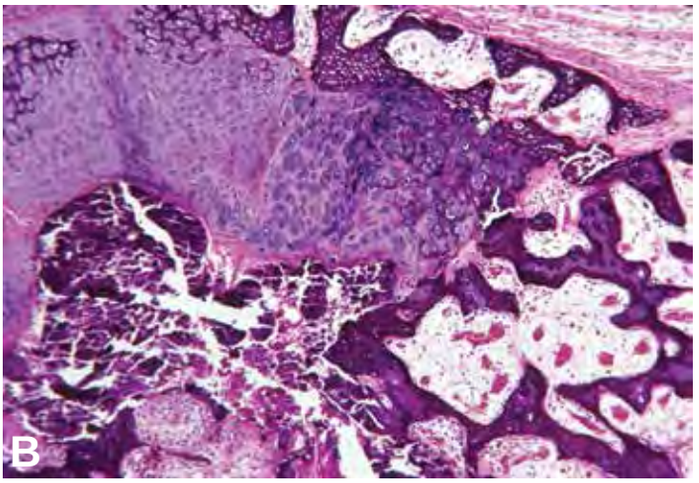




**FIGURA 30-12. Osteogénesis imperfecta. A.** Radiografía en la que se observa el aspecto de notable delgadez del húmero y los huesos del antebrazo. Se observa un callo por una fractura en la porción proximal del cúbito. **B.** En la microfotografía del callo de la fractura se observa gran cantidad de cartílago *(arriba a la izquierda).* La corteza es delgada y está formada por hueso trabecular hipercelular.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1318 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



### Osteogénesis imperfecta tipo IV

***La OI tipo IV es similar a la tipo I, excepto porque las escleróticas son normales.*** Esta enfermedad tiene una presentación heterogénea y puede haber o no alteraciones dentarias. En esta variante, la presencia de puentes cruzados anómalos en el colágeno da como resultado unas fibrillas delgadas, delicadas y débiles de la proteína. Este colágeno anómalo no permite la maduración de la corteza ósea, de manera que al nacimiento la corteza del hueso es similar a la del feto. La corteza está constituida por hueso trabecular y pequeñas zonas de hueso laminar. Con el paso de los años la corteza madura, pero esto no se produce hasta la adolescencia, o inclusive más tarde. En cualquier caso, la frecuencia de las fracturas tiende a disminuir después de un largo período. Estos pacientes son tratados de forma vigorosa con dispositivos ortopédicos, incluyendo bastones insertados en la cavidad medular ósea para evitar el efecto de acortamiento por múltiples fracturas.

Otros tipos de OI (tipos V, VI, VII y VIII) han sido identificados en fecha reciente a partir de un grupo heterogéneo tipo IV basado en características clínicas, genéticas e histológicas óseas.

No hay un tratamiento único para las OI. El trasplante de médula ósea con células precursoras óseas, los factores de crecimiento, los bisfosfonatos y la terapia genética pueden mejorar la síntesis de colágeno, pero se están realizando estudios clínicos con el fin de modificar la evolución y gravedad de la enfermedad. Debido a la presencia de callos por fractura muy notables, no es sorprendente que casos raros de OI hayan sido confundidos con osteosarcoma.

## FRACTURAS

***La lesión ósea más común es la fractura, la cual puede definirse como una pérdida de la continuidad del hueso.*** Una fuerza perpendicular al eje longitudinal del hueso da como resultado una **fractura transversa.** Una fuerza aplicada a lo largo del eje longitudinal del hueso produce una **fractura por compresión.** Una fuerza de torsión da como resultado una **fractura en espiral,** y la combinación de fuerzas y compresión puede causar angulación y desplazamiento de los extremos fracturados.

Una fuerza suficientemente fuerte para fracturar el hueso también puede dañar los tejidos blandos adyacentes. En esta situación, con frecuencia hay *1)* importante necrosis muscular; *2)* hemorragia debida a desgarramiento de los lechos capilares y de los grandes vasos en los tejidos blandos; *3)* desgarramiento de los sitios de inserción tendinosos y sitios de fijación de los ligamentos, y *4)* inclusive daño nervioso, causado por estiramiento o desgarramiento directo de los nervios.

### La curación de las fracturas se divide en las fases inflamatoria, de reparación y remodelado

La duración de cada fase (fig. 30-13) depende de la edad del paciente, el sitio de la fractura, el estado general de salud del paciente y su estado nutricional, así como la magnitud de daño a los tejidos blandos. Los factores locales, tales como el riego vascular y las fuerzas mecánicas en el sitio, también tienen un papel en la reparación de la fractura. ***En la curación de la fractura ósea, cualquier otra formación de tejido óseo en el sitio de la fractura representa una curación incompleta.***

### PATOLOGÍA

#### Fase inflamatoria

En los primeros 1-2 días después de la fractura, hay rotura de vasos sanguíneos del periostio y de los músculos y tejidos blandos adyacentes, que producen una notable hemorragia. Se presenta una importante necrosis ósea en el sitio de la fractura, debido a la rotura de los grandes vasos en el hueso y la interrupción de la continuidad de los vasos corticales (es decir, los conductos de Volkmann y Havers). ***El hueso muerto se caracteriza por la ausencia de osteocitos y lagunas osteocíticas vacías.***

En 2-5 días, la hemorragia forma un coágulo de gran tamaño, que debe ser reabsorbido para que la fractura pueda curarse. La formación de nuevos vasos se produce en la periferia de este coágulo. Al final de la primera semana, casi todo el coágulo se ha organizado por la invasión de los vasos sanguíneos y el desarrollo temprano de fibrosis.

El hueso inicial, que es en todos los casos trabecular, se forma después de 7 días. ***Este corresponde a hueso «cicatricial».*** Dado que la formación de hueso requiere de un adecuado riego sanguíneo, empiezan a aparecer espículas de hueso trabecular en la periferia del coágulo. Las células mesenquimatosas pluripotenciales de los tejidos blandos y dentro de la médula ósea dan lugar a los osteoblastos, que sintetizan hueso trabecular. En casi todas las fracturas se forma cartílago, y en ocasiones se reabsorbe mediante osificación endocondral. El tejido de granulación que contiene hueso o cartílago se denomina **callo.** El hueso trabecular también se forma dentro de la cavidad de la médula ósea en el borde del coágulo sanguíneo debido a que hay presencia de tejido vascular.

#### Fase de reparación

La fase de reparación se presenta en la primera semana después de la fractura y puede durar meses, según el grado de movimiento y fijación de la fractura. En esta etapa, la inflamación aguda desaparece. Las células pluripotenciales se diferencian hacia fibroblastos y osteoblastos. La reparación se origina en la periferia hacia el centro de la fractura y tiene dos objetivos: *1)* organizar y reabsorber el coágulo sanguíneo y, lo más importante; *2)* la formación de nuevos vasos sanguíneos para la formación del callo, el cual es el puente para la reparación de la fractura. Los acontecimientos que conllevan a la reparación son los siguientes:

1. Conjuntos de osteoclastos dentro de los conductos de Havers que forman los llamados **conos de corte,** que perforan la corteza a través del sitio de la fractura. Los nuevos vasos sanguíneos que acompañan al cono de corte suministran nutrientes a estas células y proporcionan más células pluripotenciales para la renovación celular.
2. Al mismo tiempo, el callo externo, el cual se encuentra en la superficie del hueso y está formado por periostio y células mesenquimatosas del tejido blando, continúa creciendo hasta llegar al sitio de la fractura.
3. De manera simultánea, el callo interno o endóstico se forma dentro de la cavidad medular ósea y crece hacia afuera del sitio de la fractura.
4. Los conos de corte corticales alcanzan el sitio de la fractura y en los extremos de los huesos fracturados comienzan a aparecer más romos y lisos por la acción de modelado de los osteoclastos.
5. Lo mismo sucede en la cara endóstica de la corteza, conforme el callo interno adopta su respectiva forma en el sitio de la fractura.
6. En las grandes zonas de cartílago, los vasos sanguíneos de reciente formación invaden el cartílago calcificado, después de que la secuencia endocondral duplica la formación normal del hueso en la placa de crecimiento.

#### Fase de remodelado

Varias semanas después de la fractura, el crecimiento interno del callo ha sellado los extremos óseos e iniciado el proceso de remodelado. En esta fase, el hueso es reorganizado hasta recuperar la corteza original. En ocasiones, el hueso es suficientemente



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1319 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



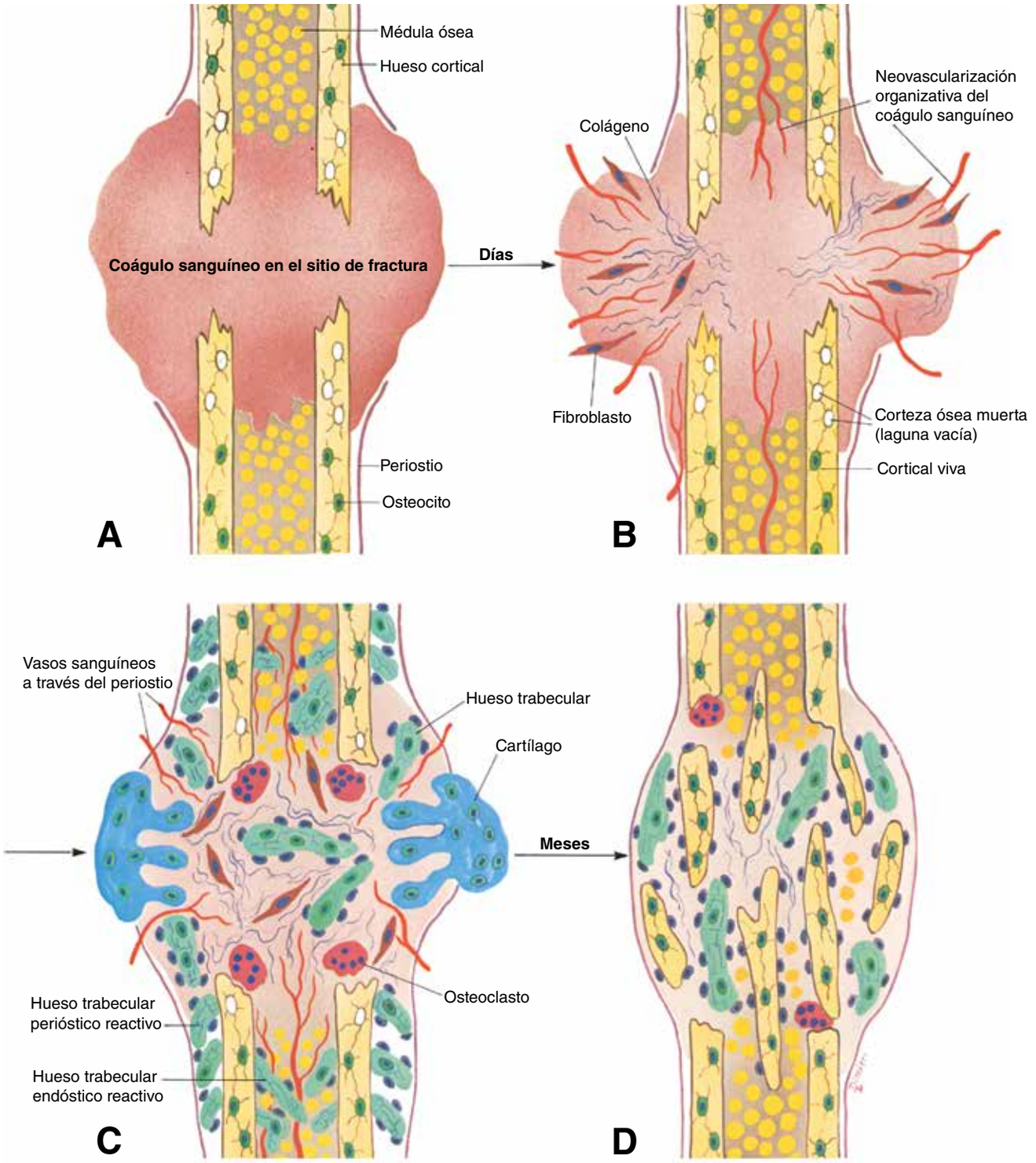



**FIGURA 30-13. Cicatrización de una fractura. A.** Poco después de ocurrida la fractura, se forma un extenso coágulo de sangre en el subperiostio y el tejido blando, así como en la cavidad de la médula ósea. El hueso en el sitio de la fractura tiene un borde dentado. **B.** En la **fase inflamatoria** de curación de la fractura se produce la neoformación de vasos sanguíneos y se inicia el proceso de organización del coágulo sanguíneo. Debido a que los osteocitos en el sitio de la fractura están necróticos, la laguna está vacía. Los osteocitos de la corteza también están necróticos en el sitio de la fractura, lo que origina una interrupción traumática del riego sanguíneo de las arterias perforantes hacia el periostio. **C.** La **fase de reparación** de la curación de la fractura se caracteriza por la formación de un callo de cartílago y hueso trabecular cerca del sitio fracturado. Los bordes dentados de la corteza original han sido remodelados y erosionados por los osteoclastos. El espacio medular ha sido revascularizado y contiene hueso trabecular reactivo, así como la región perióstica. **D.** En la **fase de remodelado,** durante la cual la corteza es revitalizada, el hueso reactivo puede ser laminar o trabecular. El nuevo hueso se organiza a lo largo de las líneas de fuerza mecánica. Se mantiene una importante actividad celular, tanto de osteoclastos como de osteoblastos.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1320 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



fuerte para ser caracterizado como una fractura clínicamente curada, pero desde el punto de vista biológico, la fractura aún no ha sido reparada y el proceso de remodelado continúa incluso años. Por ejemplo, el callo de las fracturas costales puede persistir durante toda la vida debido al continuo movimiento ocasionado por la respiración que tracciona los vasos sanguíneos y mantiene el callo cartilaginoso. En los niños, en quienes las placas de crecimiento están todavia abiertas, el modelado normal del hueso en crecimiento puede no implicar la formación de callo, por lo que la fractura puede no ser identificable en una etapa más tardia de la vida. De manera similar, el modelado normal en un niño puede permitir la corrección de la angulacion del hueso en el sitio de la fractura. Si la fractura es cercana a la placa de crecimiento, la diferencia en la velocidad de crecimiento de la placa también puede corregir la angulacion. Sin embargo, en el adulto, debido a que las placas ya han cerrado, la angulación con frecuencia requiere de dispositivos externos o internos.

### Consideraciones especiales

Hay algunos aspectos poco habituales sobre la cicatrización de las fracturas que merecen una mención especial.

***CICATRIZACIÓN PRIMARIA:*** una fractura no necesariamente da como resultado el desplazamiento óseo y la lesión de los tejidos blandos. Por ejemplo, una perforación con taladro en el hueso cortical o una fractura controlada, como es el caso de la osteotomía realizada con una sierra fina durante la cirugía ortopédica, no produce desplazamiento óseo. En este caso, prácticamente no hay reacción de tejidos blandos ni formación de callo porque el hueso se fija de forma rígida. La fractura crece directamente en el sitio fracturado mediante un proceso denominado **cicatrización primaria.** Esto da como resultado una rápida reconstrucción del hueso cortical, incluyendo la restauración de los sistemas haversianos. De manera similar, si el sitio de fractura se encuentra alineado en un espacio rígido mediante tornillos y placas metálicas, hay mínima formación de callo externo. Los conos de corte corticales se vuelven prominentes y el sitio de fractura cicatriza con rapidez.

***FALTA DE UNIÓN:*** si el sitio de la fractura no se cura, la situación que se produce se denomina **ausencia de unión.** Las causas de ausencia de unión incluyen la interposición de tejidos blandos en el sitio de la fractura, una movilidad excesiva, una infección, un riego sanguíneo escaso y otros factores mencionados con anterioridad. El movimiento continuo del sitio de la fractura aún no cicatrizado también puede ocasionar una **seudoartrosis,** una situación en la que se forma un tejido que actúa como una articulación en el sitio de fractura. Las células pluripotenciales se transforman en células que no pueden distinguirse histológicamente de aquellas de tipo sinovial, secretan líquido sinovial y forman una estructura de tipo articular. En estos casos, la fractura nunca cicatriza y el tejido anómalo debe ser retirado quirúrgicamente para que la fractura se repare de forma apropiada.

### Las fracturas por estrés se deben a microfracturas

***En estas fracturas, también conocidas como* fracturas por fatiga *o* asociadas a la marcha, *la presencia de microfracturas repetidas puede dar como resultado una fractura verdadera a través de la cortical del hueso.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la fractura por esfuerzo se presenta en los huesos, cuya cortical tiene escasas osteonas y sólo se forma cuando se aplica fuerza sobre la cortical. Si la corteza se encuentra dañada por alguna enfermedad (p. ej., en el quinto metatarsiano) sometido a estrés mecánico repetido (p. ej., por correr, esquiar o en bailarines de ballet), el hueso produce conos de corte en un intento de implantar osteonas. Si la fuerza continúa y hay una acumulación de microfracturas, se desarrolla un callo perióstico y endóstico que fortalece el hueso mientras se lleva a cabo la remodelación activa. Puede producirse una fractura si el último acontecimiento de fuerza es aplicado de forma continua durante el proceso de remodelado.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las fracturas por esfuerzo producen dolor e inflamación en el hueso afectado. ***En el sitio de una futura fractura por estrés, se forma un callo antes de que ocurra la lesión.*** Cuando la fractura tiene lugar, aparece un dolor muy intenso. En la etapa temprana de esta situación, antes de que ocurra la fractura, el aspecto radiológico puede semejar al de un tumor. En la biopsia suele observarse que la cortical está repleta de conos de corte para remodelado, que también se observan en el hueso reactivo en el borde de un tumor invasivo.

## OSTEONECROSIS (NECROSIS AVASCULAR, NECROSIS ASÉPTICA)

***La osteonecrosis se refiere a la muerte del hueso y la médula ósea en ausencia de infección*** (fig. 30-14). Las causas de osteonecrosis

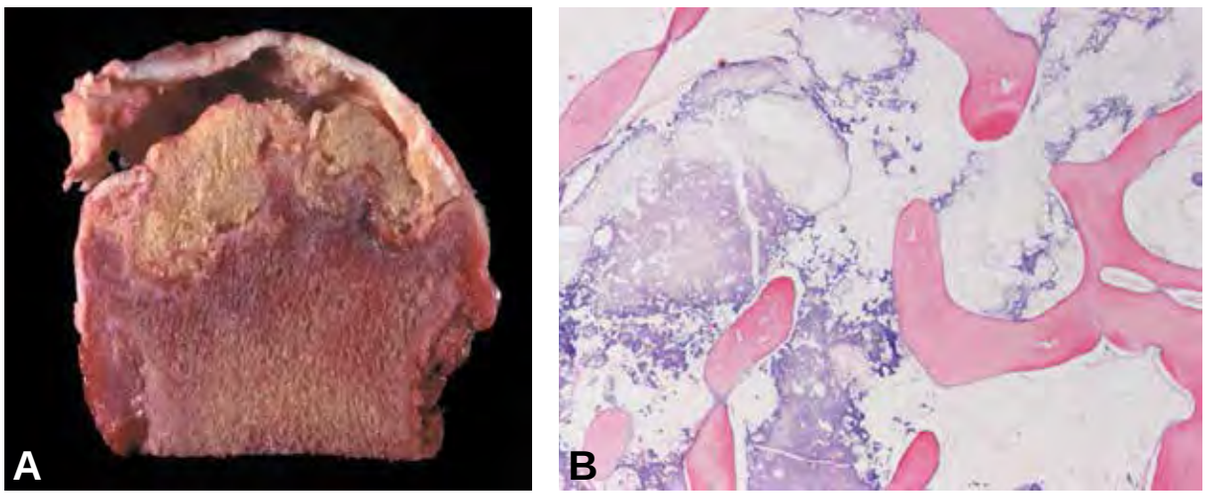



**FIGURA 30-14. Osteonecrosis de la cabeza del fémur.** Corte coronal en el que se observa un área delimitada de infarto subcondral con desprendimiento parcial del cartílago articular que lo recubre y del hueso subarticular. **B.** A nivel microscópico, el hueso necrótico se caracteriza por lagunas vacías y la médula necrótica muestra calcificación distrófica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1321 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



**TABLA 30-1**
**CAUSAS DE OSTEONECROSIS**

| |
|---|
| **Traumatismo,** incluidas fractura y cirugía |
| **Émbolos,** que producen infartos óseos localizados |
| **Enfermedades sistémicas,** tales como policitemia, lupus eritematoso, enfermedad de Gaucher, anemia de células falciformes y gota |
| **Radiación,** sea interna o externa |
| Administración de **corticoesteroides** |
| **Necrosis ósea local específica** en diversos sitios, por ejemplo, en la cabeza del fémur (enfermedad de Legg-Calvé-Perthes) o en el hueso navicular (enfermedad de Köhler) |
| **Trasplante de órganos,** en particular de riñón, en pacientes con hiperparatiroidismo persistente |
| **Osteocondritis disecante,** una enfermedad de etiología desconocida en la que una parte del cartílago articular y del hueso subcondral se rompe dentro de la articulación. Se piensa que se produce necrosis ósea en una zona localizada que posteriormente se desprende |
| **Autoinjertos y aloinjertos** |
| **Trombosis** de vasos sanguíneos locales secundaria a compresión por un tumor adyacente o alguna otra masa que ocupa |
| **Factores idiopáticos,** como en la alta incidencia de osteonecrosis de la cabeza del fémur en los alcohólicos. El hueso necrótico cicatriza de manera diferente en la cortical y en el hueso esponjoso subyacente |

se mencionan en la tabla 30-1. El hueso necrótico se repara de manera diferente en la cortical y en el hueso trabecular esponjoso subyacente.

**PATOLOGÍA:** la osteonecrosis se caracteriza por la muerte del hueso y la médula. El hueso necrótico tiene lagunas vacías que carecen de núcleos de osteocitos, y la médula ósea muestra calcificación distrófica (fig. 30-14 B). El hueso esponjoso trabecular necrótico se repara mediante **sustitución progresiva,** en la que la médula ósea necrótica es reemplazada por invasión o tejido vascular de nueva formación, el cual proporciona las células pluripotenciales necesarias para remodelado óseo. Aunque el tejido trabecular necrótico puede ser reabsorbido directamente por la actividad de los osteoclastos, es más común que estén rodeadas por nuevo hueso esponjoso o laminar generado por la actividad osteoblástica del tejido de granulación. En algunos casos, el emparedado formado por el tejido necrótico en el centro y el tejido viable alrededor es remodelado por la actividad osteoclástica, y el nuevo hueso permanece por debajo a través de la formación de hueso intramembranoso.

El hueso cortical necrótico se cicatriza mediante conos de corte. El cono de corte, como se mencionó antes, se forma en los conductos vasculares previamente existentes en la corteza. Las señales apropiadas llegan al conducto vascular y estimulan la neovascularización mediante el tejido mesenquimatoso pluripotencial circundante. Los osteoclastos actúan dentro del hueso cortical compacto necrótico, seguido por los osteoblastos. Como resultado, se forman túneles dentro de la corteza necrótica, lo cual da lugar a formación de hueso nuevo. Este es un proceso lento, y el hueso con frecuencia da lugar a nuevo hueso laminar.

La **enfermedad de Legg-Calvé-Perthes** es la osteonecrosis de la cabeza del fémur en niños; la **osteonecrosis idiopática** tiene lugar en la misma localización en los adultos. En ambas situaciones, el colapso de la cabeza femoral puede ocasionar discrepancia articular y, en algunos casos, artrosis grave. El colapso del hueso subcondral es resultado de diversos mecanismos:

- El hueso necrótico puede sostener las fracturas por esfuerzo y compactación por un largo período.
- La porción periférica del hueso necrótico puede presentar neovascularización. Al examen radiológico, se observa un área radiotransparente, rodeando a la zona necrótica.
- El cartílago articular rigido y el hueso subcondral pueden romperse conforme la zona necrótica subcondral se colapsa, produciendo una fractura.

En la radiografía de la necrosis avascular, con frecuencia se observa una zona necrótica radiodensa, debido a *1)* una osteoporosis relativa en el hueso viable circundante, en comparación con el hueso necrótico sin cambios; *2)* la adición de hueso de nueva formación, a través de la sustitución progresiva; *3)* los derivados de saponificación cálcica, que se originan como resultado de la necrosis de la grasa medular ósea, y *4)* la compactación del hueso necrótico previo. Puede presentarse insuficiencia vascular focal arterial terminal previa a estos acontecimientos, mientras que la zona necrótica tiende a adoptar una forma de cuña.

## FORMACIÓN DE HUESO REACTIVO

***El hueso reactivo es hueso intramembranoso formado en respuesta al estrés en un hueso o en tejido blando.*** Situaciones tales como tumores, infecciones, traumatismos o enfermedades generalizadas o locales pueden estimular la formación de hueso.

**PATOLOGÍA:** el periostio puede responder con un patrón conocido como **destello de sol** (fig. 30-15), como se presenta en ciertos tumores, o en la formación progresiva de capas de periostio, la cual da lugar al **patrón en capas de cebolla** de la cortical. La cara endóstica o medular puede formar nuevo hueso, de manera que en las radiografías, la cortical aparece engrosada, y se observa hueso esponjoso grueso de mayor densidad.

El hueso reactivo puede ser trabecular o laminar, según la velocidad de depósito del hueso reactivo. Alrededor de una infección de evolución lenta, como sucede en la osteomielitis crónica, el hueso reactivo puede depositarse como hueso laminar nuevo a partir del periostio. En este caso, el hueso tiene tiempo de responder a la aplicación de fuerza permanente. De forma similar, un tumor benigno puede causar reacción ósea laminar. Por el contrario, es más probable que un tumor de crecimiento rápido favorezca la formación de hueso esponjoso. De manera invariable, el hueso reactivo es de tipo intramembranoso, debido a que se deriva del periostio o del tejido endóstico de la médula ósea.

### La osificación heterotópica es la formación de hueso fuera del sistema esquelético

La **osificación heterotópica (OH)** es la formación de tejido óseo reactivo (trabecular y/o laminar) en sitios fuera del sistema esquelético, tales como la piel, tejido subcutáneo, músculo esquelético y tejido conjuntivo fibroso alrededor de las articulaciones. La OH no está relacionada con ninguna enfermedad metabólica, lo cual se demuestra por el hecho de que los pacientes poseen nivel normal de calcio y fósforo en suero. La OH se presenta en cinco cuadros clínicos principales: genética, postraumática, neurogénica, posquirúrgica y una variante con lesiones reactivas características como **miositis osificante.** Un trastorno genético conocido como **fibrodisplasia osificante progresiva** se caracteriza por el depósito masivo de hueso alrededor

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1322 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



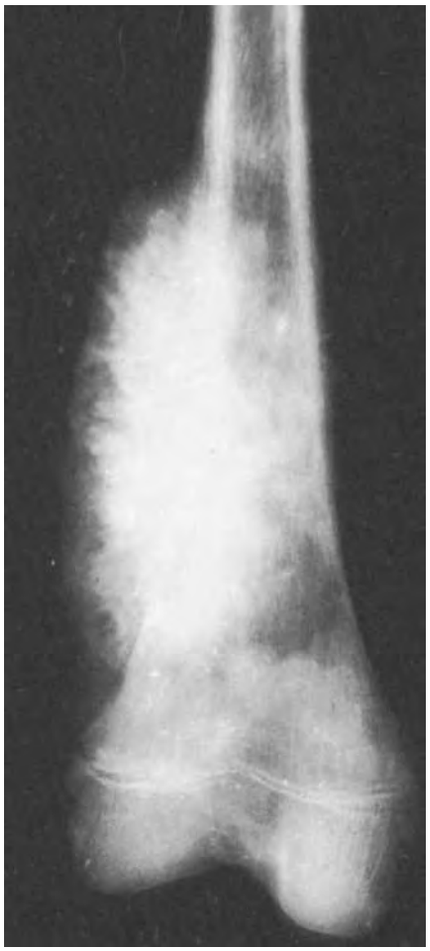


**FIGURA 30-15. Formación de hueso reactivo.** Radiografía de un osteosarcoma del fémur en el que se observa el patrón en destello de sol en el hueso nuevo hiperdenso en la diáfisis distal y la metáfisis. Esta zona radiodensa se debe a tejido óseo producido por el sarcoma y la reacción perióstica del hueso huésped. La placa epifisaria se observa como una línea transversa radiotransparente entre la metáfisis y la epífisis. El hueso radioopaco distribuido en forma radial se extiende más allá del periostio hasta los tejidos blandos, ocultando la arquitectura ósea subyacente.

de múltiples articulaciones. La OH puede formarse en hematomas o en el músculo esquelético después de traumatismos. La OH neurogénica se presenta en el músculo de tejido fibroso periarticular en múltiples sitios de pacientes con traumatismo craneoencefalico, lesión medular espinal o coma prolongado. La OH puede formarse en tejido blando periarticular después de una cirugía de la articulación.

### La calcificación heterotópica es resultado del depósito de sales de calcio en los tejidos blandos

Desde el punto de vista radiológico, la osificación heterotópica y la calcificación heterotópica son dos trastornos distintos. La formación de hueso se caracteriza por un patrón en espículas o trabéculas, mientras que la calcificación heterotópica tiene un aspecto irregular, en manchas, y amorfo. La calcificación heterotópica tiende a presentarse en los tejidos blandos necróticos o en el cartílago y por lo general es más densa que el hueso en la radiografía. La calcificación heterotópica se presenta de dos formas:

- La **calcificación metastásica** se presenta cuando hay un aumento en la cantidad de calcio-fósforo. De esta manera, en las situaciones caracterizadas por hipercalcemia o hiperfosfatemia, predisponen a la calcificación de los tejidos blandos normales.
- La **calcificación distrófica** se presenta en tejidos blandos anómalos o dañados, tales como tumores, enfermedades degenerativas, así como en arterioesclerosis y regiones sometidas a traumatismo. Además, la pérdida de la función neurológica como sucede en la cuadriplejía y la hemiplejía predispone a la calcificación de las partes afectadas de los tejidos blandos.

### La miositis osificante es la formación de hueso reactivo en el músculo después de una lesión

La miositis osificante es una forma característica de osificación heterotópica que afecta a personas jóvenes y, aunque es completamente benigna, con frecuencia se asemeja a neoplasias malignas. Es un proceso autolimitado y tiene un excelente pronóstico. La regresión espontánea es común. No se requiere tratamiento una vez que se ha hecho el diagnóstico.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las lesiones características son el resultado de un traumatismo romo del músculo y los tejidos blandos, por lo general en las extremidades inferiores. Sin embargo, en algunos casos puede producirse de forma espontanea. La neovascularización periférica y la fibrosis en el sitio del tejido dañado con hemorragia asociada pueden producir en corto tiempo la formación de espículas óseas. Estos cambios son similares a los que se producen en el hematoma inicial durante la cicatrización de una fractura. Debido a que la miositis osificante se presenta con frecuencia cerca de los huesos, tales como el fémur o la tibia, puede ser mal diagnosticado en la radiografía como un tumor maligno de origen óseo.

**PATOLOGÍA:** desde el punto de vista histológico, se forma hueso trabecular dentro del tejido de granulación y el tejido fibroso reactivo (fig. 30-16 B). El centro de la lesión inicial en la miositis osificante se caracteriza por la proliferación de fibroblastos y células osteoblásticas en la periferia, que comienzan a formar hueso trabecular. Los fibroblastos con frecuencia son atípicos desde el punto de vista citológico y presentan abundantes mitosis, un aspecto histológico que también se asemeja al de un tumor maligno. ***La característica clave para diferenciar la miositis osificante de una neoplasia es que el hueso madura desde la periferia, mientras que se observa inmaduro o aún sin formar en el centro de la lesión.*** El fenómeno de maduración periférica con inmadurez central, el **efecto de zonificación,** indica con claridad un proceso reactivo. En una lesión bien desarrollada, este fenómeno puede apreciarse en la radiografía (fig. 30-16 A). La neoplasia tiene un patrón de distribución opuesto: el tejido más maduro se encuentra en el centro del tumor.

El patrón de crecimiento de la miositis osificante es reflejo del crecimiento interno del tejido neovascular desde la periferia hacia el centro de la región dañada. En etapas tardías, la lesión puede contener cartílago e incluso hueso laminar. De esta manera, en una lesión bien desarrollada, puede tener semejanza con los huesos sesamoideos en los tejidos blandos.

## INFECCIONES

### La osteomielitis es la inflamación del hueso secundaria a una infección bacteriana

Puede ser ocasionada por cualquier agente infeccioso, pero los patógenos más comunes son *Staphylococcus* sp. (60-80%). Puede también ser ocasionada por otros microorganismos, tales como



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1323 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



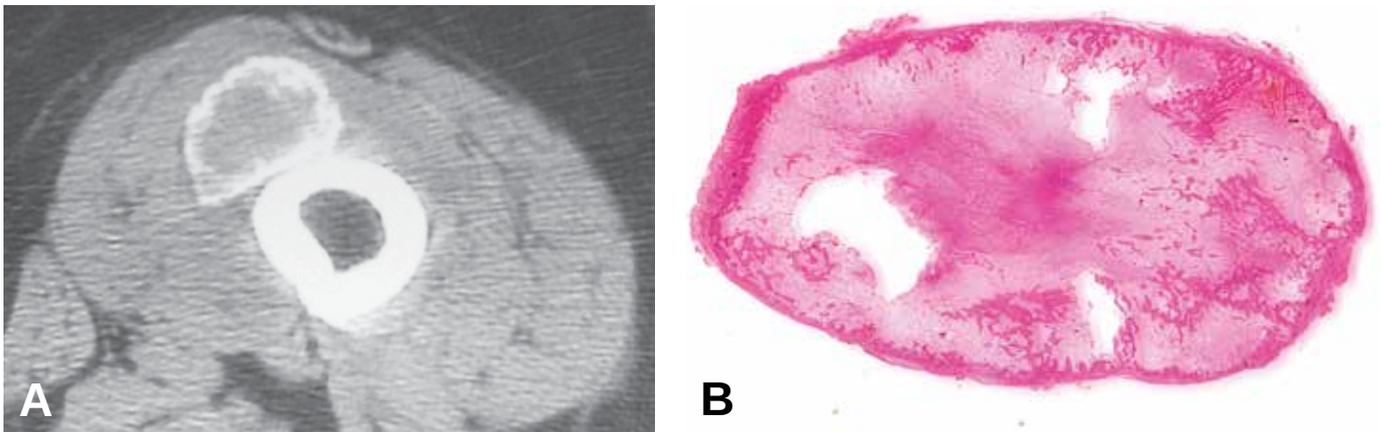



**FIGURA 30-16. Miositis osificante circunscrita. A.** Tomografía computarizada del muslo en la que se observa una masa intramuscular, ovoide, en el corte axial adyacente a la cortical femoral, con un centro radiotransparente y osificación, que es más densa en la periferia. **B.** La masa con un aumento menor muestra hueso trabecular en la periferia y tejido fibroso en el centro.

*Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* y género *Salmonella*. Los microorganismos pueden entrar a través del torrente sanguíneo o mediante acceso directo hacia el hueso.

### Penetración directa

La infección puede deberse a penetración directa o extensión de las bacterias, que en la actualidad es la causa más común de osteomielitis en EE.UU. Las bacterias pueden entrar directamente hacia el hueso mediante heridas penetrantes, fracturas abiertas o cirugía. Se piensa que los agentes más comunes son estafilococos y estreptococos, pero en el 25% de las infecciones postoperatorias se detectan microorganismos anaerobios. Rara vez hay siembra de microorganismos gramnegativos en la cadera después de una cirugía urológica o procedimientos de cirugía gastrointestinal.

### Osteomielitis hematógena

Los microorganismos infecciosos pueden llegar al hueso a partir de un foco situado en otra parte del cuerpo a través del torrente sanguíneo. Con frecuencia, el foco por sí mismo (p. ej., una pústula cutánea o una infección dentaria o de las encías) conlleva poco riesgo.

***Los sitios más comúnmente afectados por la osteomielitis hematógena son las metáfisis de los huesos largos, tales como la rodilla, los tobillos y la cadera***. La infección afecta principalmente a niños de 5-15 años de edad, pero en ocasiones puede observarse en personas de mayor edad. Los adictos a drogas también pueden desarrollar osteomielitis hematógena a partir de los sitios de inyección infectados.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA:** la osteomielitis hematógena afecta principalmente a las metáfisis debido a que tienen una sola fuente de riego sanguíneo (fig. 30-17). En condiciones normales, las arteriolas entran a la porción calcificada de la placa de crecimiento, y forman un asa para drenar dentro de la cavidad medular sin establecer un lecho capilar. Este sistema de asa permite que el flujo sanguíneo sea más lento, permitiendo que las bacterias cuenten con suficiente tiempo para penetrar las paredes de los vasos sanguíneos y establecer un foco infeccioso dentro de la médula ósea. Si el microorganismo es virulento y continúa proliferando, puede aumentar la presión en las delgadas paredes adyacentes de los vasos debido a que se encuentra en un espacio cerrado, la cavidad de la médula ósea. Este aumento de presión puede afectar el riego sanguíneo en esta región y producir necrosis ósea. Las regiones necróticas pueden confluir en una zona avascular, lo cual da lugar a una mayor proliferación bacteriana.

Si la infección no es controlada, el pus y las bacterias pueden extenderse a los conductos vasculares endósticos que irrigan la corteza y diseminarse hacia los conductos de Volkmann y Havers situados en la corteza. En algunos casos, se forma pus debajo del periostio, lo cual puede arrancar las arterias perforantes del periostio, desvitalizando la cortical. El pus fluye entre el periostio y la cortical, aislando más hueso de su riego sanguíneo y pudiendo llegar a afectar las articulaciones. En ciertas circunstancias, el material purulento puede penetrar el periostio y la piel para formar una fístula de drenaje (figs. 30-17 D y 30-18 B). El conducto sinusal que se extiende desde la cloaca (v. a continuación) hasta la piel puede epitelizarse por epidermis, que crece en todo el trayecto del seno. Cuando esto se produce, el seno se mantiene invariablemente abierto, por lo que drena de forma continua pus, hueso necrótico y bacterias.

La formación de nuevo hueso perióstico y la formación de hueso reactivo en la médula ósea tienden a controlar la infección. Al mismo tiempo, la actividad osteoclástica sirve para reabsorber el hueso. Si la infección es virulenta, el intento de controlarlo es superado y hay daño al hueso, de manera que no se produce su formación y se desarrolla una extensa necrosis ósea. Con mayor frecuencia, las células pluripotenciales modulan los osteoblastos en un intento de contener la infección. Pueden desarrollarse diferentes tipos de lesiones:

- La **cloaca** es el orificio formado en el hueso durante el desarrollo de la fístula de drenaje.
- El **secuestro,** que es un fragmento de hueso necrótico rodeado de pus.
- El **absceso de Brodie,** que está formado por hueso reactivo a partir del periostio y el endostio, el cual rodea y contiene a la zona de infección.
- El **involucro,** que se refiere a la lesión en la que hay formación de nuevo hueso perióstico, que constituye una capa alrededor del secuestro necrótico. Un involucro que afecta a todo el hueso puede durar varios años antes de que el paciente solicite atención médica.

En niños muy pequeños (de 1 año de edad o menores) con osteomielitis suelen verse afectadas las articulaciones adyacentes (artritis séptica). Esto ocurre porque el periostio esta débilmente adherido a la cortical, y los vasos de las metáfisis penetran en la placa de crecimiento abierta para unirse a los vasos de la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1324 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



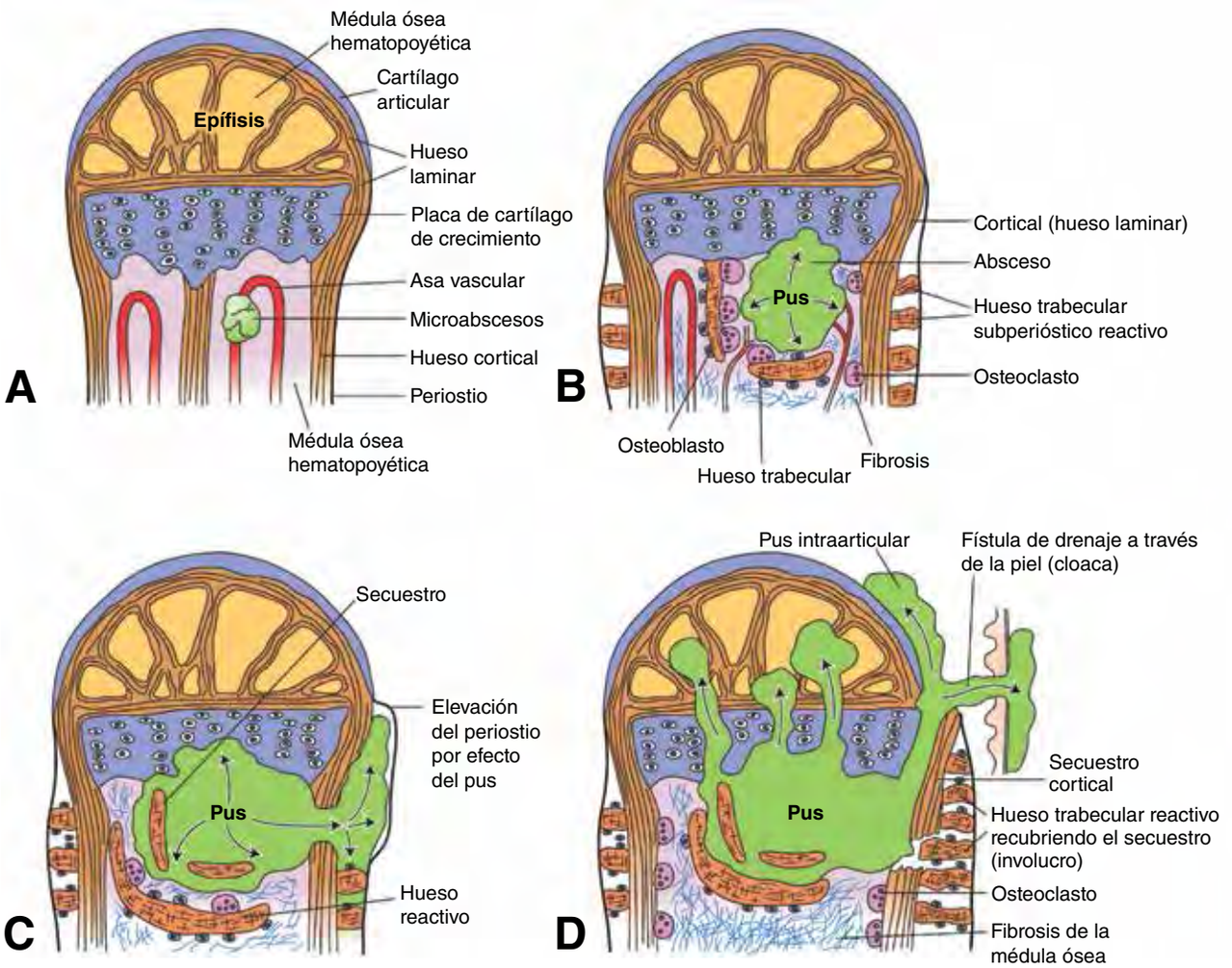



**FIGURA 30-17. Patogenia de la osteomielitis hematógena. A.** La epífisis, la metáfisis y la placa de crecimiento son normales. En el asa capilar se está formando un microabsceso séptico. **B.** La expansión del foco séptico estimula la reabsorción del hueso trabecular adyacente. El **hueso trabecular** comienza a rodear este foco. El absceso se expande dentro del cartílago y estimula la formación de hueso reactivo por el periostio. **C.** El **absceso,** que continúa expandiéndose hasta la corteza dentro del tejido subperióstico, desprende las arterias perforantes que irrigan la cortical, de manera que producen su necrosis. **D.** La extensión de este proceso hasta el espacio articular, la epífisis y la piel produce una **fístula de drenaje.** El hueso necrótico se denomina **secuestro.** El hueso viable que rodea al secuestro se denomina **involucro.**

epífisis, permitiendo que los organismos infecciosos alcancen el hueso subcondral. A partir de la edad de 1 año y hasta la pubertad, es común la presencia de abscesos subperiósticos. La diseminación a las articulaciones adyacentes y a las regiones óseas subcondrales también puede presentarse en adultos.

## Osteomielitis vertebral

En los adultos, la osteomielitis con frecuencia afecta los cuerpos vertebrales (fig. 30-19). El disco intervertebral no es una barrera para la osteomielitis bacteriana, en especial cuando hay infección por estafilococo. Las infecciones atraviesan de forma directa el disco y cada una de las vértebras. Algunos investigadores consideran que el disco intervertebral es la principal fuente de infección, por lo que la llaman «discitis». El disco se expande por la presencia de pus y en algunos casos es destruido conforme el material purulento se derrama hacia los cuerpos vertebrales adyacentes.

La mitad o más de los casos de osteomielitis vertebral son ocasionados por *Staphylococcus aureus*. Un 20% es producido por *E. coli* y otros microorganismos entéricos, con frecuencia originados en el aparato urinario. El género *Salmonella* también se observa en los cuerpos vertebrales, así como género *Brucella*. Entre los factores predisponentes se encuentran el consumo de drogas intravenosas, infecciones las de vías urinarias altas, procedimientos urológicos y diseminación hematógena de microorganismos desde otros sitios. Puede presentarse dolor lumbar, con un punto doloroso en la región infectada, acompañado de fibrícula y un aumento de la velocidad de sedimentación globular.

En ocasiones, los abscesos paravertebrales que drenan hacia el hueso pueden «apuntar» y emerger en la ingle u otro sitio. La osteomielitis vertebral puede ocasionar *1)* colapso vertebral con formación de abscesos paravertebrales; *2)* abscesos epidurales de la columna vertebral, con compresión medular o por fragmentos desplazados de hueso infectado, y *3)* fracturas por compresión de cuerpos vertebrales, que originan déficit neurológico.

## Complicaciones

Entre las complicaciones de la osteomielitis se incluyen:

- **Septicemia:** la diseminación de microorganismos a través de la circulación puede ser resultado de una infección del hueso. Es muy raro que se origine osteomielitis a partir de una septicemia.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1325 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



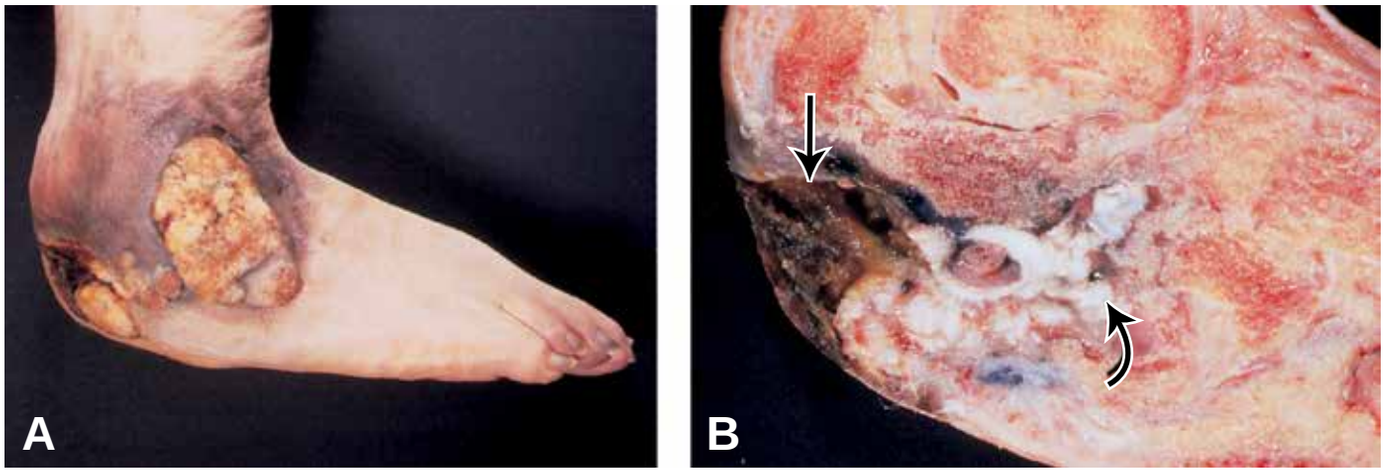



**FIGURA 30-18. Osteomielitis crónica. A.** En este paciente con osteomielitis crónica, la piel que cubre el hueso infectado está ulcerada y presenta una fístula (región oscura) evidente sobre el tobillo. **B.** Después de la amputación del pie, en el corte sagital se observa el trayecto fistuloso *(línea recta)* que conecta el hueso infectado con la úlcera superficial en la piel. El tejido de color blanquecino *(flecha curva)* corresponde a carcinoma invasivo de células escamosas, que se originó en la piel.

- **Artritis bacteriana aguda:** la infección articular secundaria a osteomielitis se presenta a cualquier edad, y es considerada una urgencia médica. El cartílago es destruido por digestión directa por células inflamatorias, originando artrosis. Es obligada la intervención oportuna para prevenir esta complicación.
- **Fracturas patológicas:** la osteomielitis puede originar fracturas, que no cicatrizan adecuadamente y pueden requerir drenaje quirúrgico.
- **Carcinoma epidermoide:** este cáncer se desarrolla en el hueso o en el trayecto fistuloso de larga evolución después de una infección inicial. En estos casos, el tejido escamoso se origina por epitelización del conducto fistuloso que en algunos casos se vuelve maligno (fig. 30-18 B).
- **Amiloidosis:** la amiloidosis era una complicación común de la osteomielitis crónica, pero en la actualidad es rara en países industrializados.
- **Osteomielitis crónica:** la osteomielitis crónica (fig. 30-18) puede presentarse después de una osteomielitis aguda. Es de tratamiento difícil, en especial cuando afecta a todo el hueso, debido a que el hueso necrótico o el secuestro actúan como cuerpos extraños en zonas avasculares, y los antibióticos no pueden alcanzar a las bacterias. La osteomielitis crónica es, por tanto, tratada sintomáticamente con cirugía o antibióticos durante toda la vida del paciente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la osteomielitis hematógena en niños se presenta de manera súbita, con fiebre y ataque al estado general, o como una enfermedad subaguda en la que predominan las manifestaciones locales. Es característica la inflamación, el eritema y el dolor en el hueso afectado. El recuento de leucocitos aumenta notablemente, aunque puede ser normal en muchos casos, pero la ausencia de leucocitosis no descarta la enfermedad. Es común la elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, pero es un hallazgo inespecífico. Es de mucha utilidad solicitar estudios de radiología, incluyendo radiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y gammagrafía ósea. La biopsia de hueso es indispensable para el diagnóstico definitivo, ya que permite obtener material para el estudio histológico, los cultivos microbiológicos y las pruebas de sensibilidad a antibióticos.

El tratamiento depende de la etapa de la infección. La osteomielitis temprana se trata con antibióticos intravenosos durante

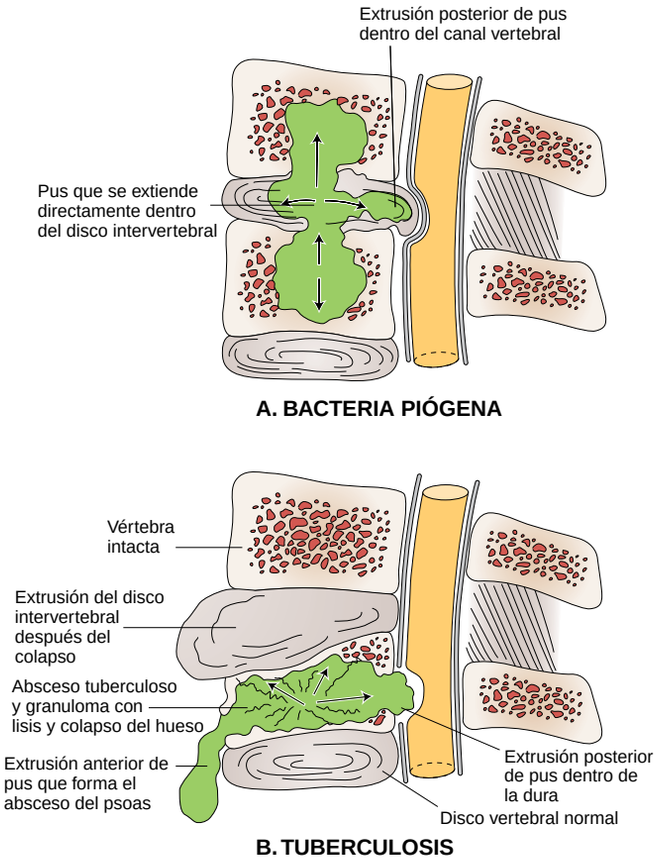



**FIGURA 30-19. Osteomielitis del cuerpo vertebral. A.** La **osteomielitis bacteriana** se expande de un cuerpo vertebral al siguiente por invasión directa del disco intervertebral, puede incluso empujarlo en dirección posterior hacia el canal vertebral. La secuencia de acontecimientos en la cavidad medular es similar a la que se produce en los huesos largos. **B.** En la **osteomielitis tuberculosa,** el hueso es destruido por reabsorción de trabéculas óseas, lo cual da como resultado colapso mecánico de la vértebra y extrusión del disco intervertebral. Las bacterias tuberculosas no pueden penetrar el disco intervertebral de forma directa; más bien tienden a extenderse de un cuerpo vertebral al siguiente después de la destrucción por alguna fuerza mecánica y la destrucción del disco intervertebral.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1326 11/10/16 15:08

booksmedicos.org

**FIGURA 30-20. Espondilitis tuberculosa (enfermedad de Pott).** Cuerpo vertebral reemplazado casi por completo por tejido tuberculoso. Obsérvese cómo el disco intervertebral se encuentra conservado.

6 semanas o más. La cirugía es útil para drenar y descomprimir la infección dentro del hueso o para drenar un absceso que no responde a tratamiento con antibióticos. A largo plazo, la administración de antibióticos de forma aislada en la osteomielitis crónica no es curativa, por lo que se requiere desbridación quirúrgica extensa del hueso necrótico.

## La tuberculosis ósea es resultado de la diseminación desde un foco primario en otro sitio

La tuberculosis ósea suele originarse en los pulmones o nódulos linfáticos (v. cap. 9). Cuando la infección ósea es ocasionada por el tipo raro bovino de bacilo tuberculoso, el foco inicial suele ser intestinal o en las amígdalas. Las micobacterias se diseminan hacia el hueso por vía hematógena y rara vez se diseminan de forma directa a partir de los pulmones o nódulos linfáticos.

### Espondilitis tuberculosa (enfermedad de Pott)

La espondilitis tuberculosa (es decir, la infección de la columna vertebral) es una complicación temida de la tuberculosis en niños. La enfermedad afecta los cuerpos vertebrales y, en menor medida, la lámina y espinas, así como las vértebras adyacentes (figs. 30-19 B y 30-20). Por lo general, afecta los cuerpos vertebrales torácicos, en especial la vertebra dorsal 11. Las vértebras lumbares y cervicales son afectadas con menor frecuencia. Como resultado del tratamiento antibiótico efectivo, disponible en la actualidad, la enfermedad de Pott es en estos días rara.

**PATOLOGÍA:** la patología en la espondilitis tuberculosa es similar a la tuberculosis en otros sitios. Los granulomas producen en primera instancia necrosis caseosa de la médula ósea, la cual conlleva a la reabsorción lenta del hueso trabecular y, en ocasiones, la producción de espacios quísticos dentro del hueso. Debido a que la formación de hueso reactivo es mínima o ausente, por lo general los cuerpos vertebrales infectados se colapsan, lo que produce cifosis y escoliosis. El disco intervertebral es aplastado y destruido mediante fractura por compresión, más que por invasión por microorganismos. La imagen del jorobado de la antiguedad con frecuencia era debida a la presencia de enfermedad de Pott.

Si la infección destruye el tejido blando situado en el espacio anterior, el pus y los restos necróticos drenan dentro de los ligamentos espinales y forman un **absceso frío** (es decir, un absceso que carece de signos de inflamación aguda). Una de las primeras manifestaciones de la espondilitis tuberculosa es la presencia de un **absceso del psoas** (fig. 30-19 B), el cual se forma cerca de las vértebras lumbares inferiores y diseca a lo largo de la pelvis, para emerger a través de la piel de la región inguinal como una fístula. Puede ocasionar paraplejia debido a la insuficiencia vascular de los nervios espinales, más que a la compresión directa.

### Artritis tuberculosa

La diseminación hematógena de la tuberculosis puede llevar microorganismos hasta la cápsula articular, la sinovial o la porción intracapsular del hueso. La tuberculosis induce granulomas en el tejido sinovial, que después pueden presentar edema y estructura papilar, para ocupar todo el espacio articular. La destrucción masiva de cartílago articular se debe a la presencia de tejido de granulación dentro del hueso. La articulación destruida es reemplazada por hueso, un efecto que produce su inmovilidad **(anquilosis ósea).**

### Osteomielitis tuberculosa de huesos largos

La infección de los huesos largos es la manifestacion ósea menos común de la tuberculosis. La tuberculosis de huesos largos se presenta cerca de la articulación, donde produce artritis. Por razones desconocidas, el trocánter mayor del fémur es el sitio más común de esta enfermedad.

## La sífilis ósea es rara en la actualidad

La sífilis causa una enfermedad de evolución lenta, crónica, inflamatoria del hueso, caracterizada por granulomas, necrosis e importante formación de hueso reactivo. Puede ser adquirida por contacto sexual o transmitida a través de la placenta de la madre al feto (v. cap. 9). Los cambios óseos en la sífilis dependen de la edad del paciente, las alteraciones endósticas y periósticas y la presencia o ausencia de gomas tuberculosas.

### Sífilis congénita

**PATOLOGÍA:** la lesión ósea en la sífilis congénita puede presentarse en etapa tan temprana como el quinto mes de la gestación y estar completamente desarrollada al nacimiento. Las espiroquetas son oblicuas en la

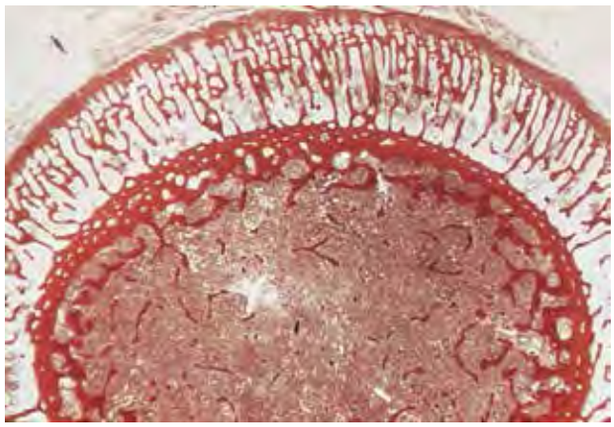


**FIGURA 30-21. Sífilis congénita ósea.** Corte transversal de un hueso tubular infectado por sífilis, en el cual se observa una importante formación de hueso perióstico. La cavidad medular ósea está ocupada por un infiltrado linfoplasmático que sustituye a la grasa presente en condiciones normales. La cortical está destruida en forma irregular por la resorción osteoclástica, un proceso que estimula la formación de nuevo hueso perióstico.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1327 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



epífisis y el periostio, donde producen osteocondritis (epifisitis) y periostitis, respectivamente (fig. 30-21). En casos graves, la epífisis puede presentar luxación, lo cual conlleva que el niño desarrolle una limitación en la función de la extremidad **(seudoparálisis de Parrot).**

En la sífilis congénita es más común el daño a la rodilla. La placa de crecimiento se encuentra ensanchada de forma irregular y presenta una decoloración amarillenta. La zona de cartílago calcificado está destruida y un cúmulo abundante de linfocitos, células plasmáticas y espiroquetas, ocupan el espacio de la médula ósea. Debido a que el periostio es estimulado para producir nuevo hueso reactivo, el grosor de la corteza puede incluso duplicarse. El infiltrado inflamatorio recubre la cortical a través de los conductos de Volkmann y Havers y se deposita en el periostio elevado. En último término, conforme los huesos infectados crecen, se tornan más cortos y deformados.

### Sífilis adquirida

La sífilis adquirida en los adultos produce lesiones en los huesos al inicio de la etapa terciaria, 2-5 años después de la inoculación por los microorganismos. La periostitis es predominante debido a que las placas de crecimiento ya han cerrado. Los huesos afectados con mayor frecuencia son la tibia, la nariz, el paladar y el cráneo. Las lesiones de la tibia se caracterizan por la periostitis, con depósito de hueso de reciente formación en la cara medial y anterior del tallo, lo cual ocasiona la **deformidad de piernas en sable.** El grosor del cráneo también aumenta debido a la estimulación del periostio.

La formación de gomas es más frecuente en la sífilis terciaria. El hueso adyacente a las gomas es reemplazado de forma lenta por una médula fibrosa. En última instancia, aparecen perforaciones a través de la cortical. La cara perióstica engrosada y muy irregular, que es perforada por pozos y úlceras serpiginosas, es característica de la sífilis. La lisis y el colapso de los huesos de la nariz y el paladar produce el cuadro clásico de **nariz en silla de montar** (perforación, destrucción y colapso del tabique nasal) (v. cap. 29)

## HISTIOCITOS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un término genérico (conocido anteriormente como **histiocitosis X**) utilizado para referirse a tres trastornos caracterizados por proliferación de células de Langerhans en diversos tejidos: *1)* **granuloma eosinófilo,** una forma localizada; *2)* **enfermedad de Hand-Schüller-Christian,** una variante diseminada, y *3)* **enfermedad de Letterer-Siwe,** una variante fulminante y por lo general mortal de la enfermedad (v. cap. 26). Mediante estudios de inactivación del cromosoma X se ha podido constatar que la HCL es una enfermedad por proliferación clonal.

**PATOLOGÍA:** el aspecto histológico de los huesos en las tres variedades de HCL es idéntico, y se caracteriza por acumulación de células fagocíticas de gran tamaño con citoplasma pálido y eosinófilo, y núcleo abigarrado o cavitado (v. figs. 12-68 y 30-76). Mediante microscopía electrónica, estas células tienen estructuras tubulares características en forma de raqueta, «gránulos de Birberck», presentes en las células de Langerhans de la piel normal (v. fig. 30-76). En todas las lesiones hay abundantes eosinófilos que en ocasiones forman conjuntos denominados «abscesos eosinófilos». Es frecuente observar células gigantes **osteoclásticas** multinucleadas, así como células inflamatorias crónicas y neutrófilos.

Las lesiones de la HCL pueden presentarse en cualquier parte del organismo, incluyendo los huesos, la piel, el cerebro, los pulmones, los nódulos linfáticos, el hígado y el bazo. Los hallazgos radiológicos en los huesos en todas las tres variantes

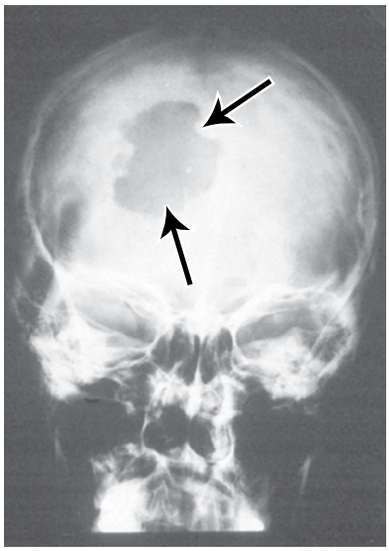


**FIGURA 30-22. Granuloma eosinofílico.** Radiografía de cráneo en la que se observan grandes lesiones líticas *(flechas).*

son idénticos. Las lesiones pueden presentarse en las metáfisis o diáfisis de los huesos largos, o en huesos cortos, especialmente del cráneo (fig. 30-22). Pueden observarse defectos líticos en sacabocado sin formación de hueso reactivo. Estas lesiones pueden producir fracturas y formación de callo perióstico.

### El granuloma eosinófilo es una enfermedad autolimitada

El granuloma eosinófilo, tanto en la variante solitaria como multiple, explica el 70% de todos los casos de HCL. Por lo general se presenta en las primeras dos décadas de la vida, pero en ocasiones puede observarse en personas mayores. Se caracteriza por una o dos áreas líticas en los huesos del esqueleto axial o apendicular (fig. 30-22) o de la columna vertebral. Estas lesiones pueden causar dolor leve, o ser un hallazgo incidental en radiografías de tórax obtenidas de forma rutinaria. Los focos de la enfermedad en la columna vertebral dorsal inferior o lumbar superior pueden ocasionar colapso y fracturas patológicas. Por regla general, se recuperan.

### La enfermedad de Hand-Schüller-Christian es una enfermedad multiorgánica de la niñez

La enfermedad de Hand-Schüller-Christian se presenta en niños de 2-5 años de edad y constituye cerca del 20% de todos los casos de HCL. Las lesiones están más diseminadas que en el granuloma eosinófilo. Se caracteriza por la presencia de lesiones óseas radiotransparentes, más comunes en el cráneo, las costillas, la pelvis y el omoplato. Si afecta los huesos de la mandíbula, puede ocasionar pérdida de piezas dentales, que en la radiografía se observan como «dientes flotantes». La infiltración del espacio retroorbitario ocasiona exoftalmos; la infiltración del pedúnculo hipotalámico por células de Langerhans puede producir diabetes insípida. Una quinta parte de los casos presenta linfoadenopatía e infiltrados pulmonares.

Produce lesiones cutáneas costrosas, de color rojo y exudativas en el sitio de origen del cabello y en las superficies extensoras de las extremidades, abdomen y, en ocasiones, en las plantas. Puede producir sordera cuando implica el conducto auditivo externo y las células mastoideas. Una tercera parte de los pacientes presenta daño hepático y en el bazo, y el 40% presenta lesiones óseas, la mitad de las cuales se localizan en el cráneo. Así, la tríada clásica de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian es *1)* **lesiones radiotransparentes en el cráneo,** *2)* **dia-**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1328 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



**betes insípida, y** *3)* **exoftalmos,** sólo se presenta en una tercera parte de los casos.

### La enfermedad de Letterer-Siwe es agresiva y potencialmente mortal en lactantes

Representa cerca del 10% de los casos de HCL. Los niños presentan detención del crecimiento y pueden presentar caquexia. La lesión en múltiples órganos puede dar lugar a hepatoesplenomegalia masiva, linfoadenopatía, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Son habituales las lesiones cutáneas seborreicas, de distribución extensa con frecuencia hemorrágica. Las lesiones óseas no predominan en un principio, pero conforme hay un reemplazo progresivo de la médula e infiltración pulmonar, en ocasiones puede dar lugar a la muerte.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el granuloma eosinófilo es una enfermedad autolimitada, y la mayoría de las lesiones desaparecen sin tratamiento. Las lesiones óseas pueden ser desbridadas y reemplazadas por injerto de escamas de hueso. En algunas ocasiones, la biopsia por sí misma es suficiente para estimular la reparación de la lesión lítica. Los cuerpos vertebrales colapsados pueden reconstituirse por sí mismos con el tiempo. La enfermedad de Hand-Schüller-Christian puede requerir radioterapia en algunas lesiones óseas y retroorbitarias. La diabetes insípida es por lo general irreversible, a pesar de la irradiacion de la región hipofisaria. Los medicamentos, tales como corticoesteroides, ciclofosfamida y otros medicamentos contra tumores también se útilizan en la enfermedad de Hand-Schüller-Christian. La quimioterapia agresiva para la enfermedad de Letterer-Siwe puede mejorar su pronóstico.

# Enfermedades óseas metabólicas

***Las enfermedades óseas metabólicas se definen como aquellas enfermedades del metabolismo que se originan por efecto estructural secundario en el esqueleto, incluyendo disminución de la masa ósea, secundaria a disminución en la síntesis o aumento en la destrucción, disminución de la mineralización ósea o ambas.*** Debido a que las enfermedades óseas metabólicas son sistémicas, la biopsia de cualquier hueso es suficiente para identificar la anormalidad, aun cuando la gravedad puede diferir en diferentes partes del esqueleto (fig. 30-23).

## OSTEOPOROSIS

***La osteoporosis es una enfermedad ósea metabólica en la que el hueso mineralizado en condiciones normales está disminuido en su masa hasta el punto de que ya no es capaz de cumplir con su función de soporte mecánico***. Aunque la osteoporosis es resultado de diversas causas, se caracteriza en todos los casos por pérdida de masa esquelética. El hueso residual tiene una relación normal de matriz mineralizada con respecto a la no mineralizada (es decir, osteoide). La pérdida de hueso y las posibles fracturas son las características primordiales de la osteoporosis, con independencia de las causas subyacentes (fig. 30-24). La etiología de la pérdida de hueso es diversa, pero incluye tabaquismo, deficiencia de vitamina D, bajo índice de masa corporal, hipogonadismo, estilo de vida sedentario y tratamiento con glucocorticoides.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la osteoporosis y sus complicaciones son un importante problema de salud pública que se espera que se incremente conforme aumenta la expectativa de vida. La masa ósea alcanza su máximo en individuos normales en los 25-35 años de edad, y comienza a disminuir en la quinta o sexta década de la vida. La pérdida de hueso con la edad se produce en todos los orígenes étnicos, pero debido a que tienen mayor masa ósea máxima, la población afroamericana es menos propensa a la osteoporosis que la asiática o la caucásica. La pérdida de masa ósea durante el envejecimiento normal en las mujeres se divide en dos fases: menopausia y envejecimiento. Este último afecta tanto a hombres como a mujeres. Hasta determinado punto, la pérdida de hueso es suficiente para justificar el nombre de **osteoporosis**, de manera que los huesos que sostienen el mayor peso se vuelven susceptibles a fracturas. Las fracturas más comunes se presentan en el cuello y la región intertrocantérea del fémur (**fractura de cadera;** fig. 30-24), los cuerpos vertebrales y la porción distal del radio **(fractura de Colles).** En personas caucásicas de EE.UU., un 15% ha tenido alguna fractura de cadera a la edad de 80 años y un 25% a la edad de 90 años. Las mujeres tienen el doble de riesgo de fractura de cadera que los hombres, aunque entre los individuos afroamericanos y algunas poblaciones asiaticas, la incidencia es igual en ambos sexos. En comparación con otras fracturas osteoporóticas, las fracturas de cadera producen la mayor morbilidad, mortalidad (hasta 20% al cabo de 1 año) y costos directos de atención médica. El predominio en mujeres con una relación 8:1 es particularmente preocupante con respecto a las fracturas vertebrales. Un subgrupo de mujeres en la posmenopausia temprana se encuentra en particular riesgo de fracturas vertebrales, las cuales son raras en hombres en la edad adulta tardía. La propension de los hombres a presentar fracturas de cadera es opuesta a las de localización vertebral, lo cual también es reflejo de factores distintos a la masa ósea, tales como pérdida de la propiocepción.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:** ***con independencia de la causa de la osteoporosis, siempre es resultado de un aumento de la reabsorción ósea en relación con su formación.*** Así, este grupo de enfermedades deben ser vistas en el contexto del ciclo de remodelado óseo. La reabsorción del hueso y su formación son procesos que suceden de forma simultánea. Todos los osteoblastos y osteoclastos pertenecen a una estructura única en el tiempo, conocida como **unidad multicelular básica** (o **unidad de remodelado óseo**). La unidad multicelular básica es responsable del remodelado óseo durante la vida. Las personas menores de 35 o 40 años de edad reemplazan por completo el hueso reabsorbido durante el ciclo de remodelado. Con el tiempo, menos hueso es sustituido en las bahías de reabsorción del que es eliminado, lo que produce un pequeño déficit en cada ciclo de remodelado. Dado que hay cientos de sitios de remodelado en el esqueleto, la pérdida neta de hueso, aun después de un período corto, puede ser significativa.

La osteoporosis se clasifica en primaria o secundaria. La **osteoporosis primaria** es con diferencia la variedad más común, de origen desconocido, y se presenta principalmente en mujeres posmenopáusicas (tipo 1) y ancianos de ambos sexos (tipo 2). La **osteoporosis secundaria** es una enfermedad asociada a causas definidas, incluyendo diversas enfermedades endocrinas y genéticas.

La **osteoporosis primaria tipo 1** se debe a un aumento absoluto en la actividad de los osteoclastos. Debido a que los osteoclastos inician el remodelado óseo, el número de sitios de remodelado aumenta en este estado de aumento de la formación de osteoclastos, un fenómeno conocido como **aumento de la frecuencia de activación.**

El incremento en los osteoclastos al inicio de la posmenopausia es resultado directo de la disminución de los estrógenos. Este efecto de falta de estrógenos no es, sin embargo, dirigido a los osteoclastos, sino más bien a las células derivadas del estroma medular, el cual secreta citosinas que reclutan a los osteoclastos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1329 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



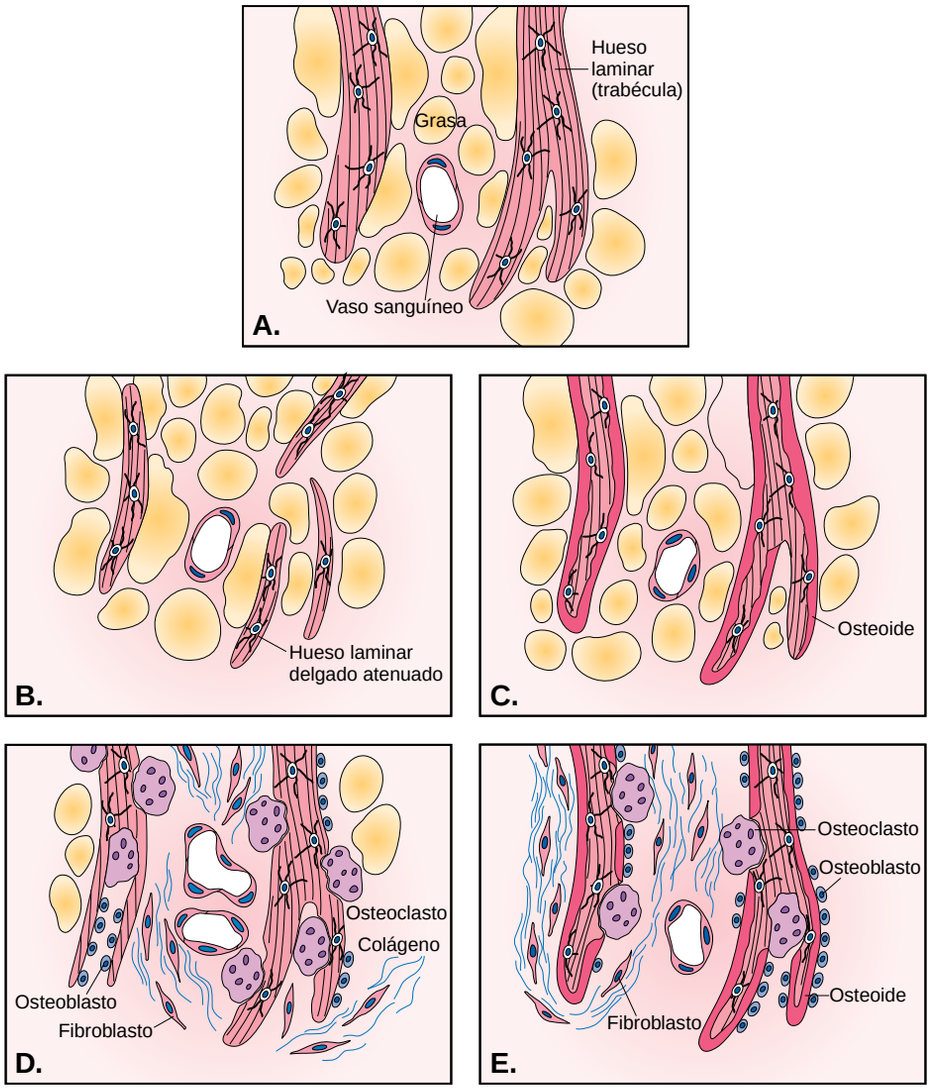



**FIGURA 30-23. Enfermedades metabólicas del hueso. A. Hueso trabecular normal y médula ósea grasa.** El hueso trabecular es laminar y contiene osteocitos. **B. Osteoporosis.** El hueso laminar muestra un patrón discontinuo, con delgadas trabéculas. **C. Osteomalacia.** Las trabéculas del hueso laminar tienen cantidades anormales de hueso no mineralizado (osteoide). Este osteoide se encuentra engrosado y cubierto por una región más grande de lo normal de hueso trabecular. **D. Hiperparatiroidismo primario.** Las trabéculas del hueso laminar son reabsorbidas de forma activa por numerosos osteoclastos que ingresan a cada una de las trabéculas. El aspecto de los osteoclastos dentro de las trabéculas, un proceso denominado **osteítis disecante,** es diagnóstico de hiperparatiroidismo. La actividad osteoblástica también es notable. La médula ósea es reemplazada por tejido fibroso adyacente a las trabéculas. **E. Osteodistrofia renal.** El aspecto morfológico es similar al hiperparatiroidismo primario, con excepción del predominio de osteoide que cubre a las trabéculas. Los osteoclastos no reabsorben osteoide, y en cualquier parte en que el osteoide esté ausente, los osteoclastos penetran dentro de las trabéculas. La actividad osteoblástica, junto con los osteoclastos, es nuevamente predominante.

Estas citosinas, que se cree que son sensibles a los estrógenos, incluyen la IL-1 e IL-6, TNF y M-CSF.

La **osteoporosis primaria tipo 2,** también denominada **osteoporosis senil,** tiene una patogenia más compleja que la del tipo 1. La osteoporosis tipo 2 por lo general se presenta después de los 70 años de edad y se origina por una disminución de la función de los osteoblastos. De esta manera, aunque la actividad de los osteoclastos no aumente más, el número de osteoblastos y la cantidad de hueso producido por célula son insuficientes para compensar el hueso eliminado en la fase de reabsorción del ciclo de remodelado.

## La osteoporosis primaria es causada por diversos factores

La osteoporosis primaria se ha relacionado con diversos factores que influyen en la masa ósea pico y en la velocidad de pérdida ósea:

- **Factores genéticos:** los factores ambientales y el genotipo individual participan en el proceso que determina la masa ósea pico y el riesgo de osteoporosis. El desarrollo de manifestaciones clínicas importantes de osteoporosis se relaciona, en gran medida, con la cantidad máxima de hueso que cada persona posee, la cual se conoce como **masa ósea pico** o **máxima.** En general, la masa ósea máxima es mayor en los hombres que en las mujeres y en personas afroamericanas en comparación con las caucásicas y asiáticas. Hay mayor concordancia de la masa ósea pico en gemelos monocigotos que en los dicigotos. Las mujeres en edad reproductiva cuyas madres presentaron osteoporosis posmenopáusica presentan menor densidad mineral ósea (DMO) en comparación con las mujeres en la población general. La DMO es el indice más utilizado para definir y estudiar la osteoporosis. Se considera que hay factores genéticos que desempeñan un papel importante en la regulación de la DMO. De hecho, las variaciones

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1330 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



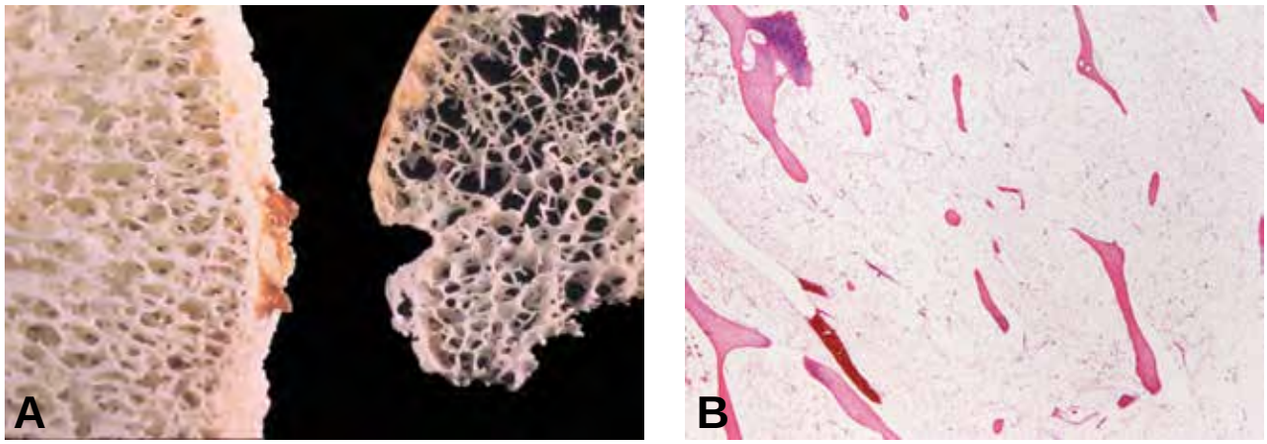



**FIGURA 30-24. Osteoporosis. A.** Cabeza femoral de una mujer de 82 años de edad con osteoporosis y fractura del cuello del fémur *(derecha)* comparado con un corte de un control normal del mismo grosor *(izquierda).* **B.** Microscópicamente, hay una reducción en el tamaño y grosor de las trabéculas del hueso y pérdida de conectividad.

genéticas explican hasta un 70% de la varianza en la DMO. La secuencia de varianza en el receptor de vitamina D, el gen para el colágeno *Col1A1*, el receptor de estrógenos α (ESR1), IL-6 y proteína-5 relacionada con el receptor (LRP5) lipoproteína de baja densidad (LDL), tienen una asociación significativa con las diferencias en la DMO. Aún más, el receptor de vitamina D y la IL-6 interactúan con factores ambientales y hormonales (p. ej., ingesta de calcio, estrógenos) para modular la DMO.

- **Ingesta de calcio:** la ingesta promedio de calcio en las mujeres posmenopáusicas en EE.UU. es inferior al valor recomendado de 800 mg/día. Sin embargo, hasta qué punto esta aparente deficiencia contribuye a la aparición de osteoporosis es motivo de controversia, en vista de un gran número de estudios en contra. De cualquier manera, se recomienda que tanto las mujeres premenopáusicas como las posmenopáusicas aumenten la ingesta de calcio y vitamina D.
- **Absorción de calcio y vitamina D:** la absorción del calcio por el intestino disminuye con la edad. Debido a que la absorción del calcio está controlada principalmente por la vitamina D, se ha puesto atención al papel de esta hormona esteroide en la osteoporosis. En comparación con los controles, las personas con osteoporosis tienen menor concentración circulante de 1,25-dihidroxivitamina D, [1,25$(OH)_2$D], la forma activa de la vitamina D que favorece la absorción de calcio por el intestino. Esta disminución se atribuye a la disminución relacionada con la edad de la actividad de la enzima 1α-hidroxilasa en el riñón. Esta enzima cataliza la formación de 1,25$(OH)_2$D. La menor actividad de la 1α-hidroxilasa se atribuye a disminución de la estimulación de la enzima por la hormona paratiroidea (PTH), así como una disminución relacionada con la edad en la respuesta de los túbulos renales a la PTH. Es interesante mencionar que a causa de los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, aumenta tanto el nivel circulante de 1,25$(OH)_2$D como la absorción de calcio. Se ha sugerido que la disminución de la actividad de la 1α-hidroxilasa en los riñones podría estimular la secreción de PTH y, de esta manera, contribuir a la reabsorción ósea.
- **Ejercicio:** la actividad física es necesaria para mantener la masa ósea, y los atletas con frecuencia tienen un aumento de la masa ósea. Por el contrario, la inmovilidad de los huesos (p. ej., postración prolongada, aplicación de férula) produce una pérdida acelerada de hueso. La situación de ausencia de peso en vuelos espaciales da como resultado una pérdida ósea grave (un 33% de la masa ósea trabecular en 25 semanas), mientras que el ejercicio vigoroso en estos casos no parece aumentar significativamente la masa ósea ni ayudar a prevenir la osteoporosis.
- **Factores ambientales:** el tabaquismo en las mujeres se correlaciona con un aumento en la incidencia de osteoporosis. Es posible que la disminución en el nivel de estrógenos activos producidos por el tabaquismo sea responsable de este efecto.

***En resumen, los dos factores principales que determinan la osteoporosis primaria son la deficiencia de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas y el proceso de envejecimiento en ambos sexos.*** Los posibles mecanismos para estos efectos se resumen en la figura 30-25.

**PATOLOGÍA:** ***la relación entre el osteoide y el hueso mineralizado es normal en personas con osteoporosis***. Debido a la abundancia de hueso esponjoso en la columna vertebral, los cambios de la osteoporosis son por lo general más evidentes en esta localizacion. En las fracturas de cuerpos vertebrales causadas por osteoporosis, la vértebra se observa deformada, con deformación en cuña en la porción anterior y colapso. Si el cuerpo vertebral no se fractura, hay un estrechamiento del espacio intervertebral con ausencia casi total de hueso esponjoso.

Desde el punto de vista histológico, la osteoporosis se caracteriza por una disminución en el grosor de la cortical y una reducción en el número y tamaño de las trabéculas del hueso trabeculado grueso (fig. 30-24). Mientras que la osteoporosis senil tiende a presentar menor grosor trabecular, la osteoporosis posmenopáusica se caracteriza por una rotura de conexiones entre las trabéculas. La pérdida de conexión trabecular, que se trata disminuyendo la tensión biomecánica que finalmente conlleva la producción de una fractura, se debe a perforación de las trabéculas por la reabsorción de los osteoclastos en los sitios de remodelado. En los cortes histológicos, la pérdida de conectividad da como resultado un aspecto de islotes de hueso «aislados» (figs. 30-23 B y 30-24 B).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la osteoporosis posmenopausia suele ser identificada 10 años después del inicio de la menopausia, mientras que la osteoporosis senil suele producir síntomas después de los 70 años. Recientemente, la mayor parte de los pacientes no tenía conocimiento de la enfermedad hasta que presentaba una fractura vertebral, de cadera o de algún otro hueso. Sin embargo, el empleo de técnicas de detección sensibles ha posibilitado el diagnóstico temprano. Las fracturas por compresión de los



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1331 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



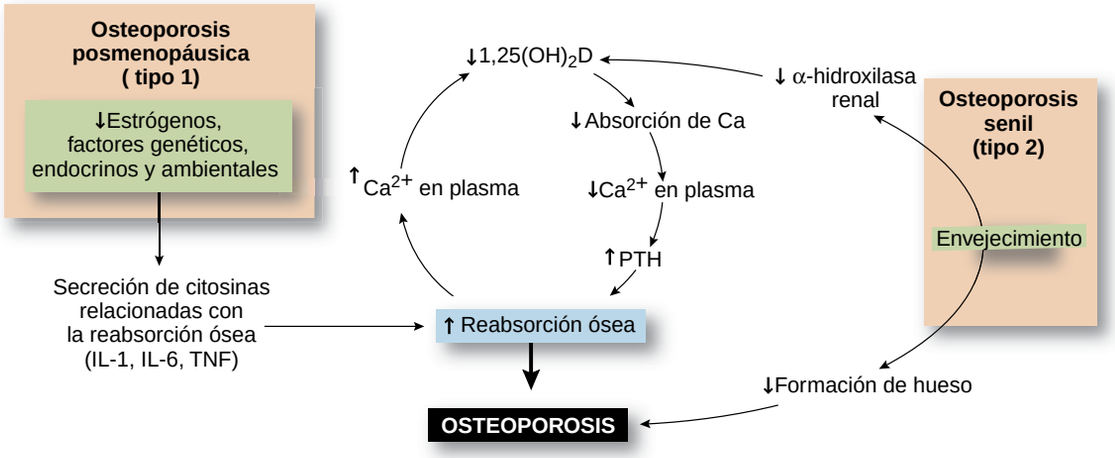



**FIGURA 30-25. Patogenia de la osteoporosis primaria.** $Ca^{2+}$, calcio; IL, interleucina; PTH, hormona paratiroidea; TFN, factor de necrosis tumoral.

cuerpos vertebrales con frecuencia se presentan después de traumatismos leves o incluso pueden aparecer después de levantar un objeto pesado. Con cada fractura por compresión, el paciente disminuye su estatura y desarrolla cifosis **(joroba de viuda** o **hipercifosis).** El calcio y el fósforo en suero se mantienen en rango normal.

El tratamiento con estrógenos es una alternativa efectiva, pero controvertida, para prevenir la osteoporosis posmenopáusica. Debido a que el tratamiento hormonal conlleva un mayor riesgo de cáncer de mama y endometrio, se han desarrollado otros medicamentos antiosteoporóticos específicos del hueso. Los **bisfosfonatos** son en la actualidad los fármacos terapeuticos más populares. Todos los medicamentos antiosteoporóticos exitosos han sido desarrollados para suprimir o retrasar la velocidad de reabsorción ósea, pero no estimulan la formación de hueso. De esta manera, los medicamentos evitan el avance de la enfermedad, pero no pueden curar a un paciente que ya tiene osteoporosis. La suplementación con calcio a través de la dieta en ancianos reduce a la mitad el riesgo de fracturas osteoporóticas.

## La osteoporosis secundaria es reflejo de padecimientos metabólicos extraóseos

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:** las causas de osteoporosis secundaria incluyen efectos adversos de medicamentos, enfermedades endocrinas, trastornos de la alimentacion, inmovilidad, enfermedades relacionadas con la médula, trastornos gastrointestinales o biliares, enfermedad renal y cáncer.

- **Enfermedades endocrinas:** la forma más común de osteoporosis secundaria es yatrógena y es resultado de la administración de corticoesteroides. La pérdida ósea también puede ser resultado de un exceso de glucocorticoides endógenos, como sucede en la enfermedad de Cushing (v. cap. 27). Los corticoesteroides inhiben la actividad osteoblástica, de manera que disminuyen la formación de hueso. También impiden la absorción intestinal de calcio dependiente de vitamina D, un efecto que propicia el aumento de la secreción de PTH y de la reabsorción ósea.

  Los estrógenos son una hormona clave para mantener la masa ósea. La deficiencia de estrógeno es la principal causa de pérdida ósea relacionada con la edad en ambos sexos; la deficiencia de estrógeno o un bajo nivel de biodisponibilidad de estrógeno disminuyen la masa ósea en ancianos de sexo masculino. Su papel en el metabolismo óseo se enfoca en las citosinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, TNF-α, RANK-L, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), M-CSF y prostaglandina $E_2$ ($PGE_2$). Se considera que estas citosinas actúan sobre los osteoclastos y los osteoblastos a través de los receptores de estrógenos.
- El **hiperparatiroidismo** induce el almacenamiento de osteoclastos y el aumento de la actividad osteoclástica, lo que da como resultado una osteoporosis secundaria (v. a continuación). En ambos sexos, el hiperparatiroidismo secundario a la malabsorción de calcio aumenta el remodelado, lo que empeora el adelgazamiento y porosidad de la cortical y, con ello, predispone a fracturas de cadera.
- El **hipertiroidismo** aumenta la actividad osteoclástica y produce un aumento en la velocidad de recambio del hueso. Aunque la tirotoxicosis se relaciona con algunas osteoporosis secundarias, la pérdida de masa ósea es limitada.
- El **hipogonadismo** tanto en hombres como en mujeres se acompaña de osteoporosis. En las mujeres con insuficiencia gonadal primaria (síndrome de Turner) o con amenorrea secundaria como resultado de una enfermedad hipofisaria, la deficiencia de estrógenos es la causa más probable. En los hombres con hipogonadismo (p. ej., síndrome de Klinefelter, hemocromatosis) tienen mayor riesgo de osteoporosis debido a una deficiencia de andrógenos anabólicos. De forma similar, el hipogonadismo contribuye a la pérdida de masa ósea en el 25% de los ancianos de sexo masculino. Hay evidencia de disminución de la densidad ósea en la deprivación de andrógenos como tratamiento del carcinoma de próstata.
- **Enfermedades hematológicas malignas:** diversos cánceres hematológicos, particularmente el mieloma multiple, se acompañan de importante pérdida ósea. Las células plasmáticas malignas del mieloma múltiple secretan factor activador de osteoclastos, el cual se considera responsable de la osteoporosis secundaria. Algunas leucemias y linfomas también se relacionan con osteoporosis. Incluso en ausencia de metástasis a hueso, algunas neoplasias (p. ej., carcinoma epidermoide del pulmón) se relacionan con hipercalcemia grave debida a resorcion ósea. La actividad osteoclástica se encuentra aumentada en estos pacientes, lo cual se acompaña de secreción tumoral de proteínas relacionada con PTH (síndrome paraneoplásico).
- **Malabsorción:** algunas enfermedades gastrointestinales y hepáticas que causan malabsorción suelen contribuir a la osteoporosis, quizás porque impiden la absorción de calcio, fosfato y vitamina D.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1332 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



- **Alcoholismo:** el consumo crónico de alcohol también se relaciona con la presencia de osteoporosis. El alcohol es un inhibidor directo de los osteoblastos y también puede inhibir la absorción de calcio.

## OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

***La* osteomalacia (huesos blandos)** ***es una enfermedad del adulto caracterizada por una mineralización inadecuada de la matriz ósea recién formada. El* raquitismo** ***se refiere a una enfermedad similar presente en la niñez, en quienes las placas de crecimiento (fisis) permanecen abiertas.*** De esta manera, el raquitismo en la niñez se presenta como un defecto en la mineralización no sólo del hueso (osteomalacia), sino también de la matriz cartilaginosa de la placa de crecimiento. Son diversas las enfermedades relacionadas con osteomalacia o raquitismo, tales como alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, deficiencia de fosfato y defectos en el proceso de mineralización en sí mismo.

### El metabolismo de la vitamina D influye en el proceso de mineralización ósea

**PATOGENIA MOLECULAR:** la vitamina D es ingerida en los alimentos o sintetizada en la piel a partir de 7-dihidrocolesterol bajo la influencia de la luz ultravioleta (fig. 30-26). La vitamina es en primer término hidroxilada en el hígado para formar su principal metabolito circulante, la 25-hidroxivitamina D, y de nuevo hidroxilada, después, en los túbulos renales proximales para producir la hormona activa $1,25(OH)_2D$. La exposición a la luz del sol proporciona suficiente vitamina D para el crecimiento y mineralización óseos, aun cuando su aporte en la dieta sea inadecuado.

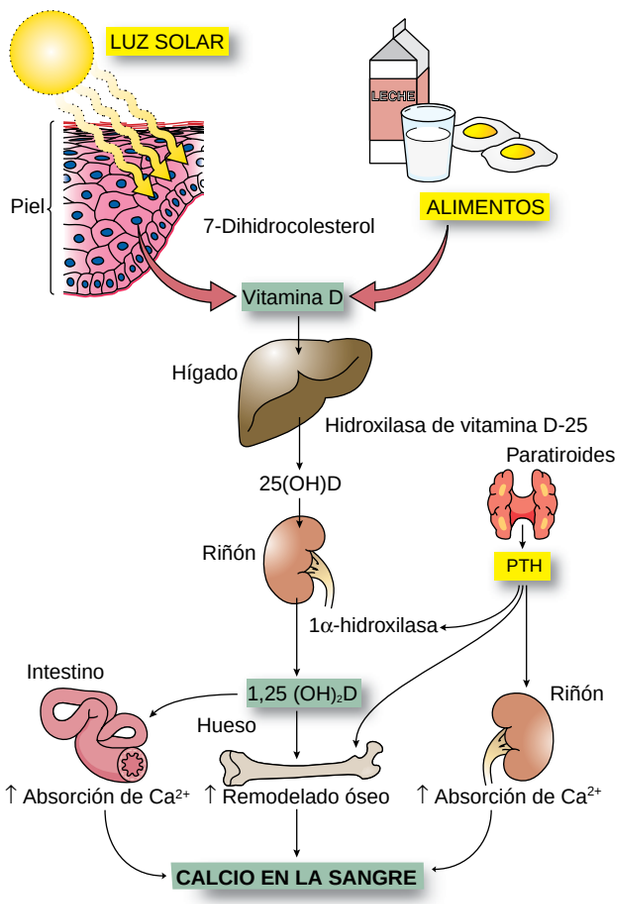



**FIGURA 30-26. Metabolismo de la vitamina D y regulación del calcio en la sangre.**

Los receptores para $1,25(OH)_2D$ están presentes no sólo en los sitios clásicos, tales como el intestino, el hueso y los riñones, sino también en muchos otros tipos de células. Esta hormona es un inductor general de la diferenciación, que influye por ejemplo en la maduración de las células hematopoyéticas y cutáneas, así como en muchos cánceres. En el intestino, la $1,25(OH)_2D$ estimula la absorción de calcio y fósforo. También es esencial para la modulación de los osteoclastos. Con independencia del mecanismo, la $1,25(OH)_2D$, junto con la PTH, mantiene el nivel sanguíneo de calcio y fósforo en una concentración adecuada para la mineralización del hueso. ***El factor clave que determina la formación de $1,25(OH)_2D$ es la concentración sanguínea de calcio.*** La disminución del calcio en sangre estimula la liberación de PTH, lo cual aumenta la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$.

La **hipovitaminosis D** puede ser debida a *1)* exposición insuficiente a la luz del sol, *2)* deficiencia de su ingesta en la dieta o *3)* un defecto en su absorción intestinal. También hay enfermedades hereditarias y adquiridas en el metabolismo de la vitamina D.

### La deficiencia de vitamina D en la dieta y la exposición inadecuada a la luz del sol producen raquitismo

El raquitismo se presentaba hasta en el 85% de niños de las ciudades industriales de EE.UU. y Europa entre los s. XVII y XIX. Estos niños presentaban una exposición insuficiente a la luz del sol, y su ingesta de vitamina D en la dieta era inadecuada o presentaban franca hipovitaminosis D. El uso de aceite de bacalao rico en vitamina D y la suplementación de la leche y otros alimentos con vitamina D terminó de manera efectiva con el raquitismo en los paises occidentales. Sin embargo, la deficiencia nutricional de vitamina D sigue siendo un problema importante en otras partes del mundo, en ancianos en situación de abandono e individuos que realizan regímenes dietéticos sin supervisión médica.

### La malabsorción intestinal disminuye la disponibilidad de vitamina D

En países industrializados, las enfermedades asociadas con una malabsorción intestinal causan osteomalacia con mayor frecuencia que aquellas debidas a la desnutrición. ***Las enfermedades intrínsecas del intestino delgado, las enfermedades colestásicas del hígado, la obstrucción biliar y la insuficiencia pancreática crónica son las causas más frecuentes de osteomalacia en EE.UU.***

La malabsorción de vitamina D y calcio es una complicación de diversas enfermedades del intestino delgado, entre las que se pueden mencionar la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, la esclerodermia y el síndrome de asa ciega posquirúrgica. En la ictericia obstructiva, la falta de sales biliares en el intestino impide la absorción de lípidos y sustancias liposolubles, entre las que se encuentra la vitamina D. Además, la hidroxilación de la vitamina D disminuye en caso de insuficiencia hepática grave. Curiosamente, la cirrosis biliar, una enfermedad caracterizada por malabsorción intestinal y deficiencia de vitamina D, produce osteoporosis más que osteomalacia. De esta manera, la vitamina D es fundamental no sólo para la mineralización, sino también para la síntesis de colágeno en el hueso.

### Los trastornos del metabolismo de la vitamina D pueden ser hereditarios o adquiridos

El metabolismo de la vitamina D puede estar alterado por un defecto en la 1α-hidroxilación de la vitamina D en el riñón o por falta de sensibilidad del órgano blanco a la $1,25(OH)_2D$. Dos



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1333 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



enfermedades autosómicas recesivas relacionadas con raquitismo en la actualidad se conocen en conjunto como **raquitismo dependiente de vitamina D.**

- El **raquitismo dependiente de vitamina D tipo I** se debe a una deficiencia hereditaria de actividad de la 1α-hidroxilasa en el riñón. Las alteraciones clínicas y bioquímicas del raquitismo aparecen durante el primer año de vida, y estos niños presentan hipocalcemia, hipofosfatemia y aumento en el nivel en suero de PTH y de la fosfatasa alcalina. La enfermedad se controla mediante la administración de $1,25(OH)_2D$.
- El **raquitismo dependiente de vitamina D tipo II** se debe a mutaciones hereditarias en el receptor de la vitamina D, de manera que los órganos diana son insensibles a la $1,25(OH)_2D$. La enfermedad por lo general se manifiesta en una etapa temprana de la vida, pero también puede producirse en la adolescencia. Las concentraciones en suero de $1,25(OH)_2D$ son muy elevadas. Los pacientes que no responden a la $1,25(OH)_2D$, pueden ser tratados con la administración intravenosa de dosis repetidas de calcio.
- Las **alteraciones adquiridas en el metabolismo de la vitamina D** incluyen defectos en la hidroxilación 1α renal e insensibilidad en el órgano diana. Algunas causas de su impedimento de la hidroxilación 1α son el hipoparatiroidismo, la osteomalacia inducida por tumores, la insuficiencia renal crónica y la osteomalacia del anciano. La osteomalacia en ocasiones es una complicación del tratamiento de la epilepsia con medicamentos anticonvulsivos, en especial el fenobarbital y la fenitoína. Se considera que es debida a la supresión de la acción de la $1,25(OH)_2D$ en los órganos diana por la acción de los medicamentos.

### Las enfermedades renales del metabolismo del fosfato interfieren con el metabolismo de la vitamina D

***Tanto el raquitismo como la osteomalacia pueden ser producidas por la inhibición de la reabsorción de fosfato por los túbulos renales proximales, lo cual produce hipofosfatemia.***

## PATOGENIA MOLECULAR

***HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X*:** esta enfermedad, también denominada **raquitismo resistente a vitamina D** o **diabetes por fosfato**, es el tipo más común de raquitismo hereditario y se transmite como un rasgo dominante. Las mutaciones en el gen *PHEX* (regulador del fosfato) en el cromosoma X (Xp22) impiden el transporte del fósforo a través de la membrana luminal de las células tubulares proximales del riñón. El producto genético de la *PHEX* es una proteasa que inactiva el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23). El aumento en la concentración de FGF23 produce la eliminación renal de fosfato. La pérdida de fosfato renal es fundamental para la enfermedad, porque impide la función de los osteoblastos. El raquitismo florido aparece durante la niñez, pero las niñas suelen presentar sólo hipofosfatemia. El tratamiento es la administración de fosfato y $1,25(OH)_2D$ de por vida. Al microscopio, los huesos de los pacientes con hipofosfatemia ligada al cromosoma X presentan una intensa osteomalacia y el ensanchamiento de las uniones de osteoide. También muestran zonas características de hipomineralizacion rodeadas por osteocitos, conocidos como **halos.** La presencia de estas estructuras indica que los osteocitos son responsables de la mineralización terminal del hueso.

***SÍNDROMES FANCONI:*** estas enfermedades congénitas del metabolismo se caracterizan por la pérdida renal de fosfato, glucosa, bicarbonato y aminoácidos. Todas se caracterizan por una acidosis tubular renal y producen raquitismo y osteomalacia. Los síndromes Fanconi incluyen la enfermedad de Wilson, la tirosinemia, la galactosemia, las enfermedades por almacenamiento de glucógeno y la cistinosis. El daño tubular renal que provoca la pérdida de fosfato también puede ser adquirido, como en la intoxicacion por plomo o mercurio, la amiloidosis y la proteinuria de Bence-Jones.

***OSTEOMALACIA SECUNDARIA A TUMORES:*** esta enfermedad es un síndrome de pérdida de fosfato que se relaciona con tumores principalmente benignos y en ocasiones malignos de tejidos blandos y huesos. Las características de laboratorio incluyen hipofosfatemia, hiperfosfaturia, baja concentración en suero de $1,25(OH)_2D$ y aumento en la fosfatasa alcalina en suero. La osteomalacia oncógena se asemeja al fenotipo clínico de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X y la hipofosfatemia autosómica dominante. Los factores de fosfato paraneoplásicos secretados por el tumor, conocidos como **fosfatoninas,** causan la pérdida tubular de fosfato y evitan la conversión tubular de la 25-hidroxivitamina D hacia $1,25(OH)_2D$. Las fosfatoninas al parecer tienen el mismo efecto que las mutaciones hereditarias del gen *PHEX* observadas en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X. La extirpación del tumor primario con frecuencia es suficiente para la curación. La FGF23 se ha relacionado con la fosfatonina. La sobreproducción de FGF23 por los tumores produce la pérdida renal de fosfato y la osteomalacia asociada a tumores.

## PATOLOGÍA

***OSTEOMALACIA*:** La osteomalacia, al igual que la osteoporosis, ocasiona un patrón radiológico de osteopenia. Los únicos hallazgos pueden ser fracturas vertebrales por compresión y disminución del grosor óseo como en la osteoporosis. Sin embargo, hay algunos hallazgos específicos presentes en la osteomalacia, tales como las seudofracturas en el **síndrome de Milkman-Looser.** Se trata de defectos transversales radiotransparentes que son más comunes en el lado cóncavo de los huesos largos, la cara medial del cuello del fémur, las ramas isquial y púbica, las costillas y la escápula.

Al microscopio, hay un defecto en la mineralización presente en la osteomalacia que da como resultado una **ampliación de las uniones de osteoide**, tanto por su grosor como por su proporción en relación con la superficie trabecular que cubre (figs. 30-23 y 30-27). Las uniones de osteoide reflejan un período de tiempo entre el depósito de colágeno y la aparición de las sales de calcio. Aunque los adultos agregan 1 µm de matriz nueva a la superficie de hueso cada día, se requieren 10 días para mineralizar este hueso recién formado. Por lo tanto, el grosor normal de la unión osteoide no excede los 12 µm. Las regiones de seudofractura presentan abundante osteoide y pueden

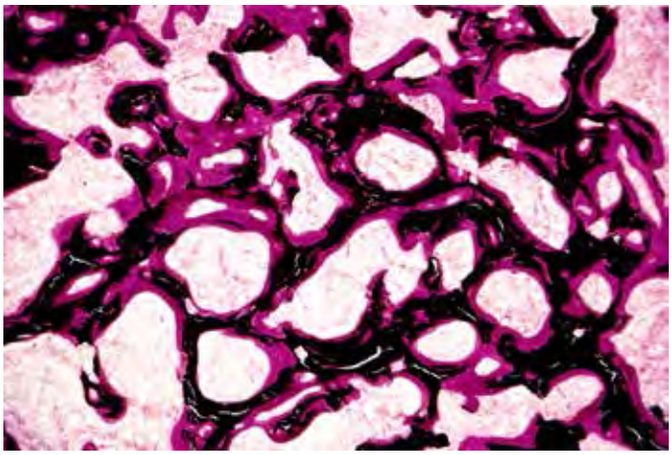


**FIGURA 30-27. Osteomalacia.** Las superficies de los huesos trabeculados *(negro)* están cubiertas por una capa más gruesa de lo normal de osteoide *(rojo)* con la tinción de Von Kossa, que da un color negro al tejido calcificado.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1334 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



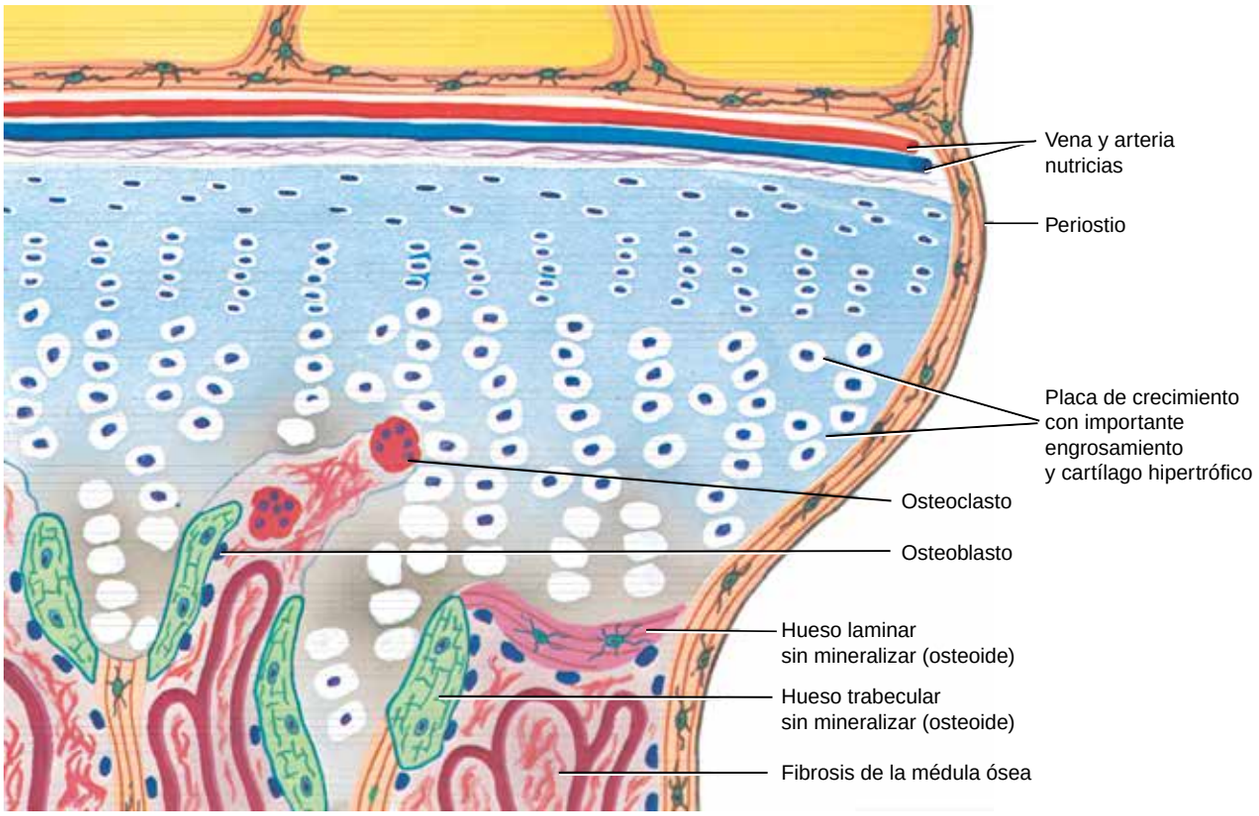



**FIGURA 30-28. Placa de crecimiento en el raquitismo.** La placa de crecimiento está engrosada y desorganizada, con grandes zonas que contienen células cartilaginosas hipertróficas. La perforación irregular de la placa de cartílago por los osteoclastos se debe a que hay poca calcificación del cartílago. El hueso esponjoso en la superficie de algunas de las trabéculas primarias no está mineralizado y, por lo tanto, tiende a fracturarse con facilidad. Estas microfracturas con frecuencia producen hemorragia en la interfaz entre la placa y la metáfisis.

funcionar como puntos de fuerza para verdaderas fracturas. Estas zonas no provocan la formación de callo ni se extienden en todo el diámetro del hueso.

***RAQUITISMO:*** el raquitismo es una enfermedad de la niñez que produce importantes cambios en la placa de crecimiento (fig. 30-28), la cual no puede ser mineralizada de forma adecuada. El cartílago calcificado y las zonas de hipertrofia y cartílago proliferativo continúan su crecimiento debido a que la actividad osteoclástica no reabsorbe la placa de crecimiento cartilaginosa. En consecuencia, la placa de crecimiento está notablemente engrosada, y es irregular y lobulada. Se produce osificación endocondral de manera muy lenta y, de preferencia, en las partes periféricas de las metáfisis. El resultado es una epífisis en forma de copa. Las partes de mayor tamaño del esponjoso primario están compuestas de hueso laminar o trabecular que, de manera importante, se mantienen sin mineralización.

Desde el punto de vista microscópico, la placa de crecimiento muestra cambios muy notables. La zona de reposo es normal, pero las zonas de cartílago de proliferación están muy distorsionadas. La secuencia de evolución de formación de condrocitos en hélice desaparece y es reemplazada por células desordenadas separadas por pequeñas cantidades de matriz. Las masas lobuladas resultantes de cartílago proliferativo e hipertrófico se asocian con un aumento en el ancho de la placa de crecimiento, el cual puede ser de 5 a 15 veces el tamaño normal. La zona de calcificación provisional está mal definida y sólo se forma una pequeña cantidad de hueso esponjoso. Las masas de cartílago proliferativo se extienden hacia la región metafisaria, sin ninguna evidencia de invasión vascular y con poca actividad osteoclástica.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

***OSTEOMALACIA*:** el diagnóstico clínico de osteomalacia es con frecuencia difícil. Los pacientes refieren síntomas inespecíficos, tales como debilidad muscular o dolor o mialgias difusas. En las variantes leves de la enfermedad, sólo se observan cambios óseos de evolución lenta, y muchos pacientes permanecen asintomáticos durante años. En casos avanzados, es habitual el dolor óseo mal localizado, en especial en la columna vertebral, de cadera y de porciones proximales de las extremidades. En estos casos, el diagnóstico puede hacerse solamente después de una fractura aguda, cuyos sitios más comunes son la cabeza del fémur, la rama del púbico, la columna vertebral o las costillas. La debilidad e hipotonía muscular producen *marcha de pato* en casos graves, y algunos pacientes incluso no pueden deambular.

***RAQUITISMO*:** los niños con raquitismo se observan apáticos e irritables, además de con escasa capacidad para mantener la atención. Prefieren mantenerse sedentarios, asumiendo una postura «de Buda». Son de estatura corta, con cambios característicos en los huesos y dientes. El aplanamiento del cráneo, la prominencia de los huesos frontales **(protuberancia frontal)** y las líneas de suturas craneales son muy evidentes. Hay retraso de la dentición, con caries dentales graves y alteraciones en el esmalte. En el tórax puede identificarse el patrón clásico de **rosario raquítico** (aspecto de collar de cuentas sobre las uniones costocondrales secundarias al aumento de tamaño de los cartílagos costales) e indentaciones de las costillas inferiores en el sitio de inserción del diafragma. El ***pectus carinatum*** («pecho de paloma») se debe a un aumento de la curvatura exterior del esternón.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1335 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



Hay debilidad muscular generalizada, y a nivel abdominal esto produce un «abdomen prominente». Las extremidades están acortadas y deformes, con importante curvamiento de los brazos y antebrazos y fracturas frecuentes. La cabeza del fémur puede luxarse desde la placa de crecimiento (desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral).

## HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

***El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por la reabsorción generalizada del hueso secundaria a una secreción inapropiada de PTH.*** A principios del s. XX esta enfermedad ósea se diagnosticaba como hiperparatiroidismo primario, que con frecuencia se encontraba en etapa muy avanzada e incapacitante. Gracias a los programas de detección en pacientes hospitalizados para detectar anomalías en el calcio en suero, el hiperparatiroidismo primario grave rara vez es diagnosticado y su importancia clínica ha disminuido.

El patrón histológico del hiperparatiroidismo primario se conoce como **osteítis fibrosa.** Este término se aplica a todas las circunstancias en las que haya remodelado óseo muy acelerado, que puede estar presente en la enfermedad de Paget, en el hiperparatiroidismo e incluso en algunas pacientes con osteoporosis posmenopáusica.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** ***cerca del 90% de los casos de hiperparatiroidismo primario se deben a uno o más adenomas paratiroideos. La hiperplasia de las cuatro glándulas sólo se observa en un 10% de los casos.*** Debido a que la PTH favorece la excreción de fósforo en la orina y estimula la reabsorción de hueso por los osteoclastos, es característica la disminución de fosfato en suero y la elevación de calcio. Hay un tipo familiar de hiperparatiroidismo primario que se relaciona con mutaciones en el gen para el receptor de medición de calcio *(CASR),* localizado en el cromosoma 3 (3q13.3).

Los efectos de la PTH dependen de su papel en el hueso, el riñón e (indirectamente) el intestino.

***HUESO:*** la PTH desplaza calcio desde el hueso (la principal reserva de calcio en el organismo) mediante el aumento de la osteoclasia al activar los osteoclastos y mediante el reclutamiento de osteoclastos nuevos a partir de las células histiocíticas preosteoclásticas. Este efecto es indirecto y depende de la estimulación de los osteoblastos por la PTH, la cual hace que sinteticen y secreten RANK-L, el cual se une al RANK en los osteoclastos y sus precursores, lo que da como resultado la reabsorción ósea. En condiciones fisiológicas, la secreción de PTH disminuye al aumentar el ión calcio, y la estimulación de los osteoblastos por la PTH tiende a equilibrar el remodelado y no causa una pérdida neta de masa ósea. En condiciones patológicas, la liberación de una gran cantidad de PTH y secreción continua de RANK-L evita la apoptosis de los osteoclastos, lo que prolonga su vida y activación, lo cual da como resultado una pérdida neta de masa ósea.

***RIÑONES:*** la PTH estimula la reabsorción de calcio en las porciones ascendente gruesa y granular de los túbulos renales distales. Esto también aumenta la excreción de fosfato en los túbulos contorneados proximal y distal mediante inhibición directa del transporte de fosfato dependiente de sodio. La PTH también incrementa la actividad de la 1α-hidroxilasa en los túbulos proximales, y con ello estimula la producción de $1,25(OH)_2D$.

***INTESTINO:*** la PTH no actúa de forma directa en el intestino, pero aumenta la absorción intestinal de calcio de manera indirecta al incrementar la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$.

**PATOLOGÍA:** la histogénesis de la osteítis fibrosa puede clasificarse en tres etapas:

- **Etapa temprana**: en un inicio, los osteoclastos son estimulados por el aumento en la concentración de PTH, que favorece la reabsorción ósea. Desde la superficie subperióstica y endóstica, los osteoclastos penetran dentro de la corteza como conos de corte. Este proceso se denomina **osteítis disecante,** debido a que cada osteona es perforada de manera continua por la actividad osteoclástica (figs. 30-23 y 30-29 A). Al mismo tiempo, las fibras de colágeno descansan en la médula endóstica y otros osteoclastos adicionales penetran el hueso. A diferencia de la mielofibrosis de origen hematológico, en la que el tejido fibroso está distribuido de manera aleatoria en el espacio medular óseo, el colágeno en la osteítis fibrosa se deposita junto a las trabéculas. Esta observación indica que las células del estroma que depositan el material de la matriz son precursores de los osteoblastos.
- **Osteítis fibrosa**: en esta segunda etapa, el hueso trabecular es reabsorbido y la médula reemplazada por tejido fibroso laxo, macrófagos que contienen hemosiderina, zonas de hemorragia por microfracturas y hueso trabecular reactivo. Estas características constituyen la porción de «osteítis fibrosa» del complejo.
- **Osteítis fibrosa quística**: conforme el hiperparatiroidismo primario evoluciona y la hemorragia continúa, finalmente

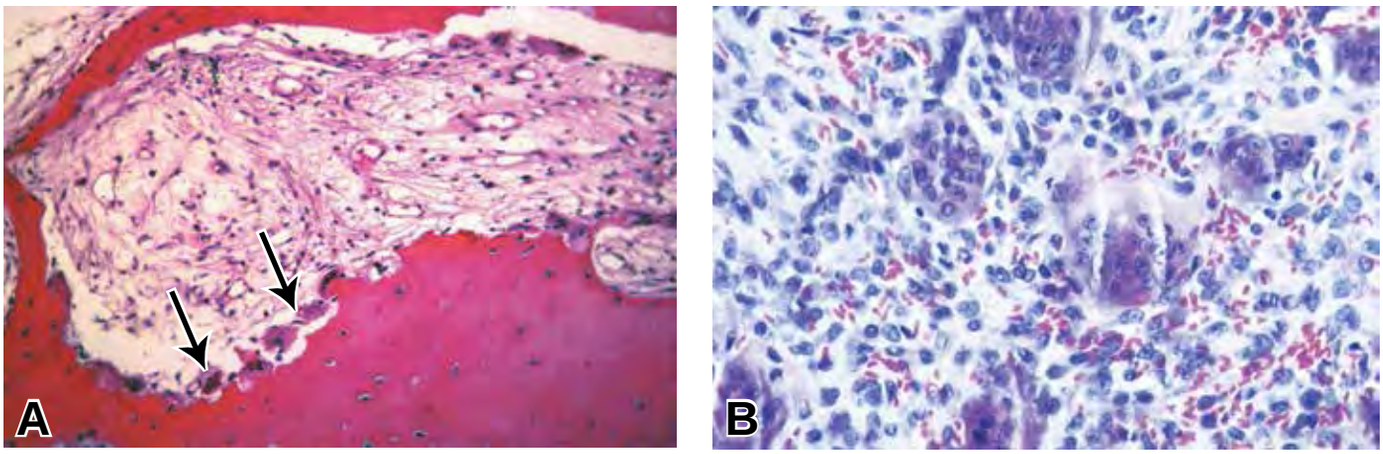



**FIGURA 30-29. Hiperparatiroidismo primario. A.** Corte a través del hueso compacto en el que se observa reabsorción en túneles de los conductos haversianos. Se observan numerosos osteoclastos *(flechas)* y fibrosis del estroma. **B.** Corte de tejido obtenido de un «tumor pardo» en el que se observan numerosas células gigantes en un estroma celular fibroso. Hay presencia de eritrocitos diseminados en todo el tejido.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1336 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



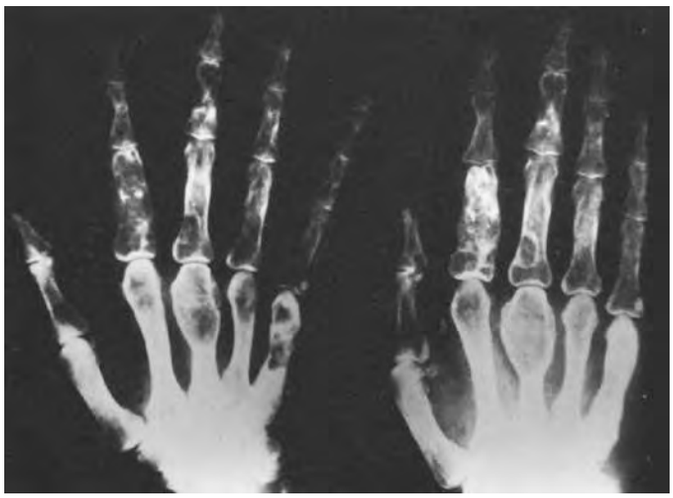


**FIGURA 30-30. Hiperparatiroidismo primario.** Radiografía de las manos en la que se observa una inflamación bulbar («tumores pardos») y numerosas cavidades, ambas secundarias a la reabsorción ósea.

produce una degeneración quística, que es la etapa final de la enfermedad. Las zonas de fibrosis que contienen hueso esponjoso reactivo y macrófagos repletos de hemosiderina con frecuencia presentan muchas células gigantes osteoclásticas. Debido a su aspecto macroscópico, esta lesión es conocida como **tumor pardo** (fig. 30-29 B). No se trata de una neoplasia, sino más bien de una reacción de reparación en la etapa final del hiperparatiroidismo.

Las radiografías óseas de la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario suelen ser normales. Algunos presentan un patrón moteado en la cortical ósea, con una superficie rayada irregular en la parte externa del cráneo, tuberosidades en las puntas de los dedos y diáfisis de los metacarpianos (fig. 30-30). Una característica radiológica peculiar, referida como **reabsorción ósea subperióstica,** es evidente en la cara externa subperióstica de la corteza, y se debe a una osteítis disecante. La reabsorción alrededor de los alvéolos dentales causa que la lámina dura de los dientes desaparezca, un hallazgo bien conocido en las radiografías.

Una característica clasica de la osteítis fibrosa quística es la presencia de múltiples lesiones líticas, localizadas, que son resultado de quistes hemorrágicos o masas de tejido fibroso. Estas lesiones excéntricas y bien delimitadas están separadas del tejido blando por una cubierta perióstica de hueso. Entre las anomalías esqueléticas secundarias al hiperparatiroidismo están las lesiones líticas localizadas de aspecto tumoral. Si una lesión única es examinada de forma aislada, puede ser confundida con una neoplasia primaria de células gigantes de hueso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de hiperparatiroidismo primario se relacionan con anomalías de la homeostasis del calcio y pueden resumirse como «piedras, huesos, quejidos y gruñidos». Las «piedras» se refieren a los cálculos renales y los «huesos» a las alteraciones esqueléticas. Los «quejidos» se refieren a las manifestaciones de depresion psiquiátrica y otras alteraciones secundarias a hipercalcemia, mientras que los «gruñidos» se relacionan con las alteraciones gastrointestinales características que acompañan el aumento de la concentración de calcio en suero.

El hiperparatiroidismo primario es tratado por extirpación quirúrgica de los adenomas paratiroideos. Si la hiperplasia de la paratiroides es la causa de la enfermedad, se suelen extirpar tres y la mitad de las glándulas. Los fragmentos residuales son suficientes para garantizar que el paciente no desarrolle hipocalcemia. Después de la cirugía, el aspecto histológico de las estructuras esqueléticas involucradas se normaliza de forma gradual.

## OSTEODISTROFIA RENAL

La osteodistrofia renal es una enfermedad ósea metabólica compleja que se presenta en el contexto de la insuficiencia renal crónica. La osteodistrofia renal grave es más común en pacientes sometidos a diálisis durante tiempo prolongado, debido a que viven el suficiente tiempo para desarrollar alteraciones óseas evidentes.

**FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia de la osteodistrofia renal es similar a la de la osteomalacia, con un hiperparatiroidismo secundario que influye mediante la reabsorción ósea por los osteoclastos (fig. 30-23). El desarrollo de osteodistrofia renal se resume de la siguiente manera:

1. En la insuficiencia renal crónica, hay una disminución de la tasa de filtración glomerular que produce retención de fosfato y, por tanto, **hiperfosfatemia.** La elevación del fósforo en suero tiende a disminuir la de calcio.
2. El daño tubular disminuye la actividad de la 1α-hidroxilasa, lo que da como resultado una deficiencia de $1,25(OH)_2D$.
3. La absorción intestinal de calcio, a su vez, disminuye, empeorando la **hipocalcemia.**
4. La hipocalcemia estimula la **producción de PTH.** De hecho, la mayoría de los pacientes con enfermedad renal terminal presenta importante hiperparatiroidismo. Sin embargo, la PTH no favorece la absorción efectiva del calcio en el intestino ni la reabsorción tubular renal, debido a la incapacidad de producir $1,25(OH)_2D$ de forma adecuada.
5. Quizá debido al hiperparatiroidismo y la hiperfosfatemia, una proporción significativa de pacientes con enfermedad renal terminal presenta aumento de la masa ósea. La osteoesclerosis renal es particularmente notable en las vértebras, donde, debido a la presencia de bandas radioopacas alternadas con hueso de densidad normal, la lesión se denomina «signo de la camiseta de rugby».
6. La osteomalacia puede deberse a alteraciones en la vía de síntesis de la vitamina D.

La **variante adinámica de osteodistrofia renal** se caracteriza por una interrupción de la remodelacion ósea. Más del 40% de los adultos tratados con hemodiálisis y más del 50% de aquellos que reciben diálisis peritoneal presenta en la biopsia ósea evidencia de variante adinámica de osteodistrofia renal. Desde el punto de vista microscópico, el hueso adinámico se caracteriza por una reducción generalizada de la actividad celular en el hueso, con escasos o ausentes osteoblastos y osteoclastos. Estos cambios se deben al efecto inhibitorio directo de factores sistémicos en la función de los osteoblastos o a alteraciones indirectas en la actividad de los osteoblastos dependientes de mecanismos relacionados con la PTH. El hueso decidual se acumula debido a que no es remodelado, lo que produce una alteración estructural del esqueleto y un aumento de la tendencia a fracturas.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** como resultado de estos efectos de la insuficiencia renal crónica, la osteodistrofia renal se caracteriza por diversos grados de osteítis fibrosa, osteomalacia, osteoesclerosis y enfermedad ósea adinámica (fig. 30-31). Las combinaciones de osteítis fibrosa y osteomalacia son particularmente comunes. Los pacientes hiperfosfatémicos con insuficiencia renal crónica terminal pueden presentar



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1337 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



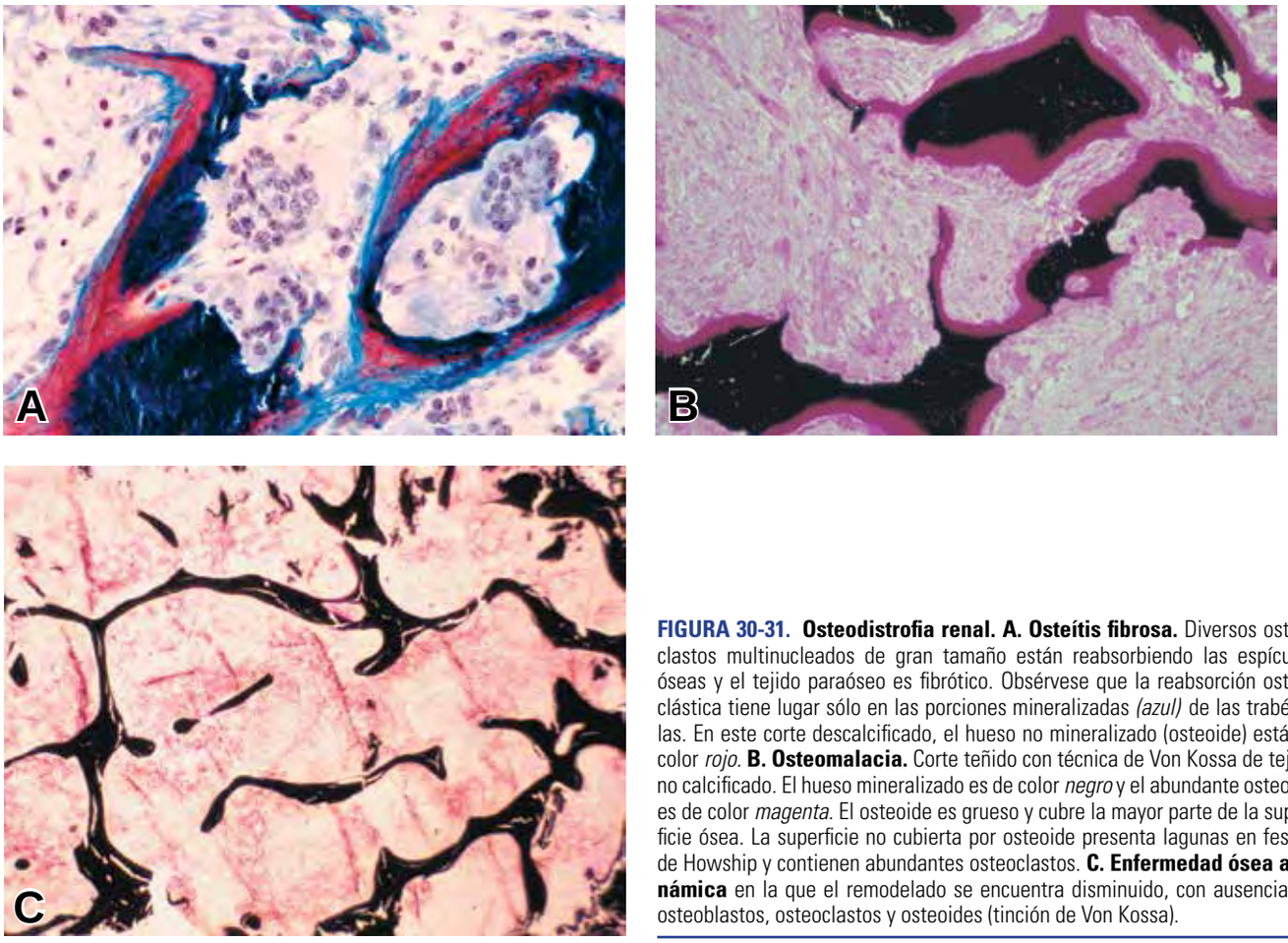



**FIGURA 30-31. Osteodistrofia renal. A. Osteítis fibrosa.** Diversos osteoclastos multinucleados de gran tamaño están reabsorbiendo las espículas óseas y el tejido paraóseo es fibrótico. Obsérvese que la reabsorción osteoclástica tiene lugar sólo en las porciones mineralizadas *(azul)* de las trabéculas. En este corte descalcificado, el hueso no mineralizado (osteoide) está en color *rojo*. **B. Osteomalacia.** Corte teñido con técnica de Von Kossa de tejido no calcificado. El hueso mineralizado es de color *negro* y el abundante osteoide es de color *magenta*. El osteoide es grueso y cubre la mayor parte de la superficie ósea. La superficie no cubierta por osteoide presenta lagunas en festón de Howship y contienen abundantes osteoclastos. **C. Enfermedad ósea adinámica** en la que el remodelado se encuentra disminuido, con ausencia de osteoblastos, osteoclastos y osteoides (tinción de Von Kossa).

calcificación metastásica en diferentes sitios, incluyendo ojos, piel, capa muscular de las arterias y arteriolas y tejidos blandos periarticulares.

El tratamiento de la osteodistrofia renal incluye el tratamiento de la insuficiencia renal y, además, el control de la concentración de fósforo mediante fármacos e infusiones adecuadas. En algunos casos, se requiere paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo, así como la administración de vitamina D.

## ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

***La enfermedad de Paget es una enfermedad crónica caracterizada por lesiones óseas secundarias a una alteración en el remodelado y en las que hay reabsorción excesiva de hueso, que produce lesiones líticas que posteriormente son reemplazadas por formación de hueso desorganizado y en exceso.***

**EPIDEMIOLOGÍA:** la enfermedad de Paget es común y por lo general se presenta en hombres y mujeres mayores de 50 años de edad. En poblaciones predispuestas, un 3% de los ancianos presenta la enfermedad en la autopsia o al examen radiológico. El trastorno tiene una distribución mundial inusual, presente en habitantes de las Islas Británicas y poblaciones de esta región que han migrado a otras partes del mundo. Los individuos de ascendencia inglesa que viven en EE.UU., Australia, Nueva Zelanda y Canadá, tienen una alta incidencia de la enfermedad. Los habitantes del norte de Europa presentan la enfermedad con mayor frecuencia que quienes viven en el sur. La enfermedad esta prácticamente ausente en países de Asia y en poblaciones indigenas de África y Sudamérica. Por razonas desconocidas, la incidencia de enfermedad de Paget parece haber disminuido en todo el mundo en las últimas décadas.

**PATOGENIA MOLECULAR:** Sir James Paget acuñó el término **osteítis deformante** para describir esta enfermedad hace aproximadamente un siglo, pero no fue sino hasta en fecha reciente que se comenzó a conocer su etiología. La enfermedad de Paget se asemeja a la enfermedad metabólica, desde el punto de vista histológico, y hay un ligero aumento en el recambio óseo en los pacientes que la presentan, pero hay una tendencia clínica a que involucre un hueso o sólo algunos, lo cual no se corresponde con una enfermedad metabólica.

La predisposición hereditaria ha sido sugerida por informes de más de 100 familias, en las que la enfermedad de Paget se transmite por lo general como un rasgo autosómico dominante con entrada incompleta que aumenta con la edad. Hay evidencia de que la enfermedad de Paget y algunas enfermedades relacionadas son causadas por mutaciones en los genes que codifican para las proteínas de la vía de señalización RANK. Específicamente, se han encontrado mutaciones en el *Sequestosoma 1 (SQSTM1)* en las formas familiares y esporádicas de la enfermedad de Paget. Los genes *SQSTM1* codifican para una proteína también conocida como p62, la cual actúa como una proteína de soporte en la vía de señalización RANK. En la actualidad, se conoce la manera en que esta proteína mutada conlleva el aumento de la actividad osteoclástica. La inactivación del *SQSTM1* causa defectos en la osteoclastogénesis inducida por RANKL, lo que indica que la p62 tiene un papel importante en la función osteoclástica.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1338 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



Algunas evidencias indican que la enfermedad de Paget es de origen viral. Casi todos los pacientes presentan inclusiones nucleares compatibles con estructuras de un virus en los osteoclastos y precursores, los cuales no se encuentran en ninguna otra enfermedad esquelética distinta a los tumores de células gigantes del hueso. Consisten en microfilamentos con una distribución paracristalina y que han sido comparados con inclusiones cerebrales de pacientes con encefalitis esclerosante subaguda (v. cap. 32). Esta similitud hace pensar que podría ser ocasionada por un virus lento (fig. 30-32). El sustento para esta hipótesis proviene del hallazgo en la médula de pacientes con enfermedad de Paget de producto de la transcripción de la nucleocápside del paramixovirus. La infección de las células precursoras de osteoclastos con paramixovirus puede aumentar la expresión de RANK y, por tanto, incrementar la actividad osteoclástica. Además, los paramixovirus estimulan a los osteoblastos para producir IL-6, que contribuye a la osteoclastogénesis. Aunque la etiología viral parece plausible, en la actualidad no se han logrado aislar virus vivos en el hueso de estos pacientes, por lo que es difícil explicar el hueso monostótico por una infección viral sistémica.

En general, la enfermedad de Paget se caracteriza por un aumento localizado de la formación de osteoclastos, que produce aumento de la reabsorción ósea y de la actividad osteoblástica asociada. El aumento de la actividad osteoclastogénica del microambiente óseo depende del aumento de la IL-6 y de la vía de señalización RANK. Estas se encuentran alteradas en la enfermedad de Paget como resultado de resultados genéticos, tales como las mutaciones *SQSTM1* y posiblemente por infección con virus lentos, que pueden servir como un factor catalizador para el desarrollo del fenotipo de la enfermedad en individuos con predisposición genética. El resultado es una falta de acoplamiento de la unidad de remodelado normal entre osteoclastos/osteoblastos.

**PATOLOGÍA:** las lesiones en la enfermedad de Paget pueden ser aisladas o producirse en múltiples sitios. Tienden a estar localizadas en los huesos del esqueleto axial, incluyendo la columna vertebral, el cráneo y la pelvis. Puede estar presente en la porción proximal del fémur y la tibia en la variante poliostótica de la enfermedad. La enfermedad de Paget aislada rara vez afecta el húmero, pero es frecuente en la variante poliostótica.

***La enfermedad de Paget es un ejemplo de distorsión en el proceso de remodelado óseo***. La enfermedad es trifásica:

1. **Etapa «caliente» o de reabsorción osteoclástica:** en las radiografías, se observa un patrón de lisis característico de la corteza, identificada por estar bien delimitado, en forma de flama o de cuña que se asemeja a un tumor (fig. 30-33 A). Desde el punto de vista histológico, hay abundante **osteólisis** con importante reabsorción osteoclástica, fibrosis medular y dilatación de los sinusoides medulares.
2. **Etapa mixta de actividad osteoblástica y osteoclástica:** en la radiografía, los huesos tienen un mayor volumen en comparación al que sería normal. De hecho, la enfermedad de Paget es una de las dos enfermedades que producen **aumento de tamaño de los huesos** (la otra es la displasia fibrosa, mencionada más adelante). La cortical en la fase mixta se encuentra engrosada, y hay predominio del hueso esponjoso que hace que su aspecto sea denso y ensanchado (fig. 30-33 B y C). Los cuerpos vertebrales presentan el signo de «cuadros enmarcados» (fig. 30-33 D), producido por el engrosamiento de la cortical y de la base en comparación con el centro de hueso esponjoso del cuerpo vertebral en la radiografía. Aunque el hueso es anómalo, el hueso esponjoso deformado y la cortical tienden a estar alineados siguiendo las lineas de fuerza. La pelvis con frecuencia está engrosada en la región del acetábulo. Desde el punto de vista histológico, hay tanto aumento de la actividad osteoclástica como de la osteoblástica (figs. 30-32 y 30-34 B).
3. **Etapa «fría» o de desgaste:** este período se caracteriza por la escasa actividad celular y, en la radiografía, por engrosamiento y desorganización ósea.

La enfermedad no necesariamente se presenta en todas las tres etapas, y en la variante poliostótica puede estar presente en focos diferentes, en etapa distinta.

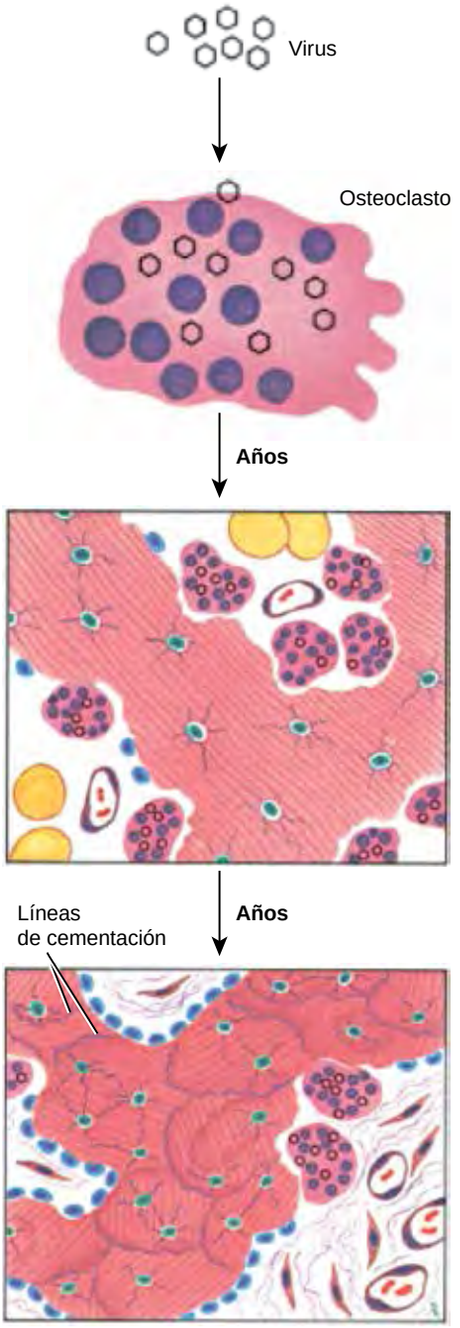



**FIGURA 30-32. Hipótesis de la etiología viral de la enfermedad ósea de Paget.** Un virus infecta a los precursores osteoclásticos o a los osteclastos en individuos con predisposición genética y estimula la actividad osteoclástica, lo cual da lugar a un exceso de reabsorción ósea. Con los años, el hueso desarrolla el patrón característico en mosaico, ocasionado por la yuxtaposición de unidades de hueso laminar que forman capas de cemento irregular. La médula ósea adyacente con frecuencia está fibrótica y hay mezcla de osteoblastos y osteoclastos en la superficie del hueso.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1339 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



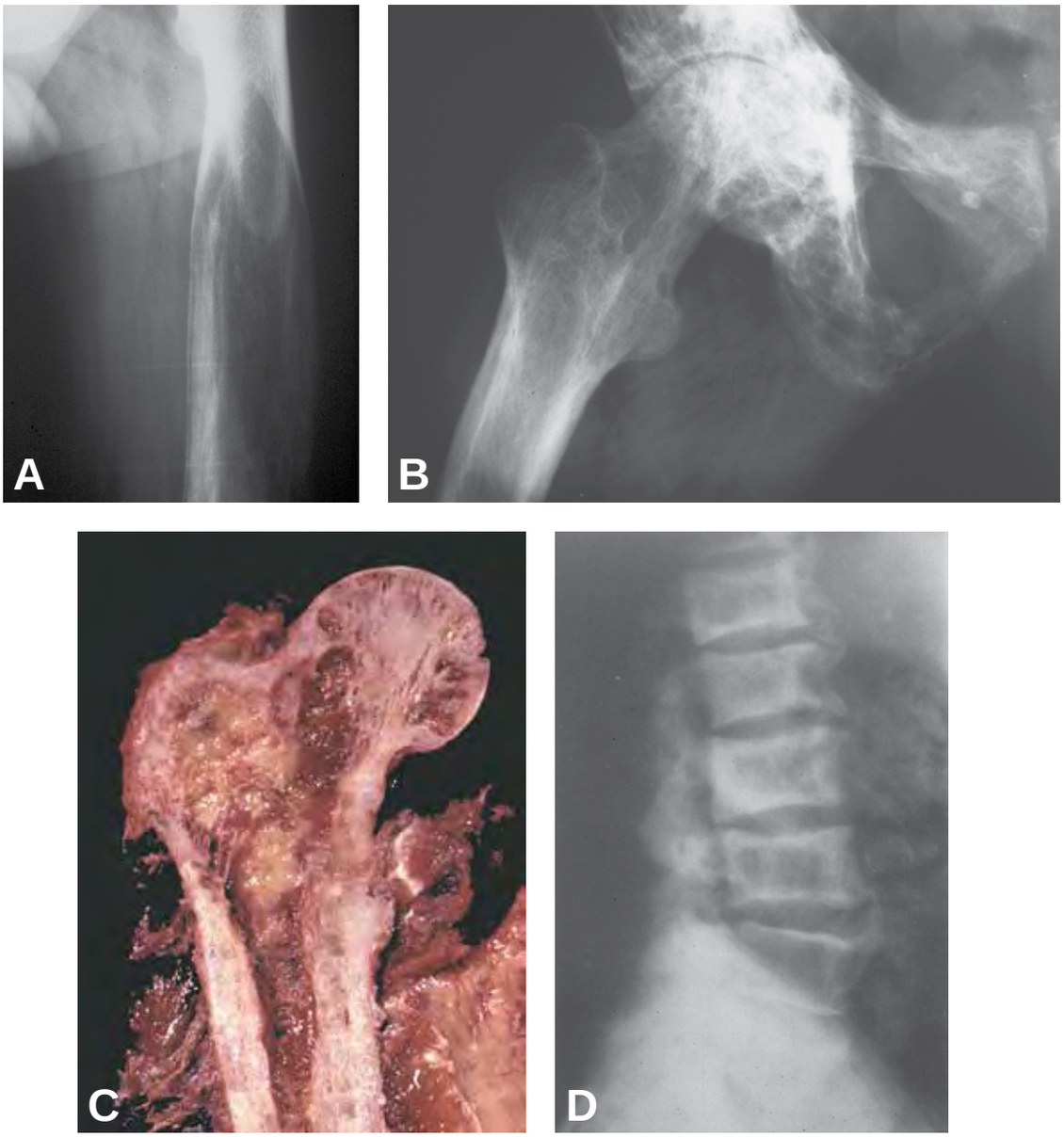



**FIGURA 30-33. Enfermedad de Paget. A.** Radiografía de la enfermedad de Paget en etapa temprana en la que se observa la desaparición de la cortical, el aumento del diámetro de la diáfisis y una zona en forma de cuña que corresponde a una reabsorción cortical avanzada («signo de la flama»). Proximal al borde de esta zona en cuña, el fémur tiene un aspecto completamente normal. **B.** Posteriormente, la enfermedad de Paget de la región proximal del fémur y la pelvis muestra desorganización de la cortical y trabéculas esponjosas irregulares. **C.** Muestra macroscópica de la porción proximal del fémur en la que se observa un engrosamiento de la cortical y abundantes trabéculas de la cabeza y el cuello del fémur. **D.** Enfermedad de Paget de la columna vertebral en la que se observa el acortamiento y el ensanchamiento de los cuerpos vertebrales lumbares. El engrosamiento de la cortical y las placas terminales de las vértebras dan lugar al llamado signo de «cuadros enmarcados».

***El osteoclasto es la célula patológica de la enfermedad de Paget y su aspecto es característico.*** Los osteoclastos normales contienen menos de 12 núcleos, mientras que en la enfermedad de Paget son muy abundantes y pueden alcanzar más de 100 (fig. 30-34 B). Los núcleos pueden contener inclusiones intranucleares formadas por partículas de aspecto viral (fig. 30-34 C).

Debido a que la enfermedad de Paget es una enfermedad caracterizada por el aumento en la velocidad de remodelado, sus características histológicas se corresponden con la de la osteítis fibrosa avanzada. Se observan numerosos osteoclastos, grandes osteoblastos activos y fibrosis de la médula ósea peritrabecular (fig. 30-34 B). El remodelado rápido conlleva una desorganización de la arquitectura trabecular. Las trabéculas presentan un aspecto deformado e irregular característico, con un aumento de la relación de la superficie con respecto al volumen. El colágeno óseo con frecuencia se encuentra distribuido siguiendo un patrón trabecular más que laminar.

Con el tiempo, las lesiones en la enfermedad de Paget comienzan a desaparecer y se tornan inactivas. Una característica para el diagnóstico de esta etapa es la distribución anómala del hueso laminar, en islas de hueso irregular parecidas a piezas de un rompecabezas separadas por **líneas de cemento** prominentes (fig. 30-34 A). El resultado es un **patrón en mosaico** del hueso, que puede ser identificado principalmente mediante el uso de luz polarizada. En la corteza del hueso afectado, las osteonas tienden a estar destruidas y la lámina concéntrica incompleta. Aunque los cambios en el hueso laminar son diagnósticos, es común ver hueso trabecular como parte del proceso patológico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1340 11/10/16 15:08

booksmedicos.org



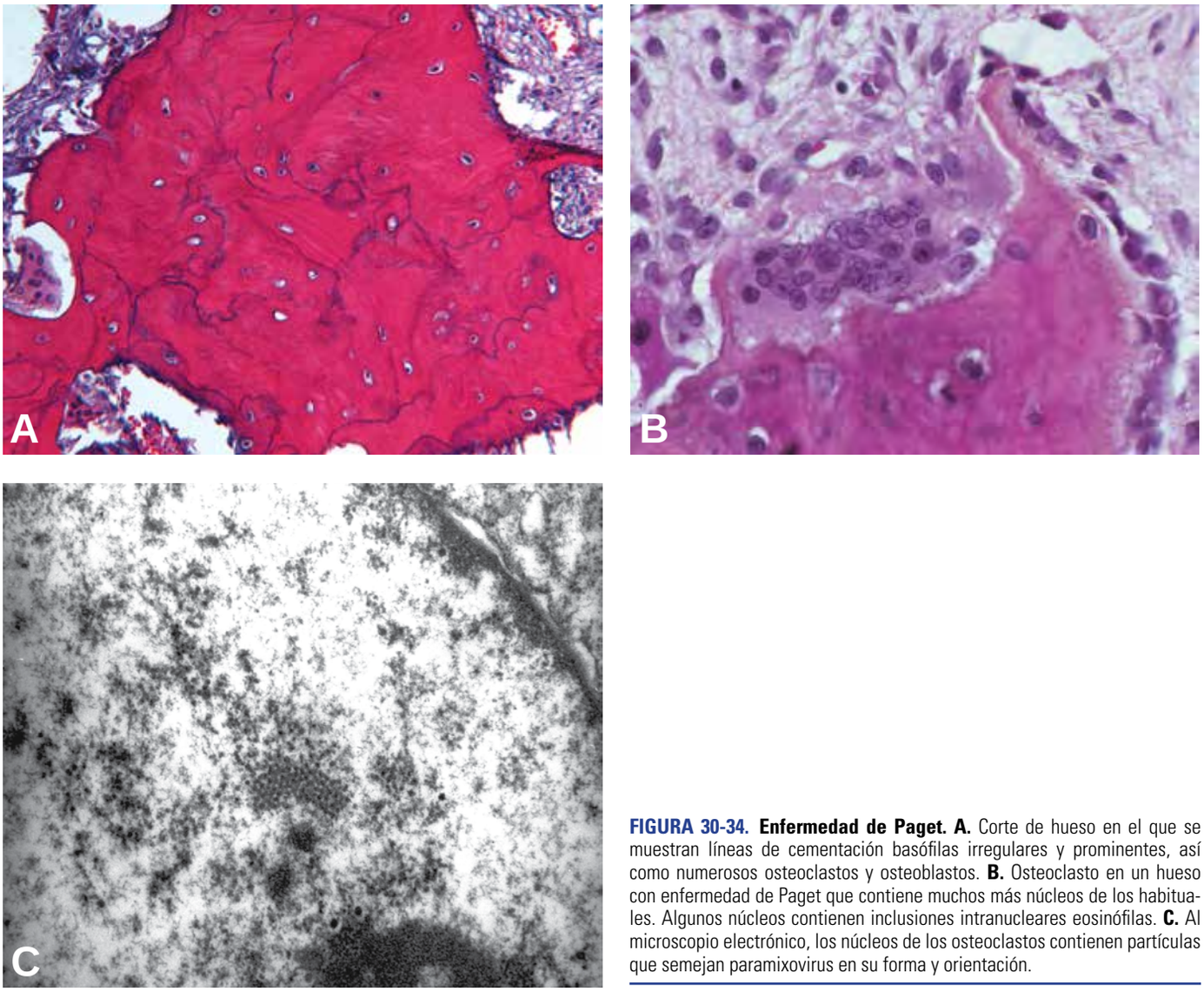



**FIGURA 30-34. Enfermedad de Paget. A.** Corte de hueso en el que se muestran líneas de cementación basófilas irregulares y prominentes, así como numerosos osteoclastos y osteoblastos. **B.** Osteoclasto en un hueso con enfermedad de Paget que contiene muchos más núcleos de los habituales. Algunos núcleos contienen inclusiones intranucleares eosinófilas. **C.** Al microscopio electrónico, los núcleos de los osteoclastos contienen partículas que semejan paramixovirus en su forma y orientación.

En este caso, el hueso trabecular es un fenómeno reactivo, como en los microcallos, y representa un puente temporal entre las islas de hueso en mosaico de la enfermedad de Paget.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el síntoma localizado más común de enfermedad de Paget es dolor en el hueso involucrado, aunque se desconoce la causa. El dolor puede tener relación con microfracturas, la estimulación de terminales nerviosas libres por los vasos sanguíneos dilatados adyacentes a los huesos o por la sobrecarga de los huesos más débiles. El diagnóstico se hace principalmente por los hallazgos radiográficos, y la biopsia ósea rara vez es necesaria.

***CRÁNEO:*** la presencia de la enfermedad en el cráneo es particularmente común. Se caracteriza por la presencia de lisis localizada, por lo general en los huesos frontales y parietales, que se conoce como **osteoporosis circunscrita.** En otros casos, puede haber un engrosamiento de las capas externa e interna, la cual es más evidente en los huesos frontal y occipital. El cráneo se vuelve muy pesado y puede colapsar la vertebra C1, comprimiendo el cerebro y la médula espinal. Puede haber pérdida de la audición al afectar los huesecillos y la porción ósea del octavo par craneal. La **platibasia** (aplanamiento de la base del cráneo) afecta el agujero magno, con lo cual comprime la porción superior de la médula espinal.

Puede haber gran deformidad de la mandíbula con pérdida de piezas dentales. Con frecuencia, los huesos de la cara aumentan de tamaño, en especial los huesos maxilares, lo que da como resultado la llamada **leontiasis ósea** (cara con aspecto de león).

***SECUESTRO PAGÉTICO:*** en ocasiones, los pacientes perciben un mareo, debido al llamado secuestro pagético, en el que la sangre es desviada desde el sistema de la carótida interna hacia los huesos en lugar del cerebro.

***FRACTURAS Y ARTRITIS:*** las fracturas óseas son comunes en la enfermedad de Paget, en la que los huesos se rompen en dirección transversal como un pedazo de tiza. La presencia de fracturas incompletas sin desplazamiento se denomina **infracciones.** El compromiso de la pelvis produce problemas de la cadera. La pérdida de distensibilidad del hueso subcondral causa artrosis secundaria y destrucción del cartílago articular.

***INSUFICIENCIA CARDÍACA DE GASTO ALTO:*** en el caso de la enfermedad de Paget diseminada, el flujo sanguíneo de los huesos y el tejido subcutáneo aumenta de forma notable, lo que requiere un aumento del gasto cardíaco. En presencia de una cardiopatía subyacente, puede ser suficientemente grave para originar insuficiencia cardíaca.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1341 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



***CAMBIOS SARCOMATOSOS:*** la transformación neoplásica puede producirse en un foco de enfermedad de Paget, por lo general en el fémur, el húmero o la pelvis. Esta complicación se presenta en menos del 1 % de todos los casos y, por lo general, en pacientes con enfermedad de Paget avanzada. Sin embargo, la incidencia de sarcoma óseo es 1 000 veces mayor que en la población general. Es interesante que el cráneo y la columna vertebral, los huesos más frecuentemente afectados por la enfermedad de Paget, rara vez presenten cambios sarcomatosos. Los sarcomas por lo general son osteogénicos, pero también pueden presentarse el fibrosarcoma o condrosarcoma. Su pronóstico es muy pobre.

La concentración de calcio y fósforo en suero en la enfermedad de Paget son normales, aun cuando el recambio óseo esté aumentado más de 20 veces. La hipercalcemia es rara, pero puede presentarse si el paciente se encuentra inmóvil. La estructura de colágeno del hueso en la enfermedad de Paget es completamente normal, pero debido al acelerado recambio óseo, la concentración de derivados de la degradación del colágeno (hidroxiprolina e hidroxilisina) aumenta en suero y orina. La excreción de hidroxiprolina puede alcanzar hasta 1 000 mg/día (normal, <40 mg/día). La concentración de fosfatasa alcalina en suero es la prueba de laboratorio más útil para el diagnóstico de la enfermedad de Paget. Aumenta de manera notable y tiene correlación con la actividad osteoblástica. La concentración de fosfatasa alcalina es desproporcionadamente alta cuando la enfermedad está presente en el cráneo, pero tiende a ser menor cuando sólo afecta la pelvis. El aumento súbito en la actividad de la fosfatasa alcalina en suero puede deberse al cambio sarcomatoso de la lesión.

Por fortuna, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Paget son asintomáticos y no requieren tratamiento. Las fracturas, las artrosis y otras complicaciones ortopédicas pueden ser tratadas de forma sintomática. Los medicamentos dirigidos a controlar el funcionamiento anómalo de los osteoclastos incluyen la administración de calcitonina, bisfosfonatos y mitramicina, que pueden ser de alguna utilidad.

***TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES:*** no se trata de una neoplasia, sino de un fenómeno reactivo, similar al «tumor pardo» del hiperparatiroidismo. El tumor de células gigantes se caracteriza por una intensa actividad osteoclástica, y se relaciona con una respuesta fibroblástica. Se ha utilizado la radioterapia en el tratamiento del tumor de células gigantes, pero su uso se ha abandonado debido a una gran incidencia de transformación maligna.

## ENFERMEDAD DE GAUCHER

Esta enfermedad autosómica recesiva por depósito se describió en el capítulo 6. Aquí se consideran sólo las manifestaciones esqueléticas. Entre estas se encuentran:

- **Fallo del remodelado:** esta es la característica más común y menos problemática a nivel esquelético. El patrón en resplandor está ausente y hay anomalías en los procesos de tunelización y cilindrización, lo que produce una forma en matraz de Erlenmeyer de la porción distal del fémur y proximal de la tibia.
- **Crisis ósea:** esta situación rara, pero muy dolorosa, se debe al infarto agudo de un segmento importante de uno o más huesos, con frecuencia después de una infección viral aguda. Existe un flujo sanguíneo insuficiente hacia el hueso debido a la infiltración medular por las células de Gaucher.
- **Pérdida ósea localizada y difusa:** las lesiones radiotransparentes con adelgazamiento de la cortical son, por lo general, asintomáticas, a menos que se produzca una fractura en ese sitio. En estas lesiones aparecen células de Gaucher.
- **Lesiones osteoescleróticas:** se deben a un aumento en la formación de hueso, por lo general en la cavidad medular de los huesos largos y la pelvis. Puede haber formación de nuevo hueso reactivo después de osteonecrosis.
- **Osteonecrosis corticomedular:** esta complicación invalidante de la enfermedad de Gaucher es más común en pacientes de 8-35 años de edad. Se presenta sobre todo en la cabeza femoral y la porción proximal del húmero. La infiltración ósea generalizada de células de Gaucher restringe el flujo adecuado de sangre al hueso.
- **Fracturas patológicas:** los cuerpos vertebrales, los huesos largos e incluso la pelvis pueden presentar fracturas espontáneas, lo que conduce a necrosis ósea u osteopenia.
- **Osteomielitis y artritis séptica:** causadas por lo común por microorganismos coliformes o anaerobios, se diseminan por vía sanguínea hasta los huesos y articulaciones en los pacientes con la enfermedad de Gaucher, en especial después de procedimientos quirúrgicos.

## DISPLASIA FIBROSA

***La displasia fibrosa es una alteración en el desarrollo que se caracteriza por la desorganización mixta de componentes fibrosos y óseos en la médula de los huesos afectados.*** Se presenta en niños y adultos jóvenes y puede involucrar uno (monostótica) o múltiples huesos (poliostótica) u otros aparatos y sistemas (síndrome de McCune-Albright).

**PATOGENIA MOLECULAR:** se han identificado mutaciones activadoras del gen *GNAS1* que codifica para la subunidad α de la proteína estimuladora de la fijación del nucleótido guanina ($G_s\alpha$), relacionado con la adenilato ciclasa, en las células óseas de pacientes con displasia fibrosa y síndrome de McCune-Albright. El resultado es la activación constitutiva de la adenilato ciclasa y el aumento de los niveles de monofostato de adenosina cíclico 3′,5′ (AMPc), lo cual incrementa ciertas funciones en las células afectadas (p. ej., protooncogenes c-*fos* y c-*jun*, IL-6 e IL-11).

### PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

***DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA:*** es la forma más común de la enfermedad y se presenta con mayor frecuencia en la segunda y tercera décadas de la vida, sin predilección por ninguno de los dos sexos. Los huesos afectados son, por lo general, la porción proximal del fémur, la tibia, las costillas y los huesos de la cara, aunque puede presentarse en cualquier otra estructura ósea. La enfermedad puede ser asintomática u ocasionar fracturas patológicas.

***DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA:*** una cuarta parte de los pacientes con displasia fibrosa poliostótica presenta la enfermedad en más de la mitad del esqueleto, incluyendo huesos de la cara. Los síntomas suelen aparecer en la infancia, y casi todos los pacientes presentan fracturas patológicas, deformidad de las extremidades o discrepancia en su longitud. La displasia fibrosa poliostótica es más común en mujeres. En ocasiones, la enfermedad se hace evidente en la pubertad, mientras que el embarazo puede estimular el crecimiento de las lesiones.

***SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT:*** esta enfermedad se caracteriza por una disfunción endocrina, incluyendo acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo y raquitismo resistente a vitamina D. La anomalía endocrina más común es la pubertad precoz en niñas (los niños rara vez presentan síndrome de McCune-Albright). Como resultado, el cierre prematuro de las placas de crecimiento conlleva una talla baja anómala. Las manifestaciones extraesqueléticas más comunes son lesiones cutáneas características: manchas pigmentadas café con leche (manchas café con leche) con bordes irregulares (denomina-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1342 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



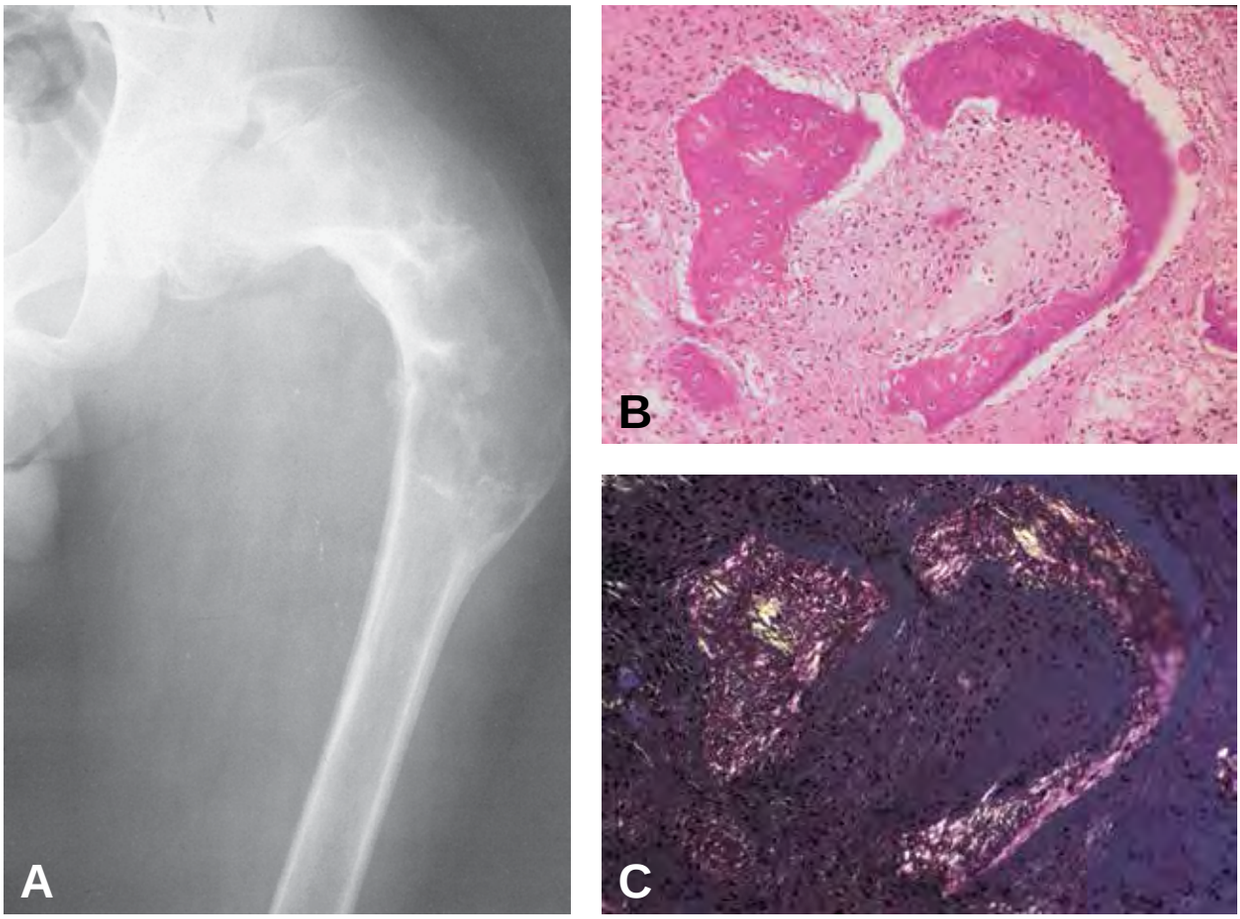



**FIGURA 30-35. Displasia fibrosa. A.** Radiografía de la porción proximal del fémur en la que se observa la deformidad «en bastón de pastor» causada por fracturas múltiples durante varios años. Se observan zonas radiotransparentes en vidrio despulido, irregulares, bien delimitadas, rodeadas por hueso reactivo. El tallo tiene un aspecto que se ha comparado con una burbuja de jabón. **B.** Desde el punto de vista histológico, la displasia fibrosa consiste en tejido fibroso moderadamente celular en el que se desarrollan espículas curvas de hueso esponjoso y una forma irregular sin actividad osteoblástica aposicional identificable. **C.** El mismo corte con luz polarizada confirma que las espículas son trabeculares y que su respectivo patrón fibroso se extiende de forma imperceptible dentro del patrón fibroso del estroma circundante.

dos «en costa de Maine») que no atraviesan la línea media del cuerpo y que suelen estar localizadas en los glúteos, la espalda y el sacro. Estas con frecuencia se localizan por encima de las lesiones óseas.

La displasia fibrosa poliostótica puede también estar asociada con mixomas de tejidos blandos **(s**índrome de Mazabraud**).** Las características radiográficas de la displasia fibrosa son distintivas. La lesión ósea tiene un aspecto en vidrio despulido con bordes bien delimitados y una cortical delgada. El hueso puede tener un aspecto en globo, deformado o aumentado de tamaño, e incluir lesiones focales o todo el hueso (fig. 30-35 A).

Todas las formas de displasia fibrosa tienen un patrón histológico idéntico (fig. 30-35 B y C). El tejido fibroblástico benigno se encuentra distribuido siguiendo un patrón arremolinado. Las espículas de hueso trabecular no funcionales con ausencia de reborde osteoblástico distribuidas de forma irregular se encuentran inmersas en el tejido fibroso. En el 10% de los casos, también hay presencia de islotes irregulares de cartílago hialino. En ocasiones, se presenta degeneración quística, con macrófagos cargados de hemosiderina, hemorragia y osteoclastos alrededor del quiste. Rara vez (<1% de los casos) se observa degeneración maligna (osteosarcoma, condrosarcoma o fibrosarcoma), pero la mayoría de los casos se presenta antes de la radioterapia. El tratamiento de la displasia fibrosa consiste en el legrado, la reparación de las fracturas y la prevención de deformidades.

## TUMORES BENIGNOS DEL HUESO

Los tumores óseos de todos los tipos son raros, pero de cualquier manera, son neoplasias importantes porque con frecuencia se presentan en niños y jóvenes, y pueden producir la muerte. Un tumor óseo primario puede originarse a partir de cualquier elemento celular del hueso. La mayor parte de las neoplasias óseas se presenta cerca de la zona de la metáfisis, y más del 80% de los tumores primarios tiene lugar en la porción distal del fémur o proximal de la tibia (fig. 30-36). En un niño en crecimiento, estas zonas muestran una importante actividad de desarrollo.

### El fibroma no osificante es un tipo de lesión solitaria en niños

El fibroma no osificante, también denominado **defecto cortical fibroso,** es un tumor benigno que se presenta en la metáfisis de un hueso largo, con mayor frecuencia la tibia o el fémur. Es muy común y puede estar presente hasta en el 25% de todos los niños de 4-10 años de edad, y se caracteriza por desaparecer con el tiempo. Hasta qué punto el fibroma no osificante es una neoplasia o una lesión del desarrollo sigue siendo motivo de discusión. La mayoría de los casos son asintomáticos, aunque el dolor o una fractura a través de la delgada cortical localizada encima de la lesión llaman en ocasiones la atención sobre la enfermedad.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1343 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



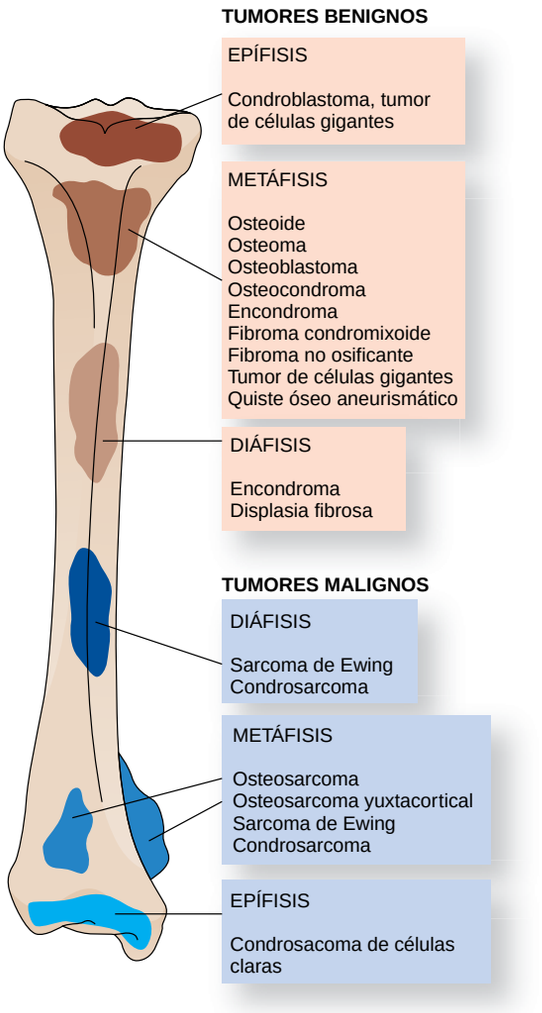



**FIGURA 30-36. Localización de los tumores óseos primarios en los huesos largos tubulares.**

Los fibromas osificantes múltiples pueden observarse en la neurofibromatosis tipo 1 y en el **síndrome de Jaffe-Campanacci (asociado con manchas café con leche).**

**PATOLOGÍA:** desde el punto de vista radiológico, los fibromas no osificantes se identifican por su posición cortical, excéntrica, y por la presencia de zonas radiotransparentes, centrales, bien delimitadas, rodeadas por bordes escleróticos festoneados (fig. 30-37 A). A la inspección macroscópica, la lesión tiene un aspecto granular de color rojo oscuro a café. Al microscopio, las células ligeramente fusiformes se encuentran distribuidas en un patrón entrelazado y arremolinado con presencia de células gigantes multinucleadas y macrófagos espumosos (fig. 30-37 B). La regresión espontánea es común. El seguimiento radiológico es el tratamiento adecuado en la mayoría de los casos. Los casos raros con lesiones que producen síntomas o se extienden deben tratarse mediante legrado e injerto óseos.

## Los quistes óseos solitarios se presentan en niños y adolescentes

Los quistes óseos solitarios o de una sola cámara son un tipo de lesiones benignas, ocupadas por líquido y uniloculares. Hay un predominio en hombres (3:1), y el 80% de los casos aparece en las primeras dos décadas de la vida. Más de dos terceras partes de todos los quistes óseos solitarios se presentan en la porción superior (proximal) del húmero o el fémur, por lo general en la metáfisis adyacente a la placa de crecimiento.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los quistes óseos solitarios no son verdaderas neoplasias, pero sí son alteraciones en el crecimiento del hueso que se sobreponen después de un traumatismo. La organización secundaria de un hematoma o algunas otras anomalías de los vasos metafisarios causan la acumulación de líquidos. El «tumor» crece por expansión de líquido dentro de la cavidad. El aumento de la presión causa reabsorción ósea, debido a los osteoclastos contiguos. El proceso es lento, de manera que la superficie del periostio de la cortical es reabsorbida, dejando una delgada capa perióstica de hueso nuevo. Esta secuencia da como resultado una lesión ósea radiotransparente, bien delimitada y fina (fig. 30-38), la cual nunca es mayor en su diámetro que el de la placa de crecimiento, y es particularmente susceptible a las fracturas patológicas.

**PATOLOGÍA:** el quiste óseo solitario no es un quiste verdadero, ya que no posee un recubrimiento epitelial, sino más bien de tejido fibroso, escasas células gigantes osteoclásticas, macrófagos con siderina, células inflamatorias crónicas y hueso reactivo. Los osteoclastos están presentes en los quistes avanzados, y permiten la expansión de la lesión. La pared del quiste puede contener masas características de material amorfo, calcificado y fibrinoso similar al cemento.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** casi todos los quistes óseos solitarios son completamente asintomáticos, a menos que ocurra una fractura patológica. Una vez confirmado el diagnóstico mediante estudios de imagen y el hallazgo de líquido transparente mediante aspiración con aguja, deben administrarse corticoesteroides dentro de la lesión. Actualmente, el legrado y el depósito de láminas de hueso es el tratamiento principal de elección.

## El quiste óseo aneurismático puede ser primario o secundario

El quiste óseo aneurismático es una lesión rara, expansiva, que se origina dentro de un hueso o en su superficie. Se presenta en niños y adultos jóvenes, con una incidencia máxima en la segunda década de la vida. Esta lesión se observa en cualquier sitio del esqueleto, pero es más frecuente en los huesos largos y la columna vertebral.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia del quiste óseo aneurismático es motivo de controversia. Algunos casos representan transformación quística y hemorrágica de una lesión previa, con mayor frecuencia un condroblastoma, osteoblastoma, displasia fibrosa, tumor de células gigantes y osteosarcoma (denominado «quiste óseo aneurismático secundario»). Otros casos de quiste óseo aneurismático no tienen una lesión asociada identificable (denominado «quiste óseo aneurismático primario»). El quiste óseo aneurismático primario puede ser una neoplasia verdadera, ya que está relacionado con una translocación cromosómica recurrente t(16;17)(q22;p13). Esta translocación fusiona la región promotora del gen para la caderina 11 del osteoblasto *(CDH11)* en el cromosoma 16q22 para la secuencia que codifica el gen de la proteasa ubiquitina *(USP6)* en el cromosoma 17p13. El USP6 se considera que tiene un papel en la regulación del proceso de remodelado con actina. Sin embargo, el posible mecanismo de transformación neoplásica por sobrerregulación de USP6 aún no ha sido identificado.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1344 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



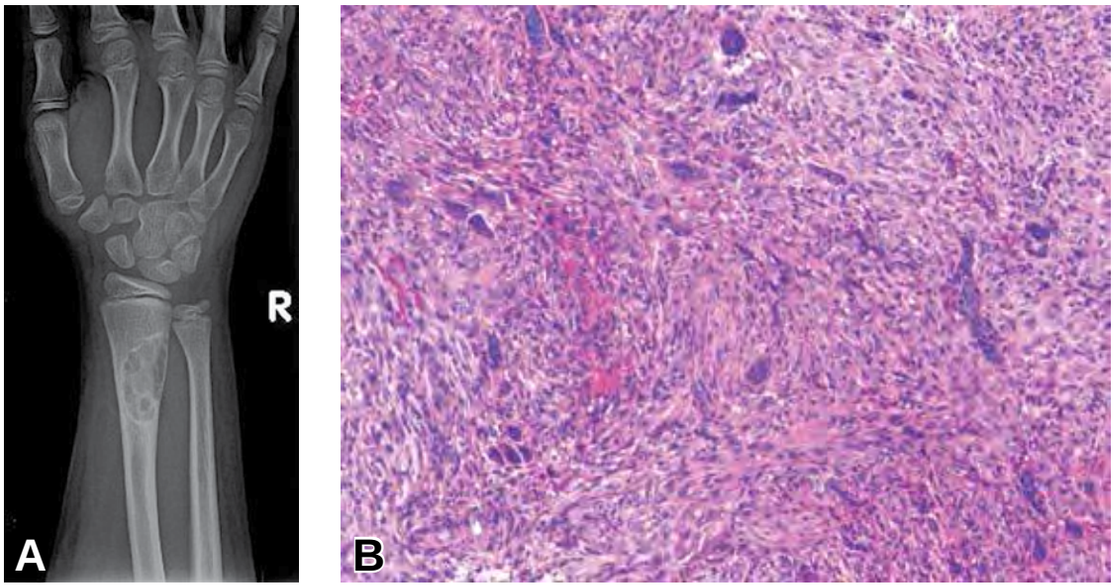



**FIGURA 30-37. Fibroma no osificante. A.** Radiografía de la porción distal del radio de un niño con una lesión lítica excéntrica en la metáfisis con márgenes escleróticos y festonedados. **B.** A nivel microscópico, la lesión está compuesta de células fusiformes de aspecto benigno distribuidas en fascículos entrelazados, con células gigantes multinucleadas similares a osteoclastos dispersas entre ellos.

**PATOLOGÍA:** el periostio alrededor del quiste óseo aneurismático tiene un aspecto globoso, pero intacto. En la columna vertebral, el quiste óseo aneurismático puede extenderse a través de más de un hueso. En la resonancia magnética, pueden observarse niveles de líquido conforme las células sanguíneas se separan del plasma (fig. 30-39 A). La superficie de corte de la lesión recuerda una esponja impregnada de sangre y coágulos hemáticos (fig. 30-39 B). Las paredes y tabiques están formados por tejido fibroso con células gigantes multinucleadas y, en ocasiones, osteoide trabecular (fig. 30-39 C).

**FIGURA 30-38. Quiste óseo solitario.** Radiografía de la porción proximal del húmero de un niño (obsérvese la placa epifisaria) en la que se puede identificar una lesión epifisaria lítica bien delimitada de gran tamaño y otra diafisaria. La cortical está adelgazada, pero no hay deformidad o malformación del hueso.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** aunque algunos quistes aneurismáticos tienden a crecer de forma lenta, la mayoría lo hace con rapidez y puede alcanzar un gran tamaño. Por lo general se manifiestan con dolor e inflamación, en ocasiones relacionados con un traumatismo, y se desarrollan con frecuencia en un corto período. Un quiste puede «reventarse», es decir, presentar rotura y producir hemorragia local. Generalmente el tratamiento es la escisión y el curetaje con el injerto óseo. La tasa de recurrencia es variable (20-70%). En la cirugía, la incision del quiste disminuye la presión interna, lo cual puede ocasionar un sangrado brusco que puede ser difícil de controlar. En sitios tales como la columna vertebral o la pelvis, se realiza la embolización arterial selectiva.

### El osteoma es un tumor benigno compuesto de hueso cortical compacto

El osteoma es un tumor benigno de crecimiento lento compuesto de hueso denso de tipo cortical. Estas lesiones pueden dividirse en cuatro subtipos clinicopatológicos principales: *1)* osteomas de la **bóveda craneana y mandibulares,** *2)* osteomas de huesos senonasales y orbitarios, *3)* islas óseas que aparecen en el hueso medular, y *4)* osteomas superficiales de los huesos largos. Es probable que la naturaleza de algunos osteomas sea hamartomatosa o propia del desarrollo. Sin embargo, los osteomas sinonasales pueden ser neoplasias osteoblásticas benignas. Es interesante indicar que los osteomas múltiples están asociados con la poliposis familiar adenomatosa en el síndrome de Gardner (v. cap. 19).

### El osteoma osteoide es una lesión benigna dolorosa

Esta formado por tejido óseo (el nido) y rodeado por un halo de hueso reactivo. El paciente típico tiene 5-25 años de edad. Se presenta con más frecuencia en los niños que en las niñas (3:1).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1345 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



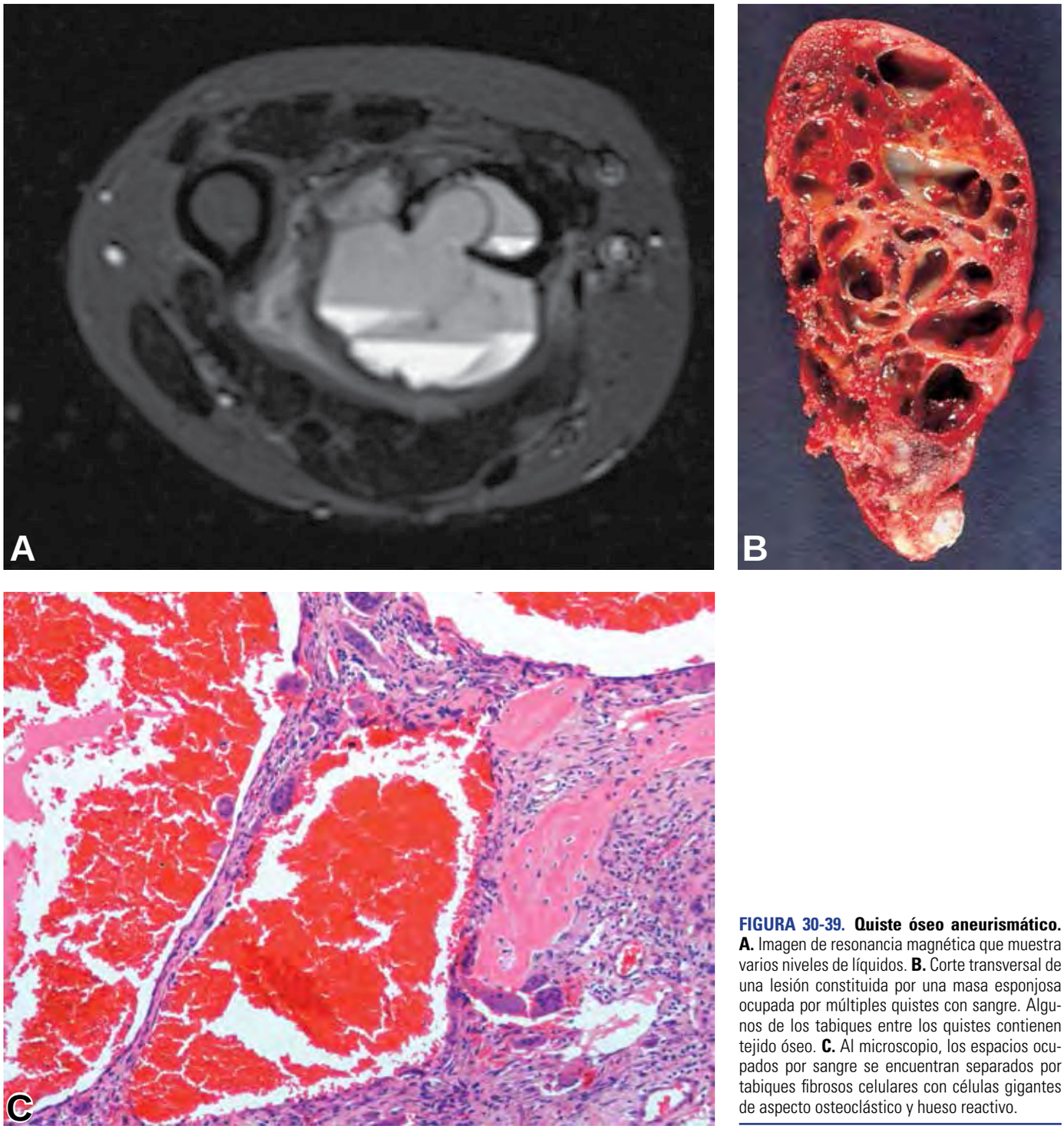



**FIGURA 30-39. Quiste óseo aneurismático.** **A.** Imagen de resonancia magnética que muestra varios niveles de líquidos. **B.** Corte transversal de una lesión constituida por una masa esponjosa ocupada por múltiples quistes con sangre. Algunos de los tabiques entre los quistes contienen tejido óseo. **C.** Al microscopio, los espacios ocupados por sangre se encuentran separados por tabiques fibrosos celulares con células gigantes de aspecto osteoclástico y hueso reactivo.

Los osteomas osteoides se presentan con más frecuencia en la cortical diafisiaria de los huesos tubulares de la pierna, pero pueden presentarte en otros sitios. Los osteomas osteoides tienen potencial de crecimiento limitado y no producen metástasis.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el análisis cromosómico de los pocos osteomas osteoides, que presentan anomalías del cromosoma 22q13 y pérdida de un fragmento de 17q, sugiere que los osteomas osteoides son neoplasias.

**PATOLOGÍA:** el osteoma osteoide es un tumor hiperémico, esférico, de alrededor de 1 cm de diámetro, que es mucho más suave que el tejido óseo circundante (fig. 30-40 A) y es fácilmente enucleado en la cirugía. Al microscopio, el centro del tumor (nido) está compuesto por hueso esponjoso trabeculado irregular y delgado dentro de un estroma fibroso, vascular y celular que contiene múltiples osteoblastos y osteoclastos (fig. 30-40 B). Las trabéculas son más maduras en el centro, el cual con frecuencia está parcialmente calcificado. El nido está rodeado por hueso esclerótico reactivo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1346 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



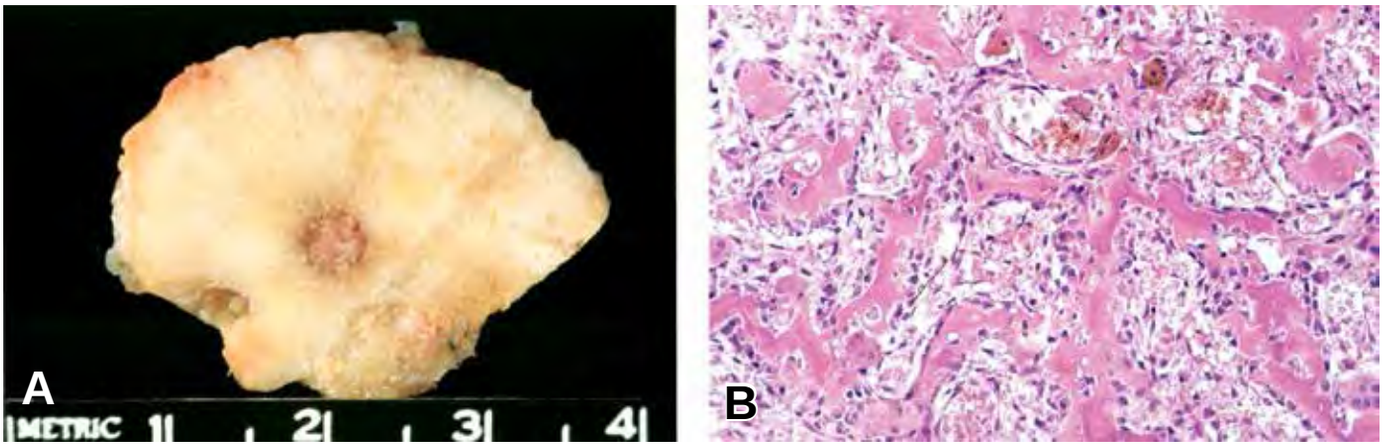



**FIGURA 30-40. Osteoma osteoide. A.** Muestra macroscópica de un osteoma osteoide en el que se observa el nido central, el cual está situado dentro de tejido óseo denso. **B.** Microfotografía del nido en la que se muestran trabéculas irregulares de hueso esponjoso rodeadas por osteoblastos, osteoclastos y médula ósea fibrovascular.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el dolor se presenta por lo general en las noches y es desproporcionado en relación al tamaño de la lesión. Es interesante que el dolor se exacerba al ingerir alcohol y se alivia con rapidez mediante el uso de ácido acetilsalicílico, posiblemente por el alto contenido de prostaglandinas y fibras nerviosas dentro del tumor. La curación se logra mediante extirpación quirúrgica o radioablacion (mediante una sonda eléctrica que se inserta dentro del tumor).

### El osteoblastoma no suele producir dolor

El osteoblastoma es un tumor benigno, raro, de histología similar al osteoma osteoide pero de mayor tamaño (por lo general >2 cm), y tiene una tendencia al crecimiento progresivo. No se acompaña del dolor nocturno característico del osteoma osteoide, aunque a veces se presenta un dolor sordo. Estimula una menor reacción ósea y se presenta como una lesión radiotransparente aislada, con sólo una delgada capa de tejido en derredor. El osteoblastoma se presenta en personas de 10-35 años de edad, no tiene predileccion por sexo y afecta principalmente la columna vertebral y los huesos largos. Las características histológicas del osteoblastoma son similares a las del osteoma osteoide. Pueden observarse quistes óseos aneurismáticos secundarios. Los osteoblastomas pequeños se curan con legrado óseo, pero los de mayor tamaño requieren una extirpación más amplia. Las recurrencias no son comunes y el pronóstico es excelente.

**PATOGENIA MOLECULAR:** hay varias alteraciones cromosómicas y moleculares descritas en el osteoblastoma, sin embargo, ninguna es consistente hasta el momento. Se han identificado desde cariotipos aneuploideos hasta hiperdiploideos. La amplificacion del gen *MDM2* y la supresión del gen *TP53* han sido implicados en las anomalías del ciclo celular que forman parte de la patogenia del osteoblastoma.

### Osteocondroma

***El osteocondroma es una neoplasia cartilaginosa benigna que consiste en una proyección ósea con un capuchón de cartílago que surge en la superficie del hueso. Aparece en huesos formados por la osificación endocondral y se ha considerado durante varios años como un defecto del desarrollo en la placa de crecimiento.*** La mayoría son solitarios pero el 15% son múltiples y hereditarios. Las mutaciones génicas descritas recientemente en los osteocondromas solitarios y múltiples sugieren una naturaleza neoplásica. El osteocondroma solitario es uno de los tumores óseos benignos más comunes y es más frecuente en los hombres jóvenes. La mayoría de los osteocondromas son asintomáticos y en algunos casos puede ser necesaria la resección quirúrgica si causan alteraciones cosméticas o su presionan una arteria o nervio. La recurrencia es muy rara.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se han caracterizado aberraciones citogenéticas en los osteocondromas esporádicos y hereditarios, incluyendo los cromosomas 8q24.1, 11p11-12 y 19p, donde se localizan los genes supresores de tumor *EXT1*, *EXT2* y *EXT3* (recientemente descritos), respectivamente. Los genes *EXT* pueden estar involucrados en la proliferación y diferenciación de los condrocitos al afectar a la vía de la proteína Indian hedgehog relacionada con PTH (Ihh-PTHrP), que es vital para el desarrollo adecuado de los huesos endocondrales. Las mutaciones de EXT favorecen la proliferación de los condrocitos en el capuchón de cartílago y alteran el proceso de diferenciación, que puede alterar la dirección del crecimiento de los condrocitos y provocar el desarrollo de osteocondromas.

**PATOLOGÍA:** los osteocondromas suelen crecer alejándose de la articulación más cercana. En las radiografías, la masa cartilaginosa está en continuidad directa con el hueso del que surgen y carecen de una corteza subyacente (fig. 30-41 A). La cavidad medular de la lesión está en continuidad con la del hueso del que surgió. La masa ósea con el capuchón de cartílago está rodeada de una membrana fibrosa superficial, es decir, por el pericondrio. A nivel histológico, el capuchón está compuesto de cartílago hialino benigno con osificación endocondral activa, que es morfológicamente similar a la que se observa en la placa de crecimiento epifisario (fig. 30-41 B). El tallo óseo está compuesto de hueso laminar cortical y la cavidad medular contiene hueso laminar trabeculado y médula grasa.

***OSTEOCONDROMATOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA:*** este trastorno hereditario autosómico dominante se caracteriza por osteocondromas múltiples y deformidades esqueléticas asociadas. La osteocondromatosis múltiple hereditaria (OMH) es uno de los trastornos músculo-esqueléticos hereditarios más comunes y está causado por la pérdida de la función del gen *EXT1* o *EXT2* (v. más adelante Patogenia molecular). Aunque no es tan común como el osteocondroma solitario, la variedad



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1347 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



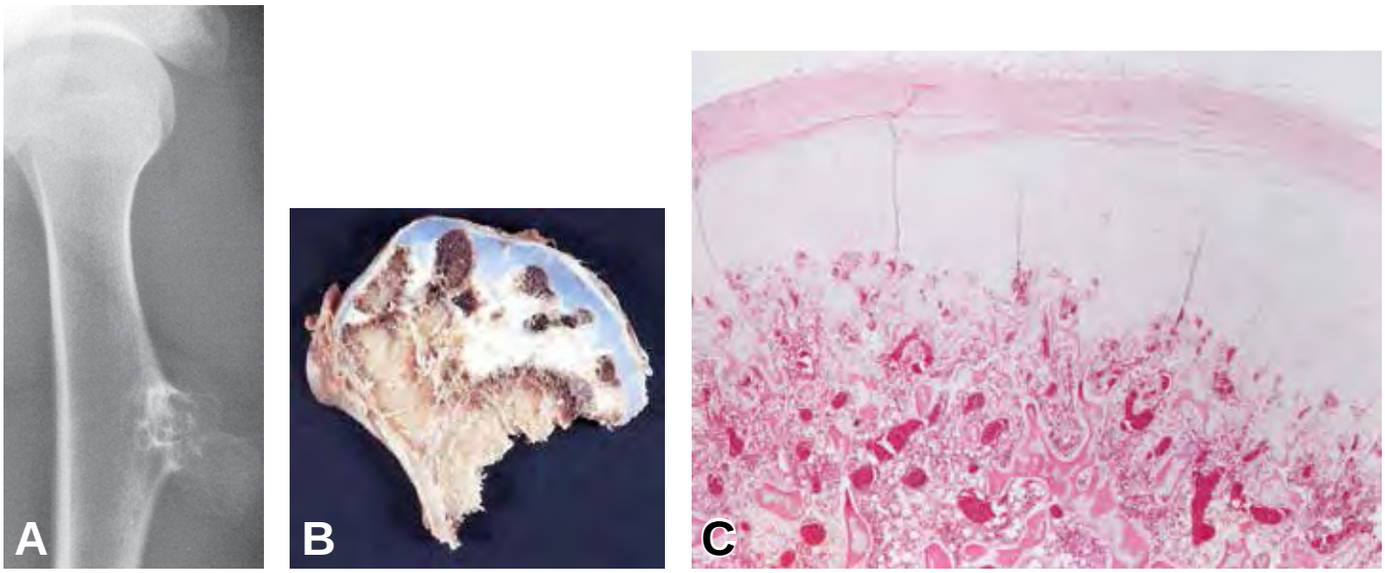



**FIGURA 30-41. Osteocondroma. A.** Una radiografía de un osteocondroma del húmero muestra una lesión que es directamente contigua con el espacio de la médula. **B.** La sección transversal de un osteocondroma muestra la tapa de cartílago calcificado que recubre el hueso esponjoso pobremente organizado. **C.** A nivel microscópico, el capuchón cartilaginoso está cubierto por una membrana fibrosa (pericondrio) y sufre osificación endocondral.

hereditaria no es rara, con una incidencia de 1 en 50 000. Aparece principalmente en hombres, pero a causa de su expresión varaible, una mujer que aparentemente no está afectada podría transmitir el trastorno a su descendencia.

**PATOLOGÍA:** cada lesión individual en la osteocondromatosis múltiple es idéntica a un osteocondroma solitario. En los casos graves de osteocondromatosis hereditaria puede presentarse el enanismo por el desplazamiento lateral de la placa de crecimiento longitudinal por el osteocondroma. Los metacarpos pueden estar acortados y se puede presentar la pronación o supinación fija si las lesiones aparecen en el antebrazo e interfieren con la función de la muñeca. Los osteocondromas invasores pueden causar más dificultades por la longitud desigual en las piernas y una función articular alterada. El condrosarcoma es una complicación rara.

## El condroma solitario es un tumor intraóseo benigno del cartílago hialino maduro

Aunque su origen neoplásico ha sido puesto en duda, estos tumores, también llamados **encondromas (porque la mayoría son intramedulares),** en ocasiones muestran anomalías cromosómicas, lo que sustenta que se trata de verdaderas neoplasias. El diagnóstico se puede hacer en cualquier edad, y en muchos casos son completamente asintomáticos. Raramente surgen en la superficie ósea bajo el periostio, en cuyo caso se consideran condromas perióstícos o yuxtacorticales.

**PATOLOGÍA:** la mayoría de los condromas solitarios se presentan en los metacarpianos y las falanges de las manos, y el resto en casi cualquier otro hueso tubular. El tumor suele ser pequeño y presenta un crecimiento lento. En la radiografía se observa una zona radiotransparente bien delimitada, que en ocasiones contiene calcificaciónes puntiformes (fig. 30-42 A). A la inspección, los condromas solitarios tienen un aspecto translúcido por el cartílago hialino, que con frecuencia presenta escasas regiones calcificadas. Al microscopio, el tejido cartilaginoso esta bien diferenciado, con escasos condrocitos, una matriz cartilaginosa extensa y una configuración lobular (fig. 30-42 B). Los condromas asintomáticos no requieren tratamiento. Cuando aparece dolor, el tratamiento de elección es el legrado y el injerto óseo. Las recurrencias no son comunes.

## La encondromatosis se caracteriza por múltiples tumores cartilaginosos

***La* encondromatosis, *o* enfermedad de Ollier, *se caracteriza por el desarrollo de múltiples masas cartilaginosas que conducen a deformaciones óseas.*** El trastorno no es estrictamente una enfermedad del retraso en la maduración ósea; el cartílago hialino residual, el cartílago primordial o el cartílago de la placa de crecimiento, no atraviesa por la osificación endocondral y permanece en los huesos. En consecuencia, los huesos muestran múltiples masas similares a un tumor de cartílago hialino con una distribución anómala (encondromas), con zonas de cartílago proliferativo e hipertrófico (fig. 30-43). Estos tumores tienden a estar localizados en las metáfisis. Conforme el crecimiento continúa, los encondromas se asientan en la diáfisis de los adolescentes y los adultos.

La encondromatosis es asimétrica y puede causar deformaciones óseas. Existe una fuerte tendencia hacia la transformación maligna, en su mayoría al condrosarcoma. Por lo tanto, un paciente con encondromatosis con incremento del dolor o una lesión con crecimiento activo debe ser evaluado para descartar un sarcoma subyacente.

Los **encondromas solitarios** y los encondromas de la enfermedad de Ollier son histológicamente similares, pero estos últimos suelen ser más celulares y atípicos.

El **síndrome de Mafucci** se caracteriza por encondromas múltiples y hemangiomas cavernosos y de células fusiformes de tejido blando. Suelen manifiestarse en la infancia temprana y pueden causar deformidades esqueléticas significativas. El condrosarcoma se desarrolla en casi la mitad de todos los pacientes con síndrome de Maffucci. La incidencia de tumores malignos extraesqueléticos de diferentes tipos (p. ej., carcinomas, gliomas, etc.) también es muy elevada en pacientes con síndrome de Maffucci.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1348 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



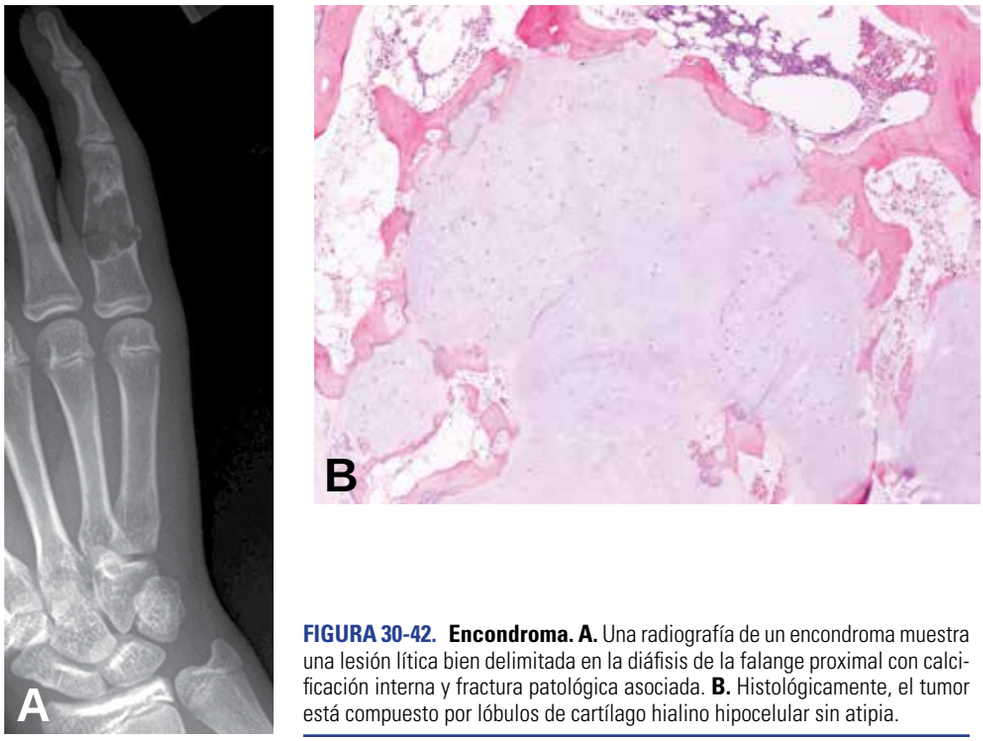



**FIGURA 30-42. Encondroma. A.** Una radiografía de un encondroma muestra una lesión lítica bien delimitada en la diáfisis de la falange proximal con calcificación interna y fractura patológica asociada. **B.** Histológicamente, el tumor está compuesto por lóbulos de cartílago hialino hipocelular sin atipia.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la mayoría de los casos de encondromatosis son esporádicos, pero se ha documentado una forma familiar, posiblemente con herencia autosómica dominante. Estudios recientes han revelado mutaciones en el gen *PTHR1*, que codifica un receptor para PTH y PTHrP en algunos casos de encondromatosis. La mutación causa una sustitución en el dominio extracelular del receptor, lo que aumenta la señalización de AMPc. El receptor mutante puede retrasar la diferenciación de los condrocitos al activar la señalización Hedgehog, lo que causa la formación de múltiples masas cartilaginosas características de la enfermedad.

**FIGURA 30-43. Encondromatosis múltiple (enfermedad de Ollier).** Radiografía de la mano que muestra tumefacciones bulbosas que representan masas nodulares compuestas de cartílago hialino, que a veces está mezclada con cartílago mixoide más primitivo.

## El condroblastoma es un tumor benigno de la epífisis de los huesos largos

El condroblastoma es tumor condrogénico poco común, con predilección por la porción proximal del fémur, la tibia y el húmero. Es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1), y el 90% de los casos son jóvenes de 5-25 años de edad.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la presencia de alteraciones genéticas sugiere un origen neoplásico del condroblastoma, como la aneuploidía, las anomalías en los cromosomas 5 y 8 y las mutaciones en el gen *p53*.

**PATOLOGÍA:** el condroblastoma crece de forma lenta y el examen radiológico tiene un aspecto radiotransparente, excéntrico con bordes muy bien definidos (fig. 30-44 A). A la inspección, el tumor es blando y compacto, con zonas grisáceas o hemorrágicas. Al microscopio, los condroblastos primitivos están distribuidos en hojas de células redondas apoliédricas que tienen bordes citoplasmáticos bien definidos y núcleos ovoides aumentados de tamaño, con frecuencia con cavidades nucleares prominentes (fig. 30-44 B). Con frecuencia hay células gigantes de tipo osteoclástico. La matriz cartilaginosa presenta diversos grados de calcificación, y tiene un aspecto primitivo. Esto explica el patrón moteado que se observa por lo general en la tomografía. El cartílago hialino bien desarrollado presente en el encondroma no se encuentra en el condroblastoma. El condroblastoma causa destrucción ósea por estimulación de la reabsorción osteoclástica. De hecho, estos tumores pueden perforar la cortical, aunque se mantengan confinados por el periostio.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1349 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



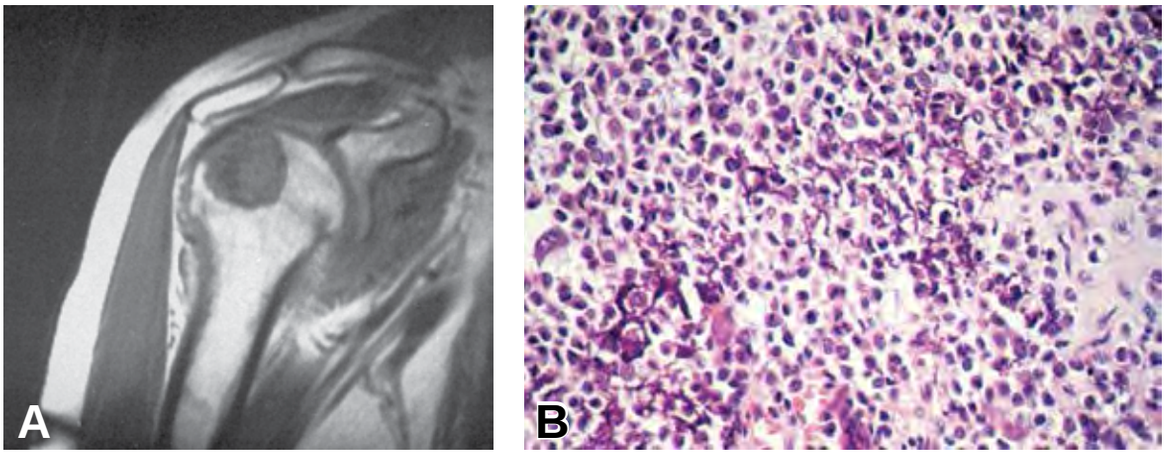



**FIGURA 30-44. Condroblastoma. A.** Imagen de resonancia magnética del hombro de un niño en el que se observan lesiones líticas evidentes en la cabeza del húmero que incluyen su epífisis y se extienden a través de la placa epifisaria. **B.** El aspecto histológico del condroblastoma se define por la presencia de células redondas pletóricas (condroblastos) rodeadas por una matriz condroide primitiva mineralizada.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** dada su localización paraarticular, el condroblastoma tiende a ocasionar dolor articular, con inflamación leve y limitación funcional de los movimientos. Si no recibe tratamiento, rara vez alcanza un gran tamaño, destruye la zona epifisaria e invade la articulación. El legrado es el tratamiento de elección, aunque en más del 10% de los casos el tumor recurre.

### Los tumores de células gigantes del hueso raramente producen metástasis

El tumor de células gigantes óseo es una neoplasia benigna, muy agresiva a nivel local, que se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas osteoclásticas, distribuidas de forma aleatoria y uniforme sobre una base de células mononucleares proliferativas. Se presenta por lo general entre la tercera y cuarta décadas de la vida, tiene un ligero predominio en mujeres y es más común en países de Asia que en Occidente. La enfermedad de Paget puede producir lesión reactiva de células gigantes que se asemeja al verdadero tumor de células gigantes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el tumor de células gigantes está formado por células gigantes osteoclásticas y dos tipos de células mononucleares. Una población de células mononucleares se considera que tiene origen macrofagomonocítico y probablemente no es neoplásico. El otro tiene un fenotipo preosteoblástico y es la célula neoplásica de los TCG. Estas células tumorales producen RANKL e inducen la formación de osteoclastos (de ahí el gran número de células gigantes).

**PATOLOGÍA:** en la mayoría de los casos (90%), el tumor de células gigantes del hueso se origina en la unión entre la metáfisis y la epífisis de los huesos largos, con más de la mitad localizados en la rodilla (porción distal del fémur y proximal de la tibia). En ocasiones también están involucrados en el extremo final de radio, el húmero y el peroné. En la radiografía, el tumor muestra lesión lítica, expansiva y excéntrica, sin formación de matriz, que tiende a ser rodeada por una delgada capa ósea (fig. 30-45 A). Con frecuencia tiene un aspecto multiloculado «en burbujas de jabón», lo que corresponde a la reabsorción endóstica del hueso.

A la inspección, el tumor de células gigantes se encuentra bien delimitado, y al corte se observa un tejido de consistencia blanda y color ligeramente café, sin hueso o calcificación. La presencia de numerosas zonas hemorrágicas da como resultado un aspecto de esponja sumergida en sangre. En algunos casos, hay cavidades quísticas y zonas necróticas. El tumor de células

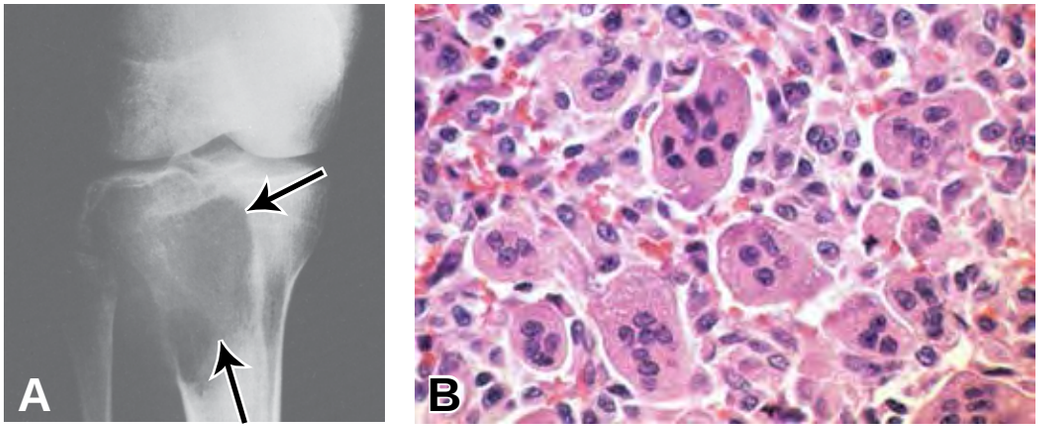



**FIGURA 30-45. Tumor óseo de células gigantes. A.** Radiografía de la porción proximal de la tibia en la que se observa una lesión lítica excéntrica que prácticamente no contiene hueso de nueva formación *(flechas).* El tumor se extiende hacia la placa ósea subcondral y rompe la cortical dentro del tejido blando. **B.** Microfotografía en las que se observan células gigantes de tipo osteoclástico y células mononucleares ovaladas, pletóricas. El núcleo de ambos tipos de células es idéntico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1350 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



gigantes con frecuencia está limitado por el periostio, aunque las formas más agresivas pueden penetrar la cortical y el periostio, e inclusive llegar a la cápsula articular y a la membrana sinovial.

Desde el punto de vista microscópico, el tumor de células gigantes muestra dos tipos de células (fig. 30-45 B). Las células mononucleares («estromatosas») son células redondas y ovales, con núcleo grande y escaso citoplasma. Las células gigantes osteoclásticas pueden tener más de 100 núcleos y se encuentran distribuidas sobre el muy vascularizado estroma. Es común la hemorragia intersticial difusa, y también puede observarse quiste óseo aneurismático secundario. Al microscopio de baja potencia, el tumor se observa como un sincicio de núcleos con pobre delimitación de los bordes citoplasmáticos y distribución al azar de células gigantes. Es evidente que las células mononucleares son los componentes neoplásicos y proliferativos del tumor de células gigantes (la actividad mitótica es común en las células mononucleares, pero no se presenta en las células gigantes). En lugar de ello, el diagnóstico de malignidad en el tumor de células gigantes depende de la morfología de las células mononucleares más que de las células multinucleadas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la gran mayoría de los tumores de células gigantes se consideran benignos, pero hay tumores muy agresivos a nivel local que pueden recurrir después de un legrado simple, rara vez producen metástasis a distancia y, cuando lo hacen, es a los pulmones. Prácticamente todas las metástasis se presentan después de una intervención quirúrgica inicial y tienen una histología benigna del tumor primario. A diferencia de los pacientes con metástasis pulmonares por otros tumores óseos malignos, la mayoría de estos pacientes puede vivir durante largo tiempo, especialmente si los depósitos metastásicos son escasos y pueden ser extirpados mediante cirugía. De esta manera, la creencia histórica ha sido que la recurrencia local del tumor es reflejo de una inadecuada extirpación, más que de la agresividad biológica, y que las metástasis a distancia pueden ser resultado del desprendimiento de fragmentos tumorales durante el procedimiento quirúrgico.

La verdadera malignidad del tumor de células gigantes puede ser observada, en ocasiones, como lesión sarcomatosa que se origina en un tumor de células gigantes típico, o como sarcoma puro que se presenta después legrado de un tumor de células gigantes. La recurrencia como sarcoma puro puede presentarse de forma espontánea o después de una radioterapia local.

Los tumores de células gigantes se presentan con dolor, por lo general en la articulación adyacente al tumor. Son frecuentes las microfracturas y las fracturas patológicas debido al adelgazamiento de la cortical. El tumor suele tratarse mediante legrado e injerto óseo, aunque el tratamiento más agresivo, incluyendo la reseccion en bloque e inclusive la amputación, puede ser necesario en algunos casos. La recurrencia local después de un legrado simple es de hasta una tercera parte o la mitad de los casos, y del 2-5% presenta metástasis.

## TUMORES ÓSEOS MALIGNOS

### El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más común

***El osteosarcoma, también denominado* sarcoma osteogénico, *es un tumor óseo altamente maligno caracterizado por la formación de tejido óseo por las células tumorales.*** Representa una quinta parte de todos los cánceres de hueso, es más frecuente en adolescentes de 10-20 años de edad y es más común en hombres que en mujeres (2:1).

**PATOGENIA MOLECULAR:** el osteosarcoma tradicional tiene cariotipos complejos, con múltiples aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas. Los osteosarcomas se relacionan con mutaciones en los genes supresores tumorales: casi dos terceras partes presentan mutaciones en el gen retinoblastoma *(Rb)* (v. cap. 5) y muchos también presentan mutaciones en el gen *p53*. Asimismo, hay otras alteraciones cromosómicas y moleculares relacionadas con la apoptosis, el potencial de replicación, la insensibilidad a señales inhibitorias del crecimiento y la regulación del ciclo que contribuyen en alguna medida al desarrollo del tumor. Por ejemplo, se ha detectado la amplificación de *MDM2, CDK4 y PRIM1,* así como sobreexpresión de *MET* y *FOS,* en una proporción importante de los casos.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** estos tumores son más comunes en personas de estatura elevada. Es interesante indicar que se presentan con mayor frecuencia en las razas de perros de mayor estatura. En personas mayores, se presentan con mayor frecuencia en el contexto de la enfermedad de Paget o la exposición a radiación. Por ejemplo, los pintores de relojes a base de radio, que humedecían sus pinceles con saliva, desarrollaron osteosarcoma muchos años después de que el radio se hubiera depositado en sus huesos. En la actualidad el osteosarcoma puede presentarse en adultos y niños sometidos con anterioridad a radioterapia externa por algún otro tumor como un linfoma. Hay varios tipos de lesiones óseas benignas preexistentes asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de osteosarcoma, entre los que se encuentran la displasia fibrosa, la osteomielitis y los infartos óseos. Aunque el traumatismo puede llamar la atención como un osteosarcoma, no hay evidencia de que esto sea causa del tumor.

**PATOLOGÍA:** los osteosarcomas suelen presentarse cerca de la rodilla, en la porción inferior del fémur (fig. 30-46 A), y la porción superior de la tibia o del peroné, aunque cualquier zona metafisaria de un hueso largo puede estar afectada. La región proximal del húmero es el sitio más común: un 75% se presenta cerca de la rodilla o el hombro.

En la radiografía es característica la presencia simultánea de destrucción y formación ósea, y esta última representa el hueso neoplásico. Con frecuencia, el periostio produce un reborde incompleto de hueso reactivo adyacente al sitio donde entra en contacto con la superficie cortical con el tumor. Cuando esto es evidente en la radiografía como una capa de hueso que intersecciona la cortical en un extremo y está abierta en el otro, se denomina **triángulo de Codman.** Con frecuencia también se observa una reacción perióstica «en resplandor de sol» (fig. 30-15).

A la inspección, el aspecto del tumor es muy variable, según las proporciones del hueso, el cartílago, el estroma y los vasos sanguíneos. La superficie de corte presenta cualquier combinación de zonas hemorrágicas, quísticas, de tejido blando y óseo. El tejido neoplásico puede invadir y romper la cortical y, con ello, extenderse hacia la médula, elevando o perforando el periostio, o crecer dentro de la epífisis o incluso llegar al espacio articular.

Al examen histológico se observan células malignas con diferenciación osteoblástica que producen hueso esponjoso (fig. 30-46 B). Las células malignas se hacen evidentes mediante la tinción con fosfatasa alcalina y osteonectina. El tumor óseo adopta una distribución anárquica y no presenta alineación con respecto a las líneas de fuerza. Con frecuencia hay una mezcla de focos de células malignas cartilaginosas o células gigantes pleomórficas. En las zonas de osteólisis, se observan osteoclastos no neoplásicos en la parte frontal del tumor.

El osteosarcoma se disemina a través de la circulación sanguínea, donde llega a los pulmones. De hecho, casi todos los pacientes (98%) que mueren por esta enfermedad presentan metástasis pulmonares. Con menor frecuencia, el tumor produce metástasis a otros huesos (35%), a la pleura (33%) y al corazón (20%).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1351 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



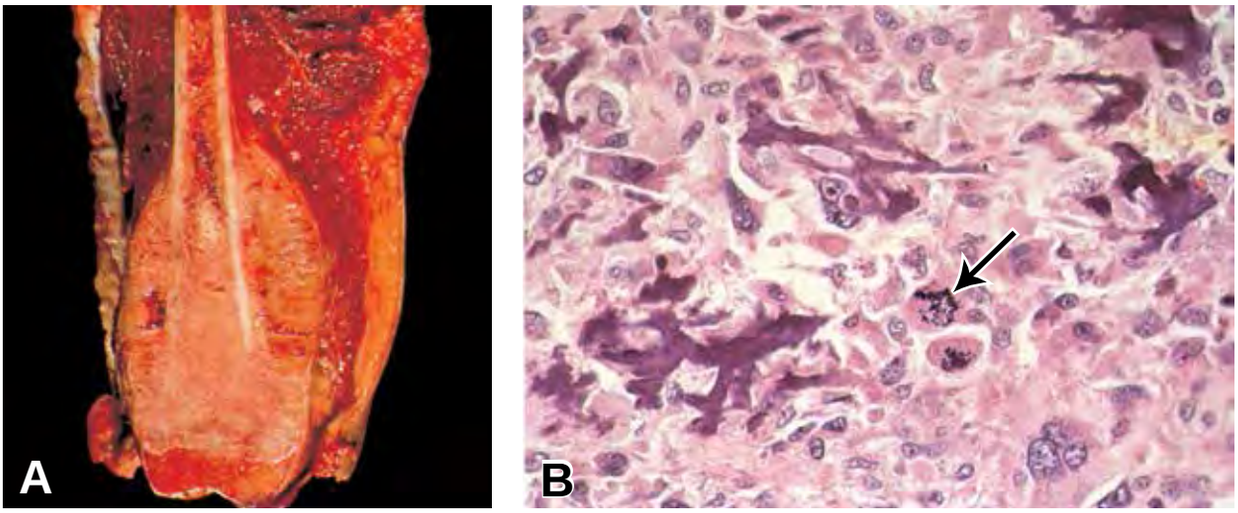



**FIGURA 30-46. Osteosarcoma. A.** Fragmento distal del fémur que contiene un tumor maligno osteoblástico compacto que se extiende hasta la cortical dentro del tejido blando y la epífisis. **B.** En la microfotografía se observan células malignas pleomórficas, células tumorales gigantes y mitosis *(flechas).* El tumor produce hueso esponjoso con calcificación focal.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el osteosarcoma se caracteriza por dolor leve o intermitente alrededor de la rodilla u otras zonas involucradas. La articulación adyacente presenta limitación funcional. Hay aumento de la fosfatasa alcalina en suero en la mitad de los pacientes, y puede disminuir después de la amputación, sólo aumenta de nuevo con la recurrencia o la metástasis. Las metástasis se acompañan de un deterioro clínico rápido y de la muerte.

Históricamente, el osteosarcoma era tratado exclusivamente por amputación o desarticulación de la extremidad afectada, pero el pronóstico de supervivencia a 5 años no excedia el 20%. Hoy en día el tratamiento estándar es la quimioterapia junto con la cirugía de conservación de la extremidad, que permite alcanzar una tasa libre de enfermedad a los 5 años del 60-80%. La extirpación de metástasis pulmonares aisladas puede prolongar la supervivencia.

El **osteosarcoma yuxtacortical** es una variante rara del osteosarcoma que se presenta en la superficie perióstica del hueso, en especial la porción inferior de la metáfisis del fémur (72% de los casos). A diferencia del osteosarcoma clásico, la mayoría de los pacientes son mayores de 25 años y el tumor es más común en mujeres. El osteosarcoma yuxtacortical se disemina hacia la profundidad de la cortical y la médula ósea, y crece hacia la porción externa de la diáfisis. Por lo general, el triángulo de Codman no es evidente en las radiografías, debido a que el periostio no está elevado. La mayor parte de los osteosarcomas yuxtacorticales son lesiones de bajo grado de diferenciación y no requieren quimioterapia complementaria. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección. El pronóstico es bueno, con una supervivencia a 5 años mayor del 80%.

Otras variantes raras del osteosarcoma incluyen el osteosarcoma telangiectásico y de células pequeñas, que son tumores de alto grado y al osteosarcoma intramedular de bajo grado.

## El condrosarcoma es un tumor maligno cartilaginoso cuyo grado de diferenciación determina el pronóstico

El condrosarcoma es un tumor maligno del cartílago que se origina en un fragmento de cartílago preexistente o encondroma. Algunos pacientes tienen el antecedente de encondromas, osteocondroma solitario u osteocondromas múltiples hereditarios. En su mayoría no tienen antecedente de una lesión previa.

***El condrosarcoma es el segundo tumor óseo maligno primario más común y es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1).*** Se observa con más frecuencia entre la cuarta y la sexta década de la vida (edad promedio de 45 años).

**PATOGENIA MOLECULAR:** se han descrito numerosas alteraciones cromosómicas no aleatorias en el condrosarcoma. Es probable que haya diferentes mecanismos moleculares que dan lugar al desarrollo del tumor entre el condrosarcoma central y el condrosarcoma periférico secundario (tumores que se originan en la porción cartilaginosa del osteocondroma; v. a continuación). Este último se puede desarrollar por sobrerregulacion de la PTHrP y expresión de Bcl-2 en un osteocondroma junto con mutaciones en otros genes tales como el *p53* y alteraciones cromosómicas inespecíficas. La aparición del condrosarcoma central tiene relación, al menos en parte, con anomalías en el cromosoma 9p 12-22, el cual incluye el gen supresor tumoral *CDKN2A.* El factor de transcripción *SOX9,* que tiene un papel crucial en el desarrollo normal de los condrocitos, se expresa en los condrosarcomas.

**PATOLOGÍA:** hay tres variantes anatomopatológicas del condrosarcoma:

***CONDROSARCOMA CENTRAL:*** se forma en la cavidad medular de los huesos pélvicos, costales y los huesos largos, aunque puede presentarse en cualquier sitio. En la radiografía, estos tumores se caracterizan por tener bordes mal definidos, engrosamiento de la diáfisis y perforación de la cortical. Por lo general se observa puntilleo radioopaco o zonas de osificación en forma de anillo que se corresponden con calcificación u osificación endocondral en el tumor (fig. 30-47 A). Aunque el condrosarcoma central puede penetrar la cortical, es raro que se extienda más alla del periostio. A la inspección, el tejido cartilaginoso neoplásico está comprimido dentro del hueso y muestra áreas de necrosis, cambios quísticos y hemorragia (fig. 30-47 B). La cortical ósea y los espacios intertrabeculares de la médula se encuentran infiltrados por el tumor.

El condrosarcoma central comienza con dolor intenso que se vuelve cada vez más profundo. Rara vez es palpable, pero en casos que no reciben tratamiento pueden llegarse a formar masas de gran volumen.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1352 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



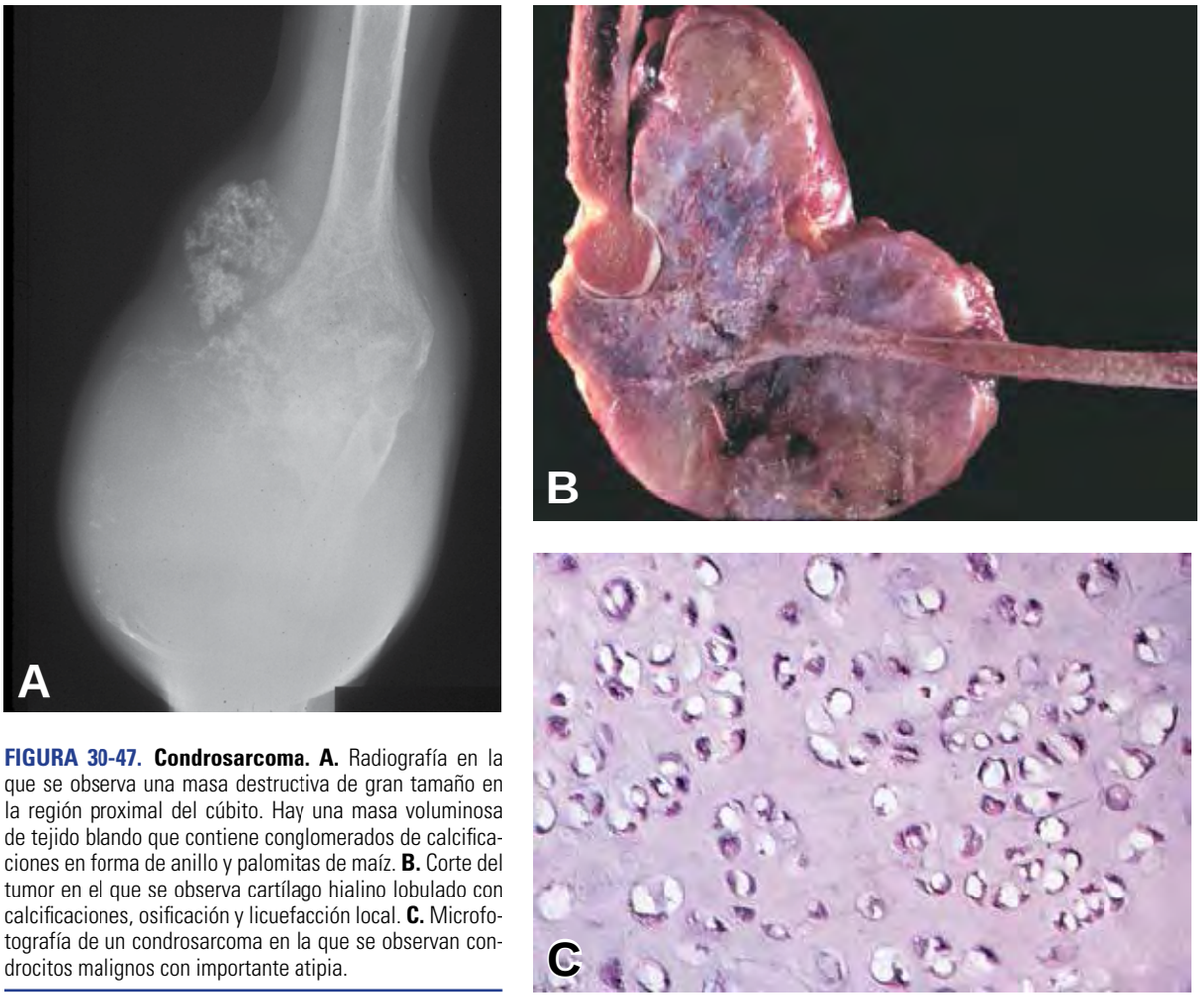



**FIGURA 30-47. Condrosarcoma. A.** Radiografía en la que se observa una masa destructiva de gran tamaño en la región proximal del cúbito. Hay una masa voluminosa de tejido blando que contiene conglomerados de calcificaciones en forma de anillo y palomitas de maíz. **B.** Corte del tumor en el que se observa cartílago hialino lobulado con calcificaciones, osificación y licuefacción local. **C.** Microfotografía de un condrosarcoma en la que se observan condrocitos malignos con importante atipia.

***CONDROSARCOMA PERIFÉRICO:*** esta variante es menos común que el condrosarcoma central, y se origina en el exterior del hueso, casi siempre en la porción cartilaginosa de un osteocondroma. Se presenta después de los 20 años de edad y nunca antes de la pubertad. La localizacion más común del condrosarcoma periférico es la pelvis, seguida por el fémur, la columna vertebral, el sacro, el húmero y otros huesos largos. Rara vez se presenta en la porción distal de la rodilla o del codo. En la radiografía se observan zonas radioopacas características que se corresponden con calcificación u osificación del cartílago neoplásico, que son prácticamente patognomónicas. Desde el punto de vista macroscópico, el condrosarcoma periférico se observa como una masa de gran volumen con múltiples protuberancias que rodean la base de un osteocondroma con invasión del hueso.

El condrosarcoma periférico se observa por lo común como una masa de crecimiento lento. La expansión del tumor produce síntomas locales. En la pelvis, el crecimiento del tumor produce dolor y sintomatología regional. En la pelvis, el plexo lumbosacro puede presentar compresión, mientras que los tumores vertebrales llegan a ocasionar paraplejia.

***CONDROSARCOMA YUXTACORTICAL:*** esta es la variante menos frecuente del tumor; al igual que en el condrosarcoma central, es más frecuente en adultos maduros de sexo masculino. Se localiza en la metáfisis de los huesos largos, en la cara externa de la cortical. De esta manera, es probable que su origen sea perióstico o paraóstico. En la radiografía puede observarse completamente translúcido o con calcificación focal. Los síntomas del condrosarcoma yuxtacortical son inflamación y dolor leve.

Desde el punto de vista histológico, los condrosarcomas están formados por células cartilaginosas malignas en diferente etapa de maduración (fig. 30-47 C). En ocasiones, el condrosarcoma bien diferenciado es difícil de identificar con respecto a un tumor benigno, teniendo en cuenta sólo las características citológicas. Las zonas de calcificación suelen ser, con frecuencia, muy notables, y se observan en la radiografía como masas voluminosas o manchas. El condrosarcoma se expande por estimulación de la reabsorción osteoclástica del hueso, y con frecuencia produce la rotura de la cortical. La mayoría de los condrosarcomas crecen de forma lenta, pero son comunes las metástasis pulmonares por vía hematógena en las variedades con poca diferenciación.

Hay una correlación positiva entre el grado histológico, las características morfológicas en el estudio histopatológico y el grado de complejidad en el cariotipo. La trisomía 7 se relaciona con el condrosarcoma. El reordenamiento del brazo corto del cromosoma 17 se relaciona con el condrosarcoma de alto grado. Las alteraciones de 12q13 se asocian con tumores que muestran características mixoides.

***OTROS TIPOS DE CONDROSARCOMA:*** las formas antes mencionadas de condrosarcoma son variedades convencionales en el sentido de que se caracterizan por presentar una matriz de cartílago hialino. Hay variantes histopatológicas poco comunes de condrosarcoma, entre las que se encuentran el **condrosacoma de células claras.** Este se presenta de forma casi exclusiva en



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1353 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



la epífisis proximal del fémur o en el húmero, y está constituido por condrocitos con abundante citoplasma de color claro, zonas de hueso trabecular esponjoso y regiones de matriz de cartílago hialino. El pronóstico de estos tumores después de la extirpación total es muy similar al del condrosarcoma de bajo grado convencional. El **condrosarcoma desdiferenciado** es un sarcoma pleomórfico no condrogénico de alto grado (p. ej., osteosarcoma o fibrosarcoma) que se origina junto a un condrosarcoma convencional de bajo grado o un condroma. Este tumor suele originarse en huesos planos de la pelvis o huesos largos de las extremidades, y tiene un mal pronóstico, con una supervivencia de menos del 10% de los pacientes a 5 años. Otra variante es el conocido **condrosarcoma mesenquimatoso,** que se caracteriza desde el punto de vista histológico por tener dos componentes: el primero es un tumor maligno de alto grado de células de color azul, redondas, pequeñas, que se a semeja al sarcoma de Ewing. Las capas son interrumpidas por discretos islotes de tumor de cartílago hialino maligno con características histológicas similares al condrosarcoma convencional. Los huesos de la mandíbula y la pared torácica son los sitios afectados con mayor frecuencia. El pronóstico de estos tumores es malo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes por lo general refieren dolor en el sitio de la lesión. El condrosarcoma es uno de los pocos tumores en los que el grado de acuerdo en el estudio microscópico tiene gran importancia para el pronóstico. La supervivencia a 5 años para los condrosarcomas convencionales de bajo grado es del 80%,

**TABLA 30-2**
**ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS SELECCIONADAS EN LOS TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS**

| Tipo de tumor | Anomalía cromosómica | Gen(es) |
|---|---|---|
| **Tumores fibroblásticos** | | |
| Fascitis nodular | t(17;22)(p13;q13) | *MYH9-USP6* |
| Fibrosarcoma congénito/infantil | t(12;15)(p13;q25) | *ETV6-NTRK3* |
| Dermatofibrosarcoma protuberans | t(17;22)(q21;q13) | *COLIA1-PDGFB* |
| Sarcoma fibromixoide de bajo grado | t(7;16)(q33;p11)<br>t(11;16)(p11;p11) | *FUS-CREB3L2*<br>*FUS-CREB3L1* |
| Fibrosarcoma epitelioide esclerosante | t(7;16)(p22;q24) | *FUS-CREB3L2* |
| Tumor miofibroblástico inflamatorio | t(1;2)(q22;p23)<br>t(2;19)(p23;p13)<br>t(2;17)(p23;q23)<br>t(2;2)(p23;q13)<br>t(2;11)(p23;p15)<br>inv(2)(p23;q35) | *TPM3-ALK*<br>*TPM4-ALK*<br>*CLTC-ALK*<br>*RANBP2-ALK*<br>*CARS-ALK*<br>*ATIC-ALK* |
| **Tumores lipogénicos** | | |
| Liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico/liposarcoma indiferenciado | 12q14-15 (cromosomas en anillo, cromosomas gigantes marcadores) | Amplificación de *MDM2, CDK4, HMGA2, GLI, SAS* |
| Liposarcoma mixoide/de células redondas | t(12;16)(q13;p11)<br>t(12;22)(q13;q12) | *FUS-DD1T3*<br>*EWSR1-DD1T3* |
| **Tumores miogénicos** | | |
| Rabdomiosarcoma alveolar | t(2;13)(q35;q14)<br>t(1;13)(p36;q14)<br>t(X;2)(q13;q35) | *PAX3-FKHR*<br>*PAX7-FKHR*<br>*PAX3-AFX* |
| **Tumores neuroectodérmicos** | | |
| Sarcoma de células claras | t(12;22)(q13;q12)<br>t(2;22)(q33;q12) | *EWSR1-ATF1*<br>*EWSR1-CREB1* |
| Sarcoma de Ewing; tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) | t(11;12)(q24;q12)<br>t(21;22)(q22;q12)<br>t(7;22)(p22;q12)<br>t(2;22)(q33;q12)<br>t(16;21)(p11;q22)<br>t(2;16)(q35;p11) | *EWSR1-FLI1*<br>*EWSR1-ERG*<br>*EWSR1-ETV1*<br>*EWSR1-FEV*<br>*FUS-ERG*<br>*FUS-FEV* |
| Sarcoma sinovial | t(X;18)(p11;q11) | *SS18-SSX1, SSX2, SSX4* |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1354 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



para los tumores de grado moderado es de alrededor del 50% y para los tumores alto grado es de sólo el 20%. El tratamiento habitual es la extirpación total, ya que la repuesta a la quimioterapia y la radioterapia es, por lo general, mala.

### El sarcoma de Ewing es un tumor neuroectodérmico primitivo de la niñez

El sarcoma de Ewing es un tumor óseo maligno constituido por células redondas, uniformes y pequeñas. Representa sólo el 5% de todos los tumores óseos y se encuentra en la niñez y la adolescencia; dos terceras partes de los casos se presentan en pacientes menores de 20 años. Los hombres lo presentan con mayor frecuencia que las mujeres (2:1). El sarcoma de Ewing es muy raro en personas afroamericanas. Cerca del 10-20% de los sarcomas de Ewing son extraesqueléticos.

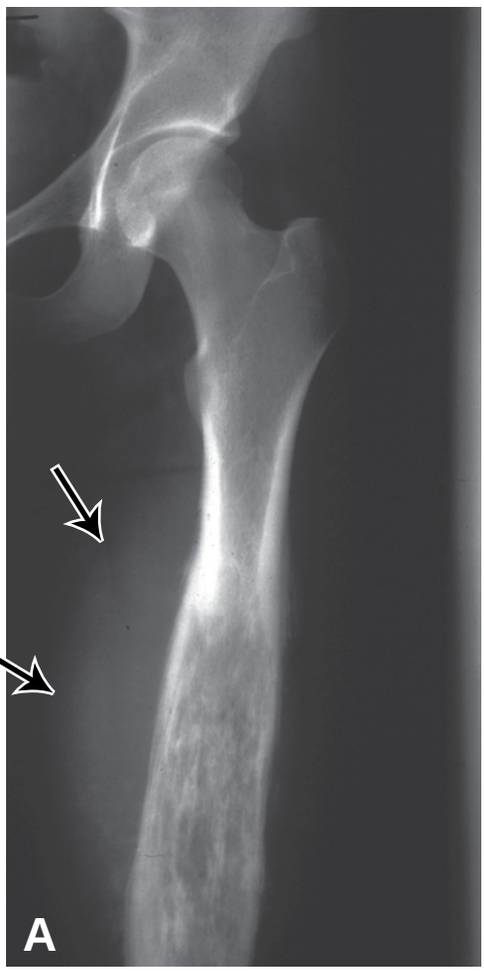
**PATOGENIA MOLECULAR:** se considera que el sarcoma de Ewing tiene su origen en componentes primitivos de la médula ósea o células mesenquimatosas inmaduras. Cerca del 90% de estos tumores tiene translocaciones recíprocas entre los cromosomas 11 y 22 [t(11;22)(q24;q12)], que da como resultado la fusión de los extremos amino del gen *EWS1* a extremo carboxi del gen *FLI-1*, que codifica un factor de transcripción. La proteína resultante de la fusión, EWS/FLI-1, es un factor de transcripción aberrante, cuyos genes diana aún no han sido bien identificados. Una translocación menos común, t(21;22)(q22;q12), produce la fusión de los genes *EWS/ERG*. Otros rearreglos cromosómicos alternos que se observan en el sarcoma de Ewing se enlistan en la tabla 30-2.

**PATOLOGÍA:** el sarcoma de Ewing es un tumor primario de huesos largos en la niñez, en especial del húmero, la tibia y el fémur, que se localiza en la diáfisis o metáfisis. Tiende a desarrollarse paralelo a la distribución de la médula ósea roja, de manera que cuando se presenta en la tercera década de la vida o después, afecta la pelvis y la columna vertebral. Sin embargo, ningún hueso es inmune a este tumor.

En la radiografía, los hallazgos son variables y dependen de la interaccion del tumor con el hueso. Con frecuencia se aprecia un proceso destructivo en el que el borde entre el hueso normal y la lesión no pueden ser diferenciados. Es frecuente observar una reacción perióstica y masas del tejido blando (fig. 30-48 A). El patrón en capas de cebolla del hueso perióstico puede observarse en ocasiones en el examen radiológico, y se corresponde con capas discontinuas circunferenciales de nuevo hueso perióstico que acompaña a las lesiones líticas que invaden la médula y la cara endóstica de la cortical. Algunos pacientes presentan fiebre y debilidad, así como dolor óseo, por lo que no es sorprendente que esta enfermedad pueda ser confundida con osteomielitis.

A la inspección, el sarcoma de Ewing se caracteriza por ser un tejido blando de color blanco grisáceo, con frecuencia acompañado de focos hemorrágicos y zonas necróticas. El tumor puede infiltrar los espacios medulares sin destruir las trabéculas óseas. También puede tener un patrón de infiltración difusa de la cortical ósea o formar nódulos en los que el hueso es completamente reabsorbido. En muchos casos, la masa tumoral penetra el periostio y se extiende hacia los tejidos blandos.

Al microscopio, las células del sarcoma de Ewing se distribuyen en capas muy compactas, formadas por células pequeñas,



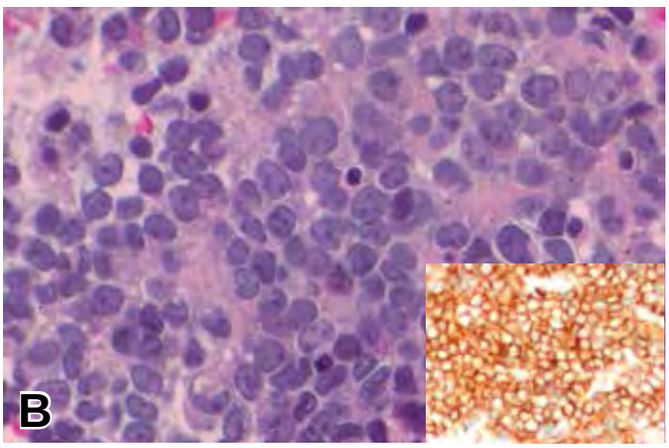




**FIGURA 30-48. Sarcoma de Ewing. A.** Radiografía en la que se muestra una importante destrucción de la cortical con reacción perióstica en intervalos y mal delimitada *(flechas).* **B.** Muestra de biopsia en la que se observan células pequeñas muy uniformes con núcleo redondo de color azul oscuro y citoplasma mal definido. Mediante la tinción inmunohistoquímica para CD99 se puede observar el patrón membranoso *(recuadro).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1355 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



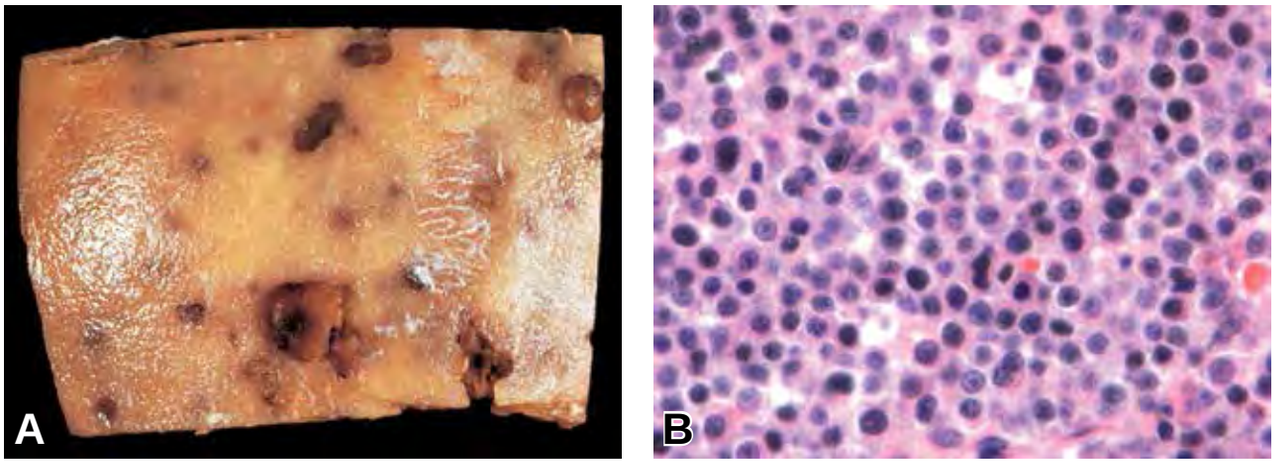



**FIGURA 30-49. Mieloma múltiple. A.** Corte del cráneo de un paciente con mieloma múltiple en el que se observan numerosas lesiones líticas en sacabocado. **B.** Al microscopio, estas lesiones están formadas por capas de células plasmáticas con atipia, binucleadas y nucléolo prominente.

redondeadas con escaso citoplasma, que tienen un tamaño hasta dos veces el de los linfocitos (fig. 30-48 B). Hay bandas fibrosas que separan las capas de células en nidos irregulares. El estroma intersticial es escaso o ausente y son frecuentes las mitosis. En algunas regiones, las células neoplásicas tienden a formar rosetas. Una característica importante para el diagnóstico es la presencia de cantidades importantes de glucógeno en el citoplasma de las células tumorales, el cual se observa mejor con la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS). Las células del sarcoma de Ewing también expresan antígenos característicos que pueden ser detectados mediante técnicas de inmunohistoquímica (fig. 30-48 B, *recuadro*), algunos de los cuales son parte de los productos de translocación (p. ej., FLI-1 y CD99).

El sarcoma de Ewing produce metástasis hacia muchos órganos, incluidos los pulmones y el cerebro. Otros huesos, en especial del cráneo, son sitios comunes de metástasis (50-75% de los casos).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el sarcoma de Ewing se presenta en un principio con dolor leve, el cual se vuelve más intenso y es acompañado de inflamación de la región donde se localiza el tumor. Los síntomas inespecíficos, tales como fiebre y leucocitos, son también comunes. En algunos casos, puede identificarse una masa de tejido blando.

Aunque el pronóstico del sarcoma de Ewing solía ser malo, con el tratamiento actual a base de quimioterapia y radiación y/o cirugía, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del 60-75%.

### El mieloma múltiple produce lesiones líticas en los huesos

El tumor de células plasmáticas malignas puede ser localizado (plasmacitoma) o difuso (v. cap. 26). El mieloma multiple se presenta sobre todo en personas mayores (edad promedio, 65 años) y afecta a los hombres dos veces más que a las mujeres. Debido a que las células del mieloma secretan citosinas que almacenan osteoclastos, las lesiones son únicas en el sentido de que son casi exclusivamente líticas. Los huesos más frecuentemente involucrados son los del cráneo (fig. 30-49 A), la columna vertebral, las costillas, la pelvis y el fémur. Son comunes las fracturas patológicas. Al microscopio, se observan capas de células plasmáticas con diferentes grados de maduración (fig. 30-49 B). En el 10% de los casos pueden identificarse depósitos de amiloide, tanto en sitios esqueléticos como extraesqueléticos.

Con los nuevos fármacos terapéuticos, la supervivencia promedio de los pacientes con mieloma múltiple es en la actualidad de aproximadamente 5 años. La muerte suele deberse a infección o a insuficiencia renal. El plasmocitoma solitario tiene mejor pronóstico, con una supervivencia del 60% a 5 años.

### Los tumores metastásicos son los tumores malignos más comunes en el hueso

***En los adultos, las lesiones metastásicas al hueso suelen ser carcinomas, en especial originados en las glándulas mamarias, la próstata, los pulmones, la tiroides y el riñón. En los niños, las metástasis óseas más comunes provienen de rabdomiosarcoma, el neuroblastoma, el tumor de Wilms y el sarcoma de células claras del riñón.*** Se calcula que las metástasis esqueléticas se encuentran al menos en el 85% de los casos de cáncer después de haber transcurrido toda su evolución clínica. La columna vertebral es el sitio más frecuente en los adultos (fig. 30-50 A), y el esqueleto apendicular lo es en los niños. Las células tumorales suelen llegar al hueso a través de la circulación sanguínea; en el caso de las metástasis de la columna vertebral, las venas vertebrales suelen ser la vía de transporte.

Algunos tumores (p. ej., de tiroides, gastrointestinal, renal, neuroblastoma) producen casi exclusivamente lesiones líticas por estimulación de los osteoclastos (fig. 30-50 B). Pocas neoplasias (p. ej., de próstata, mama, pulmón, estómago) estimulan el componente osteoblástico que propicia la formación de hueso, lo cual produce focos densos en la radiografía (lesiones blásticas o escleróticas). Sin embargo, la mayor parte de los depósitos de cánceres metastásicos en los huesos tiene una mezcla de elementos tanto líticos como blásticos.

## Articulaciones

***Una articulación es la unión entre dos o más huesos, cuya estructura varía con la función de esa articulación.*** Hay dos tipos de articulaciones: *1)* la **articulación sinovial** o **diartroidea,** la cual es móvil, como sucede con la rodilla o el codo, y se encuentra recubierta por la membrana sinovial, y *2)* las articulaciones **sinartrósicas**, las cuales son articulaciones con escasa movilidad.

Las sinartrosis pueden dividirse en cuatro subtipos:

- La **sínfisis** es una articulación en la que la unión se debe a tejido fibrocartilaginoso y ligamento de consistencia dura, que limita en gran medida la movilidad. Algunos ejemplos de sínfisis son la del pubis y la de los extremos de las articulaciones vertebrales.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1356 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



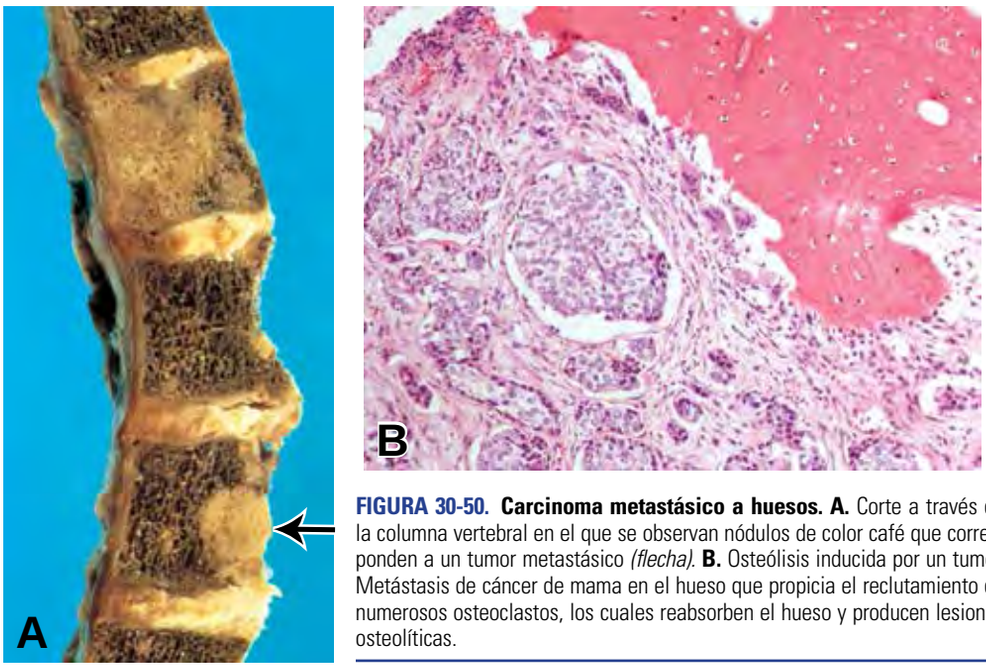



**FIGURA 30-50. Carcinoma metastásico a huesos. A.** Corte a través de la columna vertebral en el que se observan nódulos de color café que corresponden a un tumor metastásico *(flecha).* **B.** Osteólisis inducida por un tumor. Metástasis de cáncer de mama en el hueso que propicia el reclutamiento de numerosos osteoclastos, los cuales reabsorben el hueso y producen lesiones osteolíticas.

- Las **sincondrosis** se encuentran en los extremos de los huesos y poseen cartílago articular, pero que no está asociado con la sinovial o alguna cavidad articular de importancia (p. ej., articulación del manubrio del esternón).
- La **sindesmosis** conecta los huesos con tejido fibroso sin ningún componente de cartílago. La articulación distal tibioperonea y las suturas del cráneo son sindesmosis.
- Las **sinostosis** son puentes óseos patológicos entre huesos; por ejemplo, la anquilosis de la columna vertebral.

Las enfermedades de las articulaciones diartroideas se encuentran entre las patologías más antiguas conocidas, identificadas inclusive en los fósiles de dinosaurios. Una tercera parte de la población de EE.UU. de 50 años o más desarrolla alguna enfermedad articular de importancia clínica.

## CLASIFICACIÓN DE LAS ARTICULACIONES SINOVIALES

Las articulaciones sinoviales, o diartroideas, se clasifican de acuerdo con el tipo de movimiento que permiten.

- La **articulación uniaxial** permite el movimiento alrededor de un solo eje. Algunos ejemplos son la articulación del codo y las articulaciones de pivote (rotacionales) como la radiocubital.
- La **articulación biaxial** permite el movimiento alrededor de dos ejes, como la articulación condiloidea de la muñeca (carpio), que es orientada a lo largo de un diámetro largo y de otro diámetro más corto en las superficies articulares. Esto permite un movimiento en cuatro direcciones: flexión, extensión, abducción y aducción. En una articulación en silla de montar, como la articulación carpometacarpiana del pulgar, las caras articulares permiten el movimiento como en la articulación condiloidea.
- Las **articulaciones poliaxiales** permiten el movimiento en prácticamente cualquier eje. En una articulación esférica, como la que se encuentra en el hombro y en la cadera, todos los movimientos, incluyendo la rotación, son posibles.
- En la **articulación plana,** representada por la rótula, las caras articulares pueden desplazarse una sobre la otra.

***UNIDAD DE CARGA:* el concepto de unidad de carga es el principio más importante para entender la función articular.** La unidad de carga es la fuerza de compresión, expresada en kilogramos por centímetro cúbico, sobre el cartílago articular. Es bastante constante en la cadera, la rodilla y el tobillo (20-26 kg/cm$^3$ a lo largo de las caras articulares). Debido a que el cartílago articular se daña si la carga excede este valor, hay diversos mecanismos que protegen la articulación de la sobrecarga de peso.

Los músculos adyacentes son las principales estructuras que absorben la fuerza de choque para proteger la articulación. La deformación, aun hasta el grado de producir fracturas microscópicas del hueso esponjoso, también ayuda a proteger la articulación. La deformidad articular permite que la superficie de contacto aumente conforme lo hace la carga. Las articulaciones diartródicas pueden tener estructuras intraarticulares, como ligamentos y meniscos. Los meniscos distribuyen la fuerza a lo largo de la cara articular y permiten que haya dos planos de movimiento, como flexión y rotación. Sin embargo, un 90% o más de la energía absorbida a través de la articulación de la rodilla lo es por la contracción activa de los músculos, y sólo el 10% o menos es atribuible a mecanismos secundarios, tales como la presencia de hueso esponjoso en la articulación de la rodilla. Para el adecuado funcionamiento de la articulación, también es necesario el soporte que proporcionan los ligamentos y los tendones, el tejido conjuntivo periarticular, como la cápsula articular, y los nervios que permiten la propiocepción. De esta manera, para proteger el cartílago articular de las fuerzas que pueden exceder la unidad de carga, casi todas las estructuras son sacrificadas, incluso hasta la fractura ósea en caso necesario.

***Cuando hay daño de alguno de los componentes de la articulación, la alteración funcional resultante puede producir degeneración de los demás componentes articulares.*** Por ejemplo, la lesión de ligamento de la rodilla en atletas, como sucede con el ligamento cruzado anterior, puede dar como resultado una inestabilidad articular, lo que con el tiempo contribuye a la degeneración del cartílago articular debido a cambios en los movimientos y la carga que recibe la articulación (artrosis secundaria).

***ARTRITIS: la artritis es la inflamación de la articulación, por lo general acompañada de dolor, inflamación y, en ocasiones, cambios en la estructura.*** En general la artritis puede



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1357 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



encontrarse en dos formas: *1)* la **artritis inflamatoria,** que por lo general incluye la sinovial y es dependiente de células inflamatorias (p. ej., artritis reumatoide), y *2)* la **artritis no inflamatoria,** cuyo ejemplo es la artrosis primaria, en cuya patogenia pueden participar citosinas (v. a continuación).

## ESTRUCTURAS DE LA ARTICULACIÓN SINOVIAL

El movimiento tiene un papel importante en la formación articular. La falta de movilidad retrasa el desarrollo de la articulación y puede causar **artrogriposis,** una enfermedad rara, pero discapacitante, caracterizada por la fusión articular.

### La sinovial

Las articulaciones sinoviales están cubiertas en parte en su cara interna por la membrana sinovial. La sinovial no es una membrana verdadera, ya que carece de membrana basal que separe las capas de células sinoviales del tejido subsinovial. La sinovial esta compuesta por una a tres capas de células de recubrimiento, y está formada por dos tipos de células que sólo pueden distinguirse mediante microscopía electrónica. Las **células tipo A** son macrófagos con enzimas lisosómicas y cuerpos densos. Las **células tipo B** secretan ácido hialurónico. Las membranas de las células sinoviales tienen estructuras vellosas y microvellosas que, en conjunto, dan lugar a una enorme superficie. Se calcula que la rodilla por sí misma tiene un recubrimiento sinovial equivalente a 100 $m^2$.

La sinovial controla *1)* la difusión hacia el interior y el exterior de la articulación; *2)* la ingestión de restos; *3)* la secreción de hialuronato, inmunoglobulinas y enzimas lisosómicas, y *4)* la lubricación de la articulación mediante la secreción de glucoproteínas. El líquido sinovial se caracteriza por ser transparente, espeso y viscoso. Sólo está presente en cantidades reducidas, que no exceden de 1-4 ml, y es la principal fuente nutricia de los condrocitos del cartílago articular, que carece de riego sanguíneo. El líquido sinovial es un ultrafiltrado que actúa como un cedazo molecular. No contiene tromboplastina hística, por lo que no se coagula. El hialuronato es una molécula de gran tamaño. Debido a su elevada carga, tiene una gran afinidad por el agua.

### Cartílago articular

El cartílago hialino que cubre los extremos articulares de los huesos no participa en la osificación endocondral, en parte por su doble función de absorber la fuerza y la lubricación de las caras articulares móviles. A la inspección, el cartílago articular es de aspecto brillante, liso, blanquecino y semirrigido y, en general, no tiene un grosor mayor de 6 mm.

### Histología articular

La superficie articular tiene un aspecto liso, pero mediante la microscopía electrónica pueden identificarse ondas muy suaves y pozos que se corresponden con lagunas debajo de la superficie de condrocitos. Hay cuatro zonas en el cartílago articular (fig. 30-51).

- **Zona tangencial** o **brillante:** esta región es la más cercana a la superficie articular, donde los condrocitos se encuentran alargados, aplanados y dispuestos en dirección paralela al eje longitudinal de la superficie. Dentro de esta zona, la condensación de fibras de colágeno tipo II forma la llamada piel del cartílago articular.
- **Zona transicional:** los condrocitos en esta zona un poco más profunda son de mayor tamaño, ovoides y distribuidos de manera aleatoria en comparación con la zona tangencial. La matriz de cartílago hialino estándar está presente y mediante microscopía electrónica pueden observarse las fibras de colágeno distribuidas de forma perpendicular con respecto a la superficie articular.
- **Zona radial:** la siguiente zona en profundidad es la zona radial, en la que los condrocitos son pequeños y se encuentran organizados en columnas cortas, como aquellas presentes en la placa epifisaria. En esta zona, las fibras de colágeno son de mayor tamaño y están orientadas en sentido perpendicular al eje mayor de la superficie articular.

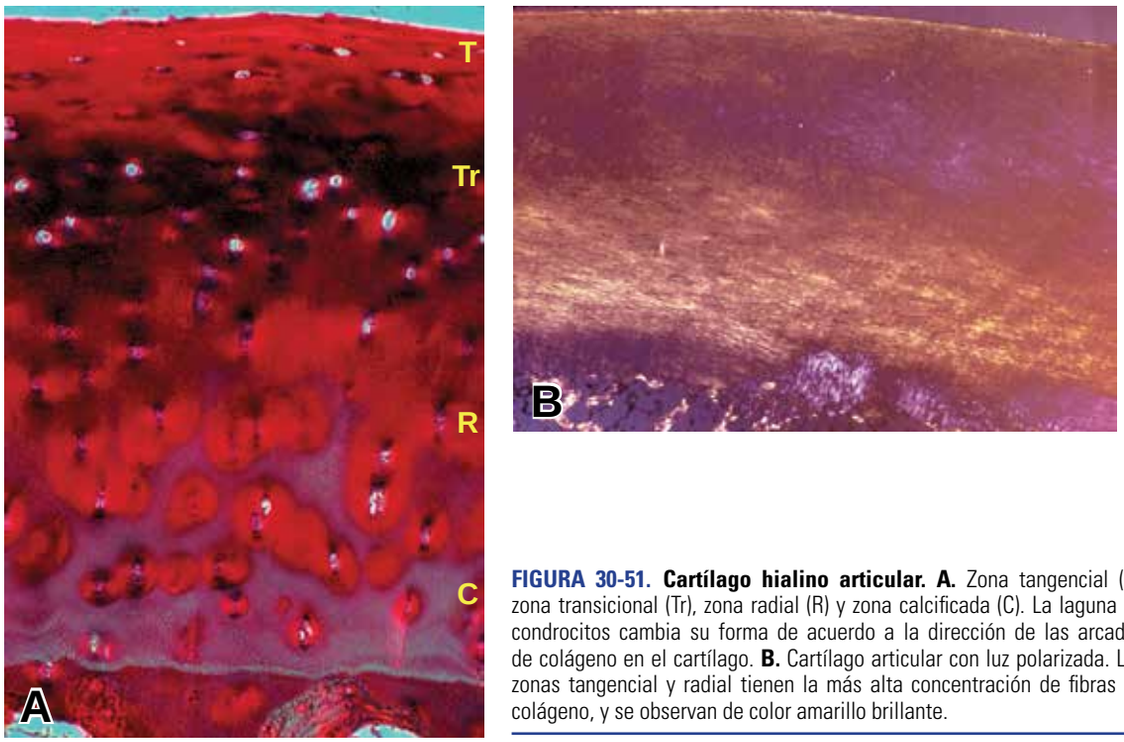



**FIGURA 30-51. Cartílago hialino articular. A.** Zona tangencial (T), zona transicional (Tr), zona radial (R) y zona calcificada (C). La laguna de condrocitos cambia su forma de acuerdo a la dirección de las arcadas de colágeno en el cartílago. **B.** Cartílago articular con luz polarizada. Las zonas tangencial y radial tienen la más alta concentración de fibras de colágeno, y se observan de color amarillo brillante.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1358 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



- **Zona calcificada:** contiene pequeños condrocitos, la matriz está muy calcificada y se corresponde con la zona de mayor profundidad.

La zona calcificada está separada de la radial por una «línea azul» muy calcificada, transversal y ondulada (evidente mediante tinción de hematoxilina-eosina) denominada **franja de transición** (marca de marea). Esta franja es la interfaz entre el tejido mineralizado y el no mineralizado. Por encima de esta zona, en el sitio de la articulación, todo el cartílago es nutrido por difusión a través del líquido sinovial. Debajo de la franja de trancisión, el cartílago calcificado es nutrido por los vasos sanguíneos epifisarios.

La marca de marea es la zona donde las células del cartílago se renuevan. Como resultado de la división celular, los verdaderos condrocitos articulares migran hacia la superficie articular. La división celular por debajo de esta zona tiene lugar en el cartílago calcificado, si hay una adecuada estimulación. Por ejemplo, en la acromegalia, cuando las placas epifisarias ya han cerrado, los huesos pueden crecer en pequeños incrementos, debido a que la hormona de crecimiento estimula al cartílago calcificado residual del cartílago epifisario. Debido a que las articulaciones en la acromegalia no dejan de desarrollarse, la falta de congruencia entre el tamaño articular produce artrosis grave. Debajo del cartílago calcificado, la placa ósea transversa, denominada **placa ósea subcondral,** sostiene el cartílago articular. Tiene contigüidad directa con el hueso esponjoso grueso de la epífisis.

## ARTROSIS

***La artrosis es la destrucción progresiva y lenta del cartílago articular que afecta a las articulaciones de soporte y los dedos de personas mayores o a las articulaciones de personas jóvenes sometidas a traumatismo.*** La artrosis es la forma más común de enfermedad articular y la principal artritis no inflamatoria. Es un conjunto de enfermedades que tienen en común la destrucción de origen mecánico de la articulación.

En la **artrosis primaria**, la destrucción de las articulaciones da como resultado defectos intrínsecos en el cartílago articular. La prevalencia y gravedad de la artrosis primaria aumenta con la edad. Alrededor del 4% de los individuos de 18-24 años de edad la presenta, en comparación con el 85% de los de 75-79 años. Antes de los 45 años de edad, la enfermedad se presenta sobre todo en hombres. Después de los 55 años, la artrosis es más común en mujeres. Muchos casos de artrosis primaria presentan un patrón familiar, lo que sugiere una predisposición hereditaria.

En la artrosis primaria, también denominada artritis por sobreuso y enfermedad articular degenerativa, la destrucción progresiva del cartílago articular produce el estrechamiento articular, el engrosamiento del hueso subcondral y, en algunos casos, dolor articular y la disminución de su función. Aunque la artrosis no es un proceso principalmente inflamatorio, puede presentarse inflamación leve en la sinovial.

La **artrosis secundaria** tiene una causa subyacente conocida, incluyendo asimetría congénita o adquirida de la articulación, traumatismo, depósito de cristales, infecciones, enfermedades metabólicas, enfermedades endocrinas, enfermedades inflamatorias, osteonecrosis y hemartrosis.

La **condromalacia** es un término que se aplica a un subtipo de artrosis que afecta la superficie rotuliana del cóndilo femoral en personas jóvenes y que produce dolor y rigidez de la rodilla.

### FACTORES ETIOLÓGICOS

***AUMENTO DE LA UNIDAD DE CARGA***: la aplicación de una fuerza anómala en el cartílago puede tener varias causas, pero con frecuencia se debe a una asimetría de la articulación. Esto es, en la displasia congénita de cadera, una malformación muy común en la que el acetábulo se encuentra aplanado, de manera que sólo cubre del 30-40% de la cabeza femoral (en condiciones normales es del 50%). Al tener menor superficie para cubrir el cartílago articular, este recibe una mayor carga. Cuando el umbral crítico de la unidad de carga se excede, se produce la muerte de condrocitos y, por ende, la degradación del cartílago articular.

***RESISTENCIA DEL CARTÍLAGO ARTICULAR***: debido a que el cartílago articular absorbe gran cantidad de agua, en condiciones normales tiene una presión de llenado de al menos 3 atmósferas. La rotura de los puentes de agua disminuye la resiliencia.

***DUREZA DEL HUESO ESPONJOSO GRUESO SUBCONDRAL:*** la estructura del hueso adyacente a la articulación es importante para el mantenimiento del cartílago articular. Las fuerzas mecánicas no se transfieren al cartílago articular por el estrés normal, sino que es disipado mediante microfracturas del hueso esponjoso grueso. El daño al hueso esponjoso grueso da como resultado un aumento de la unidad de carga del cartílago debido a que aumenta la rigidez del hueso subcondral (p. ej., en la enfermedad de Paget).

### PATOGENIA MOLECULAR

***ANOMALÍAS BIOQUÍMICAS***: los cambios bioquímicos en la artrosis afectan sobre todo a los proteoglucanos. La cantidad de proteoglucano y su agregación disminuye, mientras que las cadenas largas de glucosaminglucanos también están reducidas. Las fibras de colágeno son más gruesas de lo normal, y la cantidad de agua del cartílago osteoartrítico se incrementa. La reducción en los proteoglucanos permite la entrada de más agua hacia el colágeno. De esta manera, el cartílago osteoartrítico, o cualquier cartílago que tenga fibras, se inflama más que el cartílago normal.

Aunque al inicio de la artrosis hay aumento de la síntesis proteica por los condrocitos, con el tiempo disminuye, lo que indica que las células alcanzan un punto en el que ya no son capaces de responder al estímulo de reparación. De manera similar, los condrocitos se replican en el cartílago al inicio de la enfermedad, pero este proceso disminuye conforme la enfermedad avanza. La catepsina ácida, que ataca a las proteínas del núcleo de las macromoléculas de la matriz, incrementa el cartílago osteoartrítico. La colagenasa está ausente en el cartílago normal, pero está presente en el cartílago osteoartrítico.

También se producen la apoptosis de condrocitos, la disminución de la síntesis de colágeno tipo II y la destrucción de la matriz extracelular, que tienen correlación con el aumento local de IL-1β y de TNF-α, que, en los hechos, inducen a un aumento de las metaloproteinasas de la matriz, óxido nítrico y $PGE_2$. La fuerza mecánica parece ser el factor desencadenante para esta cascada de señales bioquímicas.

Estudios en gemelos idénticos han constatado la contribución genética en la prevalencia de artrosis. Los análisis genéticos de pacientes con artrosis familiar de inicio temprano muestran diversas mutaciones en el gen para el colágeno tipo II *(COL2A1),* el principal tipo de colágeno presente en el cartílago articular.

**PATOLOGÍA:** las articulaciones que con mayor frecuencia presentan artrosis son las interfalángicas proximales y distales, así como las de los brazos, las rodillas, la cadera y la columna vertebral cervical y lumbar. En la radiografía, la artrosis se caracteriza por 1) una disminución del espacio articular, que se debe a la pérdida de cartílago articular; 2) un aumento en el grosor del hueso subcondral; 3) quistes óseos subcondrales, y 4) grandes crecimientos periféricos de hueso y cartílago conocidos como **osteofitos** (fig. 30-52). Los cambios histológicos siguen una secuencia conocida.

1. Primero, la pérdida de proteoglucanos de la superficie del cartílago articular, que en el estudio histológico se aprecian



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1359 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



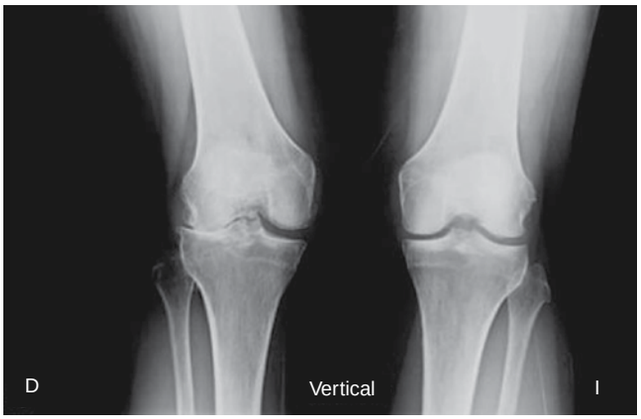



**FIGURA 30-52.** Radiografía de un paciente con osteoartritis en la rodilla derecha que muestra un estrechamiento grave del espacio articular, el aumento de la densidad del hueso subcondral y la formación de osteofitos laterales.

como una disminución de la tinción metacromática. Al mismo tiempo, el vaciamiento de lagunas en el cartílago articular, que indica la muerte de condrocitos (fig. 30-53 A). Los condrocitos viables aumentan de tamaño, se agrupan en conjuntos o clones (fig. 30-53 C) y aparecen rodeados por una matriz basófila conocida como **matriz territorial.**

2. La artrosis puede permanecer en esta etapa durante muchos años antes de pasar a la siguiente etapa, caracterizada por la presencia de fibrillas (es decir, desarrollo de grietas superficiales paralelas al eje mayor de la superficie articular). Estas persisten durante muchos años antes de seguir evolucionando (fig. 30-53 B).
3. Conforme estas fibrillas se propagan, el líquido sinovial comienza a fluir dentro de las roturas. Las grietas modifican su orientación de forma progresiva para tornarse más verticales, paralelas al eje mayor de las fibrillas de colágeno. El líquido sinovial penetra con mayor profundidad dentro del cartílago articular a través de estas estructuras. En ocasiones, fragmentos de cartílago articular se rompen y ocupan el espacio sinovial, produciendo una inflamación y la reacción de células gigantes contra cuerpo extraño. El resultado es la hiperemia y la hipertrofia sinovial.
4. Conforme las grietas se extienden hacia abajo, más alla de la zona de transicion y en algunos casos la atraviesan, hay neoformación de vasos desde la epífisis y el hueso subcondral, que se extienden dentro de las zonas de las grietas, induciendo la reabsorción ósea osteoclástica subcondral (fig. 30-53 C). La actividad osteoclástica adyacente también se produce y da como resultado el engrosamiento de la placa ósea subcondral en la zona de agrietamiento. Conforme se forman nuevos vasos sanguíneos dentro de la zona de grietas, las células mesenquimatosas invaden y forman cartílago fibroso como un sustituto de mala calidad del cartílago hialino articular (figs. 30-53 D y 30-54 A). Este cartílago fibroso persiste o puede ser desplazado dentro de la articulación. El hueso subcondral queda expuesto y esclerótico conforme se impacta contra la cara articular opuesta, que también sufre el mismo proceso. Estas zonas engrosadas, brillantes y lisas de hueso subcondral se conocen como hueso **con aspecto ebúrneo** (semejante al marfil).
5. En algunas zonas, las grietas en el hueso ebúrneo permiten que el líquido sinovial se extienda hasta la superficie articular dentro de la médula ósea subcondral, lo cual puede producir un **quiste óseo subcondral** (figs. 30-53 E y 30-54 B). Este quiste aumenta de tamaño conforme el líquido sinovial es forzado a ingresar al espacio, pero no puede salir. En algunos casos, los osteoclastos reabsorben hueso y los osteoblastos actúan para sellar la zona. El resultado es un quiste subcondral ocupado por líquido sinovial, bien delimitado, con una pared de hueso reactivo.
6. Pueden aparecer osteofitos, por lo general en la porción lateral de la articulación, cuando el tejido mesenquimatoso sinovial se diferencia en osteoblastos y condroblastos para formar una masa de cartílago y hueso. Los osteofitos son nódulos óseos de color gris perlado localizados en la periferia de la superficie articular. Dichos osteofitos también están presentes en los bordes laterales de los discos intervertebrales, por extensión desde los cuerpos vertebrales adyacentes. Producen un patrón «saliente» observable en los estudios radiológicos de la artrosis de la columna vertebral. En los dedos, los osteofitos de las articulaciones interfalángicas distales se conocen como **nodos de Heberden.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los signos y síntomas de artrosis dependen de la localización de las articulaciones y la gravedad y duración de su deterioro. Los hallazgos a la exploración fisica varían. La articulación puede tener aumento de tamaño, dolor y ser blanda o presentar crepitación. Una característica clínica de la artrosis es la presencia de dolor articular profundo después de realizar actividades que mejora con el reposo. El dolor es un signo importante de destrucción articular y se origina en las estructuras periarticulares, ya que el cartílago articular carece de inervación. La molestia también es causada por períodos cortos de rigidez, la cual se presenta con frecuencia en la mañana o después de períodos de actividad mínima. La limitación de la movilidad articular indica que la enfermedad es grave y puede ser resultado de contracturas musculares o articulares, cuerpos laxos intraarticulares, o grandes osteofitos y pérdida de la simetría de las superficies articulares.

En la actualidad, la artrosis no puede ser prevenida o interrumpida. El tratamiento tiene como finalidad controlar problemas ortopédicos específicos e incluye ejercicio, pérdida de peso y otras medidas de soporte. En la artrosis discapacitante, es necesario el reemplazo articular.

## ENFERMEDAD ARTICULAR NEUROPÁTICA (ARTICULACIÓN DE CHARCOT)

La artropatía neuropática es una forma de artritis no inflamatoria caracterizada por la destrucción progresiva de la articulación, secundaria a una enfermedad neurológica primaria como una neuropatía periférica o una alteración motora central. A mediados del s. XIX, Jean-Martin Charcot describió la destrucción de las articulaciones de la rodilla en pacientes con tabes dorsal sifilítica (articulación de Charcot). ***En la actualidad, la forma más común de artropatía neuropática es la destrucción de las articulaciones del pie en personas con neuropatía periférica por diabetes.*** La destrucción del hombro u otra articulación de la extremidad superior pueden estar presentes en pacientes con siringomielia, una anomalía de la médula espinal cervical.

La artropatía neuropática puede ser considerada como una forma rápida y grave de artrosis secundaria en la que la articulación prácticamente se fragmenta. Al microscopio, hay una importante destrucción del cartílago articular y del hueso subcondral, que produce esclerosis subcondral, formación de quistes y grandes cantidades de cartílago y restos óseos dentro de la sinovial hiperplásica. Aunque la patogenia se desconoce, es más probable que haya pérdida de la inervación de las estructuras articulares como causa de la falta de propriocepción y de dolor, mecanismos articulares anómalos y, finalmente, la destrucción de la estructura.

## ARTRITIS REUMATOIDE

***La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica en la que la poliartritis crónica está presente en***

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1360 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



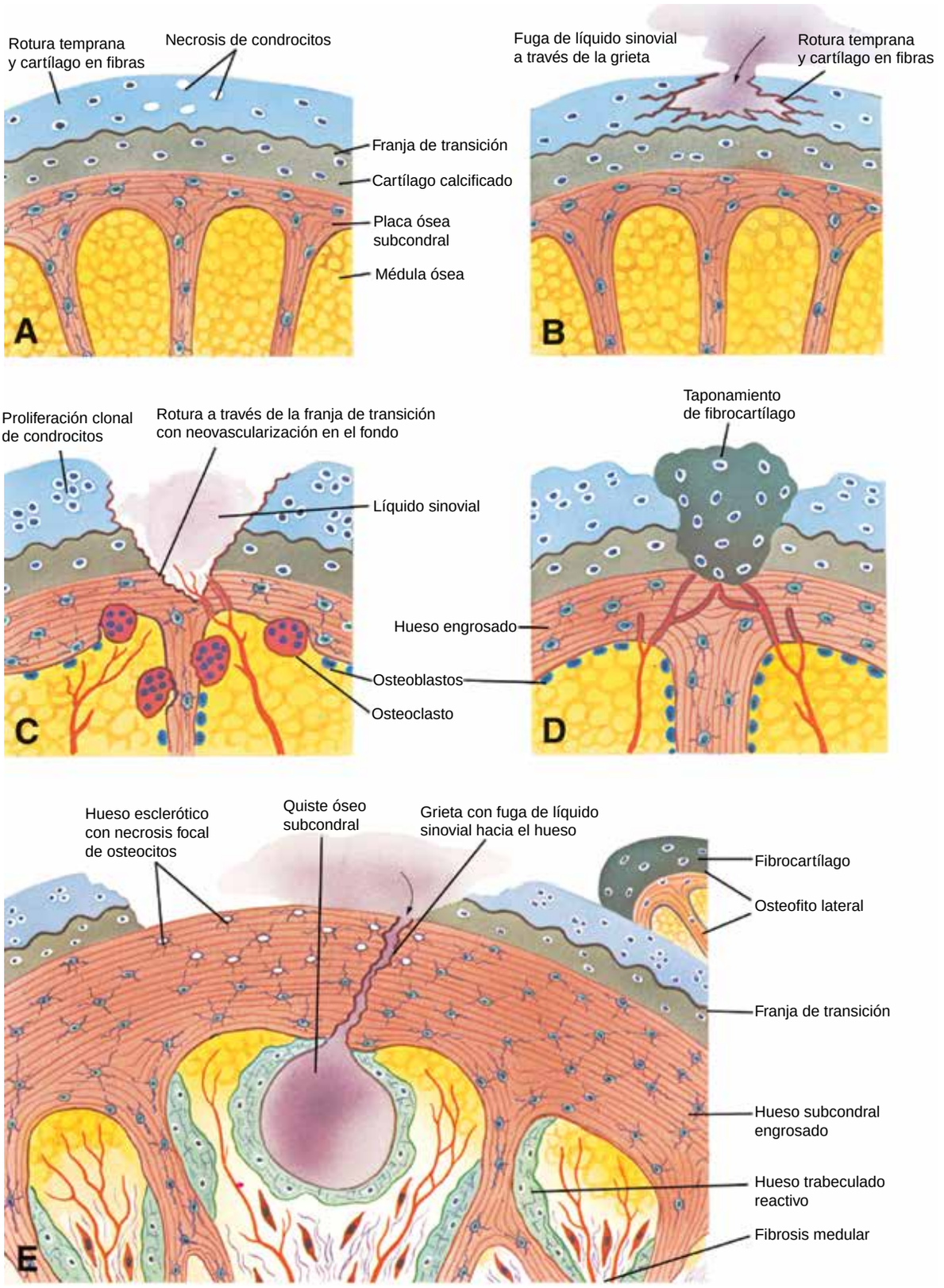



**FIGURA 30-53. Histogénesis de artrosis. A** y **B.** La necrosis de condrocitos en el cartílago articular origina una grieta articular por la cual hay entrada del líquido sinovial con pérdida y degeneración de cartílago. **C.** Como resultado de dicho proceso, el cartílago se desgasta de manera gradual. Debajo de la franja de transición, se produce la formación de nuevos vasos sanguíneos, a partir de la epífisis y el depósito de fibrocartílago **(D). E.** El taponamiento de fibrocartílago es insuficiente desde el punto de vista mecánico, y puede presentar desgaste, dejando expuesta la placa de hueso subcondral, que presenta engrosamiento y osteoesclerosis. Si se presenta una grieta en esta región, hay fuga de líquido sinovial al interior del espacio medular, produciendo un quiste óseo subcondral. La renovación de la superficie articular a nivel local propicia la formación de osteofitos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1361 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



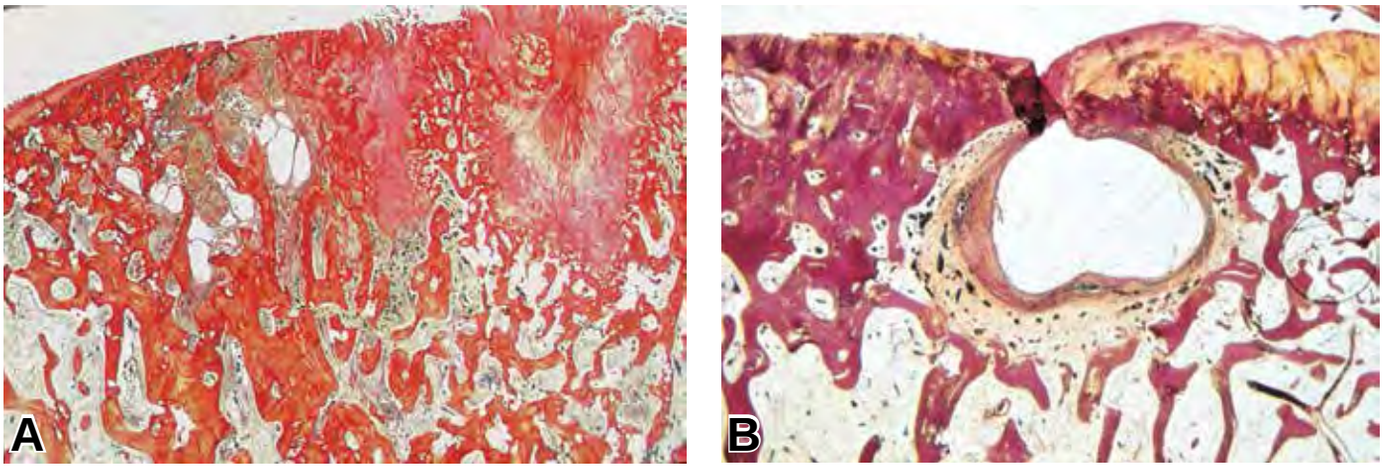



**FIGURA 30-54. Artrosis. A.** Cabeza femoral con artrosis en la que se observan tapones fibrocartilaginosos *(extremo derecho)* que se extienden desde la médula hasta la superficie articular. El hueso ebúrneo está presente en la superficie residual. **B.** Corte a través de la cara articular de una articulación osteoartrítica en la que se muestra la ausencia focal de cartílago articular, el engrosamiento del hueso subcondral *(izquierda)* y un quiste óseo subcondral.

***las articulaciones diartroideas de forma simétrica y bilateral (v. cap. 11).*** Afecta las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas del codo, las rodillas, los tobillos y la columna vertebral. La artritis reumatoide puede presentarse en cualquier edad, pero por lo general se inicia en la tercera o cuarta década de la vida y la prevalencia aumenta hasta los 70 años de edad. Afecta a del 1-2% de la población de adultos y su incidencia es mayor en mujeres que en hombres (3:1). La elevada incidencia de artritis reumatoide en mujeres está claramente establecida antes de la menopausia, después de lo cual la frecuencia en hombres y mujeres tiende a ser uniforme. Por lo general, las articulaciones de las extremidades están afectadas de forma simultánea y de manera simétrica. La evolución de la enfermedad varía, y con frecuencia se caracteriza por períodos de remisión y exacerbación. El espectro clínico de manifestaciones varía desde un cuadro difícil de identificar hasta una enfermedad grave, destructiva y mutilante.

En la actualidad, se considera que el cuadro clásico de artritis reumatoide incluye un grupo heterogéneo de enfermedades. Los pacientes seronegativos para el factor reumatoide quizá tienen una enfermedad de etiología diferente que los seropositivos. También hay una variante de la enfermedad semejante a la reumatoide acompañada de otras enfermedades, como son la enfermedad inflamatoria intestinal y la cirrosis. La patogenia de la artritis reumatoide puede consultarse en el capítulo 11.

**PATOLOGÍA:** los cambios iniciales de la membrana sinovial en la artritis reumatoide son edema y acumulación de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos (fig. 30-55-2). Hay un aumento de la vascularización, con producción de exudado de fibrina en el espacio articular, que puede dar como resultado pequeños nódulos de fibrina que flotan en la articulación **(cuerpos de arroz).**

*FORMACIÓN DE PAÑO*: las células que recubren la sinovial, en condiciones normales una de tres capas de grosor, presentan hiperplasia y forman capas de 8 a 10 células de profundidad. Las células gigantes multinucleadas se encuentran con frecuencia entre las células sinoviales. El recubrimiento sinovial es convertido en numerosas vellosidades y pliegues frondosos que ocupan los espacios periféricos de la articulación (figs. 30-55-3 y 30-56 A y B). La inflamación de la sinovial se caracteriza por la presencia de mastocitos y ceticepina sobre la superficie del cartílago articular y las estructuras adyacentes, y se denomina **paño** (manto). El paño cubre el cartílago articular y lo aísla del líquido sinovial (fig. 30-55-4). Los linfocitos se agrupan y en ocasiones desarrollan centros foliculares (figs. 30-55-5 y 30-56 B). El paño erosiona el cartílago articular y el hueso adyacente, quizás a través de la acción de la colagenasa producida por el paño. Debido a que la $PGE_2$ y la IL-1 estimulan a los osteoclastos y son producidas activamente en el líquido sinovial reumatoideo, pueden participar en la erosión ósea.

***La pérdida ósea característica en la artritis reumatoide es yuxtaarticular, es decir, es inmediatamente adyacente a ambos lados de la articulación.*** El paño penetra el hueso subcondral, y puede afectar los tendones y ligamentos, produciendo deformación e inestabilidad. En ocasiones, la articulación es destruida y sufre fusión por fibrosis, conocida como **anquilosis** (figs. 30-55-5 y 30-57). Los casos de larga evolución pueden presentar puentes óseos en la articulación **(anquilosis ósea).** El paño puede destruir el cartílago al impedir su nutrición; otra alternativa es que estimule a los linfocitos T para secretar un factor que favorece la liberación de enzimas lisosómicas. Al final, estos procesos conducen a la artrosis secundaria.

Los cambios en el líquido sinovial incluyen un aumento masivo en su volumen, el incremento de la turbidez y la disminución de su viscosidad. La cantidad de proteína y el número de células inflamatorias aumentan en estrecha relación con la actividad del proceso reumatoide. En algunos casos, el recuento de leucocitos supera los 50 000/µl, con un 95% de leucocitos polimorfonucleares.

***NÓDULOS REUMATOIDES:*** la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica que también afecta a otros tejidos distintos a las articulaciones y los tendones. Una lesión característica, denominada «nódulo reumatoide», está presente en localizaciones extraarticulares. Tiene un centro de necrosis fibrinoide, el cual es una mezcla de fibrina y otras proteínas, tales como colágeno degradado (fig. 30-58). Un borde de macrófagos alrededor se encuentra distribuido siguiendo un patrón radial o en empalizada. Después de los macrófagos, hay un círculo de linfocitos, células plasmáticas y otras células mononucleares. El aspecto general se asemeja a un granuloma peculiar, rodeando un centro de necrosis fibrinoide. Los nódulos reumatoides, que suelen encontrarse en zonas de presión (p. ej., la piel que recubre los codos y las piernas), son móviles, firmes, ahulados y, en ocasiones, dolorosos. Los nódulos de mayor tamaño pueden ulcerarse. Después de la extirpación quirúrgica, recurren con frecuencia.

Los nódulos reumatoides también pueden presentarse en el lupus eritematoso y la fiebre reumática. Pueden encontrarse en órganos viscerales tales como el corazón, los pulmones y el aparato digestivo, e inclusive en la duramadre. Los nódulos en el haz de His pueden ocasionar arritmias cardíacas, en los pulmones producen fibrosis e incluso dificultad respiratoria

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1362 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



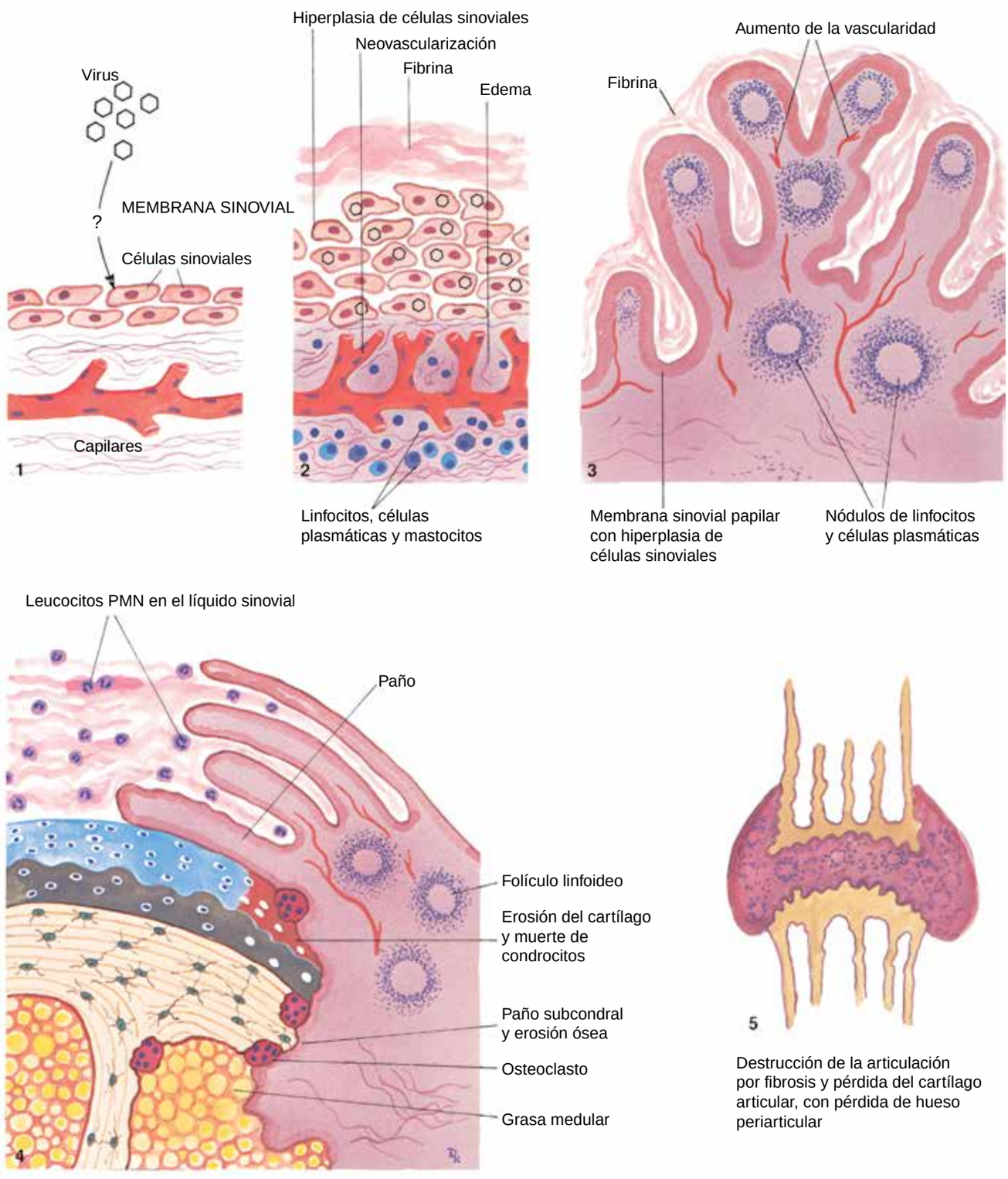



**FIGURA 30-55. Histogénesis de la artritis reumatoide. 1.** Un virus o un factor desconocido puede estimular la proliferación de las células sinoviales. **2.** El ingreso de linfocitos, células plasmáticas y mastocitos, junto con la neoformación de vasos sanguíneos y el edema, producen hipertrofia e hiperplasia de la membrana sinovial. **3.** Los nódulos linfoideos son prominentes. **4.** La proliferación de la membrana sinovial se extiende hasta el espacio articular, y llega hasta el hueso a través del cartílago articular y cubre al cartílago como paño. El cartílago articular puede ser destruido por reabsorción directa o por falta de nutrientes provenientes del líquido sinovial. El tejido sinovial continúa proliferando hasta la región subcondral, así como dentro de la articulación. **5.** En ciertos casos, la articulación es destruida y fusionada, una situación llamada **anquilosis.**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1363 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



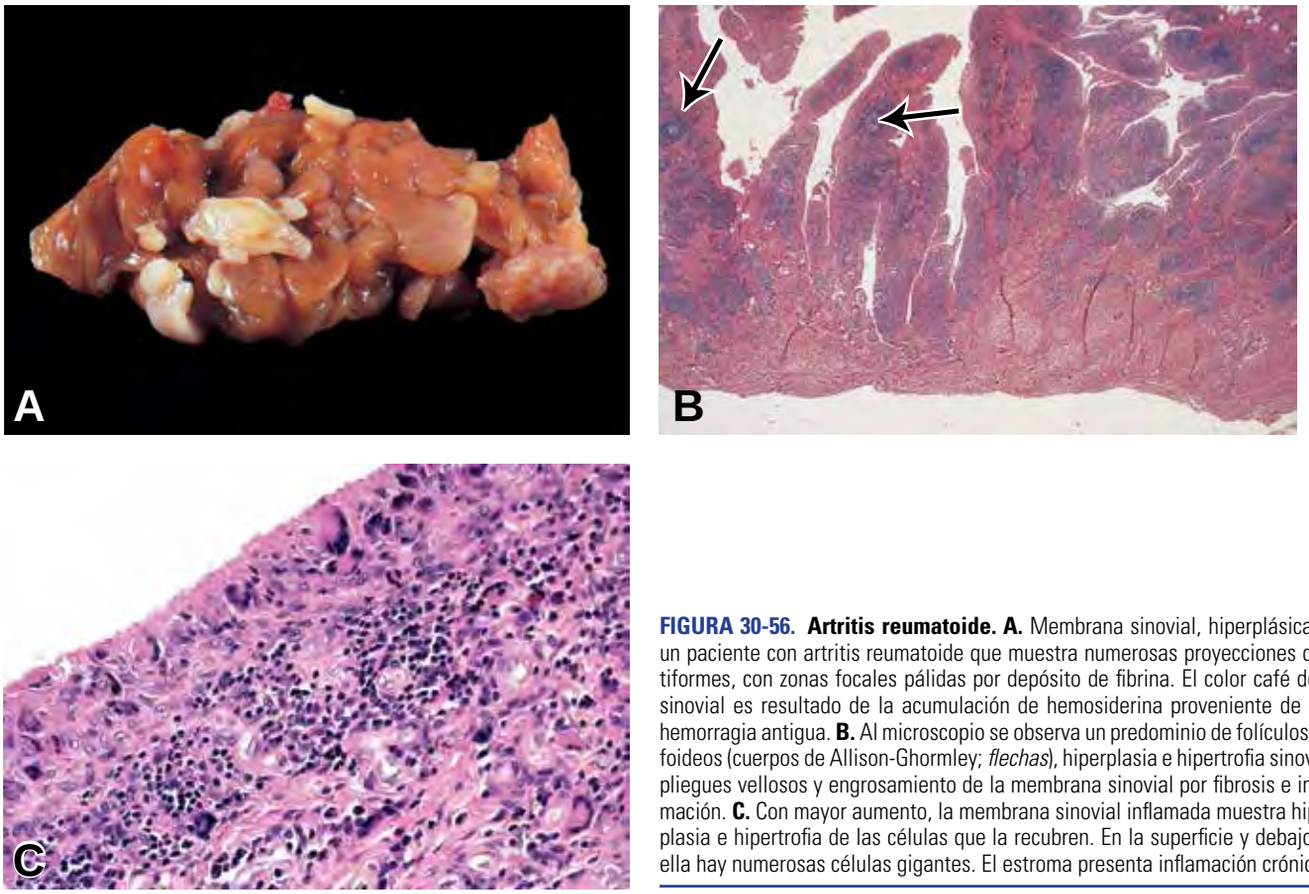



**FIGURA 30-56. Artritis reumatoide. A.** Membrana sinovial, hiperplásica de un paciente con artritis reumatoide que muestra numerosas proyecciones digitiformes, con zonas focales pálidas por depósito de fibrina. El color café de la sinovial es resultado de la acumulación de hemosiderina proveniente de una hemorragia antigua. **B.** Al microscopio se observa un predominio de folículos linfoideos (cuerpos de Allison-Ghormley; *flechas*), hiperplasia e hipertrofia sinovial, pliegues vellosos y engrosamiento de la membrana sinovial por fibrosis e inflamación. **C.** Con mayor aumento, la membrana sinovial inflamada muestra hiperplasia e hipertrofia de las células que la recubren. En la superficie y debajo de ella hay numerosas células gigantes. El estroma presenta inflamación crónica.

(v. cap. 18). La artritis reumatoide también puede acompañarse de **vasculitis necrosante aguda,** que puede estar presente en cualquier órgano.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el diagnóstico clínico de artritis reumatoide es impreciso y se fundamenta en diversos criterios, tales como el número y tipo de articulaciones en que se presenta, la presencia de nódulos reumatoides y FR, además de las características radiológicas de la enfermedad.

El inicio de la artritis reumatoide puede ser agudo, de evolución lenta o insidiosa. La mayoría de los pacientes refieren la aparición de fatiga de forma paulatina, pérdida de peso, debilidad y molestias musculoesqueléticas inespecíficas, que en ocasiones se localizan en las articulaciones afectadas. Las articulaciones enfermas tienden a presentar un aumento de temperatura, inflamación y dolor. El dolor es exacerbado con el movimiento y es más grave después de períodos de inactividad. Sin tratamiento, la enfermedad evoluciona hacia la destrucción de las superficies articulares y las estructuras periarticulares. En ocasiones, los pacientes presentan importantes deformidades a la flexión y extensión, asociadas con la subluxación articular, la cual puede producir anquilosis.

**FIGURA 30-57. Artritis reumatoide.** Las manos de un paciente con artritis avanzada en las que se observa la inflamación de las articulaciones metacarpofalángicas y la desviación cubital característica de los dedos.

La historia natural de la artritis reumatoide es variable. En la mayoría de los pacientes, la actividad de la enfermedad aumenta y disminuye. Una cuarta parte de los pacientes parece recuperarse por completo. Otra cuarta parte sólo tiene ligera limitación funcional durante varios años. Sin embargo, la mitad presenta deterioro progresivo o grave e incapacitante de la función articular. Hay aumento de la mortalidad por infección, hemorragia y perforación gastrointestinal, vasculitis, lesión cardíaca y pulmonar, amiloidosis y subluxación de la columna cervical. De hecho, la supervivencia de los pacientes con artritis reumatoide activa es comparable a la enfermedad de Hogdkin y la diabetes.

Hay tres tipos de medicamentos utilizados para suprimir la inflamación de la sinovial e inducir la remisión:

- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).**
- **Corticoesteroides,** que tienen un efecto tanto antiinflamatorio como de actividad inmunorreguladora.
- **Medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad,** los cuales se ha constatado que modifican la evolución de la enfermedad y mejoran el pronóstico. Entre estos se encuentran medicamentos citotóxicos, tales como el metotrexato, la leflunomida, la ciclosporina, la ciclofosfamida, la azatioprina, la sulfasalazina, las sales de oro, la penicilamina, los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1364 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



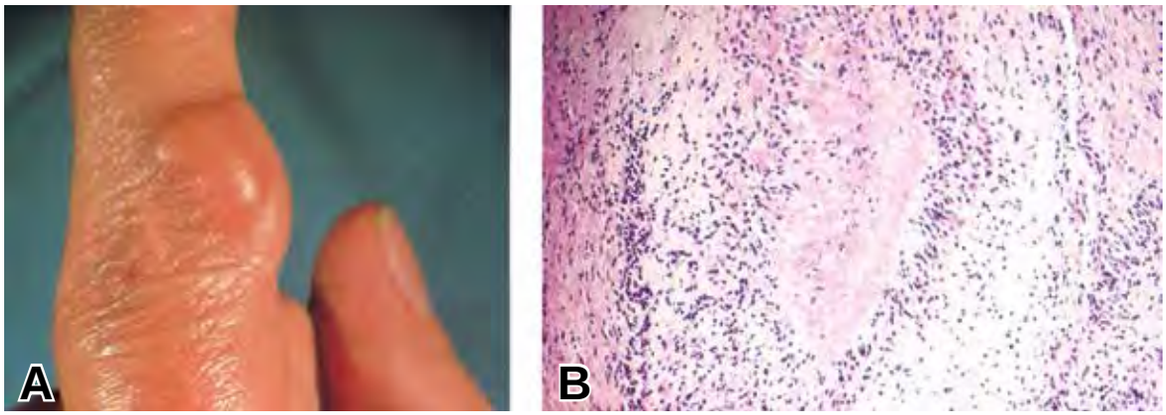



**FIGURA 30-58. Nódulo reumatoide. A.** Paciente con artritis reumatoide con una masa subcutánea en un dedo. **B.** Vista en el microscopio de un nódulo reumatoide que presenta una zona central de necrosis rodeada de macrófagos en empalizada e infiltrado inflamatorio crónico.

medicamentos antipalúdicos (hidroxicloroquina), los inhibidores de TNF, los supresores coestimuladores de los linfocitos T, los medicamentos que disminuyen los linfocitos B y los antagonistas del receptor IL-1. En la actualidad se recomienda su uso al inicio de la enfermedad con el fin de evitar su avance, inducir a la remisión y prevenir la deformidad articular y la limitación funcional.

## La espondiloartropatía es una artritis seronegativa relacionada en la mayoría de los casos con el HLA-B27

Un conjunto de entidades clínicas eran clasificadas como variantes de artritis reumatoide, pero en la actualidad se les considera enfermedades independientes. Estas formas de artritis se denominan actualmente **espondiloartropatías,** e incluyen la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiter, la artritis psoriásica y la artritis relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal. Todas comparten varias características:

- Son seronegativas para el FR y otros marcadores en suero de la artritis reumatoide.
- Se relacionan con los antígenos de histocompatibilidad clase I, en particular (HLA)-B27.
- Afecta a las vértebras y el sacroilíaco.
- Patrón asimétrico de sólo algunas articulaciones periféricas.
- Tendencia a la inflamación de tendones y fascia periarticulares.
- Diseminación sistémica a otros órganos, en especial uveítis, carditis y aortitis.
- Predominio de inicio en hombres jóvenes.

### Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante es una artropatía inflamatoria de la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Puede estar acompañada por artritis asimétrica, periférica (30% de los casos) y manifestaciones sistémicas. Es más común en hombres jóvenes, con una incidencia máxima alrededor de los 20 años de edad. Más del 90% de los casos presenta HLA-B27 (normal, 4-8%), aunque la enfermedad sólo se presenta en el 1% de los individuos con este haplotipo.

**PATOLOGÍA:** la espondilitis anquilosante se inicia en las articulaciones sacroilíacas de forma bilateral y asciende hasta la columna vertebral, donde se presenta en las pequeñas articulaciones de los componentes posteriores de la columna. Produce la destrucción de estas articulaciones, después de lo cual las vértebras presentan fusión en su cara posterior. Los cuerpos vertebrales recuperados adquieren una forma cuadrada y se tornan osteoporóticos, debido a que la fuerza de gravedad predomina en los componentes posteriores fusionados. En estos casos, el disco intervertebral se osifica y puede desaparecer. En ocasiones, los cuerpos vertebrales pueden presentar fusión ósea (fig. 30-59).

Aunque algunos pacientes con espondilitis anquilosante evolucionan con rapidez a una enfermedad incapacitante, la mayoría puede mantener sus actividades laborales y llevar una vida mejor. Sin embargo, hasta un 5% de los casos desarrolla amiloidosis AA y uremia, y algunos presentan insuficiencia cardíaca grave.

### Artritis reactiva

La artritis reactiva (anteriormente síndrome de Reiter) es una tríada que incluye: *1)* la poliartritis seronegativa; *2)* la con-

**FIGURA 30-59. Espondilitis anquilosante.** Los cuerpos vertebrales se han cortado en sentido longitudinal. Tienen forma cuadrada y han perdido la mayor parte del hueso trabecular, debido a una osteoporosis por falta de uso. Hay puentes óseos que unen un cuerpo vertebral con el siguiente atravesando los discos intervertebrales. Algunas partes del disco intervertebral son reemplazadas por médula ósea. Los puentes óseos también se funden con los elementos posteriores **(anquilosis).**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1365 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



juntivitis/uveítis, y *3)* la uretritis inespecífica. Se presenta de manera casi exclusiva en hombres, y por lo general después de una infección venérea o un episodio de disentería bacteriana. Como en la espondilitis anquilosante, este síndrome se relaciona con el antígeno HLA-B27 hasta en un 90% de los casos. De hecho, después de un episodio de disentería, el 20% de los hombres positivos para HLA-B27 desarrolla artritis reactiva.

Las características patológicas de la artritis reactiva son similares a las de la artritis reumatoide. Más de la mitad de los pacientes presenta lesiones mucocutáneas semejantes a la psoriasis pustulosa **(queratodermia blenorrágica)** en las palmas, las plantas y el tórax. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad desaparece después de 1 año, pero en el 20% se presenta artritis progresiva, incluida la espondilitis anquilosante.

### Artritis psoriásica

De todos los pacientes con psoriasis, en particular aquellos más graves, un 7% presenta artritis seronegativa inflamatoria. El HLA-B27 ha sido relacionado con la espondilitis psoriásica y la inflamación de las articulaciones interfalángicas distales, mientras que el HLA-DR4 se relaciona con un patrón reumatoide. La enfermedad articular suele ser leve y de evolución lenta, aunque en ocasiones también hay una forma de carácter mutilante.

### Artritis enteropática

La colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn se acompañan de artritis periférica seronegativa en el 20% de los casos, y el 10% de espondilitis. Esta forma de artritis también se presenta en pacientes con enfermedad de Whipple y después de ciertas infecciones intestinales por bacterias. No hay un tipo específico de tejido relacionado con la artritis periférica, pero la mayoría de los pacientes con espondilitis anquilosante son positivos para HLA-B27. Se ha propuesto que el HLA-B27 y las proteínas de bacterias intestinales tienen una relación estructural, de manera que puede afectar el proceso de presentación de antígeno para los receptores de linfocitos T. La extirpación de la porción intestinal afectada en la colitis ulcerativa mejora la artritis, pero en la enfermedad de Crohn esta complicación con frecuencia no se resuelve.

### La artritis juvenil incluye cualquier artritis inflamatoria en niños

Varias enfermedades con artritis crónica presentes en los niños se incluyen bajo esta denominacion, también conocida como **enfermedad de Still.** Además de la artritis reumatoide, muchos niños con artritis juvenil pueden desarrollar espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y otras enfermedades del tejido conjuntivo.

- **Artritis seropositiva**: menos del 10% de los niños con artritis son positivos para FR y tienen una presentación poliarticular. Predomina en el sexo femenino (80%) entre los niños con enfermedad Still seropositivos, y en la mayoría de los casos (75%) hay presencia de anticuerpos antinucleares. Es frecuente la presencia de HLA-D4, y más de la mitad de los niños puede desarrollar artritis grave.
- **Enfermedad poliarticular sin síntomas sistémicos:** una cuarta parte de los pacientes con artritis juvenil (90% en niñas) presenta la enfermedad en varias articulaciones, es seronegativo y no presenta manifestaciones sistémicas. Menos del 15% de estos pacientes llega a desarrollar artritis grave.
- **Enfermedad poliarticular con síntomas sistémicos:** el 20% de los niños con artritis poliarticular presenta manifestaciones sistémicas importantes, como son fiebre elevada, eritema, hepatoesplenomegalia, linfoadenopatia, pleuritis, pericarditis, anemia y leucocitosis. La mayoría (60%) es del sexo masculino y negativos para FR, mientras que una cuarta parte de todos los casos que no reciben tratamiento evoluciona hasta la forma grave de la enfermedad.
- **Artritis pauciarticular:** los niños con presencia de enfermedad en sólo algunas de las grandes articulaciones, tales como la rodilla, el tobillo, el codo o la cadera, constituyen sólo la mitad de todos los casos de artritis juvenil, y pueden clasificarse en dos grupos generales. El grupo principal (80%) está formado principalmente por niñas negativas para FR pero que presentan anticuerpos antinucleares y son positivas para HLA-DR5, HLA-DRw6 o HLA-DRw8. De estos pacientes, una tercera parte presenta manifestaciones oculares caracterizadas por iridociclitis crónica (inflamación del iris y el cuerpo ciliar). Sólo una minoría de estos niños presenta poliartritis residual o daño ocular. El grupo más pequeño de niños con la presentación pauciarticular está formado casi exclusivamente por niños, negativos para FR y anticuerpos antinucleares y positivos para HLA-B27 (75%). Unos pocos presentan iridociclitis aguda, la cual se resuelve de forma espontánea. Algunos de estos pacientes desarrollan con posterioridad espondilitis anquilosante.

## ENFERMEDAD DE LYME

***La enfermedad de Lyme por lo general afecta la rodilla y otras grandes articulaciones, y es causada por la espiroqueta* Borrelia burgdorferi,** ***que se transmite por la garrapata del género Ixodes*** (v. cap. 9). Por lo general, los pacientes presentan derrame articular y otras manifestaciones de la enfermedad de Lyme. Aunque puede haber artritis transitoria con infección aguda, los pacientes pueden desarrollar artritis de Lyme crónica, la cual es idéntica en el estudio microscópico a la artritis reumatoide.

## GOTA

### La gota primaria es una enfermedad del metabolismo del ácido úrico

La gota es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas en conjunto por un aumento en la concentración de ácido úrico en suero y depósito de cristales de urato en las articulaciones y los riñones. Todos estos pacientes presentan hiperuricemia, pero menos del 15% de las personas con hiperuricemia presenta gota. La gota se caracteriza por la artritis aguda y crónica. Se clasifica en primaria o secundaria, dependiendo de la etiología de la hiperuricemia. En la **gota primaria** la hiperuricemia se presenta sin ninguna otra enfermedad asociada, mientras que en la **gota secundaria** se presenta junto con alguna otra enfermedad que da como resultado hiperuricemia. De todos los casos de hiperuricemia, una tercera parte corresponde a la variedad primaria y el resto a la secundaria.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el ácido úrico se produce a partir del catabolismo de las purinas, como resultado de una dieta rica en purinas o un aumento de la síntesis *de novo*. En seres humanos, hay un delicado equilibrio entre la producción de ácido úrico y el depósito de uratos en los tejidos. El ácido úrico sólo se elimina a través de la orina. Así, la concentración de ácido úrico en sangre (normal, >7 mg/dl en hombres, <6 mg/dl en mujeres) es resultado de la diferencia entre la cantidad de purinas ingeridas y sintetizadas con respecto a la excreción renal. La gota puede originarse por *1)* una sobreproducción de purinas, *2)* un aumento del catabolismo de los ácidos nucleicos por mayor recambio celular, *3)* una disminución del rescate de bases purínicas libres o *4)* una disminución

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1366 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



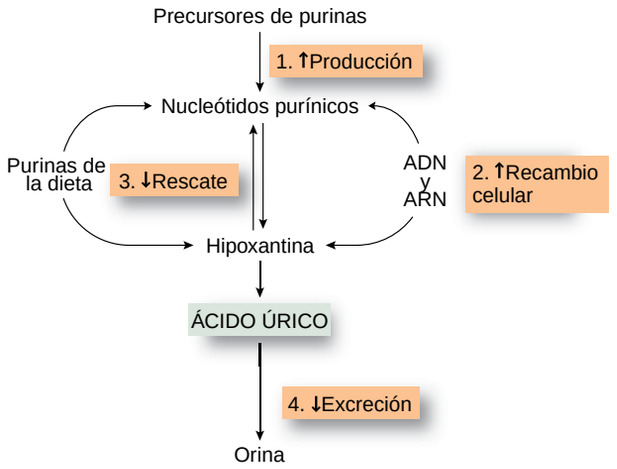



**FIGURA 30-60. Patogenia de la hiperuricemia y la gota.** Los nucleótidos purínicos son sintetizados *de novo* a partir de precursores no purínicos o derivados de purinas previamente formadas en la dieta. Los nucleótidos purínicos son catabolizados a hipoxantina e incorporados a los ácidos nucleicos. La degradación de los ácidos nucleicos y las purinas de la dieta también producen hipoxantina. La hipoxantina es convertida a ácido úrico, el cual es posteriormente excretado a través de la orina. La hiperuricemia y la gota se deben a *1)* un aumento de la síntesis *de novo* de purina, *2)* un aumento del recambio celular, *3)* la disminución de la recuperación de purinas de la dieta e hipoxantina y *4)* la disminución de la excreción de ácido úrico por los riñones.

de la excreción de ácido úrico en la orina (fig. 30-60). Una mayor ingesta de alimentos ricos en purina, en particular carnes, en una persona por lo demás normal no conduce a hiperuricemia ni gota.

***La mayoría de los casos (85%) de gota idiopática se debe a una incapacidad no explicada de excreción de ácido úrico por los riñones.*** En el resto, hay una sobreproducción primaria de ácido úrico, pero sólo en una minoría puede identificarse una anomalía subyacente.

Se ha identificado una ***tendencia familiar*** desde la época de Galeno. La hiperuricemia es común entre los familiares de personas con gota. Se ha propuesto que la hiperuricemia primaria en algunos individuos es hereditaria como una enfermedad autosómica dominante con expresión variable, en algunos como una enfermedad ligada al cromosoma X y en otros como una enfermedad hereditaria multifactorial. La gota precoz presenta una fuerte tendencia familiar. El consenso actual es que hay múltiples genes que controlan la concentración de ácido úrico en suero.

## La gota secundaria puede deberse a enfermedades congénitas del metabolismo

El paso que limita la velocidad de síntesis de la purina es la condensación de glutamina con fosforribosil pirofosfato (PP-ribosa-P) para formar fosforribosilamina. El aumento de la PP-ribosa-P intracelular acelera la biosíntesis de purina. La PP-ribosa-P, a través de la actividad de la hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT), también se condensa con, y por lo tanto rescata, las bases purínicas (hipoxantina y guanina) derivadas del catabolismo de los ácidos nucleicos. Aunque la causa específica de una tasa elevada anómala en la producción de urato es desconocida en la mayoría de los casos de gota primaria, se conocen dos enfermedades metabólicas congénitas que conllevan un aumento de PP-ribosa-P.

El **síndrome de Lesch-Nylan** es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X caracterizada por una deficiencia de HPRT (Xq26-q27), un defecto que conduce a la acumulación de PP-ribosa-P y en la práctica aumenta la síntesis de purina. Los niños con este síndrome son clínicamente sanos al nacimiento, pero presentan retraso en el desarrollo y disfunción neurológica en el primer año de vida. La mayoría presentan retraso mental y conductas de automutilación. Son hiperuricémicos y en ocasiones presentan artritis gotosa. Además, pueden presentar con frecuencia nefropatía obstructiva y anomalías hematológicas.

## La gota secundaria suele deberse al recambio de ADN

Diversas situaciones producen hiperuricemia y gota secundaria. Del mismo modo que en la gota primaria, la hiperuricemia secundaria puede deberse a la sobreproducción o la disminución de la excreción urinaria de ácido úrico. El aumento de la producción se debe con mayor frecuencia al aumento en el recambio de ácido nucleico, como sucede en las leucemias y los linfomas y después de la quimioterapia. El aumento en la velocidad de destrucción del trifosfato de adenosina (ATP) también puede conducir a la sobreproducción de ácido úrico, y se presenta en las enfermedades por depósito de glucógeno e hipoxia celular. La ingestión de etanol produce hiperuricemia secundaria, en parte porque acelera el catabolismo del ATP y (en menor grado) por la disminución de la excreción renal de ácido úrico. La reducción en la excreción de urato puede ser resultado de una enfermedad renal primaria. La deshidratación y los diuréticos aumentan la reabsorción tubular de ácido úrico y pueden producir hiperuricemia. De hecho, diversos medicamentos están implicados en el 20% de los pacientes con hiperuricemia.

La **gota por saturnismo** fue descrita en el s. XVIII en Inglaterra, donde esta enfermedad era prevalente en las clases altas que habitaban casas con instalación de plomo (Saturno es el símbolo del plomo). En la actualidad se sabe que estos pacientes presentaban nefropatía por plomo. Los romanos tenían un problema similar, porque bebían a partir de recipientes que contenían plomo.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la gota primaria se presenta sobre todo en adultos del sexo masculino; sólo un 5% de los casos se presenta en mujeres. Es rara en niños antes de la pubertad y en mujeres en etapa reproductiva. La mayor incidencia se da en la quinta década de la vida. La distribución por sexo puede atribuirse al hecho de que en todas las edades, la concentración de uratos en suero en las mujeres es menor que en los hombres, aunque tiende a aumentar después de la menopausia. Muchos pacientes refieren un antecedente familiar de gota, pero también son importantes los factores ambientales. Hay una correlación positiva entre la prevalencia de hiperuricemia en la población y el peso corporal promedio, la ingesta de proteínas, el consumo de alcohol, la clase social y el nivel de inteligencia. De esta manera, la gota es una enfermedad que ejemplifica la interrelacion entre la predisposición genética y los factores ambientales.

**PATOLOGÍA:** cuando los cristales de urato de sodio se precipitan en los líquidos corporales sobresaturados, absorben fibronectina, complemento y otras proteínas en su superficie. Los neutrófilos que ingieren cristales de urato liberan radicales de oxígeno activados y enzimas lisosómicas, que producen daño a los tejidos y favorecen la respuesta inflamatoria.

La presencia de cristales en forma de aguja y alargados que no son birrefringentes con luz polarizada es una característica para el diagnóstico de gota (fig. 30-61). Pueden encontrarse cristales de monohidrato monosódico de urato intracelular en leucocitos de líquido sinovial. Un **tofo** es un depósito extracelular en los tejidos blandos de cristales de urato rodeados por células gigantes contra cuerpo extraño, y que se acompaña de una respuesta inflamatoria con células mononucleares. Estas zonas de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1367 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



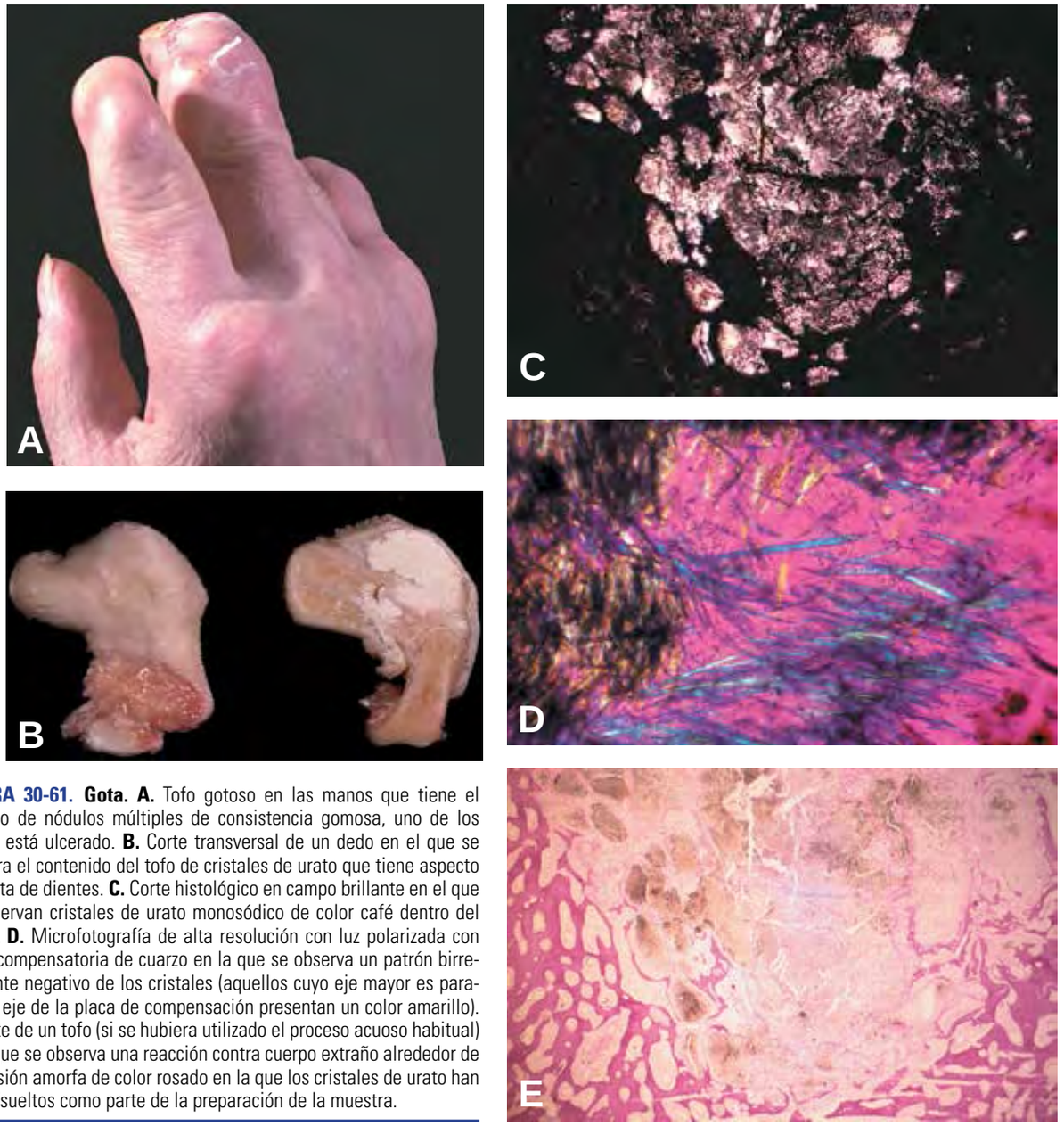



**FIGURA 30-61. Gota. A.** Tofo gotoso en las manos que tiene el aspecto de nódulos múltiples de consistencia gomosa, uno de los cuales está ulcerado. **B.** Corte transversal de un dedo en el que se muestra el contenido del tofo de cristales de urato que tiene aspecto de pasta de dientes. **C.** Corte histológico en campo brillante en el que se observan cristales de urato monosódico de color café dentro del hueso. **D.** Microfotografía de alta resolución con luz polarizada con placa compensatoria de cuarzo en la que se observa un patrón birrefringente negativo de los cristales (aquellos cuyo eje mayor es paralelo al eje de la placa de compensación presentan un color amarillo). **E.** Corte de un tofo (si se hubiera utilizado el proceso acuoso habitual) en el que se observa una reacción contra cuerpo extraño alrededor de una lesión amorfa de color rosado en la que los cristales de urato han sido disueltos como parte de la preparación de la muestra.

tipo granulomatoso se encuentran en el cartílago, y en cualquier tejido blando alrededor de las articulaciones, e incluso en la médula ósea subcondral adyacente a las articulaciones.

Desde el punto de vista macroscópico, cualquier depósito blanquecino en una superficie intraarticular, incluyendo el cartílago articular, debe hacer pensar en gota. En la radiografía, la artritis gotosa se caracteriza por la presencia de lesiones líticas («mordedura de rata») en sacabocado yuxtaarticulares, que están asociadas con una mínima formación de hueso reactivo (fig. 30-62). A diferencia de la artritis reumatoide, no hay osteopenia yuxtaarticular en la gota.

Los depósitos renales de urato se localizan entre los túbulos, en especial en los ápices de la médula. Estos depósitos son visibles como estrías lineales pequeñas, brillantes, de color amarillo dorado localizadas en la médula.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la evolución clínica de la gota se divide en cuatro etapas: *1)* hiperuricemia asintomática; *2)* artritis gotosa aguda; *3)* gota intercrítica, y *4)* gota crónica tofácea. En todas las etapas pueden presentarse cálculos renales excepto en la primera. En la mayoría de los casos, la gota sintomática se presenta antes de la formación de cálculos renales, los cuales por lo general requieren de 20-30 años de hiperuricemia sostenida para presentarse.

- La **hiperuricemia asintomática** con frecuencia antecede a las manifestaciones clínicas de gota durante varios años.
- La **artritis gotosa aguda** fue bien descrita por Thomas Sydenham en el s. XVII al escribir sobre su propia enfermedad. Es una patología dolorosa que por lo general se presenta en una articulación, sin otros síntomas generales. Posteriormente, conforme la enfermedad avanza, se presenta con un patrón poliarticular y es común la fiebre. Al menos la mitad de los pacientes se presenta la primera vez con dolor y enrojecimiento de la primera articulación metatarsofalángica (primer dedo), situación conocida como **podagra.** Se considera que el 90% de todos los pacientes presenta este episodio agudo en algún momento de su evolución. Por lo común, el ataque de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1368 11/10/16 15:09

booksmedicos.org

**FIGURA 30-62. Gota.** Radiografía de la primera articulación metatarsofalángica en la que se observa una lesión lítica que destruye el espacio articular. Hay también un tofo en el tejido blando adyacente, así como edema circundante.

gota comienza en la noche y es extremadamente doloroso, simulando una infección bacteriana aguda en la articulación afectada. Una comida abundante o la ingestión de bebidas alcohólicas pueden desencadenar un ataque, pero hay otros acontecimientos específicos, como un traumatismo, ciertos medicamentos o una cirugía, que también lo pueden ocasionar. Aun sin tratamiento, los ataques de gota son autolimitados.

- El **período intercrítico** es un intervalo asintomático entre el ataque inicial agudo y los episodios posteriores. Estos períodos pueden durar hasta 10 años, pero los episodios más tardios tienden a aumentar su gravedad, su duración y tener un carácter poliarticular.
- La **gota tofácea** puede presentarse en pacientes sin tratamiento en forma de tofos en el cartílago, la membrana sinovial, los tendones y los tejidos blandos.

La **insuficiencia renal** es responsable del 10% de las muertes en personas con gota. Una tercera parte de los casos presenta albuminuria leve, así como disminución de la filtración glomerular y de la capacidad de concentración renal. Sin embargo, la contribución de la nefropatía por uratos a la insuficiencia renal crónica es desconocida, y la hipertensión, la presencia de daño renal previo y la ingesta de analgésicos pudiera ser de mayor importancia. En pacientes con gota grave causada por deficiencias enzimáticas hereditarias y en aquellos con un cuadro clínico precoz, la nefropatía por urato es una característica preponderante en la evolución clínica. Los **cálculos de urato** corresponden al 10% de todos los cálculos renales en EE.UU. y hasta un 40% en Israel y Australia. La prevalencia de cálculos de urato se relaciona con la concentración en suero de ácido úrico y se presenta hasta en el 25% de los pacientes con gota. También hay un incremento de la frecuencia de cálculos que contienen calcio, en cuyo caso el ácido úrico sirve como nido para la formación del cálculo cálcico.

El tratamiento de la gota está diseñado para *1)* disminuir la intensidad de los ataques agudos; *2)* reducir el urato en suero; *3)* prevenir futuros ataques; *4)* favorecer la disolución de los depósitos de urato, y *5)* alcalinizar la orina para evitar la formación de cálculos. Los principales medicamentos utilizados para interrumpir el proceso inflamatorio, y así prevenir o controlar los ataques agudos, son los antiinflamatorios no esteroideos. La colchicina ha sido utilizada durante centenares de años, y se administra de forma profiláctica entre los intervalos entre los ataques de gota para prevenir episodios de recurrencia. Los medicamentos uricosúricos que interfieren con la reabsorción de urato en el túbulo renal son con frecuencia de utilidad.

El alopurinol es un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa, la enzima que convierte la xantina y la hipoxantina en ácido úrico. Este medicamento disminuye de manera rápida la uricosemia y uricosuria y es utilizado en personas con insuficiencia renal y aquellos que son resistentes a otros medicamentos uricosúricos. También se administra a pacientes que reciben quimioterapia por enfermedades hematopoyéticas proliferativas, que aumentan la tasa de producción de urato.

## ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE DIHIDRATO DE PIROFOSFATO DE CALCIO (CONDROCALCINOSIS Y SEUDOGOTA)

***La enfermedad por depósito de dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD) se refiere a la acumulación de este compuesto en la membrana sinovial (seudogota), el cartílago articular (condrocalcinosis), los ligamentos y los tendones.*** La enfermedad puede ser idiopática, estar asociada a un traumatismo, estar relacionada con diversas enfermedades metabólicas o, en casos raros, ser hereditaria.

La enfermedad por depósito de CPPD es una enfermedad de predominio en ancianos: la mitad de los casos tiene más de 85 años de edad y la mayoría está asintomático. Debido a que dos terceras partes de esos pacientes presentan daño articular previo, se considera que el traumatismo y el envejecimiento del cartílago favorecen la acumulación de cristales de CPPD.

En casos asintomáticos, pueden presentarse calcificaciónes punteadas o lineales en cualquier fibrocartílago o superficie de cartílago hialino. Por ejemplo, en la radiografía de la rodilla pueden observarse franjas lineales que pueden perfilar los meniscos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las principales alteraciones predisponentes en los pacientes con enfermedad por depósito de CPPD son las concentraciones excesivas de pirofosfato inorgánico en el líquido sinovial. Este material se origina por la hidrólisis de nucléosido trifosfatos en los condrocitos articulares. El aumento en el nivel de pirofosfato en el líquido sinovial puede deberse tanto al aumento de su producción como a la disminución de su catabolismo.

El depósito de CPPD se encuentra por lo común en la rodilla después de un traumatismo o de la extirpación quirúrgica de los meniscos. La liberación de nucleótidos después del daño al cartílago articular puede actuar como un sustrato para la nucleótido trifosfato pirofosfohidrolasa, con lo cual se incrementa la producción de pirofosfato.

Hay diversas enfermedades relacionadas con los depósitos de cristales de CPPD, entre las cuales se encuentran el hiperparatiroidismo, el hipotiroidismo, la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson y la ocronosis. Se considera que el hierro y el cobre inhiben la pirofosfatasa, lo cual explica cómo disminuyen la degradación del pirofosfato.

Las mutaciones en el gen *ANKH* causan condrocalcinosis CPPD familiar autosómica dominante. El gen *ANKH* codifica para el transportador de membrana de pirofosfato, que inhibe la mineralización de varios tejidos, incluyendo articulaciones,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1369 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



cartílago articular y tendones. La ANKH mutada eleva el pirofosfato intracelular y reduce el pirofosfato extracelular.

La **hipofosfatasia** es una enfermedad heredada en la que la actividad de la fosfatasa alcalina (la enzima que hidroliza el pirofosfato) es deficiente en el suero y los tejidos. Como resultado, el pirofosfato no es adecuadamente metabolizado y se acumula en el líquido sinovial.

**PATOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** una minoría de pacientes sintomáticos con depósitos de CPPD se clasifica de acuerdo con la naturaleza de la lesión articular.

- La **seudogota** se refiere a ataques autolimitados de artritis aguda que duran de 1 día a 4 semanas y que afectan una o dos articulaciones. Cerca del 25% de los pacientes con enfermedad por depósitos de CPPD tiene un inicio agudo con síntomas similares a la gota que se manifiesta por inflamación y edema de las rodillas, los tobillos, las muñecas, los codos, la cadera o los hombros. Las articulaciones metatarsofalángicas, que con frecuencia están involucradas en la gota, por lo general son respetadas en esta enfermedad. El líquido sinovial presenta abundantes leucocitos que contienen cristales de CPPD.
- La **artritis seudorreumatoide** es una variante de la enfermedad por depósitos de CPPD en la que múltiples articulaciones están afectadas de forma crónica. Los síntomas son leves y se asemejan a la artritis reumatoide.
- La **seudoartrosis** presenta síntomas similares a los de la artrosis.
- La **enfermedad seudoneurotrófica** se caracteriza por la destrucción articular grave, suficiente para parecerse a la articulación neurotrófica.

A la inspección macroscópica, los depósitos de CPPD tienen el aspecto de zonas blanquecinas en la superficie cartilaginosa (fig. 30-63 A). A diferencia de los cristales de urato en forma de aguja, estos son cortos y romboides («forma de féretro»), tienen un patrón birrefringente positivo débil bajo luz polarizada y no se disuelven en agua, por lo que no se encuentran con facilidad en los cortes de tejido (fig. 30-63 B). Pocas células mononucleares y macrófagos rodean los focos de depósitos de cristales.

El tratamiento de la enfermedad por depósito de CPPD es principalmente sintomático (control del dolor). Suelen emplearse fármacos antiinflamatorios no esteroideos y esteroides.

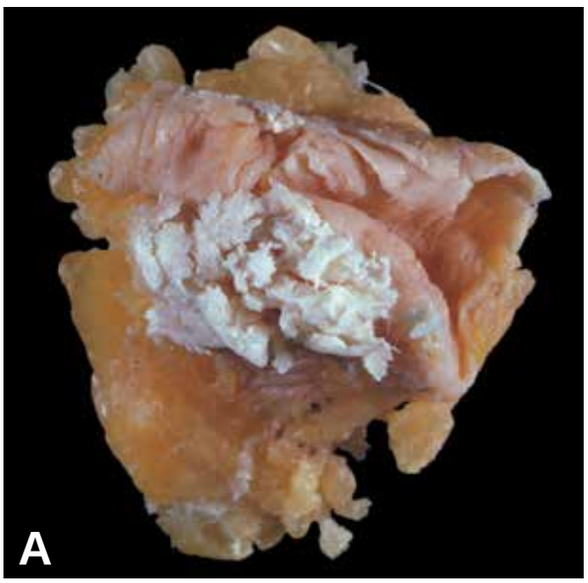
## ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE HIDROXIAPATITA CÁLCICA

***La enfermedad por depósito de hidroxiapatita cálcica se caracteriza por la artritis aguda o crónica y por depósitos de cristales de hidroxiapatita en los leucocitos mononucleares presentes en el tejido articular y el líquido sinovial.*** La hidroxiapatita cálcica (HA) es el principal mineral que constituye el hueso y los dientes, y se deposita en zonas de calcificación distrófica metastásica. Los cristales de HA se encuentran con frecuencia en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas por artrosis, pero hay razones para pensar que el depósito de HA grave es una enfermedad distinta. Las articulaciones en que se presenta con mayor frecuencia son la rodilla, el hombro, la cadera y los dedos. Los ataques pueden durar varios días.

## HEMOFILIA, HEMOCROMATOSIS Y OCRONOSIS

Tanto la hemofilia como la hemocromatosis y la ocronosis (v. cap. 6) producen artropatía con degradación de la matriz y destrucción del cartílago articular.

- La **hemofilia** da lugar a diversas formas de artritis por la presencia de abundante sangrado dentro de las articulaciones (hemartrosis), en especial de las rodillas, los codos, los tobillos, los hombros y la cadera. Además de los efectos dentro de la matriz del cartílago articular, la proliferación sinovial simula artritis reumatoide.
- La **hemocromatosis** se complica por artritis en la mitad de los pacientes afectados. Las manos, las caderas y las rodillas pueden estar involucrados en ataques recurrentes.
- La **ocronosis** es una enfermedad autosómica recesiva rara causada por un defecto en la oxidasa de ácido homogentísico. El depósito de pigmento ocronótico en el cartílago de las articulaciones, incluidos los discos intervertebrales, puede causar su resquebrajamiento y degeneración.



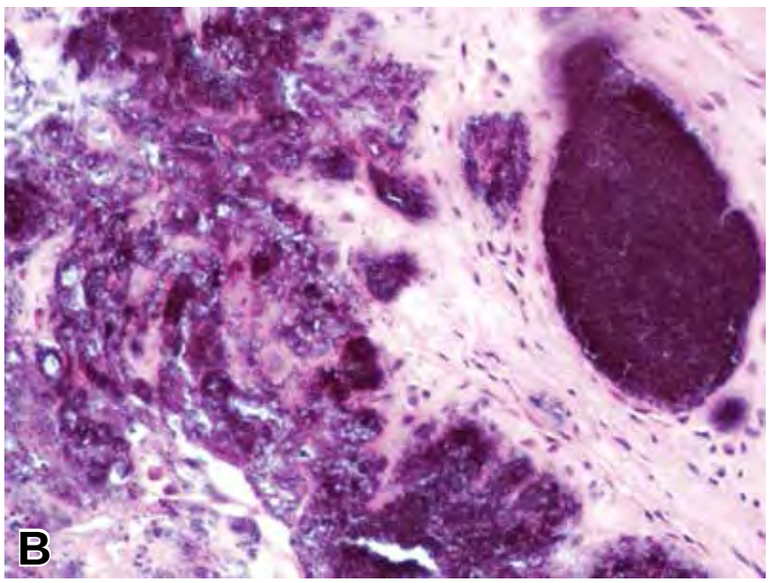



**FIGURA 30-63. Enfermedad por depósito de dihidrato de pirofosfato de calcio. A.** Muestra macroscópica en la que se observa material blanquecino calcificado. **B.** Al microscopio, los depósitos tienen un color púrpura intenso y se pueden identificar cristales de forma romboide.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1370 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



## TUMORES Y LESIONES SIMILARES DE LAS ARTICULACIONES

Las verdaderas neoplasias de las articulaciones son raras. Las lesiones malignas más comunes de la membrana sinovial son los carcinomas metastásicos, en particular el adenocarcinoma de colon, de mama y de pulmones. Las enfermedades linfoproliferativas (p. ej., leucemia) también pueden presentarse en la membrana sinovial, semejando otras enfermedades, tales como la artritis reumatoide. Es raro que los tumores óseos malignos primarios se extiendan a las articulaciones, aunque pueden invadir la cápsula articular a partir de los tejidos blandos.

### Un ganglión o quiste sinovial es un quiste pequeño ocupado por líquido

Los gangliones son quistes simples con una pared delgada que contienen un líquido transparente mucinoso que es más común en la superficie extensora de las manos y los pies, en especial de la muñeca. Es más común en mujeres de 25-45 años de edad. El quiste se origina tanto en la membrana sinovial como en áreas de cambio mixoide del tejido conjuntivo, quizá después de un traumatismo. La pared está constituida por tejido fibroso y no está recubierta por células. La lesión puede ser dolorosa y es fácilmente extirpable mediante cirugía, aunque la tradición era tratar los gangliones del dorso de la muñeca con un golpe utilizando la Biblia familiar.

El **quiste de Baker** es una herniación de la sinovial de la articulación de la rodilla dentro del espacio poplíteo. Se observa con mayor frecuencia junto con otras formas de artritis, en las que hay aumento de la presión intraarticular. El quiste contiene líquido sinovial y a nivel microscópico muestra un revestimiento de células sinoviales.

### La condromatosis sinovial se presenta como nódulos cartilaginosos en la articulación

La condromatosis sinovial es una enfermedad benigna, autolimitada, en la que aparecen nódulos de cartílago hialino en la membrana sinovial, que se desprenden de esta estructura y flotan en el líquido sinovial, como granos de arena dentro de engranajes. La irritación crónica producida por estos cuerpos extraños estimula la secreción de grandes cantidades de líquido sinovial y causa el sangrado de la membrana sinovial. La condromatosis sinovial afecta las grandes articulaciones diartroideas en hombres jóvenes y de mediana edad, que afecta la rodilla en la mayoría de los casos pero también puede presentarse en la cadera, los codos, el hombro y los tobillos. Los pacientes presentan dolor, rigidez y limitación de los movimientos de la articulación cuando hay derrame de sangre asociado.

A diferencia del cartílago que se desprende de las superficies articulares en la artrosis, los fragmentos de cartílago hialino en la condromatosis sinovial se forman *de novo* en la membrana sinovial (fig. 30-64). No presentan franja de transición y por ello difieren del cartílago articular verdadero. En ocasiones, los nódulos cartilaginosos, mientras permanecen en la membrana sinovial, presentan osificación endocondral, en cuyo caso la enfermedad se denomina **osteocondromatosis sinovial.** Si estos nódulos se desprenden, las porciones óseas mueren, pero los fragmentos de cartílago mantienen su viabilidad y crecen debido a que son nutridos por el líquido sinovial. La evacuación de la articulación y la sinoviectomía parcial son útiles para tratar esta enfermedad. En el 15-20% de los casos se observan recurrencias, pero la transformación maligna es rara.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la alteración en la desregulación del proceso de señalización de Hedgehog es un factor que está involucrado en el desarrollo de la condromatosis sinovial en modelos animales y sustenta que esta enfermedad es una neoplasia. En pocos casos de condromatosis sinovial se han detectado anomalías cariotípicas clonales, con complementos diploides o casi diploides, anomalías del cromosoma 6, rearreglos de 1p22 y 1p13 y copias adicionales del cromosoma 5.

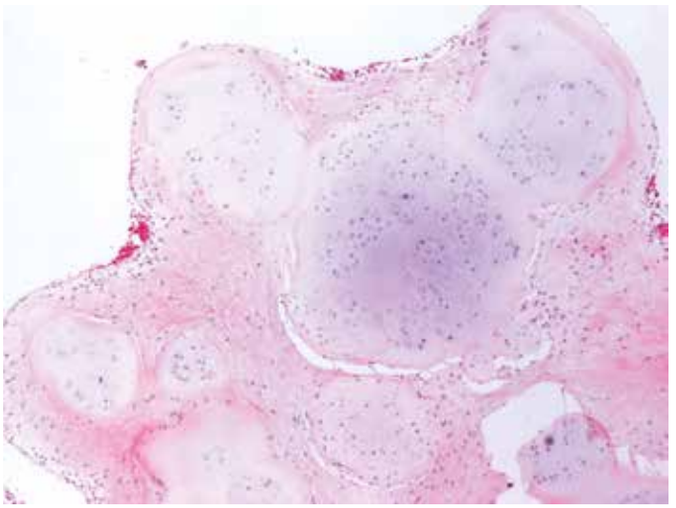


**FIGURA 30-64. Condromatosis sinovial.** Formación de nódulos de cartílago hialino benigno en la membrana sinovial.

### El tumor tenosinovial de células gigantes es una neoplasia benigna de la membrana sinovial

Es la neoplasia más común de la membrana sinovial y la capa tendinosa, y se presenta de forma localizada o difusa. Las lesiones pueden ser intra o extraarticulares.

- El **tumor tenosinovial localizado de células gigantes** o **el tumor de células gigantes de la capa tendinosa** involucra la capa tendinosa de las manos y los pies. Es el tumor de tejidos blandos más común en la mano. Se presenta sobre todo en mujeres jóvenes y de edad madura (30-50 años) y afecta la cara flexora de los dedos medio o índice. El tumor suele ser bien delimitado y de crecimiento lento.
- El **tumor tenosinovial difuso de células gigantes** o **sinovitis vellonodular pigmentada** se caracteriza por la proliferación abundante mal definida de las células que recubren la membrana sinovial que se origina en los tejidos blandos periarticulares, que se extienden hacia el tejido subsinovial. Se presenta en una articulación única, por lo general en adultos jóvenes, y se presenta con la misma frecuencia en hombres que en mujeres. El sitio de presentación más común es la rodilla (80%), pero también puede presentarse en la cadera, el tobillo, la articulación calcaneocuboidea, el codo y, con menor frecuencia, la capa tendinosa de los dedos de las manos y los pies.

**PATOGENIA MOLECULAR:** en el pasado, estas lesiones eran consideradas reactivas/inflamatorias, pero la presencia recurrente de aberraciones cromosómicas en ambas presentaciónes sustenta su naturaleza neoplásica. Se han detectado translocaciones del brazo corto del cromosoma 1, la más común t(1;2)(p11;q35-36) o bien (p13;q37), con evidencia de que conduce a la fusión del factor 1 estimulante de colonias (CSF-1) con COL6a3. En la forma difusa se han



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1371 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



encontrado trisomías para los cromosomas 5 y 7. Se desconoce la relación entre estas anomalías con la patogenia del tumor.

**PATOLOGÍA:** el tumor tenosinovial de células gigantes localizado se caracteriza por una masa pequeña (<4 cm) multinodular, de contorno liso, parcialmente encapsulada y exofítica unida a la vaina tendinosa. La forma difusa es por lo general mayor de 5 cm y está mal delimitada. Invade la articulación y produce erosión del hueso (fig. 30-65 A). Puede desarrollarse dentro de la cápsula articular dirigiéndose hacia el tejido blando y comprimir nervios y arterias, por lo que en ocasiones se requiere extirpación con cirugía radical. La membrana sinovial presenta grandes pliegues y tumefacciones nodulares de color café, debido a que contienen pigmento de hierro (fig. 30-65 B). Al microscopio, ambos tumores tienen una histología general. Están compuestos por células mononucleares semejantes a histiocitos, mezclados con células gigantes multinucleadas diseminadas, fibroblastos y células espumosas. La presencia de macrófagos con hemosiderina indica hemorragia previa (fig. 30-65 C y D). La forma difusa infiltra con amplitud el tejido circundante y con frecuencia tiene un aspecto velloso.

El tratamiento de este tipo de lesiones es la extirpación quirúrgica. La radioterapia está indicada en casos en que no pueden extirparse. En ocasiones se requiere la amputación para el control local. Los tumores recurren en del 10-20% de los casos de tumor tenosinovial localizado de células gigantes en comparación con el 40-50% en la variedad difusa. No produce metástasis. Se ha descrito una variedad maligna, pero es muy rara.

## Tumores de tejidos blandos

Los **tumores de tejidos blandos** son neoplasias mesenquimatosas que pueden surgir en cualquier parte del cuerpo pero que se encuentran con mayor frecuencia en el músculo esquelético, el tejido graso, el tejido fibroso o los vasos sanguíneos. Los tumores de nervios periféricos (v. cap. 32) y otros tumores de diferenciación neuroectodermal pueden incluirse en esta categoría de tumores de tejidos blandos. Los tumores malignos de tejidos blandos son raros, y constituyen menos del 1% de todos

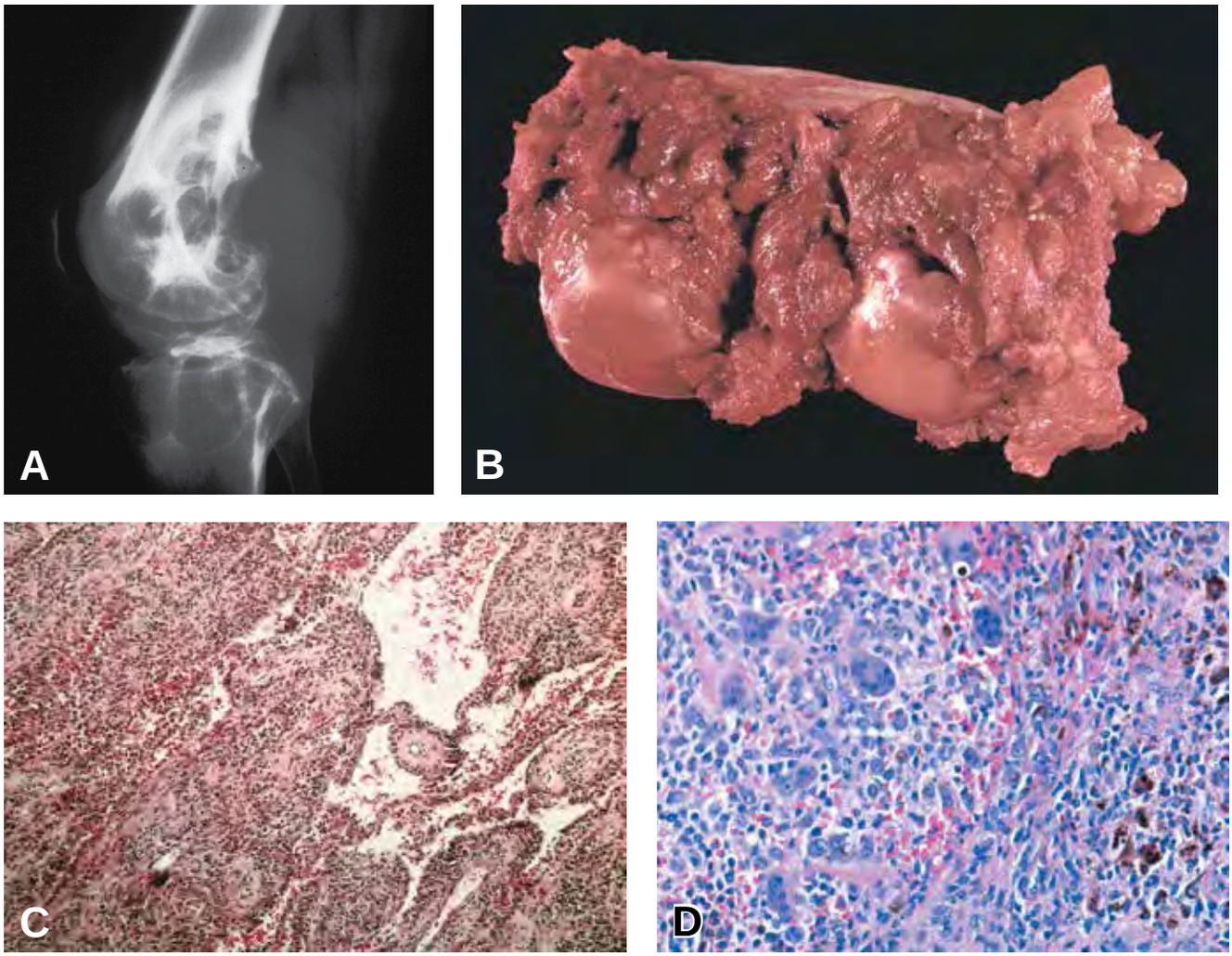



**FIGURA 30-65. Sinovitis vellonodular pigmentada. A.** Radiografía de la rodilla en la que se observan erosiones confluentes en la porción distal y el fémur y proximal de la tibia y una masa de tejido blando dentro de la articulación. **B.** Muestra macroscópica en la que se observa la destrucción masiva de los cóndilos femorales. Obsérvense el color café y el engrosamiento nodular. **C.** En la microfotografía de baja resolución se observan vellosidades sinoviales engrosadas. **D.** A más alta resolución, se observa que el infiltrado celular está constituido principalmente por sinoviocitos histiocíticos mononucleares, muchos de los cuales contienen pigmento café de hemosiderina y células gigantes multinucleadas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1372 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



los tumores de este tipo en EE.UU. Las neoplasias benignas de tejidos blandos son 100 veces más comunes que las malignas.

Aunque los tumores de tejidos blandos pueden mostrar evidencia de diferenciación hacia un tipo celular particular (fibroblástico, adipocítico, vascular, mioide, etc.), se piensa que surgen de blastocitos mesenquimatosos pluripotenciales que residen en los tejidos blandos y la médula ósea. No todos los tumores de tejidos blandos pueden ser clasificados fácilmente por su línea de diferenciación. Sin embargo, muchos tienen anomalías genómicas características y únicas que son útiles en el diagnóstico (tabla 30-2).

Los tumores de tejidos blandos pueden ser benignos, localmente agresivos o malignos. Los localmente agresivos pueden invadir y tener recurrencia local (p. ej., fibromatosis). Los tumores malignos de tejidos blandos (sarcomas) pueden producir metástasis a través de la circulación sanguínea, sobre todo a los pulmones. ***Los pacientes por lo general mueren por metástasis más que por invasión local del tumor primario.***

La clave para el pronóstico es la capacidad de distinguir el sarcoma de imitadores benignos; el resultado se basa tanto en el grado como en el estado tumoral. Existen varios esquemas de gradación publicados, entre ellos, el más aceptado es el de la Fédération National des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). En este sistema, la gradación se basa en el fenotipo celular (tipo histológico del tumor y grado de diferenciación), actividad mitótica y la presencia de necrosis tumoral como indicadores de un comportamiento agresivo. Además, algunos consideran que el tamaño del tumor y su profundidad (tejido blando superficial contra profundo) son los criterios pronósticos más importantes en los tumores primarios. Estos criterios se combinan con el grado y estado de metástasis para la estatificación global y la predicción del riesgo.

Un grupo de enfermedades genéticas relacionadas con tumores de tejidos blandos incluyen la neurofibromatosis tipo 1, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Osler-Weber-Rendu y fibromatosis mesentérica en el síndrome de Gardner. Las quemaduras en niños producen cicatrices que en casos raros dan lugar a tumores fibroblásticos de tejidos blandos muchos años después. El daño por radiación se ha relacionado con el desarrollo de sarcomas años después de la exposición. No hay evidencia científica que apoye la asociación entre traumatismo y aparición de tumores de tejidos blandos, de manera que la lesión solamente llama la atención en caso de un tumor propiamente existente.

Algunos principios generales importantes en relación con los tumores de tejidos blandos son:

- Los tumores superficiales son por lo general benignos.
- Las lesiones más profundas suelen ser malignas.
- Los tumores de mayor tamaño son con mayor frecuencia malignos en comparación con los más pequeños.
- Los tumores de crecimiento rápido es más probable que sean malignos que los que se desarrollan de forma más lenta.
- Las calcificaciónes se presentan en los tumores tanto benignos como malignos.
- Los tumores benignos son relativamente avasculares, mientras que los malignos son hipervascularizados.
- Algunos tumores de tejidos blandos se clasifican según sus características genéticas o moleculares.

## TUMORES Y OTRAS ENFERMEDADES SIMILARES DE ORIGEN FIBROSO

### La fascitis nodular es una lesión benigna que puede semejar un sarcoma

***La fascitis nodular es una lesión reactiva de crecimiento rápido que probablemente es resultado de un traumatismo y que por lo general afecta a los tejidos superficiales del antebrazo, el tronco y la espalda, y que se caracteriza por una translocación t(17;22)(p13;q13).*** La mayoría de los casos se presenta en adultos jóvenes, y las lesiones crecen con rapidez, motivo por el cual los pacientes solicitan atención médica. Desde el punto de vista histológico, pueden confundirse con el sarcoma, debido a su hipercelularidad y a que tienen abundantes mitosis y numerosos fibroblastos polimórficos fusiformes y miofibroblastos en un estroma mixoide (fig. 30-66). Aunque durante mucho tiempo se ha considerado que la fascitis nodular es un trastorno reactivo postraumático, el descubrimiento de una translocación recurrente y la asociación con un gen quimérico fusionado ha llevado a la reclasificación de este tumor como una forma de neoplasia. La fusión del gen *MYH-USP6* causa el aumento de la expresión de USP6, una proteína oncogénica con posibles funciones de inflamación y proliferación. Además, en algunos casos se han documentado anomalías citogenéticas que afectan el cromosoma 15. La región afectada del cromosoma 15 codifica varias proteínas involucradas en la reparación de los tejidos (p. ej., FGF7) y la oncogénesis. A pesar de estas alteraciones genéticas subyacentes, la fascitis nodular se autolimita y se cura con la extirpación quirúrgica.

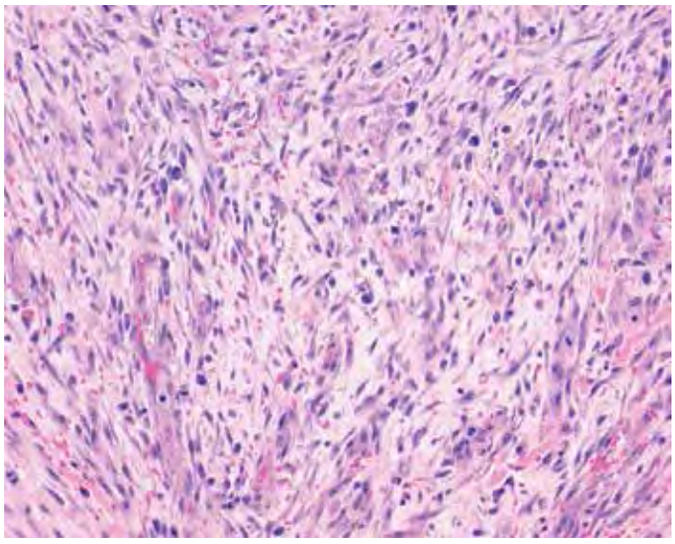


**FIGURA 30-66. Fascitis nodular.** Células fusiformes alargadas y estrelladas están dispuestas al azar en un estroma mixoide suelto, dando a la lesión una apariencia «similar a cultivo de tejido». Es común encontrar eritrocitos extravasados y linfocitos dispersos. Las figuras mitóticas pueden ser prominentes.

### La fibromatosis es la proliferación local agresiva de los fibroblastos

***La fibromatosis es la invasión local de una masa de crecimiento lento que puede presentarse en prácticamente cualquier parte del cuerpo.*** Aunque son histológicamente similares, existen diferencias genéticas entre las variantes superficial y profunda «agresiva» de la fibromatosis. No produce metástasis, pero la extirpación quirúrgica suele venir acompañada de recurrencia local. Los diabéticos, alcohólicos y pacientes con epilepsia tienen mayor incidencia con fibromatosis, así como los pacientes con poliposis adenomatosa familiar.

**PATOGENIA MOLECULAR: la fibromatosis es el resultado de las alteraciones en la señalización de la vía Wnt.** Las mutaciones que afectan a *APC* o *CTNNB1* están presentes en la fibromatosis profunda agresiva (tumor desmoides), pero no se han identificado en las variantes superficiales. Las mutaciones inactivantes del gen *APC* se encuentran



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1373 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



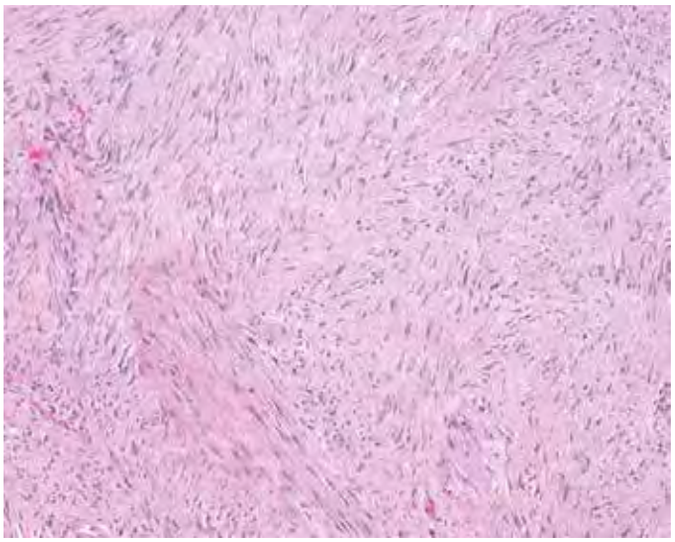


**FIGURA 30-67. Fibromatosis.** Al microscopio, la lesión está compuesta por fascículos de células fusiformes delgadas dentro de un estroma con predominio de colágeno.

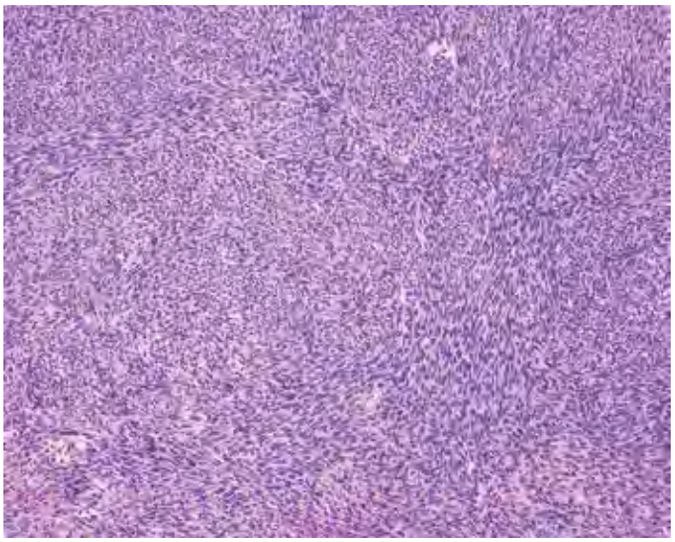


**FIGURA 30-68. Fibrosarcoma.** Microfotografía en la que se observa la distribución irregular de fibroblastos malignos caracterizados por ser oscuros, irregulares y tener el núcleo alargado de diferentes tamaños.

en prácticamente todos los casos de fibromatosis relacionada con poliposis adenomatosa familiar. La proteína APC se une a la β-catenina y favorece su degradación. De esta manera, la pérdida de APC estabiliza de forma indirecta a la β-catenina. La β-catenina promueve la vía de señalización Wnt, la cual modula los genes del desarrollo y quizá tenga algún papel en la aparición de la fibromatosis. Muchos casos esporádicos de fibromatosis presentan mutaciones activadoras de *CTNNB1*, el gen para la β-catenina, que las hace resistentes al efecto inhibidor de la APC. En breve, las mutaciones de los genes para *APC* y *CTNNB1* dan como resultado la estabilización persistente de la β-catenina.

**PATOLOGÍA:** en la inspección, las lesiones de fibromatosis tienden a ser de gran tamaño, duras y blanquecinas, con bordes mal delimitados y una superficie de corte arremolinada. Con frecuencia se originan en la fascia muscular. Al microscopio se observan capas y fascículos interdigitales de células fusiformes de aspecto benigno (fibroblastos) con escasa actividad mitótica (fig. 30-67). Debido a la presencia de lenguetas de tejido tumoral microscópicas dentro de las estructuras previamente existentes, la cirugía «de extirpación parcial» de la lesión suele dar lugar a la recurrencia en la mitad de los casos. Para la curación se requiere la extirpación completa.

Se han identificado formas específicas de fibromatosis de acuerdo con las localizaciones características:

- La **fibromatosis palmar** (contractura de Dupuytren) es la variedad de fibromatosis más común. Se presenta en del 1-2 % de la población general, pero hasta en el 20 % de las personas mayores de 65 años. En la mitad de los casos, la lesión es bilateral y en el 10 % se relaciona con fibromatosis en otros sitios. La presencia de nódulos fibrosos y bandas con aspecto de cordón en la fascia palmar puede originar contracturas de flexión de los dedos, en particular en el cuarto y el quinto.
- La **fibromatosis plantar** es similar a la variedad palmar, excepto en que es menos frecuente y afecta la aponeurosis plantar.
- La **fibromatosis del pene** (enfermedad de Peyronie) es la variante menos común de la fibromatosis localizada. Se caracteriza por la induración, o presencia de una masa, en el cuerpo del pene, que ocasiona una curvatura hacia el lado afectado **(estrabismo peneano).** Esta lesión produce obstrucción uretral y dolor durante la erección.
- La **fibromatosis profunda agresiva** (tumor desmoides) afecta con frecuencia a la fascia y la aponeurosis muscular de las extremidades o la musculatura de la pared abdominal. También puede originarse en el mesenterio. Las lesiones son altamente infiltrantes y es difícil extirparlas por completo, lo que explica las elevadas tasas de recurrencia. La fibromatosis mesentérica se asocia más comúnmente con las mutaciones en APC, mientras que la fibromatosis abdominal muestra predilección por las mujeres.

## El fibrosarcoma es un tumor maligno de fibroblastos

Muchos subtipos de sarcoma muestran evidencia de diferenciación fibroblástica. El fibrosarcoma del adulto es un diagnóstico de exclusión, que no muestra ninguna anomalía citogenética característica y representa menos del 3 % de los sarcomas de adultos. El fibrosarcoma congénito (infantil) presenta una translocación cromosómica, t(12;15)(p13;q26), que contiene un gen de fusión *ETV6-NTRK3*. Los fibrosarcomas se originan en el tejido conjuntivo profundo, como la fascia, el tejido cicatricial, el periostio y los tendones. Desde el punto de vista macroscópico, los tumores están muy bien delimitados, y con frecuencia presentan necrosis y hemorragia. Desde el punto de vista histológico, se caracterizan por fibroblastos de aspecto maligno (fig. 30-68), los cuales suelen formar haces entrelazados densos y fascículos, produciendo un patrón «en espiga». El pronóstico del fibrosarcoma de alto grado convencional del adulto es reservado; la supervivencia a 5 años es de sólo el 40 % y a 10 años, del 30 %. El fibrosarcoma infantil rara vez metastatiza, con una tasa de mortalidad menor al 5 %.

Existen otras variantes de sarcomas fibroblásticos, que incluyen el sarcoma fibromixoide de bajo grado, el sarcoma miofibroblástico y el mixofibrosarcoma, entre otros, cada uno con características patológicas y curso clínico distintos.

## El sarcoma pleomórfico no diferenciado (histiocitoma fibroso maligno) es un diagnóstico de exclusión

El histiocitoma fibroso maligno fue históricamente considerado un tumor maligno de tejidos blandos con diferenciación

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1374 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



fibroblástica e histiocítica (a macrófago). Sin embargo, el término en la actualidad hace referencia a un aspecto microscópico que representa un grupo heterogéneo desde el punto de vista fenotípico de sarcomas denominados en términos generales «sarcomas pleomórficos indiferenciados». Las técnicas más recientes de inmunohistoquímica y los estudios ultraestructurales han demostrado que el patrón histológico del histiocitoma fibroso maligno/sarcoma pleomórfico indiferenciado puede ser observado en variantes pleomórficas de liposarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma miofibroblástico y fibrosarcoma. En conjunto, el grupo de tumores histiocitoma fibroso maligno/sarcoma pleomórfico indiferenciado es el sarcoma más común en pacientes de más de 40 años de edad, pero pueden identificarse casos en cualquier edad. En la mitad de los pacientes, estos tumores se originan en la fascia profunda o dentro del músculo esquelético de las extremidades inferiores, y se ha documentado su asociación con cicatrices quirúrgicas y cuerpos extraños o después de radioterapia. En general, estos tumores presentan alteraciones citogenéticas complejas e inespecíficas. Diversos oncogenes quizás tengan un papel en la patogenia de los tumores del tipo del histiocitoma fibroso maligno, incluyendo *SAS*, *TP53*, *RB1* y *CDKN2A*, entre otros.

**PATOLOGÍA:** los sarcomas pleomórficos indiferenciados del adulto suelen no estar encapsulados, ser de color gris blanquecino o café oscuro, con zonas de hemorragia y necrosis. Al microscopio, estos tumores presentan un patrón morfológico muy variable, con zonas de células tumorales fusiformes distribuidas en un patrón de remolinos irregulares (estoriforme) junto a áreas con células pleomórficas de aspecto extraño (fig. 30-69). Las células fusiformes tienden a estar mejor diferenciadas y semejan fibroblastos. En ocasiones hay células pletóricas (semejantes a histiocitos), abundantes mitosis, escasas células xantomatosas y reacción inflamatoria crónica moderada. Algunos tumores contienen numerosas células gigantes malignas, las cuales presentan una intensa eosinofilia citoplasmática. La magnitud de los depósitos de colágeno varía, y en ocasiones predomina el patrón en el microscopio. Suele haber necrosis, que puede ser extensa. Unos pocos tumores presentan importante estroma mixoide. Los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales se realizan por lo general para establecer el linaje específico de diferenciación (músculo liso, músculo esquelético, tejido adiposo, etc.). Cuando no puede identificarse la línea de diferenciación, el tumor se considera un **sarcoma pleomórfico indiferenciado.**

El pronóstico de los sarcomas pleomórficos indiferenciados del adulto depende del grado de atipia celular, la magnitud de la actividad mitótica y el grado de necrosis. Casi la mitad de los pacientes desarrolla recurrencia local después de la cirugía, y una proporción similar presenta metástasis tardías, en particular en los pulmones. La supervivencia general a los 5 años varía del 50-60 %.

Los sarcomas inducidos por radiación son una forma de sarcoma pleomórfico indiferenciado del adulto que se origina en el hueso o los tejidos blandos, por lo general 10-20 años después de la radioterapia por algún tumor en la misma región. El antecedente característico es el desarrollo de un osteosarcoma de las costillas o los cuerpos vertebrales (sitios poco comunes para osteosarcomas *de novo* después de la radiación del tórax para su tratamiento por un linfoma mediastínico o un cáncer de mama. La incidencia de sarcoma posradiación es baja (<1 % de los pacientes radiados).

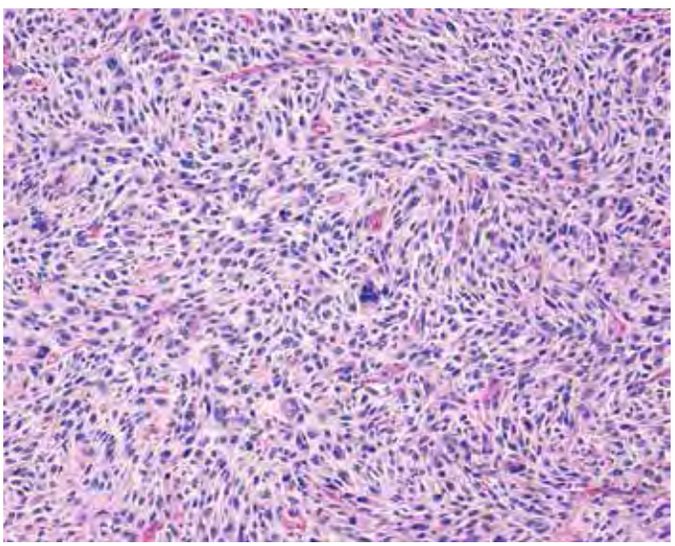


**FIGURA 30-69. Sarcoma pleomórfico indiferenciado.** Tumor anaplásico en el que se observan células fusiformes, células poligonales pletóricas, células gigantes tumorales muy atípicas, y células inflamatorias crónicas dispersas. Este aspecto se puede observar en el sarcoma pleomórfico de otras líneas de diferenciación (p. ej., liposarcoma pleomórfico).

## TUMORES DE TEJIDO ADIPOSO

### Los lipomas son las masas de tejido blando más comunes y se asemejan mucho a la grasa normal

Formados por adipocitos bien diferenciados, estos tumores benignos, bien delimitados, se pueden originar en cualquier sitio del cuerpo que contenga tejido adiposo. La mayoría se presenta en tejidos subcutáneos de la porción superior del cuerpo, en especial del tronco y el cuello. Los lipomas se presentan principalmente en adultos, y los pacientes con múltiples tumores con frecuencia tienen otros familiares con la misma enfermedad.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se han identificado numerosas alteraciones citogenéticas en los lipomas. En general, los lipomas pueden ser clasificados en tres subtipos principales: *1)* tumores con aberraciones que incluyen 12q13- 15; *2)* tumores con alteraciones en el 6p21-23, y *3)* tumores con pérdida de las porciones de 13q. Algunos tumores presentan translocación t(3;12)(q27-28;q13-15), que da como resultado la fusión de genes involucrados en el *HMGIC* (un miembro del grupo de proteínas de alta movilidad) y del gen *LPP* (un miembro de la familia de proteínas LIM). Algunos lipomas no presentan alteraciones citogenéticas y quizá representan hiperplasia localizada de adipocitos.

**PATOLOGÍA:** en la inspección, los lipomas están encapsulados, son de consistencia suave, color amarillo, varían de tamaño y pueden llegar a ser muy grandes. Los tumores más profundos con frecuencia están mal delimitados. Desde el punto de vista histológico, los lipomas con frecuencia no pueden distinguirse del tejido adiposo normal (fig. 30-70). Los lipomas se tratan mediante extirpación local simple.

Un **angiolipoma** es un lipoma subcutáneo pequeño, bien circunscrito con abundante proliferación vascular, que por lo general se presenta en las extremidades superiores y el tronco de adultos jóvenes. Con frecuencia son múltiples y dolorosos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1375 11/10/16 15:09

booksmedicos.org

**FIGURA 30-70. Lipoma.** El tumor está formado por adipocitos maduros con núcleo pequeño excéntrico.

### Los liposarcomas son el segundo sarcoma más común en adultos

Los liposarcomas constituyen el 25% de todos los tumores malignos de tejidos blandos. La neoplasia se presenta después de los 50 años de edad y es más común en la profundidad del muslo y el retroperitoneo. Los liposarcomas tienden a crecer de forma lenta pero pueden alcanzar gran tamaño. Hay varios subtipos de liposarcoma, entre los que se encuentran el liposarcoma mixoide/de células redondas, el liposarcoma bien diferenciado y el liposarcoma pleomórfico.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los liposarcomas mixoides/de células redondas presentan una translocación entre los cromosomas 12 y 16, [t(12;16)(q13;p11)], en el que el gen *TLS/FUS* en el cromosoma 16 se funde con el gen *DDIT3* en el cromosoma 12. El producto genético *TLS/FUS* es una nueva proteína fijadora de ARN con importante homología con la proteína EWS del sarcoma de Ewing, mientras que la proteína *DDIT3* es un represor de la transcripción. Los lipomas atípicos/bien diferenciados se definen por la presencia de un marcador cromosómico gigante o un anillo cromosómico supernumerario con amplificación de la región 12q14-15, el cual incluye los genes *MDM2* y *CDK4,* entre otros. *MDM2* está involucrado en la regulación del crecimiento y las señales de supervivencia, en parte por inhibición de p53 (v. cap. 5), mientras que *CDK4* es un factor regulador que promueve la progresión del ciclo celular. Los liposarcomas pleomórficos tienen rearreglos genómicos complejos.

**PATOLOGÍA:** la apariencia macroscópica de los subtipos de liposarcoma varían dependiendo de la proporción de tejido adiposo, mucinoso y fibroso. Los tumores bien diferenciados pueden ser similares a la grasa normal o pueden mostrar superficies de corte fibrótico o gelatinoso. Los liposarcomas indiferenciados o pleomórficos pueden ser macroscópicamente suaves y gelatinosos, con necrosis, hemorragia y quistes. A nivel microscópico se pueden observar lipoblastos en todos los tipos de liposarcoma. ***Los lipoblastos son adipocitos juveniles con vesículas de grasa uni o multivacuoladas dentro del citoplasma que mellan al núcleo. Aunque frecuentemente se observan en el liposarcoma, los lipoblastos también pueden estar presentes en trastornos reactivos o regenerativos, por lo que no son necesarios ni suficientes para el diagnóstico de liposarcoma.***

***LIPOSARCOMA BIEN DIFERENCIADO/INDIFERENCIADO:*** los liposarcomas bien diferenciados habitualmente miden de 5-10 cm de diámetro, aunque los tumores retroperitoneales pueden alcanzar proporciones gigantes (p. ej., 40 cm de diámetro con un peso superior a 20 kg). Los liposarcomas bien diferenciados a menudo están compuestos de grandes cantidades de grasa madura y, por lo tanto, pueden confundirse con lipomas si se toma una muestra inadecuada. También puede observarse esclerosis, agregados linfoides prominentes o infiltrados inflamatorios. La característica definitoria del liposarcoma bien diferenciado es la presencia de células estromales neoplásicas atípicas con núcleos grandes e irregulares y cromatina hipercromática (fig. 30-71). El liposarcoma indiferenciado surge en tumores preexistentes bien diferenciados y generalmente está compuesto de una población monótona de células fusiformes con mitosis activas, aunque algunos tumores pueden ser pleomórficos y asemejarse a los sarcomas pleomórficos indiferenciados.

***LIPOSARCOMA MIXOIDE/DE CÉLULAS REDONDAS:*** estos tumores surgen con mayor frecuencia en las extremidades proximales pero son extremadamente raros en el retroperitoneo. Microscópicamente, el liposarcoma mixoide consiste de lipoblastos univacuolados en «anillo de sello» y cantidades variables de células primitivas ovoides a redondeadas embebidas en un estroma mixoide vascularizado. El liposarcoma de células redondas representa una forma pobremente diferenciada de liposarcoma mixoide y contiene una elevada proporción de células redondas primitivas y una escasa cantidad de estroma mixoide.

***LIPOSARCOMA PLEOMÓRFICO:*** los liposarcomas pleomórficos tienen una apariencia histológica similar a los sarcomas pleomórficos indiferenciados, con numerosas células tumorales grandes y atípicas. Sin embargo, también contienen numerosos lipoblastos.

El liposarcoma bien diferenciado se conoce como tumor lipomatoso atípico en las extremidades, que tiene tasas bajas de recurrencia luego de la resección quirúrgica completa. Los tumores retroperitoneales no pueden ser totalmente extirpados y con frecuencia recurren. El liposarcoma bien diferenciado casi nunca metastatiza. El liposarcoma mixoide y el liposarcoma diferenciado tienen un riesgo intermedio de recurrencia local y metástasis, mientras que los liposarcomas de células redondas y plemórficos tienen una frecuencia elevada de recurrencia local y metástasis. El liposarcoma pleomórfico tiene el peor pronóstico, con una tasa de supervivencia a 5 años menor al 20%, en comparación con las variantes bien diferenciada o mixoide pura cuya tasa es mayor al 70%.

## RABDOMIOSARCOMA

***El rabdomiosarcoma es un tumor maligno que presenta las características de diferenciación del músculo estriado.*** Es raro en adultos maduros, pero es más frecuente en tejidos blandos de niños y adultos jóvenes.

**PATOLOGÍA:** la mayoría de casos de rabdomiosarcoma pueden clasificarse en uno de cuatro subtipos. Además de sus características a la microscopía óptica, todos los subtipos de rabdomiosarcoma presentan evidencia inmunohistoquímica de diferenciación a músculo esquelético. Los tumores pueden expresar marcadores inespecíficos y mioides tales como actina y desmina, o más específicos tales como los factores de transcripción específicos del músculo esquelético miogenina y MyoD1.

***RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO:*** esta forma es más común en niños entre los 3 y 12 años de edad, y con fre-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1376 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



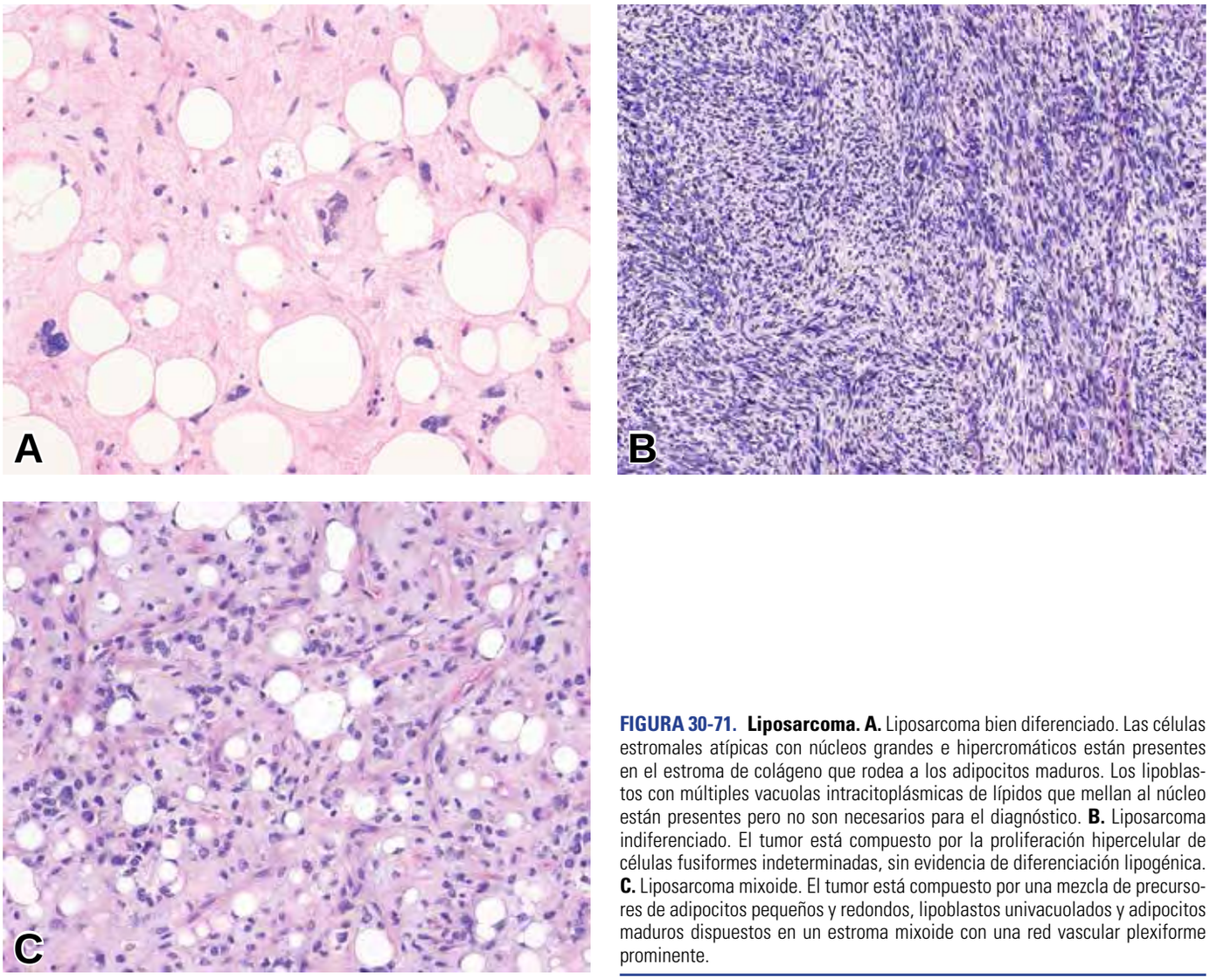



**FIGURA 30-71. Liposarcoma. A.** Liposarcoma bien diferenciado. Las células estromales atípicas con núcleos grandes e hipercromáticos están presentes en el estroma de colágeno que rodea a los adipocitos maduros. Los lipoblastos con múltiples vacuolas intracitoplásmicas de lípidos que mellan al núcleo están presentes pero no son necesarios para el diagnóstico. **B.** Liposarcoma indiferenciado. El tumor está compuesto por la proliferación hipercelular de células fusiformes indeterminadas, sin evidencia de diferenciación lipogénica. **C.** Liposarcoma mixoide. El tumor está compuesto por una mezcla de precursores de adipocitos pequeños y redondos, lipoblastos univacuolados y adipocitos maduros dispuestos en un estroma mixoide con una red vascular plexiforme prominente.

cuencia se presenta en la cabeza y el cuello, el aparato genitourinario y el retroperitoneo. Su aspecto varía desde un tumor altamente diferenciado que contiene rabdomioblastos con gran citoplasma eosinófilo y estrías cruzadas (fig. 30-72 A), hasta una neoplasia mal diferenciada.

***RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO BOTRIOIDE:*** este tumor, también conocido como **sarcoma botrioide,** se distingue por la formación de masas tumorales en racimo de uva de aspecto polipoide. Al microscopio, las células malignas se encuentran diseminadas en abundante estroma mixoide. Los focos botrioides pueden presentarse en cualquier tipo de rabdomiosarcoma embrionario, pero son más comunes en tumores de vísceras huecas, incluidas la vagina (v. cap. 24) y la vejiga urinaria.

***RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR:*** esta neoplasia se presenta con menor frecuencia que el tipo embrionario y afecta principalmente a personas de 10-25 años de edad; rara vez se presenta en ancianos. Es más común en las extremidades superiores e inferiores, pero también se distribuye en los mismos sitios del tipo embrionario. Las células tumorales típicas en forma de pasto se encuentran distribuidas en grupos delimitados por un tabique fibroso. La distribución laxa de las células en el centro de acumulaciones da como resultado un patrón «alveolar» (fig. 30-72 B). Las células tumorales presentan una intensa eosinofilia, y en ocasiones pueden encontrarse células gigantes multinucleadas. Los rabdomioblastos malignos, caracterizados por la presencia de estrías cruzadas, se presentan con menos frecuencia en la variante alveolar en comparación con el rabdomiosarcoma embrionario, en el que están presentes en sólo el 25% de los casos.

**PATOGENIA MOLECULAR:** La mayoría de los rabdomiosarcomas alveolares expresa fusiones de los genes *PAX3-FKHR* o *PAX7-FKHR*, resultado de translocaciones t(2;13)(q35;q14) o bien (1;13)(p36;q14), respectivamente. En pacientes con tumores localizados, el tipo de fusión no tiene correlación con el cuadro clínico. Sin embargo, en presencia de metástasis, los tumores positivos para *PAX3-FKHR* tienen peor pronóstico que los positivos para *PAX7-FKHR*.

***RABDOMIOSARCOMA PLEOMÓRFICO:*** la forma menos frecuente del rabdomiosarcoma se presenta en el músculo esquelético de ancianos, por lo general en el muslo. Este tumor se diferencia de otros tipos de rabdomiosarcoma en el pleomorfismo de las células distribuidas de forma irregular y que puede ser clasificado como un tipo de sarcoma pleomórfico indiferenciado del adulto. Son comunes los rabdomioblastos eosinófilos, granulares, de gran tamaño junto con células gigantes multinucleadas. Las estrías cruzadas están prácticamente ausentes.

El mal pronóstico relacionado con la mayoría de los rabdomiosarcomas ha mejorado en las últimas dos décadas como



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1377 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



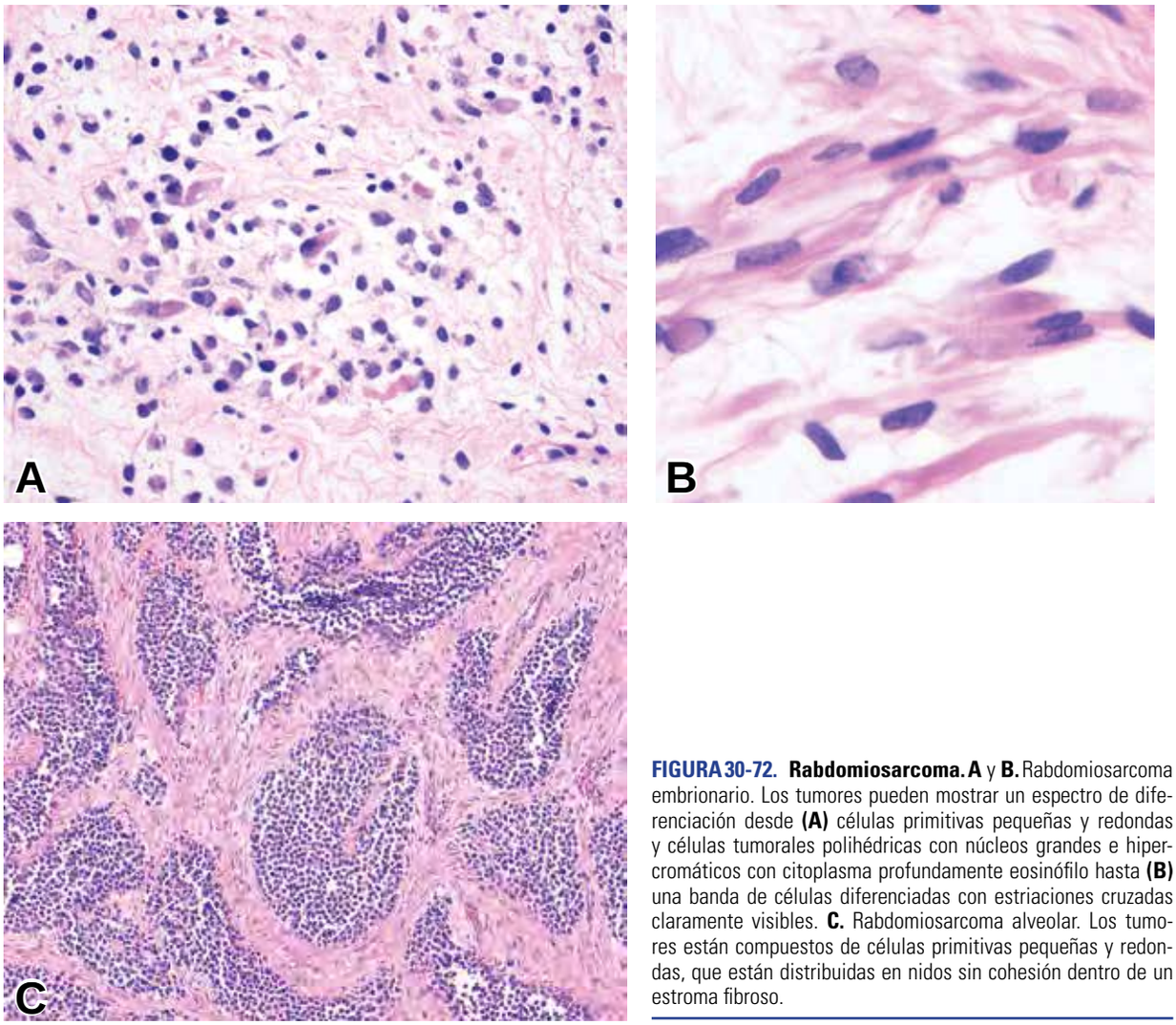



**FIGURA 30-72. Rabdomiosarcoma. A** y **B.** Rabdomiosarcoma embrionario. Los tumores pueden mostrar un espectro de diferenciación desde **(A)** células primitivas pequeñas y redondas y células tumorales polihédricas con núcleos grandes e hipercromáticos con citoplasma profundamente eosinófilo hasta **(B)** una banda de células diferenciadas con estriaciones cruzadas claramente visibles. **C.** Rabdomiosarcoma alveolar. Los tumores están compuestos de células primitivas pequeñas y redondas, que están distribuidas en nidos sin cohesión dentro de un estroma fibroso.

resultado de la introducción de la terapia combinada de cirugía, radioterapia y quimioterapia. En la actualidad, más del 80% de los pacientes con enfermedad localizada o regional alcanzan la curación. Los factores que indican un mal pronóstico incluyen la edad mayor de 10 años, el tamaño del tumor mayor a 5 cm, los subtipos alveolar y pleomórfico y el diagnóstico de la enfermedad en etapa avanzada.

## TUMORES DE MÚSCULO LISO

Estos tumores se caracterizan desde el punto de vista histológico por la presencia de fascículos de células fusiformes con citoplasma claro eosinófilo; núcleos cilíndricos; expresión inmunohistoquímica de músculo liso, actina específica del músculo y desmina.

***LEIOMIOMA:*** este tumor benigno de tejidos blandos por lo general se presenta en los tejidos subcutáneos o en la pared de los vasos sanguíneos en tejidos somáticos más profundos. Los leiomiomas son lesiones dolorosas que se caracterizan por ser duras, de color blanco grisáceo y nodulares bien delimitadas. Al microscopio, están formadas por fascículos que se interseccionan de células fusiformes de distribución relativamente uniforme con núcleos en forma de cigarro y muy poca actividad mitótica. Algunos presentan abundantes vasos sanguíneos (angiomioma). La curación se realiza mediante extirpación simple.

***LEIOMIOSARCOMA:*** esta neoplasia maligna de tejidos blandos es un tumor raro en los adultos que se presenta por lo general en la pared de los vasos sanguíneos de los tejidos blandos de las extremidades o del retroperitoneo. Macroscópicamente, el leiomiosarcoma tiende a ser un tumor bien delimitado pero de mayor tamaño y consistencia más suave que los leiomiomas, y con frecuencia presenta necrosis, hemorragia y degeneración quística. Desde el punto de vista histológico, las células tumorales se encuentran distribuidas en fascículos, y con frecuencia los núcleos tienen un patrón en empalizada. Las células tumorales bien diferenciadas presentan un núcleo alargado y citoplasma eosinófilo; las mal diferenciadas presentan un importante aumento de la celularidad y atipia citológica grave (fig. 30-73). El leiomiosarcoma se diferencia del leiomioma principalmente por su elevada actividad mitótica, la cual también indica el pronóstico. La mayoría de los leiomiosarcomas pueden producir metástasis, aunque la diseminación puede ocurrir en una etapa tan tardía como 15 años o más después de la extirpación del tumor primario. Las anomalías cromosómicas presentes en el leiomiosarcoma no son específicas. Los tumores retroperitoneales tienen un mal pronóstico.

Los **tumores de músculo liso asociados al VEB** incluyen un subtipo característico de tumores del músculo liso que se presentan en pacientes inmunodeprimidos, por lo general niños y adultos jóvenes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o después de un trasplante de órganos. Los

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1378 11/10/16 15:09

booksmedicos.org



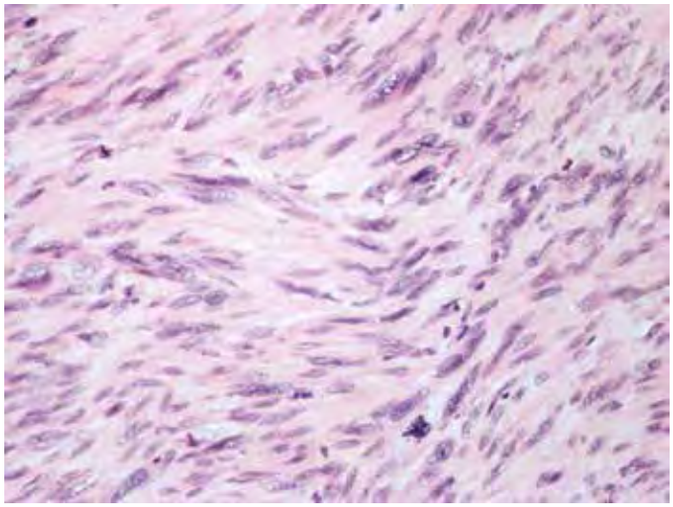


**FIGURA 30-73. Leiomiosarcoma.** El tumor está formado por células fusiformes con núcleos alargados e hipercromáticos, hay pleomorfismo de grado variable y mitosis frecuentes.

tumores pueden ser multifocales o multicéntricos. Su histología es muy variable y pueden presentar cierto grado de actividad mitótica y numerosos linfocitos T dentro de la lesión. La muerte por estos tumores es rara, pero en la mayoría de los pacientes la enfermedad es persistente.

## TUMORES VASCULARES

Los tumores vasculares benignos (hemangiomas) se encuentran entre los tumores de tejidos blandos más comunes y son la neoplasia más frecuente en la lactancia y la niñez. Por el contrario, los angiosarcomas se encuentran entre los tumores más raros de los tejidos blandos, constituyen menos del 1% de todos los sarcomas y son más comunes en ancianos. Los tumores vasculares se describen con detalle en el capítulo 16.

## SARCOMA SINOVIAL

***El sarcoma sinovial es un tumor de tejidos blandos sumamente maligno caracterizado por translocaciones entre los cromosomas X y 18. Pueden surgir en cualquier parte del cuerpo pero se***

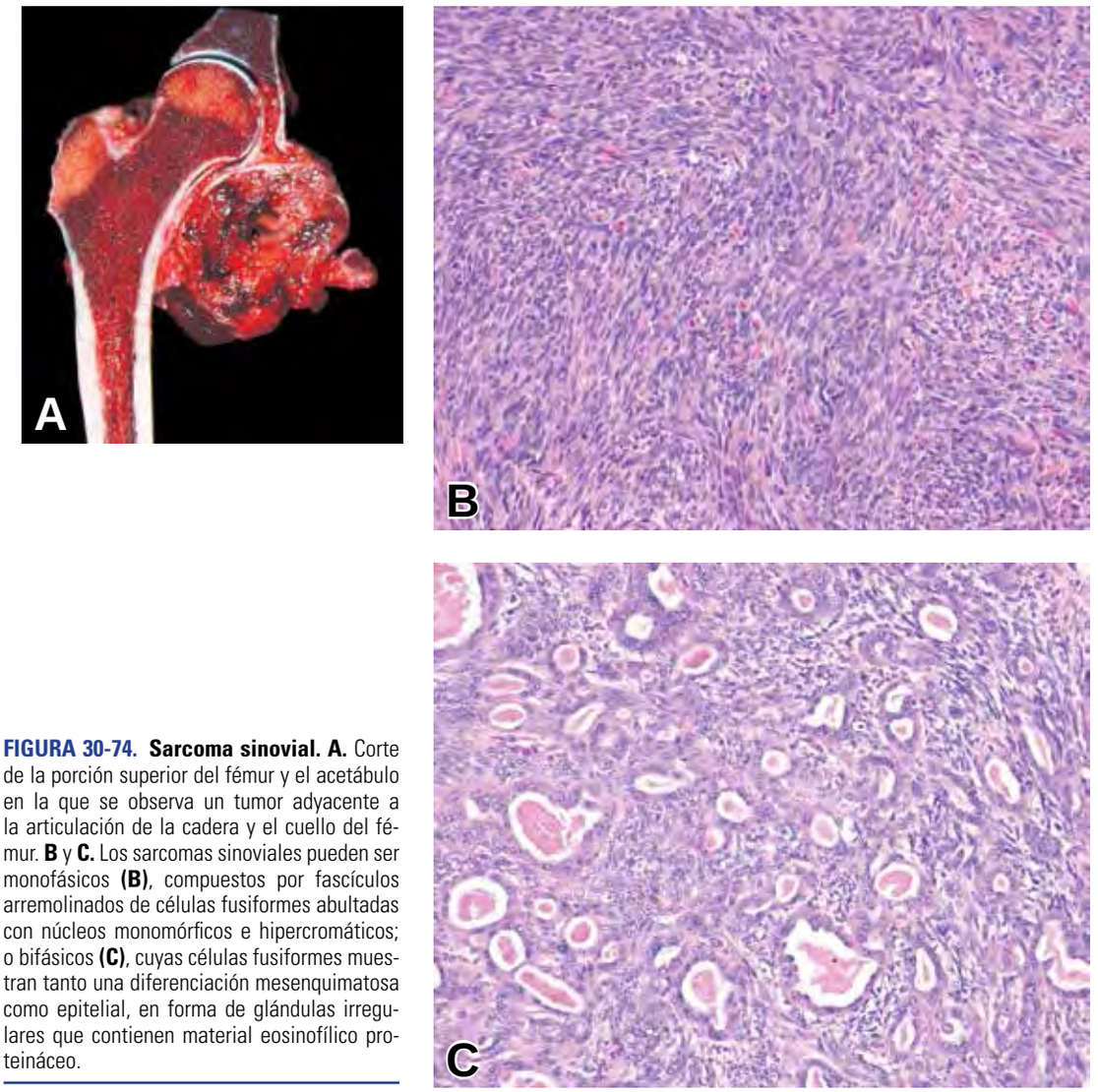



**FIGURA 30-74. Sarcoma sinovial. A.** Corte de la porción superior del fémur y el acetábulo en la que se observa un tumor adyacente a la articulación de la cadera y el cuello del fémur. **B** y **C.** Los sarcomas sinoviales pueden ser monofásicos **(B)**, compuestos por fascículos arremolinados de células fusiformes abultadas con núcleos monomórficos e hipercromáticos; o bifásicos **(C)**, cuyas células fusiformes muestran tanto una diferenciación mesenquimatosa como epitelial, en forma de glándulas irregulares que contienen material eosinofílico proteináceo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1379 11/10/16 15:10

booksmedicos.org



***localizan comúnmente en los tejidos blandos profundos cerca de las articulaciones, vainas tendinosas o cápsulas articulares.*** Los sarcomas sinoviales ocurren principalmente en adultos jóvenes y generalmente se presentan como una masa dolorosa en la extremidad.

A pesar de su nombre, los sarcomas sinoviales no surgen de los tejidos sinoviales ni muestran diferenciación de los sinoviocitos. Es característica la expresión de TLE1, un factor de transcripción asociado con la determinación del destino celular, y puede explicar la diferenciación dual epitelial y mesenquimatosa que a menudo se observa en el sarcoma sinovial.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el sarcoma sinovial presenta una translocación específica de tipo equilibrado entre los cromosomas X y 18 [t(x;18)(p11.2; q11.2)]. Esta translocación da como resultado la fusión del gen *SS18/SYT (synteny)* en el cromosoma 18 con el gen *SSX* (un represor de la transcripción) en el cromosoma X, que lleva a la producción de una proteína híbrida, SS18-SSX1, SS18-SSX2 o, de forma rara, SS18-SSX4. La proteína SS18-SSX2 se relaciona con un mejor pronóstico si la enfermedad es localizada.

**PATOLOGÍA:** en la inspección macroscópica, los sarcomas sinoviales se observan bien delimitados, son masas redondas o multilobulares unidas a los tendones, la vaina tendinosa o la pared exterior de la cápsula articular (fig. 30-74 A). Los tumores tienden a estar rodeados por una seudocápsula brillante que en muchos casos es quística. Pueden observarse zonas de hemorragia, necrosis y calcificación. Varían desde pequeños nódulos hasta masas de 15 cm de diámetro o más, en promedio de 3-5 cm.

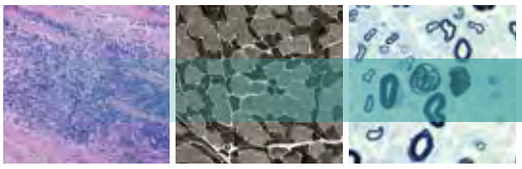
Al microscopio, el sarcoma sinovial se describe de manera clásica como con un **patrón bifásico** (fig. 30-74 B). Los espacios glandulares ocupados por líquido se encuentran recubiertos por células tumorales de tipo epitelial y masas en un fondo de células fusiformes sarcomatosas. Estos componentes varían en su proporción, distribución y grado de diferenciación celular, siendo mucho más numerosas las células fusiformes que los elementos glandulares. Si el componente «epitelial» está ausente, el tumor se denomina **sarcoma sinovial monofásico.** Aunque el sarcoma sinovial monofásico se parece al fibrosarcoma, las células fusiformes atípicas que posee son más redondas y arremolinadas que lo que se observa en el patrón en espina de pescado. Puede haber calcificaciónes muy notables dentro del tumor. La presencia de características morfológicas de mala diferenciación confiere un mal pronóstico. El sarcoma sinovial suele expresar citoqueratina o antígeno de membrana epitelial, lo cual es una evidencia de la diferenciación epitelial.

La tasa de recurrencia del sarcoma sinovial es alta y las metástasis se presentan hasta en el 60% de los casos. La tasa de supervivencia a 5 años es de alrededor del 50%, y aquellos que mueren se deben a metástasis pulmonares abundantes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH030.indd 1380 11/10/16 15:10

booksmedicos.org



31

# Músculo esquelético y sistema nervioso periférico

Lawrence C. Kenyon ■ Thomas W. Bouldin


**MÚSCULO ESQUELÉTICO**

**Embriología y anatomía**
Estructura miofibrilar
Tipos de miofibrillas

**Reacciones patológicas generales**

**Distrofia muscular**
Distrofias musculares tipo Duchenne y Becker
Distrofia muscular de cadera
Distrofia muscular congénita
Síndromes de repetición de secuencias de nucleótidos
Distrofia miotónica
Distrofia muscular oculofaríngea
Distrofia muscular fascioescapulohumeral

**Miopatías congénitas**
Enfermedad de núcleo central
Miopatía de bastones
Miopatía de núcleo central

**Miopatías inflamatorias**
Polimiositis
Miositis por cuerpos de inclusión
Dermatomiositis
Vasculitis

**Miastenia grave**

**Enfermedades congénitas del metabolismo**
Enfermedades por depósito de glucógeno
Miopatías lipídicas
Enfermedades mitocondriales
Deficiencia de mioadenilato desaminasa
Parálisis periódica familiar

**Rabdomiólisis**

**Desnervación**
Atrofia muscular espinal

**Atrofia de fibras tipo II**

**Miopatía del enfermo crítico**

**EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO**

**Anatomía**

**Reacciones a la lesión**
Degeneración axonal
Desmielinización segmentaria

**Neuropatías periféricas**
Neuropatía periférica
Neuropatía urémica
Polineuropatía de enfermedad crónica
Neuropatía alcohólica
Neuropatía nutricional
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
Ganglionitis de las raíces dorsales
Vasculitis
Gammapatía monoclonal
Neuropatía amiloide
Neuropatías paraneoplásicas
Neuropatía tóxica
Neuropatías crónicas hereditarias
Neuropatías periféricas
Polineuropatía axonal idiopática crónica

**Traumatismo nervioso**
Neuroma traumático
Neuroma de Morton

**Tumores**
Schwannoma
Neurofibroma
Tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos

**Síndromes paraneoplásicos que afectan al músculo y a los nervios periféricos**


# Músculo esquelético

## EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA

El mioblasto es la célula primitiva que al unirse a otros mioblastos da lugar a la formación de una estructura cilíndrica multinucleada llamada el miotubo. Alrededor del miotubo se acumulan con rapidez las miofibrillas, que contienen miosina y actina, que se distribuyen de tal manera que producen el patrón característico en bandas cruzadas del músculo estriado (fig. 31-1). La miofibrilla posee una estructura característica (fig. 31-2).

El miotubo madura por completo cuando es inervado por las terminaciones axónicas de la motoneurona inferior. Previo a su inervación, el sarcolema del miotubo contiene receptores nicotínicos para acetilcolina distribuidos en forma difusa en la superficie de su membrana. Una vez inervados, estos receptores se concentran de manera importante en la placa neuromotora. Aun cuando cada fibra muscular está inervada por una sola terminación nerviosa, cada motoneurona inerva varias fibras musculares. Posteriormente al proceso de inervación, el núcleo de cada fibra se desplaza del centro para adoptar un patrón regular debajo del sarcolema (fig. 31-3 A). Las células maduras del músculo esquelético adoptan una estructura de sincitio (es decir, la presencia de múltiples núcleos dentro de un solo citoplasma) y pueden alcanzar varios centímetros de longitud.

Las fibras musculares responsables del movimiento del cuerpo son de tipo **extrafusal**, mientras que aquellas ubicadas dentro de los receptores de estiramiento (husos neuromusculares; fig. 31-1 C) son conocidas como **fibras intrafusales.** ***La mayor***



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1381 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



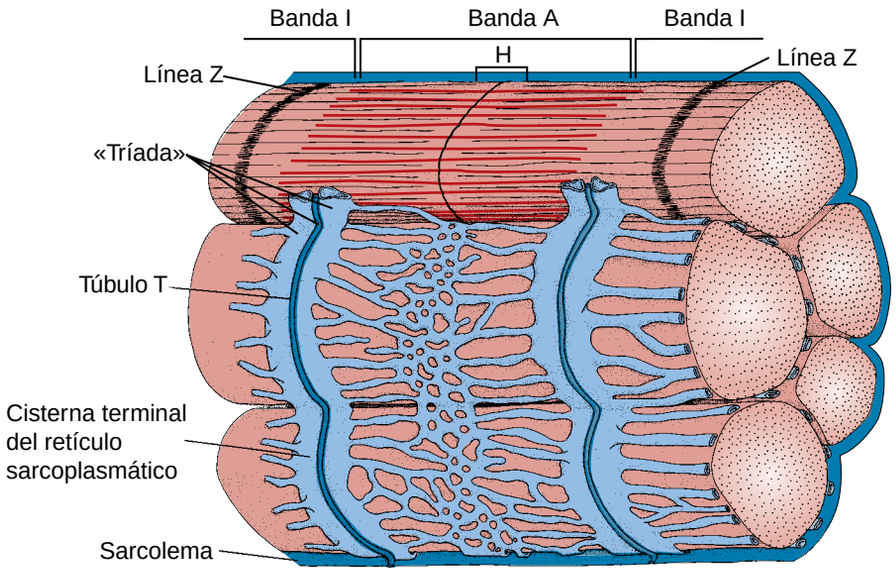



**FIGURA 31-1. Músculo estriado normal.** Las estrías cruzadas de este tipo de músculo se producen por la distribución de los miofilamentos de la miofibrilla (fig. 31-2). La banda A, de color oscuro, es resultado de los filamentos gruesos de miosina y los filamentos de actina más delgados, parcialmente superpuestos. En la porción media de los filamentos de miosina, donde la actina no se sobrepone, hay una banda de color claro llamada zona o banda H. En la mitad de la banda H, el centro de cada filamento de miosina se engrosa, formando un puente intermolecular con el filamento de miosina adyacente, lo cual da lugar a la línea M (fig. 31-2). Los filamentos de actina más delgados se encuentran anclados al disco Z de color más oscuro en la banda I más clara. Durante la contracción, los filamentos de miosina empujan a los de actina, ocasionando que la zona H desaparezca, la banda I se contraiga y la banda A se mantenga del mismo tamaño. Hay mitocondrias distribuidas en el sarcoplasma entre las miofibrillas. El retículo endoplasmático (retículo sarcoplasmático) constituye una extensa y compleja red tubular con dilataciones periódicas (cisternas) alrededor de cada miofibrilla. Las cisternas se encuentran muy cerca de los túbulos transversos, los cuales se derivan de la membrana celular (sarcolema) para formar una red transversa, semejante a una malla de alambre para gallinero, alrededor de cada miofibrilla, con lo que garantiza un alto grado de comunicación entre el ambiente interno y externo. Una tríada está constituida por un túbulo T y las cisternas terminales adyacentes del retículo sarcoplasmático.

***parte de las miopatías primarias se caracterizan por daño a las fibras extrafusales y no a las intrafusales.*** Así, los husos neuromusculares, que habitualmente no suelen ser muy importantes en los cortes histológicos habituales, se vuelven relativamente preponderantes conforme las fibras extrafusales disminuyen.

## Estructura miofibrilar

***La miofibrilla está formada por dos unidades funcionales distintas*** (figs. 31-1 y 31-2):

- **Sarcómero:** es la unidad funcional de la miofibrilla que se extiende desde una banda Z hasta la siguiente.
- **Banda Z:** banda con diferente electrodensidad que se ancla a los fragmentos delgados de actina.
- **Banda I:** zona de filamentos de actina que se extiende desde la banda Z hacia la banda A.
- **Banda A:** estructura compuesta por filamentos gruesos de miosina. Los filamentos de actina se sobreponen a los de miosina en un rango variable, dependiendo del grado de contracción del músculo. Los filamentos delgados adoptan una disposición hexagonal alrededor de cada filamento grueso (se aprecia mejor en el corte transversal).
- **Zona H:** región de color más pálido en la parte media de la banda A donde terminan los filamentos de actina.
- **Línea M:** zona de unión intermolecular y ensanchamiento de los filamentos de miosina ubicada en la línea media de la banda A, que forma una banda delgada ligeramente electrodensa.

Durante la contracción, los filamentos de actina se deslizan sobre los de miosina. Los filamentos de actina que se desplazan, se introducen en la banda A, disminuyendo la longitud del sarcómero. Como resultado, la banda I y la zona H se acortan, mientras que la banda A mantiene un tamaño más o menos constante. Hay numerosas proteínas filamentosas que forman parte de los sarcómeros, y muchas otras que anclan los sarcómeros al sarcolema. Estas proteínas pueden presentar mutaciones o anormalidades en su regulación, como sucede en las distrofias musculares (v. a continuación).

El **retículo sarcoplasmático** rodea a cada miofibrilla y forma una compleja red membranosa con dilataciones irregulares (cisternas) yuxtapuestas a la red tubular transversa derivada del sarcolema (fig. 31-1). El **sistema tubular transverso** (sistema tubular T) se distribuye a través de la fibra con un patrón similar a malla de alambre para gallinero, cada uno de los cuales rodea a una miofibrilla individual. Esta distribución permite que el estímulo eléctrico recorra toda la longitud de la superficie de la fibra muscular de manera que se difunda e internalice con rapidez a través del sistema tubular transverso. La señal eléctrica es traducida a un sistema de señales químicas entre el túbulo transverso y las cisternas del retículo sarcoplasmático. Este proceso libera calcio desde el retículo sarcoplasmático hacia el entorno de las miofibrillas, donde la señal química desencadena el proceso de contracción del músculo.

Las motoneuronas inferiores y las fibras que inervan constituyen las **unidades motoras**, cuyo tamaño es variable. En los músculos de las extremidades, una unidad motora puede incluir hasta cientos de miofibrillas. Por el contrario, cada unidad motora de los músculos extraoculares posee únicamente unas 20 miofibrillas. Los músculos del ojo también son excepcionales por el hecho de que una sola fibra puede tener más de una placa neuromotora.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1382 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



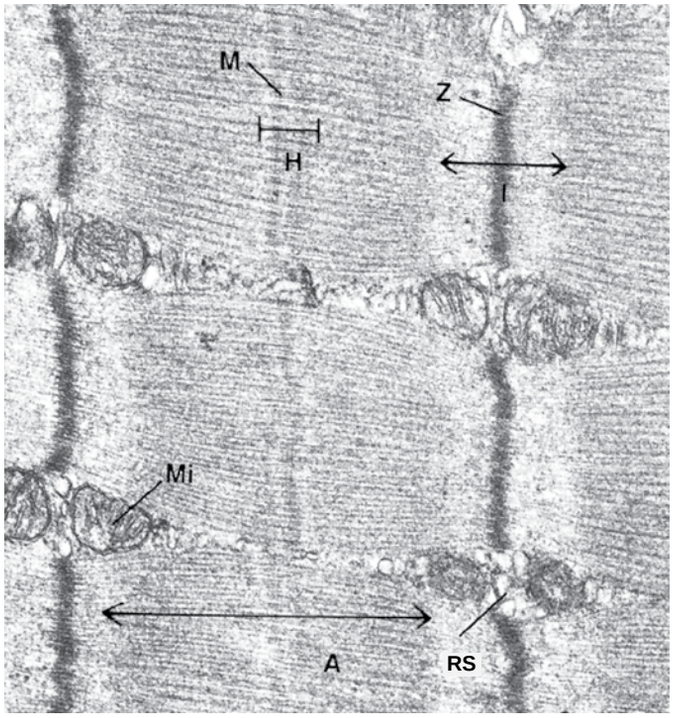



**FIGURA 31-2. Músculo normal.** En esta microfotografía electrónica del músculo del bíceps se puede observar la ultraestructura del sarcómero. La delgada banda oscura, el disco Z (Z), diseca la banda pálida más anchas I (I), una zona formada por filamentos delgados de actina. La banda ancha más oscura formada por filamentos gruesos de miosina se sobrepone a los filamentos de actina para constituir la banda A (A). En la mitad de la banda A se forma la zona H de color más claro (H), la cual es dividida por la línea M (M), ligeramente oscura, que representa la zona de unión intermolecular de la miosina. El retículo sarcoplasmático (RS) está compuesto por pequeñas vesículas rodeadas de membrana y los túbulos transversos. Suelen encontrarse pares de mitocondrias (Mi) entre las miofibrillas en el nivel de las bandas I.

## Las miofibrillas se clasifican en miofibrillas de contracción lenta o rápida

Después de la inervación, se desarrolla un perfil metabólico característico para diferentes fibras musculares. Estas fibras pueden clasificarse en términos generales, de acuerdo con la velocidad de contracción y la capacidad de fatiga, en tipo I o II, o bien fibras de contracción lenta y rápida, respectivamente. Pueden subdividirse en fibras de contracción lenta resistentes a la fatiga (tipo I), de contracción rápida resistentes a la fatiga (tipo IIA) y de contracción rápida sensibles a la fatiga (tipo IIB). Hay también fibras tipo IIC que se caracterizan por ser inmaduras. En mamíferos inferiores, algunos músculos son de color rojo intenso (tipo I), mientras que otros son pálidos (tipo II).

***FIBRAS TIPO I (ROJAS, CONTRACCIÓN LENTA):*** si un nervio estimula el músculo de color rojo oscuro, la contracción resultante es lenta y más prolongada que cuando se estimula a un músculo pálido (blanco). Por esta razón, las fibras musculares rojas se denominan «de contracción lenta». Las fibras tipo I presentan mayor cantidad de mitocondrias y mioglobina, el pigmento de color rojo es útil para almacenar oxígeno. Las enzimas del ciclo de Krebs y las proteínas transportadoras de electrones de la cadena mitocondrial son abundantes en el músculo de contracción lenta en relación con el músculo de contracción rápida. Mediante la reacción histoquímica alcalina para ATPasa de miosina se puede hacer una distinción clara entre los dos tipos de fibras. Las fibras tipo I se tiñen escasamente cuando el pH es elevado (alcalino), pero las de tipo II se tiñen con intensidad (fig. 31-3 B).

Desde el punto de vista funcional, los músculos tipo I tienen mayor capacidad para una contracción sostenida, prolongada y resistir a la fatiga. El entrenamiento que aumenta la fortaleza no modifica demasiado el tamaño de las fibras de tipo I, pero en cambio puede dar como resultado la proliferación de mitocondrias y una mayor capacidad para generar energía.

***FIBRAS TIPO II (BLANCAS, DE CONTRACCIÓN RÁPIDA):*** la estimulación de las fibras tipo II origina una contracción rápida, breve y más fuerte que la que tiene lugar con las fibras tipo I. En el músculo blanco hay gran cantidad de glucógeno, fosforilasa y otras enzimas que producen energía por

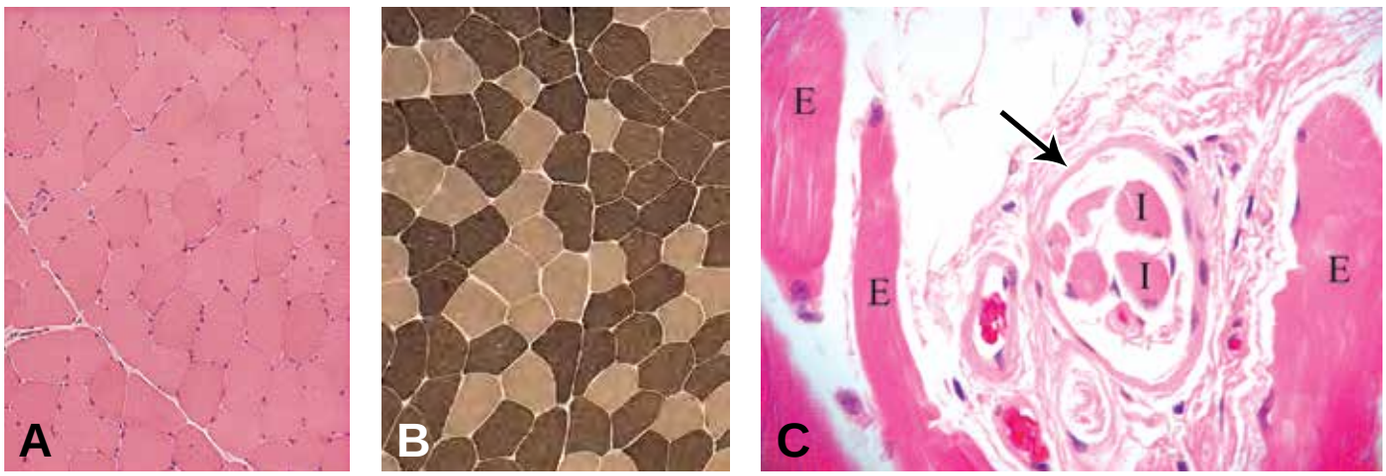



**FIGURA 31-3. Músculo normal. A.** Tinción con hematoxilina y eosina. En este corte transversal de una muestra congelada del músculo vasto lateral, las miofibrillas poligonales están separadas unas de otras por una capa delgada de tejido conjuntivo, el endomisio. La banda más gruesa de tejido conjuntivo, el perimisio, delimita un haz o fascículo de fibras. Todos los núcleos en este campo están localizados en la periferia de las células. Los núcleos celulares satélite se encuentran dentro de la membrana basal de la célula muscular y no pueden diferenciarse de las miofibrillas con el microscopio óptico. **B. ATPasa miofibrilar (miosina).** Las fibras de tipo I son más claras, con un pH elevado (alcalino); las fibras tipo II son oscuras. Obsérvese cómo los diferentes tipos de fibras están entremezclados. **C. Husos neuromusculares (receptores de estiramiento).** La *flecha* indica la cápsula del huso neuromuscular. I, fibras intrafusales; E, fibras extrafusales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1383 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



la glucólisis anaerobia mediante la vía de Embden-Meyerhof. Las fibras musculares tipo II se usan para generar contracciones rápidas y breves, y responden al ejercicio con hipertrofia. Los esteroides andrógenos inducen la hipertrofia de las fibras tipo II, mientras que su desuso ocasiona atrofia selectiva.

Una buena manera de recordar la diferencia entre los tipos de fibra es recordando una gallina. Los músculos de la pechuga son pálidos (blancos) en comparación con los del dorso o las piernas. Los músculos de la pechuga se contraen rápidamente porque tiran hacia abajo de las alas durante el vuelo (incluso asumiendo que las gallinas domesticadas hayan sido criadas para ser demasiado pesadas para volar), mientras que los músculos más oscuros de las piernas y el dorso corresponden a fibras de contracción lenta porque su función incluye la contracción sostenida contra la gravedad: ponerse en pie y mantener la postura.

***La motoneurona inferior influye de manera distinta en cada tipo de fibra.*** Durante el desarrollo embrionario, las células musculares inmaduras comienzan a expresar un tipo específico de proteínas contráctiles antes de que suceda el proceso de inervación muscular. De esta manera, el fenotipo de cada miofibrilla parece estar programado como una característica propia de cada célula, más que estar inducido por su inervación. Sin embargo, el tipo de fibra nerviosa puede modificar las características de las miofibrillas. Por ejemplo, después del daño por desnervación, la reinervación del músculo de contracción lenta (tipo I) por un nervio propio del músculo de contracción rápida (tipo II) provoca que las fibras de tipo I recientemente inervadas se parezcan a las de tipo II. Se cree que el patrón o velocidad de descarga de la motoneurona inferior tiene un papel importante en este proceso. Debido a que la motoneurona inferior parece determinar el tipo de fibra, se infiere que todas las fibras musculares en una unidad motora determinada son del mismo tipo. En un corte transversal del músculo teñido con la reacción de la ATPasa alcalina se puede observar una mezcla aleatoria de tipos de fibras (fig. 31-3 B), debido a que las unidades motoras se intercalan de forma importante.

***En los humanos, ningún músculo está constituido exclusivamente por un tipo de fibra u otro.*** Sin embargo, la proporción de un tipo de fibra u otro varía de un músculo a otro. Por ejemplo, el músculo sóleo está formado principalmente (≥80 %) de fibras tipo I. El tipo de fibras de un determinado músculo está al parecer determinado genéticamente, y varía de una persona a otra. Algunas evidencias indican que el ejercicio intensivo y prolongado puede alterar el patrón de fibras.

***BIOPSIA DE MÚSCULO:*** dado que el tipo de músculo normal es constante dentro de un músculo específico, se suele obtener la muestra de biopsia de la misma región en todos los casos. Las muestras del cuádriceps femoral o del bíceps braquial son adecuadas para el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades primarias del músculo (miopatías). Las biopsias del nervio sural y del músculo gastrocnemio se suelen solicitar cuando hay sospecha de neuropatía periférica. Sin embargo, debido a que algunas enfermedades neuromusculares son más localizadas, la ubicación del músculo para biopsia puede cambiar.

La obtención de muestras de biopsia de un músculo con compromiso moderado es la que aporta mayor información. Los músculos que no están afectados pueden tener escasos o nulos cambios patológicos, mientras que los que presentan síntomas más graves, como debilidad importante, quizás tengan sustitución casi por completo del músculo por tejido adiposo y conjuntivo fibroso (fig. 31-4).

La evaluación de una biopsia muscular suele incluir el tejido fijo en formalina, congelado y fijo en glutaraldehído (este último para una posible microscopía electrónica). Se utilizan varias tinciones histoquímicas para los cortes congelados, muchos de los cuales miden la actividad enzimática utilizando ensayos colorimétricos. A diferencia de las tinciones inmunohistoquímicas, que detectan si una proteína está o no presente, las tinciones

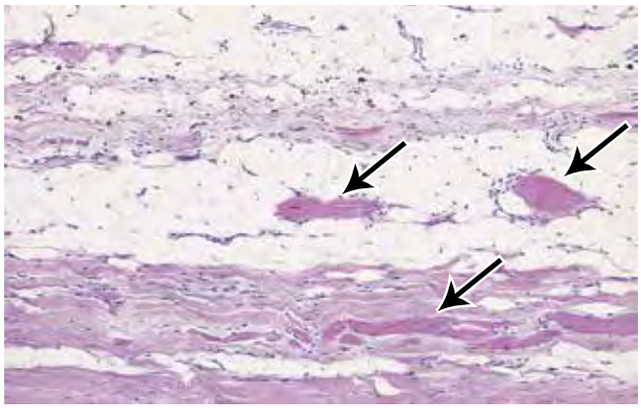


**FIGURA 31-4. Enfermedad neuromuscular terminal.** En este corte de músculo deltoides teñido con hematoxilina y eosina, el músculo esquelético está sustituido casi por completo por tejido graso y conjuntivo. Las escasas fibras musculares supervivientes presentan una eosinofilia más intensa que el componente colágeno *(flechas).*

histoquímicas permiten conocer la función de una enzima. Algunas de las reacciones histoquímicas habituales utilizadas para evaluar el músculo esquelético son:

- **Esterasa inespecífica:** es importante para la identificación de la atrofia por desnervación y la presencia de uniones neuromusculares.
- **Reductasa de NADH-tetrazolio:** las fibras de tipo I son de color oscuro debido a que contienen abundantes mitocondrias. Esta tinción es útil para identificar la enfermedad de núcleos centrales y signos de desnervación.
- **Succinato deshidrogenasa (SDH):** tinción histoquímica muy útil para identificar proliferación mitocondrial causada por mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmit).
- **Citocromo oxidasa:** las fibras que contienen mitocondrias anormales que carecen del componente terminal de la cadena transportadora de electrones no se tiñen.
- **Fosfatasa alcalina:** tiñe de manera selectiva las fibras en etapa regenerativa.
- **Ácido peryódico de Schiff (PAS):** es útil para identificar glucógeno y para el diagnóstico de enfermedades por depósito de esta molécula (v. a continuación).
- **Rojo oleoso con orceína (rojo oleoso O):** permite identificar lípidos neutros y es particularmente útil para evaluar miopatías por depósito de lípidos como la deficiencia de carnitina (v. a continuación).
- **Tinción tricrómica de Gomori modificada:** es una tinción versátil, útil para la evaluación de las miopatías. Ayuda a identificar cuerpos de nemalina, vacuolas ribeteadas en la miositis con cuerpos de inclusión y «fibras rojas rasgadas» (v. a continuación).
- **Tinción con fosfatasa ácida:** permite identificar la actividad lisosómica dentro de las fibras musculares y los macrófagos.
- **ATPasa de miosina:** dependiendo del pH, es útil para distinguir los tipos de fibras musculares.

## REACCIONES PATOLÓGICAS GENERALES

La necrosis es una respuesta común de las miofibrillas al daño originado en enfermedades primarias del músculo **(miopatías).** La necrosis aguda diseminada de las fibras del músculo esquelético ***(rabdomiólisis)*** libera proteínas citoplasmáticas, incluida la mioglobina, que pasan a la circulación, para producir más adelante mioglobinuria e insuficiencia renal aguda. En muchas miopatías humanas se produce necrosis segmentaria

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1384 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



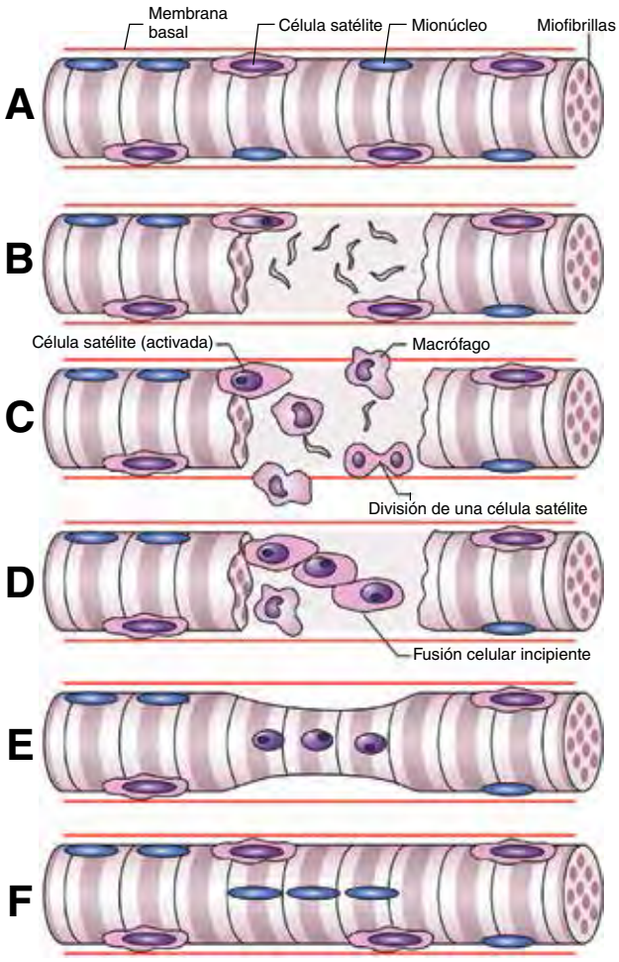



**FIGURA 31-5. Necrosis segmentaria y regeneración de la fibra muscular. A.** Una fibra muscular normal contiene miofibrillas y núcleos en el subsarcolema, y está recubierta por la membrana basal. Las células satélite diseminadas se encuentran en la superficie del sarcolema, en el interior de la membrana basal. Estas células son mioblastos latentes, capaces de proliferar y fusionarse para dar lugar a fibras musculares diferenciadas. Constituyen el 3-5 % del núcleo como se observa en el corte transversal de músculo esquelético. **B.** En muchas enfermedades musculares (p. ej., distrofia muscular tipo Duchenne o polimiositis), la lesión de la fibra muscular ocasiona necrosis segmentaria con desintegración del sarcoplasma, lo que conserva la membrana basal y la inervación (no observable). **C.** El segmento dañado atre macrófagos de la circulación que penetran en la membrana basal y comienzan al digerir y fagocitar el contenido sarcoplasmático (miofagocitosis). Los procesos regenerativos se inician con la activación y proliferación de células satélite, y la formación de mioblastos dentro de la membrana basal. Los macrófagos abandonan de forma gradual el sitio de la lesión junto con los restos fagocitados. **D.** En una etapa tardía, los mioblastos se alinean muy cerca unos de otros en el centro de la fibra y comienzan a fusionarse. **E.** La regeneración del segmento de la fibra muscular es prominente, como se puede observar por la presencia de grandes núcleos de localización central, vesiculares y de aspecto pálido. **F.** La fibra es prácticamente normal excepto por que hay escasa persistencia de núcleos centrales. En determinado momento, se recupera el estado normal **(A).**

a lo largo de una fibra, mientras que el músculo circundante al sitio dañado permanece intacto (fig. 31-5). Esta lesión desencadena con rapidez dos respuestas: la entrada de macrófagos provenientes de la circulación sanguínea al citoplasma necrótico y la activación de las células satélite, una población de mioblastos latentes localizados cerca de cada fibra. Conforme los monocitos fagocitan de manera gradual los restos necróticos y los eliminan, las células satélite proliferan transformándose en mioblastos activos. Después de 2 días comienzan a fusionarse entre sí y con los extremos residuales intactos de la fibra muscular forman un puente segmentario multinucleado. Esta fibra regenerativa es de un diámetro menor que el de la fibra original, y posee un citoplasma basófilo (debido a la abundancia de ribosomas) y núcleos vesiculares de gran tamaño con nucléolo prominente distribuidos en largas cadenas (v. a continuación).

La **regeneración** permite recuperar la estructura y el funcionamiento normales de las fibras musculares al cabo de unas pocas semanas después de un solo episodio de lesión. En enfermedades agudas o crónicas, la necrosis de las fibras musculares se produce de manera simultánea a su regeneración, ocasionando un proceso de atrofia gradual de las fibras musculares y fibrosis.

## DISTROFIA MUSCULAR

A mediados del s. XIX, los clínicos descubrieron una forma de debilidad progresiva de los músculos voluntarios que podía ser ocasionada por una enfermedad del sistema nervioso o la degeneración primaria de los músculos. El término aplicado a esta enfermedad degenerativa del músculo fue **distrofia muscular**. Se encontró que por lo general es hereditaria (o al menos familiar) y de evolución progresiva. Los músculos de estos pacientes presentaban necrosis, con regeneración, fibrosis progresiva e infiltración con tejido graso (fig. 31-4). La inflamación era mínima o estaba ausente. En los siguientes años se describieron numerosas variantes de esta enfermedad, y se calificó como una enfermedad hereditaria, progresiva, no inflamatoria, degenerativa del músculo.

### Las distrofias musculares tipo Duchenne y Becker son enfermedades graves progresivas ligadas al cromosoma X

La distrofia muscular tipo Duchenne se caracteriza por una degeneración progresiva de los músculos, en particular de aquellos localizados en las cinturas pélvica y escapular. Es la miopatía no inflamatoria más común en los niños. Hay una forma más leve de la enfermedad conocida como **distrofia muscular de Becker** (v. cap. 6 para las características de genética molecular de ambas enfermedades). La creatina cinasa en suero suele estar aumentada en ambas patologías.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las distrofias musculares tipo Duchenne y Becker están causadas por diversas mutaciones de un gen de gran tamaño situado en el brazo corto del cromosoma X (Xp21). Este gen codifica para la síntesis de **distrofina**, una proteína de 427 kd localizada en la superficie interna del sarcolema. La distrofina une el citoesqueleto debajo del sarcolema con el exterior de la célula a través del complejo de transmembrana de proteínas y glucoproteínas que se fijan a la laminina (fig. 31-6). Si está ausente o muy disminuida, por lo general debido a la pérdida de material genético (fig. 31-7), la interacción normal entre el sarcolema y la matriz extracelular está suprimida. Esto puede ocasionar el aumento observado en la fragilidad osmótica del músculo distrófico, el exceso de entrada de iones de calcio y la liberación de enzimas musculares solubles como la creatina cinasa en suero. Otra información que sustenta esta hipótesis es el hecho de que la degradación del sarcolema antecede a la necrosis de células musculares y que la lámina basal está separada del sarcolema en la etapa temprana de la distrofia muscular tipo Duchenne.

Entre las mutaciones del gen de la distrofina se encuentran las de tipo puntual, supresiones o duplicaciones que pueden producir proteínas anormales, por lo general truncadas. Estas proteínas mutadas pueden ubicarse de forma correcta en la superficie de la fibra muscular, pero mediante inmunohistoquímica se detecta que son escasas o ausentes en algunas zonas (fig. 31-7). La proteína anormal al parecer mantiene suficiente



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1385 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



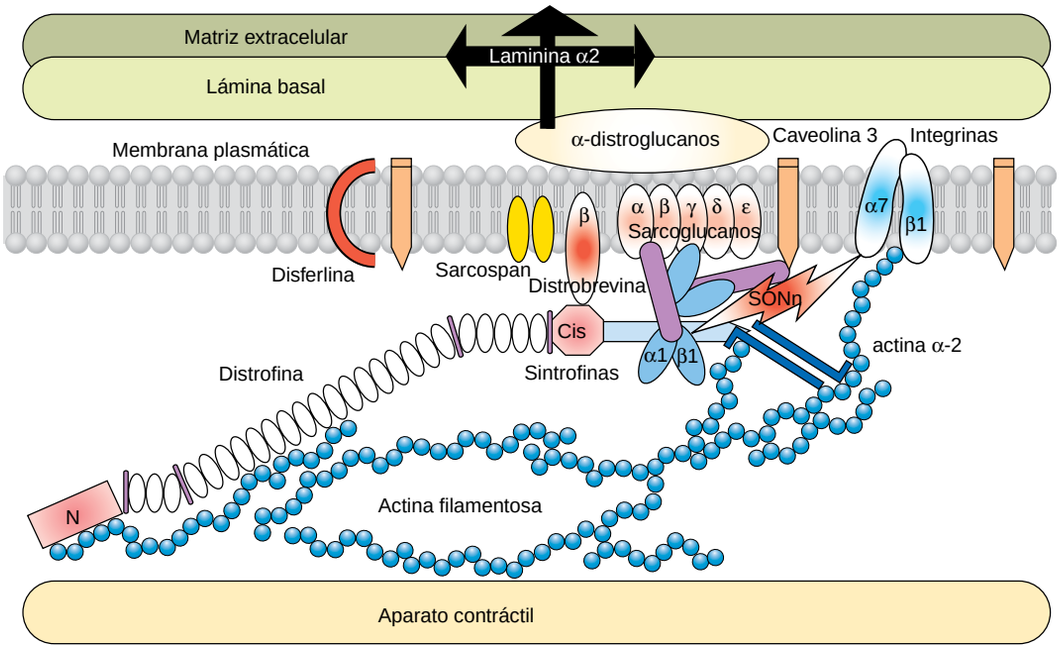



**FIGURA 31-6. Representación esquemática de las proteínas que unen la distrofina con la membrana plasmática y el aparato contráctil.** Varias de estas proteínas de unión se relacionan con miopatías conocidas (tabla 31-1).

capacidad funcional para aparentar un fenotipo menos grave. Algunos pacientes presentan mutaciones que afectan a las proteínas o glucoproteínas de transmembrana, de manera que interrumpen la unión entre el citoesqueleto y la matriz extracelular (tabla 31-1; fig. 31-6). Esto hace que la distrofina pueda estar disminuida o tener una localización anormal cuando las otras proteínas están ausentes o mutadas, lo que hace más complicado el diagnóstico definitivo (v. a continuación).

Debido a que la causa de la distrofia muscular tipo Duchenne se hereda como una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, el gen anormal es transmitido por madres portadoras heterocigotas. Alrededor del 30% de los casos se debe a mutación somática espontánea. No fue sino hasta la actualidad que las mujeres portadoras han podido ser detectadas a través de la medición repetida de creatina cinasa en suero, la cual está moderadamente aumentada en el 75% de los heterocigotos. La expresión del estado de portador es muy variable, quizás por las fluctuaciones en la inactivación aleatoria del cromosoma X. Mediante técnicas de inmunolocalización de la distrofina en la biopsia de músculo es posible identificar algunos portadores que presentan el patrón característico en mosaico por la presencia de miofibrillas defectuosas y normales. Mediante sondas moleculares se pueden detectar más de dos terceras partes de los casos de portadores de grandes deleciones del gen.

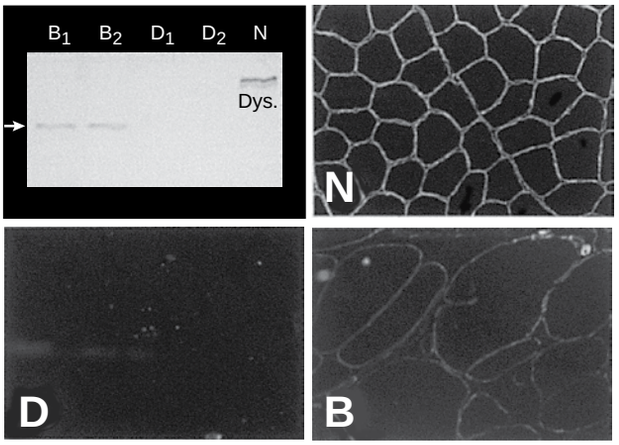



**FIGURA 31-7. Análisis de la distrofina en las distrofias de tipo Duchenne y Becker.** Tinción de la distrofina mediante inmunofluorescencia. Estos cortes muestran a un sujeto normal (N), un paciente con distrofia de Duchenne (D) y otro con distrofia de Becker (B). La distrofina se concentra normalmente en la membrana superficial de cada fibra muscular, pero en la distrofia de Duchenne la proteína está ausente o es escasa en una muy pequeña proporción de fibras musculares. En la distrofia de Becker se observan fibras musculares hipertróficas con escasa expresión de distrofina. Mediante la técnica de inmunotransferencia *(arriba a la izquierda)* se aprecia que el músculo normal presenta la banda A cerca de la porción superior del gel, lo que corresponde a la proteína de 427 kd que es la distrofina. En la distrofia de Duchenne, la distrofina es indetectable (dos pacientes, $D_1$, $D_2$). En la distrofia de Becker se observa una banda más tenue que ha migrado hacia una porción más inferior en el gel en relación con la proteína normal, y corresponde a una variante más pequeña y truncada de la proteína (dos pacientes, $B_1$, $B_2$). El análisis combinado (inmunolocalización e immunoblot) de la distrofina es útil para el diagnóstico de este grupo de distrofias *(distrofinopatías).*

**PATOLOGÍA:** la evolución de la distrofia de tipo Duchenne provoca una necrosis inexorable de fibras musculares, un proceso continuo de reparación y regeneración, y fibrosis progresiva. En cierto momento el proceso degenerativo supera la capacidad de regeneración del músculo. A partir de entonces el número de fibras musculares disminuye de forma paulatina, siendo reemplazado por tejido conjuntivo fibroso y graso. En etapa terminal, las fibras de músculo esquelético desaparecen casi por completo (fig. 31-4), pero hay algunas escasas fibras musculares fusiformes (fibras intrafusales).

Al principio de la enfermedad se observan fibras necróticas y regenerativas en pequeños grupos, junto con fibras dispersas, de mayor tamaño, hialinizadas y de color oscuro. Estas últimas están contraídas y se piensa que anteceden al proceso de necrosis de las fibras (figs. 31-8 y 31-9). La destrucción del sarcolema es uno de los cambios ultraestructurales más tempranos. Los macrófagos invaden las fibras necróticas y llevan a cabo una función más de limpieza que de un proceso inflamatorio.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1386 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



**TABLA 31-1**
**DISTROFIAS MUSCULARES DE CADERA**

| Distrofias musculares de cadera (DMC)[a] | Proteína defectuosa | Localización subcelular |
|---|---|---|
| LGMD1A | Miotilina | Sarcómero |
| LGMDIB | Lamina | Cubierta del núcleo |
| LGMD1C | Caveolina 3 | Sarcolema |
| LGMD1D | ? | |
| LGMD1E | ? | |
| LGMD1F | ? | |
| LGMD1G | ? | |
| LGMD2A | Calpaína 3 | Sarcoplasma |
| LGMD2B/Miyoshi | Disferlina | Sarcolema |
| LGMD2C | γ-sarcoglucano | Sarcolema |
| LGMD2D | α-sarcoglucano | Sarcolema |
| LGMD2E | β-sarcoglucano | Sarcolema |
| LGMD2F | δ-sarcoglucano | Sarcolema |
| LGMD2G | Teletión | Sarcómero |
| LGMD2H | Trim32 | Sarcoplasma |
| LGMD2I | Proteína relacionada con fukutina | Aparato de Golgi |
| LGMD2J | Titina | Sarcómero |
| LGMD2K | POMT1 | Retículo endoplasmático |
| LGMD2L | Eukutina | Aparato de Golgi |
| LGMD2M | DOMGnT1 | Aparato de Golgi |

[a] Las DMC1 presentan un patrón de herencia autosómico dominante, mientras que las DMC2 tienen una herencia autosómica recesiva.
Adaptado de Diseases of Muscle. En Love S, Louis DN, Ellison DW, eds. Greenfield's Neuropathology, 8a ed. Nueva York: Oxford University Press, 2008.

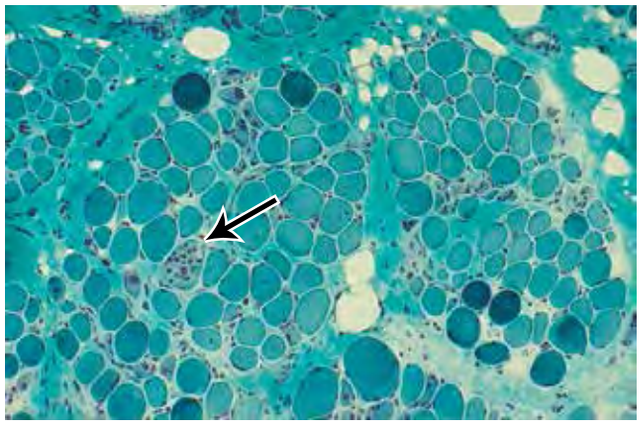


**FIGURA 31-9. Distrofia muscular de Duchenne.** Técnica de tinción tricrómica de Gomori modificada. Corte de músculo vasto lateral en el que se observan fibras musculares necróticas, algunas de las cuales están invadidas por macrófagos *(flecha)*. Las estructuras teñidas de color más oscuro, de mayor tamaño, corresponden a fibras contraídas. La entrada de calcio a través de la superficie de la membrana dañada favorece los mecanismos que mantienen una concentración baja en reposo de $Ca^{2+}$ y desencadenan una contracción excesiva. Hay importante fibrosis del perimisio y el endomisio.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el diagnóstico de distrofia de Duchenne puede realizarse mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN genómico. En la práctica, el diagnóstico, utilizando esta técnica, está limitado a casos con supresión de grandes fragmentos del gen. Alrededor del 30% de los pacientes presentan pequeños reordenamientos de las secuencias genéticas o mutaciones puntuales y pueden ser valorados mediante biopsia de músculo, en la que la distrofina es escasa o indetectable mediante técnica, de inmunotransferencia (inmunoblot) o inmunohistoquímica. El diagnóstico prenatal en muestras de vellosidades coriónicas es útil, en especial cuando ya se conoce la mutación en algún otro miembro de la familia.

Los niños con distrofia muscular de Duchenne presentan un importante aumento de la concentración de creatina cinasa en suero desde el nacimiento y anormalidades morfológicas musculares, incluso en el útero. La debilidad muscular no es detectable desde el punto de vista clínico durante el primer año de edad, pero suele hacerse evidente en los 3-4 años de edad, principalmente en los cinturones pélvico y escapular (debilidad muscular proximal). Evoluciona de manera inexorable. Algunos

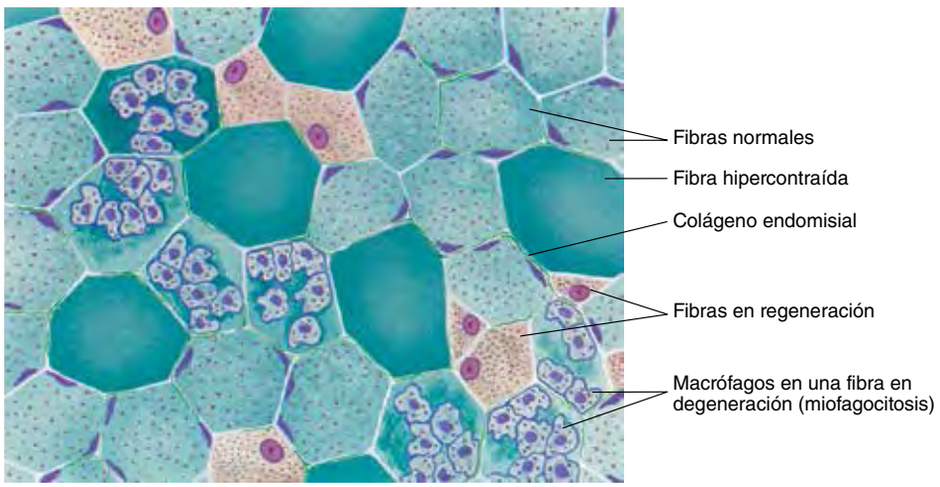



**FIGURA 31-8. Distrofia muscular de Duchenne.** Cambios patológicos en el músculo esquelético (imagen con técnica de tinción tricrómica de Gomori modificada). Algunas fibras están ligeramente crecidas y son de color más oscuro de lo normal. Esto corresponde a segmentos contraídos del sarcoplasma situados entre los segmentos con degeneración. Otras fibras se encuentran compactadas con macrófagos (miofagocitosis), que eliminan el sarcoplasma destruido. Otras son más pequeñas de lo normal y presentan sarcoplasma granular. Estas fibras tienen núcleos aumentados de tamaño y aspecto vesicular con nucléolo prominente, y representan fibras en fase regenerativa. El desarrollo de fibrosis del endomisio es evidente por el depósito de colágeno alrededor de fibras musculares individuales. Los cambios son, por tanto, compatibles con una miopatía activa, no inflamatoria y crónica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1387 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



casos desarrollan «seudohipertrofia» (crecimiento de los músculos cuando las fibras son reemplazadas por tejido fibroadiposo) de los músculos de la pantorrilla. Los pacientes suelen requerir el uso de silla de ruedas a la edad de 10 años y están postrados en cama a los 15. Suelen morir por complicaciones como una insuficiencia respiratoria ocasionada por el debilitamiento muscular o arritmias cardíacas debidas a daño en el miocardio. Otras manifestaciones extraesqueléticas incluyen la disfunción gastrointestinal (por degeneración del músculo liso) y la alteración de las funciones intelectuales. Muchos niños con distrofia de Duchenne presentan diversos grados de retraso mental, al parecer relacionado con la falta de distrofina en el SNC.

Aunque el cuadro clínico de los pacientes con distrofia de Becker suele ser más leve y de inicio más tardío, los pacientes con esta enfermedad presentan intolerancia al ejercicio por contracturas musculares, rabdomiólisis ocasional y mioglobinuria. A diferencia de la distrofia de Duchenne, en la que la distrofina está prácticamente ausente, en la distrofia de Becker es característica la presencia de la proteína truncada (fig. 31-7).

### Las distrofias musculares de caderas están causadas por mutaciones en diversas proteínas

Las distrofias musculares de cadera (DMC) son un grupo de enfermedades ocasionadas por un defecto en distintas proteínas y con diferentes modos de herencia (tabla 31-1). Aunque pueden estar implicadas distintas proteínas, los pacientes con DMC presentan el mismo cuadro clínico caracterizado por una debilidad de los cinturones pélvico y escapular. Por lo general, comienza en la infancia o en la edad adulta con debilidad muscular de diferente grado. Los pacientes pueden tener dificultad para caminar, correr o levantarse estando sentados. Es común la presencia de manifestaciones cardíacas. La histología es similar a todas las distrofias musculares, pero hay algunas que presentan características particulares poco habituales como inflamación (LGMD2B, miopatía de Miyoshi) y vacuolas ribeteadas (LGMD1A), similar a lo que se observa en la miositis por cuerpos de inclusión (v. a continuación). Como resultado, para el diagnóstico adecuado es necesaria tanto una historia clínica detallada como un conjunto de pruebas de inmunohistoquímica, inmunotransferencia y genéticas. Las DMC (2C a 2F) también son conocidas como sarcoglucanopatías (fig. 31-6).

### Las distrofias musculares congénitas se manifiestan al nacer o poco tiempo después

Estas enfermedades se caracterizan por hipotonía, debilidad y contracturas (tabla 31-2). Según la variedad, los pacientes también pueden presentar leucoencefalopatía (degeneración de la materia blanca), malformaciones cerebrales y daño ocular.

Desde el punto de vista patológico, estas enfermedades se parecen a otras distrofias musculares con grado variable de fibrosis e infiltración grasa del músculo. Muchos de estos trastornos se relacionan con mutaciones en las proteínas de la matriz extracelular (p. ej., colágenos, laminina, integrinas) o glucosilación anormal de α-distroglucano (α-distroglucanopatías) y en el retículo sarcoplasmático (distrofia muscular con rigidez de columna). Obsérvese que algunas de las proteínas afectadas también son responsables de ciertas distrofias musculares de cadera, aunque se trata de mutaciones diferentes.

### Los síndromes de repetición de secuencias de nucleótidos pueden producir distrofias musculares

Diversas enfermedades genéticas humanas son causadas por un número anómalo de repeticiones intragénicas de secuencias de oligonucleótidos. Aun cuando la distrofia miotónica y la distrofia muscular oculofaríngea corresponden a síndromes de repetición de secuencias de tres nucleótidos, dan lugar a patologías musculares muy diferentes. Sin embargo, en ambas se observa el fenómeno de «anticipación» (es decir, inicio a edad temprana y aumento de la gravedad de los síntomas en generaciones siguientes relacionadas con aumento en el número de repeticiones de la secuencia anómala; v. cap. 6).

### La distrofia miotónica es la forma más común de distrofia muscular del adulto

La distrofia miotónica es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por una relajación demasiado lenta del músculo (miotonía), debilitamiento muscular progresivo y caquexia. La prevalencia se calcula que es hasta de 14 casos por cada 100 000, aunque podría ser mayor dada la dificultad para detectar a los individuos con afectación mínima. La edad de inicio y gravedad de los síntomas son muy variables. La distrofia miotónica puede ser clasificada como de inicio en la edad adulta o congénita.

**PATOGENIA MOLECULAR:** las dos variedades de distrofia miotónica (DM1 y DM2) se heredan de forma autosómica dominante y son resultado de mutaciones en diferentes genes. La DM1 se debe a una expansión de la secuencia de repetición CTG cerca del extremo 3' del gen para la proteína cinasa DM, el cual codifica para una serina-treonina cinasa. En condiciones normales, hay menos de 30 copias

**TABLA 31-2**
**MIOPATÍAS CONGÉNITAS CAUSADAS POR ANORMALIDADES EN EL SARCOLEMA O LA MATRIZ EXTRACELULAR**

| Distrofia muscular congénita (DMC) | Proteína | Localización y/o función de la proteína |
|---|---|---|
| DMC con deficiencia de merosina | Laminina α2 | Matriz extracelular |
| Síndrome de Ullrich | Colágeno VI | Matriz extracelular |
| Deficiencia de integrina α7 | Integrina α7 | Membrana plasmática |
| DMC de Fukuyama | Fukutina | Posible sustrato para la glucosiltransferasa |
| Músculo-ojocerebro | POMGnT1 (*O*-manosa β-1,2-*N*-acetil-glucosaminiltransferasa) | Glucosiltransferasa |
| Síndrome de Walker-Warburg | POMT1 (protein-*O*-manosil-transferasa) | Glucosiltransferasa |
| | Protreína relacionada con fukutina | Quizás en la transferasa de azúcares fosforados |
| Síndrome de columna vertebral rígida | Selenoproteína N1 | Glucoproteína del retículo endoplasmático |

Adaptado de Diseases of Muscle. En Love S, Louis DN, Ellison DW, eds. Greenfield's Neuropathology, 8a ed. Nueva York: Oxford University Press, 2008.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1388 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



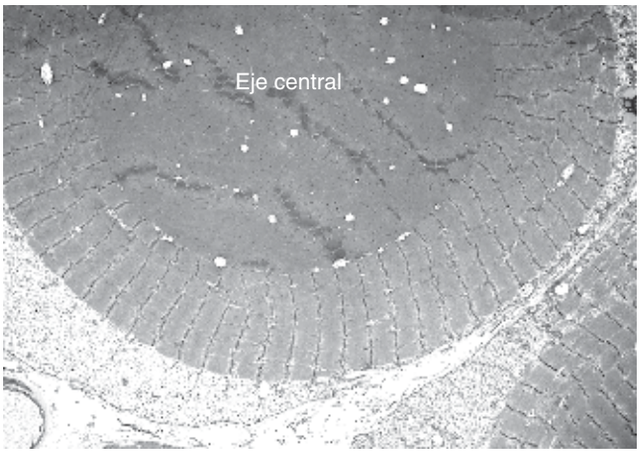



**FIGURA 31-10. Fibra en anillo.** Microfotografía electrónica (amplificación a 1 900 aumentos). Los sarcómeros externos tienen una orientación perpendicular al eje de las miofibrillas.

de esta secuencia de tres nucleótidos, pero puede haber 50 o más en los pacientes con distrofia miotónica leve. Cuanto mayor sea el número de repeticiones (algunas veces tantas como 4 000), más grave será el trastorno. Hasta el momento no se comprende del todo el mecanismo por el cual la expansión de repeticiones de la secuencia CTG produce daño en la distrofia miotónica, al igual que sucede con otras enfermedades por repetición de trinucleótidos (v. cap. 1). La DM2 está causada por la expansión de una secuencia de cuatro nucleótidos de repetición CCTG en el primer intrón del gen *ZNF9*.

**PATOLOGÍA:** la patología de la distrofia miotónica del adulto es muy variable, incluso entre los músculos del mismo paciente. La mayoría de los pacientes presenta atrofia de fibras tipo I e hipertrofia de las fibras tipo II. Una característica constante es la presencia de núcleos situados internamente. La reacción de la ATPasa presenta muchas fibras en anillo, con concentración circunferencial de sarcoplasma intensamente teñido. En estas fibras, los sarcómeros externos están distribuidos en circunferencia, en lugar del patrón habitual longitudinal siguiendo el eje de la fibra (fig. 31-10). La necrosis y regeneración, aunque presentes en algunas ocasiones, no son muy evidentes (como sucede en la distrofia muscular tipo Duchenne).

Los músculos en la distrofia congénita miotónica presentan atrofia de miofibrillas, núcleos centrales y fallo en la diferenciación de las fibras. Estas características se parecen a la miopatía miotubular recesiva ligada al cromosoma X (v. a continuación).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las personas DM1 muestran debilidad muscular de evolución lenta y rigidez, principalmente en las extremidades distales (la debilidad proximal es más común en la DM2). La debilidad facial y de los músculos del cuello, así como la ptosis son características de la DM1, pero menos frecuentes en la DM2. Las manifestaciones extramusculares presentes en algunos casos de distrofia miotónica incluyen alopecia frontal, atrofia gonadal, alteraciones de la personalidad y anomalías endocrinas. Se han documentado arritmias cardíacas y, con menos frecuencia, cardiomiopatía. Unos pocos pacientes muestran compromiso del músculo liso, con trastornos del aparato gastrointestinal, la vesícula y el útero.

El diagnóstico se hace según en las características clínicas, los antecedentes familiares y las características en la electromiografía, como son las descargas miotónicas. La identificación de la expansión de la secuencia de repetición CTG (DM1) o CCTG (DM2) es predictiva intraútero y puede ser útil para el diagnóstico.

La **distrofia miotónica congénita** sólo se observa en recién nacidos de mujeres con DM1 que cursan con síntomas de la enfermedad. Estos presentan debilidad muscular grave. La miotonía es mínima o ausente, pero se agrava más tarde en la niñez. Un número importante de estos pacientes tiene retraso mental. No se ha identificado DM2 congénita.

### La distrofia muscular oculofaríngea suele presentarse en los adultos

La distrofia muscular oculofaríngea se suele diagnosticar en la edad adulta (después de los 45 años) y es con mayor frecuencia una enfermedad con herencia autosómica dominante. Sin embargo, hay una forma de transmisión autosómica recesiva. Los pacientes desarrollan ptosis palpebral y disfagia de evolución lenta, así como debilidad en otros grupos musculares incluyendo la cara y extremidades. La forma autosómica dominante es prevalente entre los francocanadienses de Quebec y los judíos bukhara (anteriormente del Asia central) ahora establecidos en Israel. Tanto la forma autosómica dominante como la recesiva se deben a un incremento anómalo en el número de secuencias repetidas GCG dentro del gen 1 de la proteína de fijación nuclear poli(A). En la biopsia de músculo se observan inclusiones intranucleares, vacuolas ribeteadas e inclusiones filamentosas similares a las de la miositis de cuerpos de inclusión (v. a continuación). A diferencia de esta última, las inclusiones intranucleares contienen inclusiones filamentosas de 8,5 nm.

### La distrofia muscular facioescapulohumeral suele comenzar en la niñez

La distrofia muscular facioescapulohumeral es una distrofia muscular, que se transmite de forma autosómica dominante, relativamente común, y que se inicia en la niñez o la edad adulta temprana. Los pacientes presentan debilidad de músculos faciales y del cinturón escapular. Es notable la prominencia escapular alada. También afecta a otros grupos musculares. La esperanza de vida suele ser normal y entre las manifestaciones extraesqueléticas se encuentran el bloqueo de rama cardíaca, la pérdida de la audición y la vasculopatía retiniana. La distrofia muscular fascioescapulohumeral está causada por la supresión de un fragmento del ADN repetitivo en la región subtelomérica del cromosoma 4q. Así, los pacientes afectados presentan menos repeticiones de lo normal. Es común la inflamación, hasta el punto de parecer una miopatía inflamatoria como la polimiositis (v. a continuación), pero no tiene correlación con la evolución de la enfermedad. Es fundamental contar con una historia clínica detallada para hacer un diagnóstico apropiado. De lo contrario, a un paciente con debilidad muscular e infiltrado inflamatorio linfocítico se le podría dar el diagnóstico incorrecto de polimiositis.

## MIOPATÍAS CONGÉNITAS

En ocasiones, los recién nacidos presentan hipotonía generalizada, con disminución de los reflejos osteotendinosos y músculos voluminosos. Muchos de estos niños presentan dificultades en la etapa perinatal por respiración débil y complicaciones pulmonares. Muchas de las enfermedades musculares que ya han sido descritas son «congénitas», puesto que son causadas por mutaciones presentes al nacer. Sin embargo, dichos trastornos no son clínicamente evidentes hasta mucho tiempo después. En contraste, las miopatías congénitas que se describen aquí son evidentes al nacer. Algunos cursan con hipotonía «maligna», que es progresiva y mortal en los primeros 12 meses de vida. Algunos ejemplos son la **enfermedad Werdnig-Hoffman y la deficiencia infantil de maltasa ácida (enfermedad de Pompe).**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1389 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



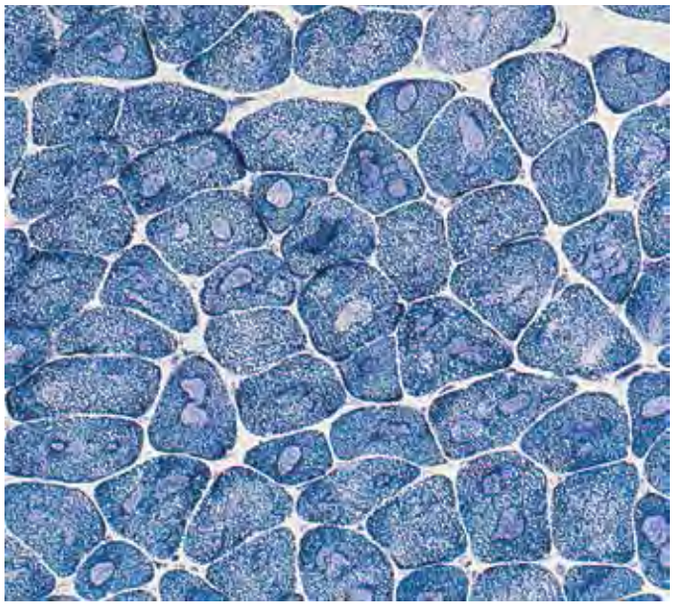


**FIGURA 31-11. Enfermedad de núcleo central.** Corte del músculo vasto lateral teñido con la técnica de reductasa para NADH-tetrazolio en la que se distingue una zona circular pálida en el centro de la mayor parte de las fibras musculares. Hay también una zona circundante de tinción excesiva alrededor de la lesión central. Todas las miofibrillas en este caso eran de tipo I, como lo demuestra la tinción de ATPasa miofibrilar (no mostrada), muy parecidas a las lesiones de núcleo en las formaciones en diana encontradas en las fibras musculares de enfermedades neurógenas (fig. 31-23).

En otros pacientes hipotónicos, la hipotonía puede persistir sin cambios o estos son mínimos. Pueden llegar a deambular y llevar una vida normal, aunque en ocasiones se acompaña de complicaciones esqueléticas secundarias a la hipotonía, como escoliosis severa. Los músculos de estos casos rara vez presentan alteraciones estructurales características en las miofibrillas. Tres de las formas más comunes de miopatías congénitas son la **enfermedad de núcleo central** (fig. 31-11), la **miopatía por nemalina (bastones)** (fig. 31-12) y la **miopatía de núcleo central** (fig. 31-13). En todas hay presencia de hipotonía congénita, disminución de reflejos osteotendinosos, disminución del volumen muscular y retraso en el desarrollo motor. En las tres

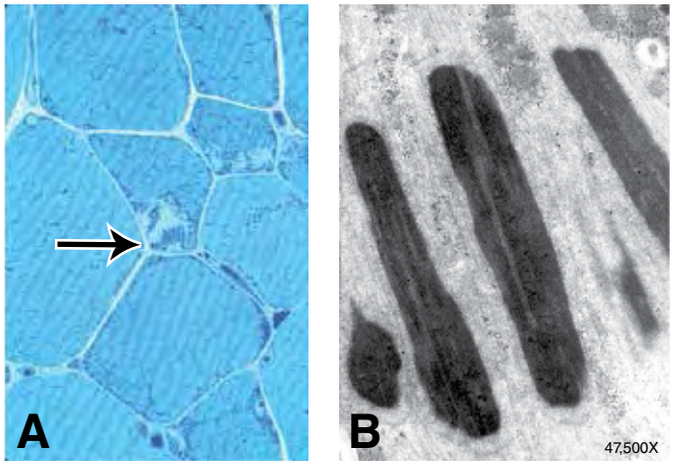



**FIGURA 31-12. Miopatía de bastones (nemalina). A.** Las fibras musculares contienen agregados oscuros de bastones (azul de toluidina, 1000×). **B.** Al microscopio electrónico, la misma biopsia muestra que las estructuras tienen forma de bastón y se derivan del disco Z (47 500×).

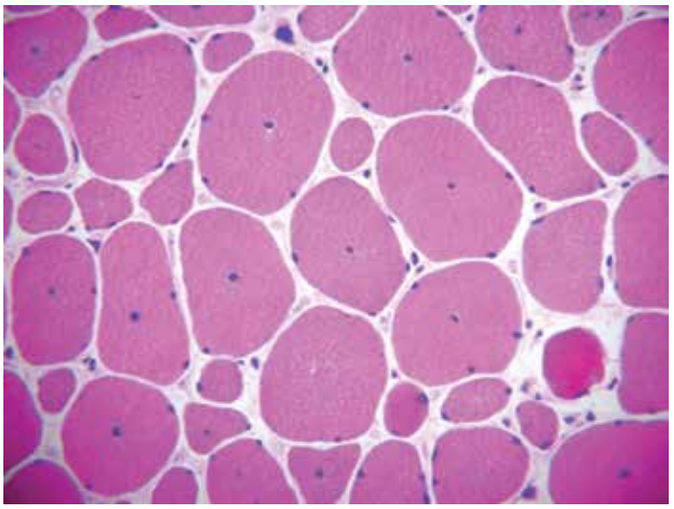


**FIGURA 31-13. Miopatía nuclear central.** Tinción de hematoxilina y eosina. Muchas fibras musculares contienen un solo núcleo central, y la mayor parte de las fibras musculares enfermas son muy pequeñas. Además, se observan líneas radiales que salen del núcleo central. Estas fibras se parecen a la etapa final del miotubo durante el desarrollo fetal del músculo esquelético.

enfermedades, las anomalías morfológicas del músculo están limitadas a las fibras tipo I, con hipertrofia en algunos casos e hipotrofia en otros. Con frecuencia, las fibras tipo I son anormalmente evidentes o, posiblemente, hay falta de desarrollo de fibras tipo II. No hay necrosis o fibrosis activa de miofibrillas, y los pacientes tienen una concentración normal de creatina cinasa en suero.

## La enfermedad de núcleo central se hereda de forma autosómica dominante y se caracteriza por hipotonía congénita y debilidad de músculos proximales

**PATOGENIA MOLECULAR:** los pacientes afectados tienen disminución de los reflejos osteotendinosos y retraso en el desarrollo motor. La enfermedad ha sido relacionada con una mutación en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.1) que codifica para el receptor de rianodina, el canal del calcio en el retículo sarcoplasmático. Hay casos esporádicos ocasionales o con patrón de herencia autosómico recesivo. Los pacientes típicos pueden deambular, pero la fortaleza de los músculos sigue siendo menor de lo normal.

**PATOLOGÍA:** hay un importante predominio de las fibras tipo I, que con frecuencia se presentan en la zona central del proceso de degeneración con pérdida de la capacidad de tinción con la técnica NADH-TR (fig. 31-11) y se extienden a lo largo de toda la fibra. Al microscopio electrónico se aprecia la desaparición de mitocondrias y otros orgánulos membranosos en los núcleos centrales, con o sin desorganización de las miofibrillas. Los orgánulos membranosos tienden a condensarse alrededor del borde del núcleo central. En la periferia de la fibra muscular no hay hallazgos de importancia.

La anomalía del núcleo central puede parecerse a las fibras en diana presentes en caso de desnervación activa (v. a continuación), aunque estas se caracterizan por tener un borde oscuro alrededor de zonas pálidas y no hay evidencia de desnervación en la enfermedad de núcleo central.

Las mutaciones del gen 1 para el receptor de rianodina también causan **hipertermia maligna**, una enfermedad potencialmente mortal desencadenada por la succinilcolina y algunos anestésicos, en particular el halotano. Se caracteriza por hiperpirexia y rabdomiólisis (v. cap. 8). La hipertermia maligna

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1390 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



puede coexistir con la enfermedad de núcleo central en algunos pacientes, puesto que los pacientes con esta enfermedad tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertermia maligna. Sin embargo, los pacientes con hipertermia maligna con frecuencia no presentan cambios histológicos. La sospecha de hipertermia maligna se hace por el antecedente familiar y se confirma mediante una prueba de contracción muscular *in vitro*.

### En la miopatía de bastones las inclusiones sarcoplasmáticas se derivan de la banda Z

La miopatía de bastones es un grupo de enfermedades en las que hay cúmulos de inclusiones en forma de bastones dentro del sarcoplasma del músculo esquelético. La enfermedad se denominaba antes miopatía nemalínica, debido a que las inclusiones de la fibra muscular fueron interpretadas como madejas de hilo enredado. En realidad, son grupos de estructuras en forma de bastones.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se han descrito variantes con patrón de herencia autosómico dominante y recesivo. Los genes responsables de la miopatía de bastones mejor identificados son los de la nebulina (la más común), actina α de músculo esquelético, tropomiosinas α y β y troponina T lenta. Las mutaciones en el gen para el receptor de rianodina también se relacionan con la formación de bastones nemalínicos.

**PATOLOGÍA:** hay predominio variable de fibras tipo I y acumulación de estructuras en forma de bastón dentro del sarcoplasma. Los cúmulos de inclusiones por lo general se localizan en la región subsarcolematosa, cerca de los núcleos. Son de color rojo brillante a oscuro mediante la tinción tricrómica de Gomori modificada, o azules con azul de toluidina (fig. 31-12 A), pero con frecuencia no se observan con la técnica de hematoxilina y eosina. Estas inclusiones tienen forma de bastones y se originan en la banda Z, con la que tienen semejanza ultraestructural (fig. 31-12 B).

Los bastones se presentan en diferentes enfermedades neuromusculares, incluyendo la atrofia por desnervación, la distrofia muscular y las miopatías inflamatorias. La tenotomía experimental (corte del tendón) induce la formación de bastones en el músculo cuando la inervación se mantiene intacta. Sin embargo, en la miopatía de bastones, las inclusiones son la alteración patológica predominante. Otras anomalías (inflamación, desnervación) están ausentes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en la forma congénita clásica de la miopatía de bastones, los pacientes muestran hipotonía congénita, retraso en los hitos motores de gravedad clínica variable y cambios esqueléticos secundarios como xifoescoliosis. Algunos muestran compromiso grave de los músculos faciales, faríngeos y cervicales. Las formas de inicio tardío (en la infancia y la vida adulta) tienden a estar asociadas con cierta degeneración muscular, aumento de los niveles de creatina cinasa sérica y un curso lento o no progresivo.

### La miopatía de núcleo central y la miopatía miotubular se parecen a la etapa miotubular de la embriogénesis

**PATOGENIA MOLECULAR Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la miopatía de núcleo central es un grupo de enfermedades hereditarias heterogéneas desde el punto de vista clínico y genético que tienen en común la presencia de un núcleo de localización central en las células musculares esqueléticas. Se conocen dos formas de presentación, autosómica recesiva y dominante. La última suele manifestarse en la adolescencia y presenta un aumento moderado de la concentración de creatina cinasa en suero. Evoluciona de forma lenta y, al igual que la miopatía de bastones, se parece al llamado síndrome de distrofia muscular de cadera (v. anteriormente). Algunos pacientes presentan importante compromiso de los músculos de la cara y los extraoculares. En la mayoría de los casos hay ptosis bilateral. El gen responsable, dinamina 2, está involucrado en la endocitosis, el transporte a través de la membrana y el ensamblaje del centrosoma y la actina.

La miopatía miotubular es una enfermedad ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen de la miotubularina. La miotubularina es una fosfatasa expresada en la mayoría de los tejidos que participa en las cascadas de señalización de la fosfatidilcolina. Desde el punto de vista clínico, la miopatía tubular se caracteriza por una importante hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria al nacimiento. Desde el punto de vista patológico, al igual que en la miopatía nuclear central, en la miopatía tubular los núcleos están situados en posición central dentro de ambos tipos de fibras.

**PATOLOGÍA:** en las biopsias hay predominio de las fibras tipo I (fig. 31-13), muchas de las cuales son pequeñas y redondas, con un solo núcleo central (de ahí el nombre de la enfermedad). Se parece a la etapa miotubular de la embriogénesis del músculo esquelético. Este aspecto inmaduro sugiere un posible defecto en la inervación de la fibra muscular, dado que la motoneurona inferior requiere una maduración posterior en relación con la fibra muscular. Sin embargo, las motoneuronas inferiores de estos pacientes, incluida la placa motoneurona, no presentan anormalidades demostrables.

Las formas de miopatía miotubular de inicio tardío se caracterizan desde el punto de vista morfológico por la presencia de fibras musculares más maduras, de mayor tamaño, con numerosas miofibrillas y un solo núcleo central más maduro.

## MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas, las cuales se caracterizan por debilidad muscular proximal simétrica, aumento del nivel en suero de enzimas derivadas del músculo e inflamación no supurativa del músculo esquelético.

Se trata de enfermedades poco frecuentes, con una incidencia anual de 1 por cada 100 000 habitantes. ***La dermatomiositis se presenta en niños y adultos, pero la polimiositis casi siempre aparece después de los 20 años de edad.*** Ambas enfermedades son más frecuentes en mujeres que en hombres. Por el contrario, la miositis por cuerpos de inclusión en general se presenta en hombres de más de 50 años.

Se piensa que estas miopatías tienen origen autoinmunitario (v. cap. 11) debido a que *1)* se presentan junto con otras enfermedades autoinmunitarias y del tejido conjuntivo; *2)* los hallazgos patológicos sugieren daño de los miocitos por un mecanismo autoinmunitario; *3)* existe presencia de autoanticuerpos en el suero, y *4)* tanto la polimiositis como la dermatomiositis (pero no la miositis con cuerpos de inclusión) responden al tratamiento inmunodepresor. No se han identificado autoantígenos específicos en el músculo o los vasos sanguíneos, pero hay presencia de anticuerpos antinucleares y anticitoplasmáticos en todas estas enfermedades, con especificidad para diferentes antígenos.

Las características morfológicas más comunes de las miopatías inflamatorias son: *1)* presencia de células inflamatorias; *2)* necrosis y fagocitosis de fibras musculares; *3)* mezcla de fibras en regeneración y atróficas, y *4)* fibrosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** todas las miopatías inflamatorias se manifiestan por debilidad muscular proximal y simétrica, que aumenta de forma gra-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1391 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



dual en el transcurso de semanas a meses. Los pacientes tienen problemas al realizar actividades simples que requieren el uso de los músculos proximales, incluyendo el levantamiento de objetos, subir escaleras o peinarse. La disfagia y la dificultad para mantener erguida la cabeza son reflejo de la debilidad de los músculos de la faringe y flexores del cuello. Algunos pacientes con miositis con cuerpos de inclusión presentan debilidad muscular distal de las extremidades, que equivale o excede la de los músculos proximales. En casos avanzados, puede afectar a los músculos respiratorios. La enfermedad pulmonar intersticial también puede comprometer a la función respiratoria en el 10% de los pacientes con polimiositis y dermatomiositis. También puede presentarse compromiso miocárdico. El debilitamiento evoluciona en el transcurso de semanas o meses, y condiciona un desgaste muscular grave.

## En la polimiositis, el daño muscular está mediado por linfocitos T citotóxicos

**PATOGENIA MOLECULAR:** en la polimiositis no hay microangiopatía detectable como sucede en la dermatomiositis (v. a continuación). En estas enfermedades, las fibras musculares sanas están inicialmente rodeadas por linfocitos T $CD8^+$ (fig. 31-14) y macrófagos, después de que las fibras sufren degeneración. A diferencia del músculo normal, en la polimiositis el tejido muscular expresa antígenos del complejo principal de histocompatibilidad I. Esta expresión aberrante promueve una reacción autoinmunitaria.

Se desconoce la función patógena de los autoanticuerpos contra los antígenos antinucleares y ribonucleoproteínas citoplasmáticas en el daño muscular. En la polimiositis con frecuencia se detecta anti-Jo-1, un anticuerpo contra la histidilo ARNt sintetasa, junto con neumopatía intersticial, fenómeno de Raynaud y artritis no erosiva.

Las infecciones virales pueden anteceder a la polimiositis, pero los cultivos virales de músculo son negativos. Hay una miopatía inflamatoria indistinguible de la polimiositis presente en muchos casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), pero se desconoce el papel que tiene el virus en esta enfermedad.

**PATOLOGÍA:** las células inflamatorias infiltran el tejido conjuntivo principalmente dentro de los haces musculares (es decir, inflamación de endomisio) e invaden fibras musculares al parecer sanas (fig. 31-14). No hay angiopatía. Hay fibras aisladas en degeneración y otras en regeneración distribuidas en toda la fibra. En la polimiositis no hay atrofia perifascicular (v. a continuación).

## La miositis por cuerpos de inclusión se caracteriza por la presencia de depósitos de β-amiloide

La miositis por cuerpos de inclusión suele darse en pacientes mayores (>50 años) y es la miopatía inflamatoria más común en la vejez. A nivel patológico se parece a la polimiositis, que muestra necrosis de una sola fibra y regeneración, con linfocitos T citotóxicos principalmente en el endomisio. En el borde de las vacuolas se observa material granular basófilo (vacuolas ribeteadas) dentro de las fibras musculares (fig. 31-15 A y B). Estas inclusiones contienen amiloide intracelular (fig. 31-15 C) que es inmunorreactivo para la proteína β-amiloide, el mismo tipo de amiloide que el de las placas seniles en la enfermedad de Alzheimer. También están presentes otras proteínas asociadas a la enfermedad de Alzheimer como la proteína tau fosforilada, la sinucleína α, la ubiquitina y las presenilinas (v. cap. 32). La parkina, que se acumula en la enfermedad de Parkinson hereditaria, y la proteína precursora de priones también han sido ubicadas en las inclusiones.

El papel patógeno de estas inclusiones no está claro, puesto que la acumulación de una proteína similar asociada a las enfermedades neurodegenerativas se ha observado en otras miopatías raras (distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada al cromosoma X y miopatías miofibrilares), así como en la desnervación crónica. En el microscopio electrónico, los gránulos de las vacuolas ribeteadas contienen espirales membranosos y filamentos distintivos adyacentes (fig. 31-15 D). Las características únicas de la miositis por cuerpos de inclusión citoplasmáticos comprenden las inclusiones positivas al rojo Congo, los filamentos característicos (o rara vez nucleares) en las fibras musculares y un infiltrado inflamatorio, aunque este último puede ser escaso. Una forma hereditaria autosómica recesiva de la enfermedad muestra características similares, pero puede estar presente en la adolescencia tardía o la vida adulta. A pesar de la presencia de la inflamación, el tratamiento inmunosupresor no mitiga la enfermedad, pero la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ser un tratamiento útil.

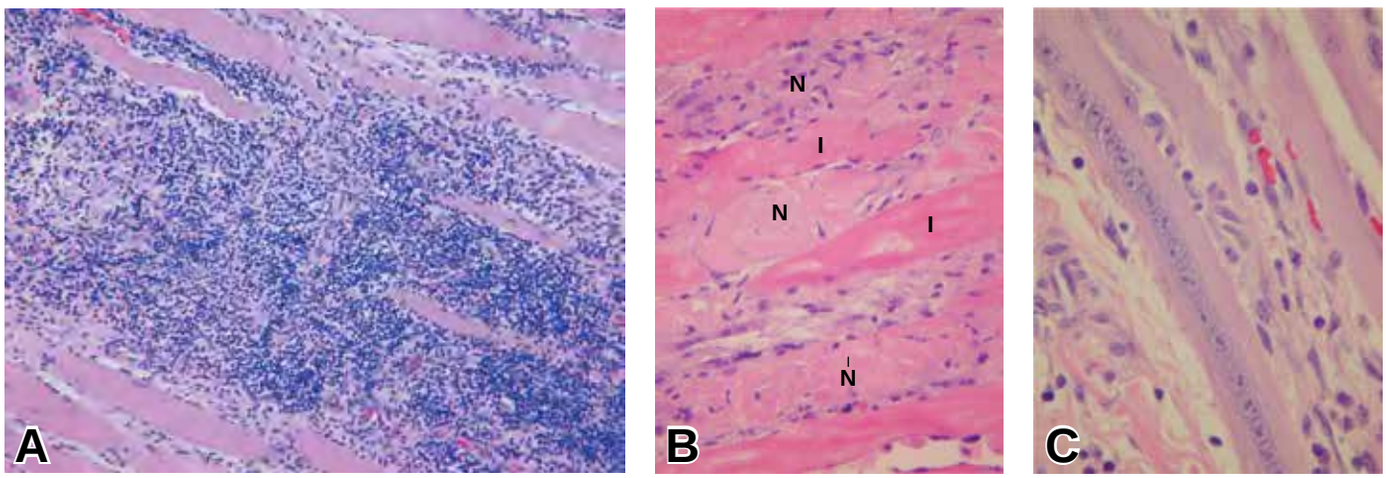



**FIGURA 31-14. Polimiositis. A.** Tinción de hematoxilina y eosina. Corte de músculo afectado por miopatía inflamatoria. Las células inflamatorias mononucleares infiltran principalmente el endomisio. En el área también se observa necrosis de una sola fibra. **B.** Una región de curación de miopatía inflamatoria muestra fibras intactas (I) y fibras necróticas (N). La fibra necrótica superior está fuertemente infiltrada con macrófagos. **C.** Una fibra en regeneración muestra una disposición lineal de núcleos agrandados ubicados en el centro.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1392 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



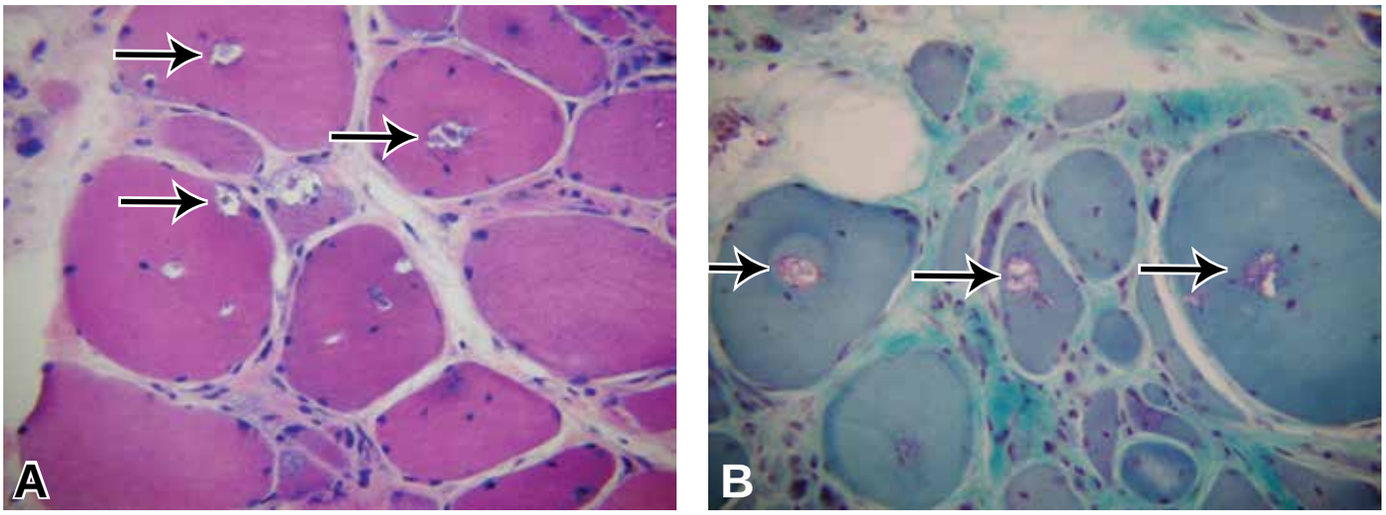



**FIGURA 31-15. Miositis por cuerpos de inclusión. A.** Tinción de hematoxilina y eosina. La miositis por cuerpos de inclusión se parece a la polimiositis, pero las fibras musculares también presentan vacuolas ribeteadas *(flechas)* que corresponden a lisosomas aumentados de tamaño. **B.** Con la tinción tricrómica de Gomori modificada se aprecian gránulos basófilos en los bordes de las vacuolas. **C.** Tinción de rojo Congo. Los cuerpos de inclusión muestran poca afinidad por el colorante «congofilia», pero el color es más intenso debido a que se ha resaltado mediante excitación con fluorescencia. **D.** En la microfotografía electrónica se observan los filamentos característicos en los cuerpos de inclusión amiloides.

### La dermatomiositis se debe a una microangiopatía inmunitaria

La dermatomiositis se diferencia de otras miopatías porque tiene un eritema característico en los párpados superiores, la cara, el tronco y algunas veces en otros sitios. Puede ocurrir sola o junto con escleroderma, enfermedad mixta del tejido conjuntivo u otros trastornos autoinmunitarios.

**FISIOPATOLOGÍA:** esta miopatía se caracteriza por *1)* depósito de complejos inmunitarios IgG, IgM y factores del complemento, incluyendo el complejo de ataque de membrana C5b-9 en las paredes de los capilares y otros vasos sanguíneos; *2)* microangiopatía con pérdida de capilares; *3)* signos de lesión y atrofia de miofibrillas, y *4)* infiltrados perivasculares con linfocitos B y linfocitos T cooperadores $CD4^+$ (fig. 31-16). Estas características indican que el daño al músculo en la dermatomiositis está mediado principalmente por anticuerpos citotóxicos fijadores de complemento contra los capilares del músculo esquelético. El complemento identificado en los capilares antes de la inflamación o daño a las fibras musculares es el hallazgo más específico en la dermatomiositis. Se piensa que esta microangiopatía conlleva una lesión isquémica de fibras musculares individuales y que en algunos casos llega a producir atrofia de la fibra. Pueden aparecer infartos verdaderos cuando afecta a las arterias intramusculares mayores. El eritema, que caracteriza desde el punto de vista clínico a la dermatomiositis con respecto a otras miopatías inflamatorias, quizás se debe a esta misma microangiopatía.

**PATOLOGÍA:** hay infiltración de linfocitos alrededor de los vasos sanguíneos y en el tejido conjuntivo del perimisio. La presencia de linfocitos B y T, con aumento de la proporción linfocitos T, $CD4^+$ (cooperadores): $CD8^+$ (citotóxicos/supresores). La presencia de complejos inmunitarios en las paredes de los vasos sanguíneos (fig. 31-16, recuadro) se relaciona con una microangiopatía. La atrofia perifascicular (una o más capas de fibras atróficas en la periferia de los fascículos) es patognomónica (fig. 31-16) incluso sin presencia de inflamación. La atrofia perifascicular se debe a hipoperfusión relativa de las zonas perifasciculares.

### Puede haber vasculitis del músculo esquelético como parte de una vasculitis sistémica

La vasculitis del músculo esquelético se presenta en la poliarteritis nudosa, la granulomatosis con poliangitis, enfermedades vasculares del colágeno y enfermedades por hipersensibilidad



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1393 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



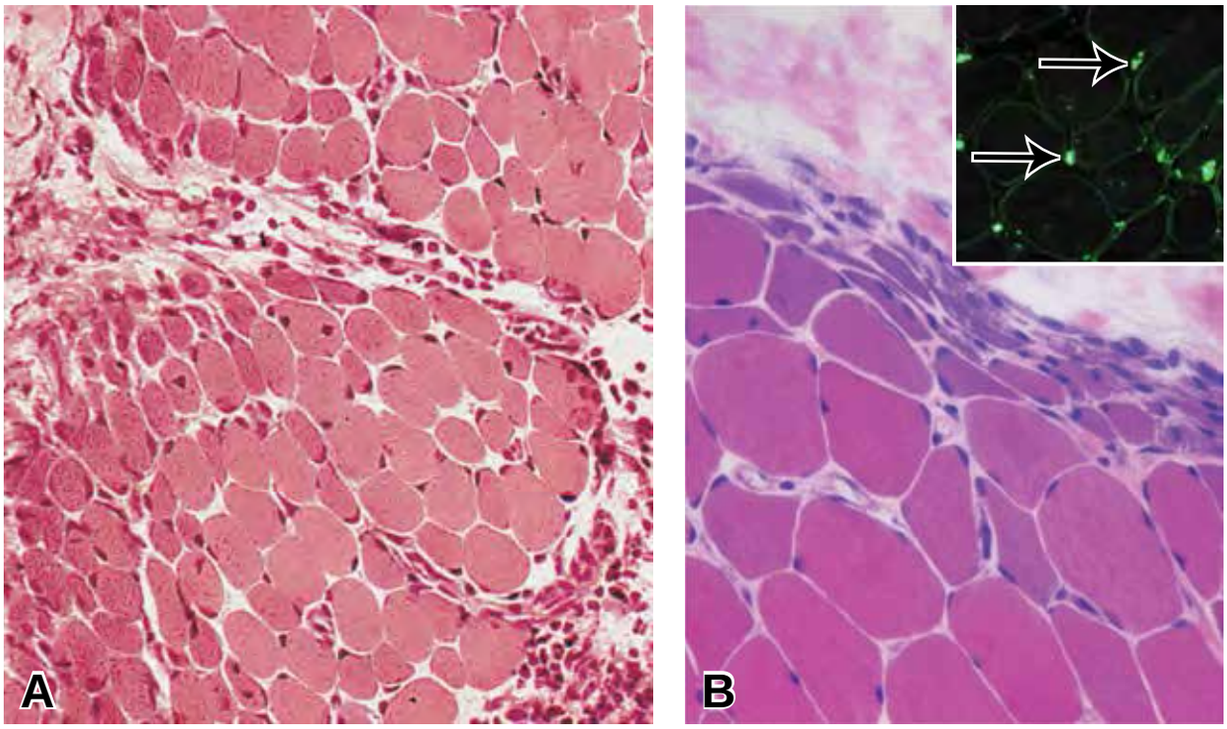



**FIGURA 31-16. Dermatomiositis. A.** Tinción de hematoxilina y eosina. Presencia de infiltrado de células inflamatorias, sobre todo en el perimisio más que en el endomisio. En la periferia de los fascículos musculares se observa principalmente atrofia y daño de fibras musculares, lo que da como resultado un patrón de lesión característico de la dermatomiositis, denominado *atrofia perifascicular.* **B.** La imagen con mayor aumento de la *atrofia perifascicular* permite apreciar el aplanamiento y la contracción de fibras en la periferia del fascículo. Mediante inmunofluorescencia (*recuadro*) se observa que las paredes de muchos de los capilares presentan C5b-9 (complejo de ataque de membrana), lo que indica la alteración característica de la microcirculación en la dermatomiositis.

mediada por complejos inmunitarios. En estos casos, el músculo esquelético puede presentar cambios neurógenas (v. a continuación) secundarios y daño a los nervios.

## MIASTENIA GRAVE

***La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria adquirida caracterizada por fatiga anómala del músculo causada por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en la unión neuromuscular.*** Se presenta en todas las procedencias étnicas y es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. Por lo general se inicia en adultos jóvenes, pero hay casos descritos tanto en la infancia como en personas muy ancianas.

**FISIOPATOLOGÍA:** en la miastenia grave, los anticuerpos se unen a los receptores para acetilcolina de la placa neuromotora. La activación del complemento conduce a derrame de las porciones terminales ricas en receptores para acetilcolina en los pliegues de la unión neuromuscular. Los anticuerpos IgG bivalentes también reaccionan de forma cruzada con los receptores proteínicos que persisten en la membrana postsináptica. Esto hace más rápida la endocitosis del receptor de acetilcolina en relación con la velocidad de reemplazo por la fibra muscular. La combinación de la reducción del área de la membrana postsináptica, la disminución del número de receptores de acetilcolina por unidad de superficie y el ensanchamiento del espacio sináptico imposibilita la transmisión de señales, ocasionando debilidad muscular y tendencia anómala a la fatiga. Los anticuerpos contra el receptor no bloquean directamente la unión de la acetilcolina con su receptor.

La mayoría de los pacientes con miastenia grave presentan hiperplasia del timo, y alrededor del 15% se acompaña de timoma. La extirpación quirúrgica del tejido tímico hiperplásico o del timoma es un tratamiento por lo general efectivo de la enfermedad. Los receptores de acetilcolina están presentes en la superficie de algunas células tímicas tanto en el timoma como en la hiperplasia del timo. Así, los linfocitos T del timo pueden activar a los linfocitos B para producir anticuerpos contra el receptor.

**PATOLOGÍA:** con el microscopio óptico puede observarse atrofia de fibras tipo II y conjuntos localizados de linfocitos dentro de los fascículos. Sin embargo, con el microscopio electrónico se hace evidente que casi todas las placas terminales musculares son anormales, incluso en los músculos que no están debilitados. Se observa aplanamiento de los pliegues sarcolémicos secundarios por destrucción, pérdida de crestas y ensanchamiento de hendiduras.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la gravedad de la enfermedad es muy variable, y los síntomas tienden a agravarse y remitir como en otras enfermedades autoinmunitarias. La debilidad de los músculos extraoculares es por lo general grave y causa ptosis y diplopía. Algunas veces, la enfermedad está limitada a estos músculos. Por lo general, avanza alcanzando otros músculos (p. ej., aquellos relacionados con la deglución o los situados en el tórax y las extremidades). Los pacientes con miastenia grave con frecuencia presentan otras enfermedades autoinmunitarias.

La mortalidad general por miastenia grave es de alrededor del 10%, casi siempre porque el debilitamiento muscular

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1394 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



conduce a insuficiencia respiratoria. Además de la timectomía, se usan corticoesteroides, metotrexato y medicamentos antiacetilcolinesterasa, tanto solos como combinados. La plasmaféresis reduce la cantidad de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, pero la mejoría clínica es de corta duración.

## ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL METABOLISMO

El músculo esquelético está afectado dramáticamente por diversas enfermedades endocrinas y metabólicas, como el síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison, el hipotiroidismo, el hipertiroidismo (v. cap. 27) y las complicaciones relacionadas con la insuficiencia hepática o renal. A continuación sólo se hará mención de las enfermedades hereditarias primarias del metabolismo musculoesquelético que dan lugar a alteraciones en la función muscular.

### Las enfermedades por depósito de glucógeno son trastornos genéticos que afectan al músculo en grado variable

Las enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis) se heredan de forma autosómica recesiva, y se caracterizan por una incapacidad para la degradación del glucógeno (v. cap. 6). Hay muchas glucogenosis, pero sólo algunas de ellas afectan al músculo esquelético. Sólo se describen las más importantes que afectan al músculo esquelético.

#### Glucogenosis tipo II (deficiencia de ácido maltasa [α-1,4-glucosidasa], enfermedad de Pompe)

**PATOGENIA MOLECULAR:** hay varias mutaciones que afectan a la actividad de la maltasa ácida muscular y que producen diferentes síndromes clínicos. La maltasa ácida es una enzima lisosómica que se expresa en todas las células y participa en la degradación del glucógeno. Cuando hay deficiencia de la enzima, el glucógeno no puede ser catalizado, por lo que se acumula dentro de los lisosomas y permanece unido a la membrana (fig. 31-17 B).

**PATOLOGÍA:** en todas las variantes de glucogenosis debidas a deficiencia de maltasa ácida, los cambios morfológicos son característicos y casi siempre patognomónicos (fig. 31-17 A). En la forma grave, la enfermedad de Pompe, el músculo presenta acumulación masiva de glucógeno unido a la membrana. Los miofilamentos y otros orgánulos sarcoplasmáticos están ausentes. De manera sorprendente, la regeneración es escasa y hay presencia de células satélite al parecer inactivas en las superficies de las fibras musculares que han sido destruidas casi por completo por la enfermedad.

Las variantes tardía de la infancia, juvenil y de inicio en la edad adulta de las glucogenosis tipo II son más leves. Los cambios varían desde miopatía vacuolar evidente identificada en el estudio histológico de rutina hasta acumulación mínima de partículas de glucógeno unido a la membrana, que sólo son detectables mediante el microscopio electrónico. Las vacuolas observadas con el microscopio óptico pueden estar vacías o contener glucógeno.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad de Pompe se presenta en neonatos y niños pequeños, y es la forma más grave de deficiencia de maltasa ácida. Los pacientes presentan hipotonía y arreflexia, y el cuadro clínico se parece a la enfermedad de Werdnig-Hoffmann (v. a continuación). Algunos pacientes presentan hipertrofia lingual y cardiomegalia, y mueren por insuficiencia cardíaca en los primeros 2 años de vida. Afecta a muchos tejidos, pero los más significativos son el músculo esquelético y cardíaco, el SNC y el hígado. La concentración de creatina cinasa en suero está moderadamente aumentada. Las formas de inicio tardío de la enfermedad suelen ser más leves pero de evolución inexorable. El glucógeno se acumula en otros órganos, pero las manifestaciones clínicas de la enfermedad suelen estar limitadas al músculo.

#### Glucogenosis tipo III (deficiencia de enzima desramificadora, enfermedad de Cori, dextrinosis límite, deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa)

**PATOGENIA MOLECULAR:** las glucogenosis tipo III son enfermedades raras, con patrón de herencia autosómico recesivo, que afectan a niños o adultos. Debido a la ausencia de enzima desramificadora, la fosforilasa hidroliza los enlaces 1,4-glucosídicos de las cadenas de glucosa terminal del glucógeno, pero no más allá de los puntos de ramificación. La hepatomegalia y el retraso del crecimiento son la regla. Los síntomas musculares varían, y el más grave y consistente se relaciona con una disfunción hepática en los niños.

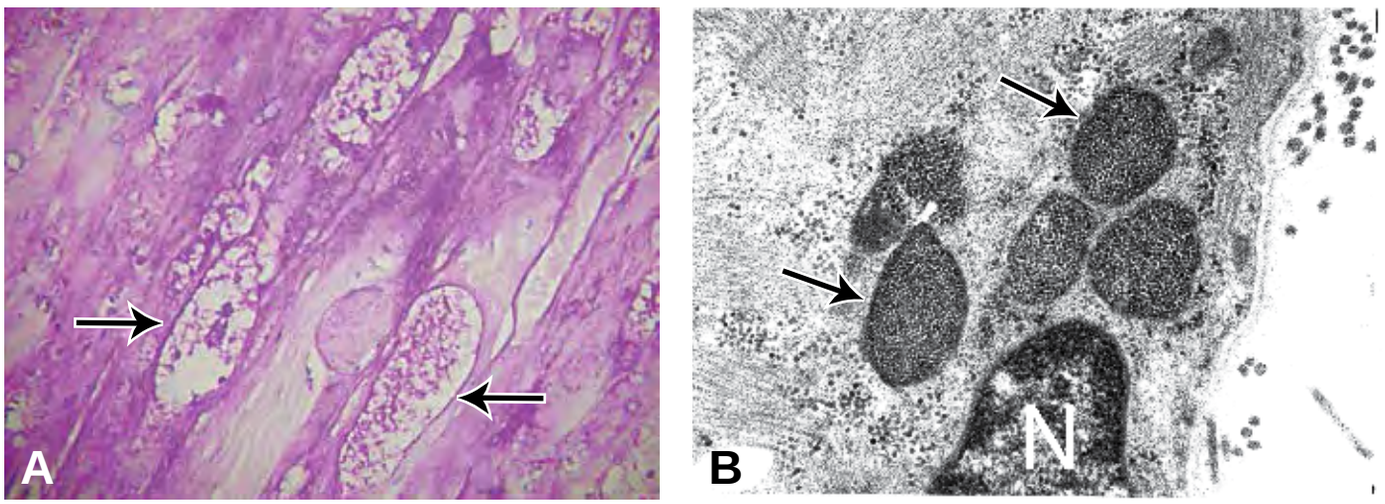



**FIGURA 31-17. Deficiencia de maltasa ácida de inicio en la edad adulta. A.** Mediante la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) se observan grandes vacuolas ocupadas con gránulos de glucógeno PAS positivos *(flechas).* **B.** En la microfotografía electrónica se observan gránulos de glucógeno unidos a la membrana *(flechas).* La estructura señalada con *N* corresponde a un núcleo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1395 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



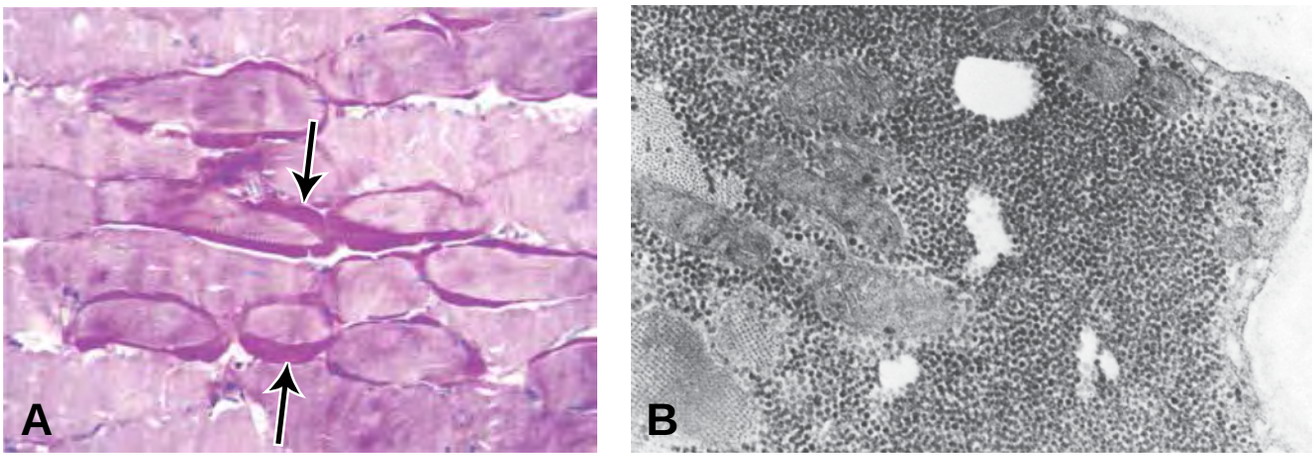



**FIGURA 31-18. Enfermedad de MacArdle (deficiencia de miofosforilasa). A.** Importante acumulación de glucógeno demostrada mediante la tinción de ácido peryódico de Schiff de distribución subsarcolémica *(flechas).* **B.** Con el microscopio electrónico se observa una masa anormal de partículas de glucógeno justo por debajo del sarcolema. El glucógeno no está rodeado por una membrana, a diferencia de los depósitos lisosómicos de glucógeno en la deficiencia de maltasa ácida.

### Glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle, deficiencia de miofosforilasa)

**PATOGENIA MOLECULAR:** la glucogenosis tipo V es una miopatía metabólica más común, que por lo general no es progresiva y produce debilitamiento grave. La enzima deficiente, la miofosforilasa, es específica del músculo esquelético. Cuando esta enzima está ausente, el glucógeno presente en el músculo esquelético no puede ser dividido a cadenas 1,4-glucosídicas para producir glucosa y obtener energía durante la actividad física. De esta manera, se presentan contracturas musculares durante el ejercicio. Los pacientes tampoco pueden producir lactato durante el ejercicio anaerobio. Este defecto es el fundamento en la prueba metabólica para diagnosticar la enfermedad.

**PATOLOGÍA:** el tejido puede tener un aspecto completamente normal, excepto por la ausencia de actividad de la fosforilasa. Sin embargo, suele haber evidencias sutiles de acumulación anormal de gránulos de glucógeno dentro del sarcoplasma, principalmente en la región subsarcolémica (fig. 31-18). El diagnóstico específico se puede hacer mediante reacción histoquímica específica para miofosforilasa, pero debe ser confirmado mediante un estudio bioquímico de la actividad enzimática del músculo o por análisis de ADN genómico. La microscopía electrónica a menudo muestra la acumulación de glucógeno no unido a la membrana.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** si los pacientes evitan realizar ejercicio extenuante, la deficiencia de miofosforilasa no interfiere de forma significativa con la vida diaria. Sin embargo, cuando se realiza ejercicio prolongado, vigoroso, puede ocasionar necrosis diseminada de miofibrillas y liberación de proteínas musculares solubles como la creatina cinasa y la mioglobina hacia la circulación. De hecho, este fenómeno produce mioglobinuria e insuficiencia renal.

La biopsia de músculo debe realizarse varias semanas después del episodio sintomático para permitir la regeneración del músculo.

### Glucogenosis tipo VII (deficiencia de fosfofructocinasa, enfermedad de Tarui)

**PATOGENIA MOLECULAR:** la deficiencia de fosfofructocinasa es menos común que la enfermedad de McArdle, pero produce un síndrome idéntico. La fosfofructocinasa cataliza la conversión de fructosa-6-fosfato hacia fructosa-1,6-difosfato, que es una enzima clave en la vía de Embden-Meyerhof. En el músculo, esta enzima posee cuatro subunidades idénticas ($M_4$), mientras que los eritrocitos contienen dos subunidades diferentes (M y L), cada una bajo control genético por separado. La deficiencia genética de la subunidad muscular produce ausencia total de la actividad de la fosfofructocinasa muscular, pero reduce la de los eritrocitos en un 50%. En estos últimos, la enzima activa residual está formada por cuatro subunidades L normales.

Los pacientes con glucogenosis tipo VII con frecuencia presentan anemia leve o bajo grado de embolia, pero la histología muscular se parece a la enfermedad de McArdle, excepto por el hecho de que hay actividad de la fosforilasa. Por el contrario, mediante la reacción histoquímica para fosfofructocinasa, la tinción es mínima o nula. El diagnóstico se confirma mediante análisis bioquímico de la actividad enzimática del músculo.

## Las miopatías lipídicas se deben a un defecto en el metabolismo de las grasas

En ocasiones, la biopsia de músculo de los pacientes con intolerancia al ejercicio o debilidad muscular presenta un exceso de lípidos neutrales. Esto tiene lugar en diferentes enfermedades metabólicas que afectan al metabolismo lipídico, de las cuales se han identificado más de una docena. En resumen, las miopatías lipídicas pueden incluir deficiencias en *1)* el transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias (síndromes por deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina-palmitila); *2)* una variedad de enzimas que participan en la β-oxidación de ácidos grasos; *3)* enzimas de la cadena respiratoria, y *4)* el uso de triglicéridos. En esta sección, sólo se describen las alteraciones en el metabolismo de la carnitina.

### Deficiencia de carnitina

La carnitina, que es sintetizada en el hígado y es abundante en el músculo esquelético, es necesaria para el transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria. La deficiencia de carnitina en el músculo es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por debilidad progresiva de músculos proximales y atrofia, con frecuencia acompañada de signos de desnervación y neuropatía periférica. La ausencia de carnitina favorece la acumulación masiva de gotas de lípidos en el sarcoplasma fuera de la mitocondria, que es fácilmente identificable en las biopsias de músculo (fig. 31-19). En algunos casos, el

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1396 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



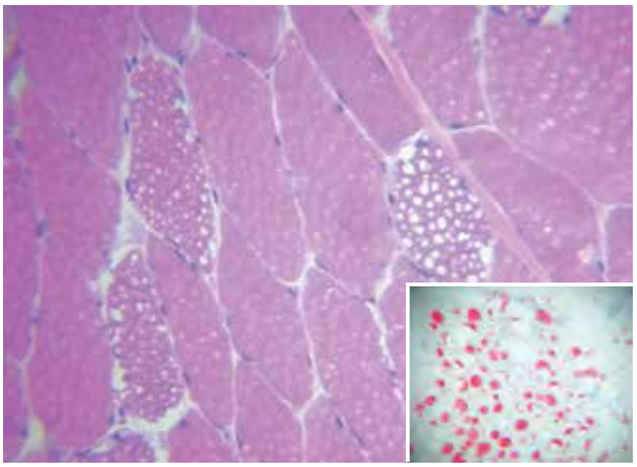


**FIGURA 31-19. Miopatía por depósito de lípidos.** Tinción de hematoxilina y eosina de un corte de tejido congelado. Se observan numerosas vacuolas citoplasmáticas en las fibras musculares. La tinción con rojo oleoso-orceína *(recuadro)* demuestra que las vacuolas citoplasmáticas contienen lípidos neutrales.

tratamiento con carnitina oral mejora los síntomas. La deficiencia de carnitina en el músculo esquelético también se presenta como parte de algunas enfermedades sistémicas que afectan al SNC, al corazón y al hígado. Se acompaña de malformaciones estructurales de las mitocondrias.

### Deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina

Como en la deficiencia de carnitina, los pacientes con deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina no pueden metabolizar ácidos grasos de cadena larga, lo que produce una incapacidad para el transporte de estos lípidos al interior de las mitocondrias para la β-oxidación. Después de realizar ejercicio intenso, estos pacientes presentan dolor muscular y pueden desarrollar mioglobinuria. El ayuno prolongado puede ocasionar estos mismos síntomas. Después de estas manifestaciones, las fibras se regeneran y se recupera la estructura muscular. Las biopsias presentan características microscópicas normales, el diagnóstico se hace de acuerdo con la determinación bioquímica de la actividad de la enzima carnitina palmitoiltransferasa.

## En las enfermedades mitocondriales puede haber mutaciones del ADN nuclear y mitocondrial

Los defectos hereditarios del metabolismo mitocondrial son raros, pero son un grupo importante desde el punto de vista conceptual. Históricamente, las enfermedades del músculo fueron descritas primero y se denominaron miopatías mitocondriales, pero otras afectan al SNC y al músculo y se conocen como **encefalomiopatías mitocondriales**. Puede afectar al sistema nervioso, al músculo esquelético, al corazón, a los riñones y a otros órganos en diferentes combinaciones como parte de una enfermedad multisistémica.

Las enfermedades mitocondriales hereditarias se clasifican en defectos en el **ADN nuclear** (ADNn) o en el **ADN mitocondrial** (ADNmit). Se han identificado mutaciones puntuales, supresiones y duplicaciones del ADNmit vinculadas a diversas encefalomiopatías mitocondriales.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los genes para la mayoría de las proteínas mitocondriales están en el ADNn, pero el ADNmit codifica 13 de las cerca de 80 subunidades de polipéptidos de los complejos de la cadena respiratoria. Los defectos en estas proteínas producen encefalomiopatías mitocondriales.

A diferencia de la herencia mendeliana de las mutaciones del ADNn, las enfermedades mitocondriales se transmiten por el ADNmit materno, que sólo está presente en los óvulos. El cigoto y las células que se derivan presentan muchas mitocondrias, cada una de las cuales contiene ADNmit materno. Las mutaciones en el ADNmit se transmiten de manera aleatoria en las siguientes generaciones de células. Durante el desarrollo fetal o en edad posterior, algunas células pueden contener el genoma mutado de forma exclusiva (homoplasmia mutada), otras sólo tener genoma normal (homoplasmia de tipo natural) y otras más contener una población mixta mutada y normal de ADNmit (heteroplasmia). La expresión clínica de la enfermedad producida por una mutación determinada del ADNmit depende de la proporción del contenido total de genoma mitocondrial mutado. ***La fracción de ADNmit debe exceder un umbral crítico después del cual la enfermedad mitocondrial produce sintomatología.*** Este umbral varía en diferentes órganos y quizás tiene relación con los requerimientos de energía celular.

**PATOLOGÍA:** en el músculo esquelético, los defectos en el ADNmit causan la acumulación de mitocondrias, cuyo exceso puede aparecer como agregados de material granular rojizo con una localización subsarcolémica (por debajo de la membrana plasmática de los miocitos) con la tinción tricrómica de Gomori modificada (fig. 31-20 A). Esto es lo que se conoce como un **patrón en fibra rasgada roja,** dado el contorno irregular de estos depósitos alrededor de la fibra muscular. Las tres subunidades del complejo IV (citocromo oxidasa) son codificadas por el ADNmit y son necesarias para que el transportador de electrones ensamblado sea funcional. Las mutaciones patogénicas del ADNmit pueden impedir la actividad del complejo IV, de manera que las fibras rojas rasgadas en general son deficientes en actividad de la citocromo oxidasa (fig. 31-20 B). Por el contrario, se tiñe con intensidad para SDH (complejo II); este complejo es codificado de forma exclusiva por ADNn (fig. 31-20 C). Este aumento de SDH quizás sea reflejo de la proliferación mitocondrial. Los defectos en las mitocondrias causan atrofia de miofibrillas y acumulación de lípidos y glucógeno en el sarcoplasma. En el nivel ultraestructural, las mitocondrias pueden presentar inclusiones paracristalinas muy importantes (fig. 31-20 D), mitocondria en forma de anillo, crestas espirales y depósitos electrodensos.

El aumento de fibras rojas rasgadas y fibras negativas a la reacción de la citocromo oxidasa también se observa en pacientes ancianos con debilidad muscular sin causa evidente («citopatía mitocondrial del anciano»), quizás debida a un aumento en el número de mitocondrias mutadas a causa de la edad avanzada. La fibras rojas rasgadas, las fibras negativas a la citocromo oxidasa y las inclusiones intramitocondriales paracristalinas son características de la enfermedad mitocondrial, pero no son específicas, ya que también se presentan en algunas distrofias musculares, en la miositis con cuerpos de inclusión y después del tratamiento con ciertos medicamentos. Por otro lado, la ausencia de estos cambios no descarta la presencia de una enfermedad mitocondrial.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas de las encefalomiopatías varían, pero por lo general se inician en la infancia. Algunos pacientes comienzan con debilidad muscular y posteriormente con enfermedad cerebral. Otros presentan síntomas del SNC con o sin debilidad muscular, aun cuando la biopsia de músculo indique la presencia de enfermedad mitocondrial. Otros órganos, como el corazón, están afectados como parte de la presentación multisistémica de la enfermedad. El número de trastornos mitocondriales conocidos está aumentando rápidamente. La discusión siguiente sobre las miopatías principales es una pequeña muestra.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1397 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



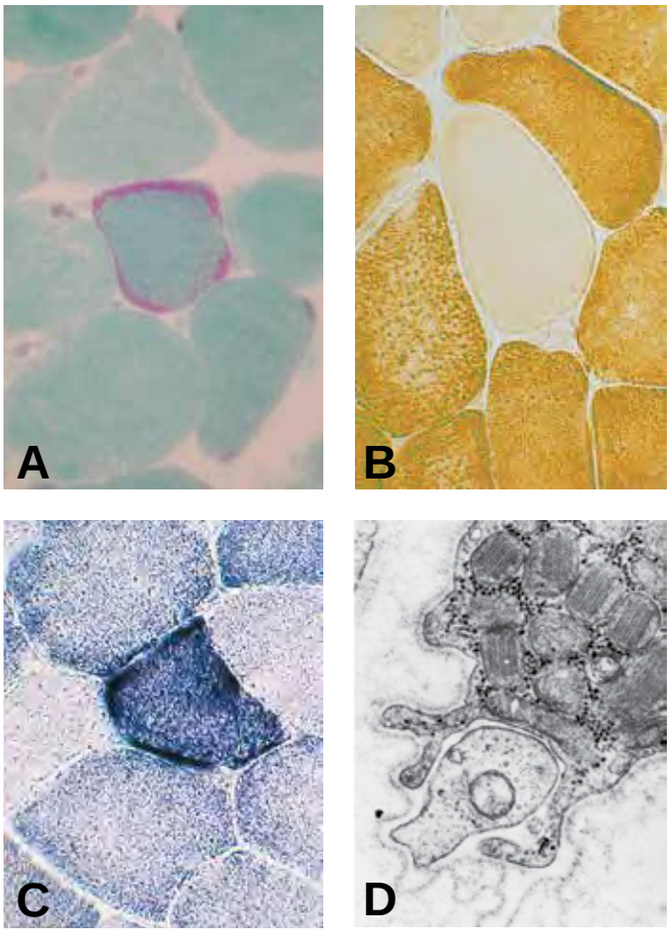



**FIGURA 31-20. Miopatía mitocondrial causada por pérdida de ADN mitocondrial (ADNmit). A. Tinción tricrómica de Gomori modificada.** Fibra roja rasgada con importante proliferación de mitocondrias de color rojizo y aspecto granular localizadas principalmente en la región subsarcolematosa. **B.** Fibra roja rasgada carente de **tinción histoquímica con la citocromo oxidasa** (fibra con centro pálido). Las tres subunidades de este transportador de electrones son codificadas por ADNmit, y las mutaciones interfieren con la función de la fibra. **C. Tinción con succinato deshidrogenasa (SDH).** Fibra roja rasgada con sobreexpresión de SDH, una enzima codificada en su totalidad por el ADN nuclear (ADNn). **D.** Imagen de microscopia electrónica en la que se observa que las mitocondrias tienen anormalidades ultraestructurales, incluyendo inclusiones paracristalinas.

Se han descrito tres síndromes neurológicos: *1)* **síndrome de Kearns-Sayre** (oftalmoplejía progresiva, degeneración pigmentaria de la retina, arritmias cardíacas y otras características); *2)* **MELAS** (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de tipo accidente vascular), y *3)* **MERRF** (epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas). La mayoría de los pacientes con síndrome de Kearns-Sayre presenta importante pérdida de ADNmit que no tiene patrón familiar. Un trastorno relacionado con un curso clínico más benigno, la oftalmoplejía externa crónica progresiva, también muestra deleciones en el ADN mitocondrial. Los pacientes presentan ptosis bilateral y debilidad de los músculos oculares como en el síndrome de Kearns-Sayre. Dichos pacientes pueden progresar a este síndrome. A nivel clínico, la presencia de arritmias cardíacas en un paciente con oftalmoplejía externa crónica progresiva predice la progresión al síndrome de Kearns-Sayre. Las deleciones del ADN mitocondrial probablemente surgen durante la ovogénesis. Todas las personas afectadas son heteroplásmicas (es decir, tienen una mezcla de mitocondrias mutantes y normales) y su fenotipo depende de la distribución y los números relativos de mitocondrias mutantes al nacimiento. A pesar de la presencia de estas mutaciones congénitas, los síntomas generalmente aparecen en la vida adulta. Las formas más severas (síndrome de Kearns-Sayre) se presentan en la segunda década.

La oftalmoplejía externa progresiva es un trastorno autosómico dominante caracterizado por oftalmoparesias e intolerancia al ejercicio que inicia típicamente en los 20-40 años de edad. Estos pacientes tienen múltiples deleciones en el ADNmit, secundarias a las mutaciones en varios genes codificados en el núcleo como la ADN polimerasa γ (que replica el ADNmit), además de mutaciones en la helicasa del ADNmit o del translocador 1 del nucleótido adenina. Por lo tanto, las mutaciones en estos genes codificados en el núcleo producen deleciones del ADNmit. La oftalmoplejía externa crónica progresiva y la oftalmoplejía externa progresiva son similares a nivel patológico. En general, tanto el MELAS como el MERRF se deben a mutaciones puntuales en los genes mitocondriales para la transferencia de ARN, casi siempre, aunque no exclusivamente, ARNt para leucina (MELAS) y lisina (MERRF). Las enfermedades genéticas mitocondriales se heredan a través del ADNmit materno. Otros síndromes que afectan a las proteínas mitocondriales codificadas por los genes del núcleo se heredan con patrón autosómico (como oftalmoplejía externa progresiva) o ligado al cromosoma X.

## La deficiencia de mioadenilato desaminasa provoca debilidad muscular leve

**PATOGENIA MOLECULAR:** en el músculo esquelético existe gran cantidad de adenosina monofosfato desaminasa (AMP-DA), particularmente en las fibras tipo II. La AMP-DA es importante para la regulación del ciclo de las purinas y para mantener una adecuada proporción entre trifosfato de adenosina/difosfato de adenosina (ATP/ADP) durante el ejercicio. Un grupo de pacientes con debilidad muscular proximal leve e intolerancia al ejercicio carecen por completo de actividad de la AMP-DA. Es una enfermedad autosómica recesiva común, presente en del 1-2% de todas las biopsias musculares. La deficiencia de AMP-DA podría no ser una entidad clínica por separado, sino más bien una situación desencadenada por otras enfermedades neuromusculares.

## La parálisis periódica familiar se debe a un fallo en el flujo de electrólitos

La parálisis periódica familiar incluye diversas enfermedades autosómicas dominantes caracterizadas por debilidad muscular episódica e incluso parálisis total, seguida de recuperación rápida. Estos trastornos son resultado de anomalías en el flujo de sodio y potasio dentro y fuera de las células musculares. Durante un ataque, la superficie de la fibra muscular no puede propagar los potenciales de acción, aunque la entrada de calcio desencadena la contracción. En las biopsias de músculo obtenidas durante el período de ataque no se observan anomalías de inicio reciente. En una etapa más tardía aparecen cambios miopáticos leves permanentes y vacuolas sarcoplasmáticas. Estas vacuolas constituyen retículo sarcoplasmático y túbulos transversos dilatados o remodelados. En algunos casos, un subgrupo distinto de fibras (tipo IIB) presenta numerosos agregados tubulares derivados de la red tubular del retículo sarcoplasmático.

**PATOGENIA MOLECULAR:** estos síndromes de debilidad episódica dispotasémica incluyen la parálisis hipo e hiperpotasémica. El primer tipo está ligado a mutaciones en varios genes del canal de calcio *(CACNA1S)*, del canal de sodio *(SCN4A)* y del canal de potasio *(KCNE3)*. En la forma hiperpotasémica hay una mutación en el mismo gen del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1398 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



canal de sodio *(SCN4A)*, pero en la forma hiperpotasémica hay una ganancia de función por la mutación de *SCN4A*, mientras que la forma hipopotasémica se debe a la pérdida de función en el mismo gen de los canales de sodio. Un síndrome de parálisis periódica normopotasémica anteriormente descrito ahora es considerado una variante de parálisis periódica hiperpotasémica y muestra mutaciones en *SCN4A*.

## RABDOMIÓLISIS

La rabdomiólisis es la destrucción de fibras musculares esqueléticas con liberación de mioglobina hacia la circulación sanguínea, que puede causar mioglobinuria e insuficiencia renal aguda. Esta enfermedad puede ser aguda, subaguda o crónica. Durante la rabdomiólisis aguda, los músculos se inflaman, son dolorosos y presentan debilidad profunda.

Los episodios de rabdomiólisis pueden ser desencadenados por diversos estímulos. Pueden ser complicaciones o presentarse después de un episodio de gripe. Algunos pacientes desarrollan rabdomiólisis con ejercicio aparentemente leve y probablemente tienen alguna forma de miopatía metabólica. Hay un espectro de disfunción muscular, desde el dolor (mialgia) hasta la rabdomiólisis, bien identificado, que se presenta durante el tratamiento con estatinas para disminuir el colesterol. La biopsia obtenida después de la recuperación suele mostrar un músculo con características morfológicas normales. La rabdomiólisis también puede surgir a raíz de un golpe de calor o una hipertermia maligna. En ocasiones, el alcoholismo se relaciona con la rabdomiólisis tanto aguda como crónica.

Los cambios patológicos en la rabdomiólisis corresponden a una miopatía activa no inflamatoria con necrosis diseminada en las fibras musculares y diversos grados de degeneración. Se observan conjuntos de macrófagos y otras células inflamatorias dentro y alrededor de las fibras musculares.

## DESNERVACIÓN

El diagnóstico diferencial principal que se debe considerar en cualquier paciente con debilidad muscular es si la causa es miopática o neurogénica. Los trastornos miopáticos son intrínsecos al músculo y se han comentado con anterioridad. Las causas neurogénicas de debilidad muscular se deben a la desnervación. La patología de la desnervación refleja lesiones de las motoneuronas inferiores y/o axones. El daño a la motoneurona inferior puede ser detectado en la biopsia de músculo, pero el patrón de desnervación no permite identificar la causa de la lesión. La morfología puede indicar si la desnervación es reciente o crónica, pero no permite hacer una distinción entre, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad de motoneuronas y la neuropatía debida a diabetes mellitus. Las lesiones de motoneurona superior, como la esclerosis múltiple o el accidente vascular, producen parálisis y atrofia, pero las neuronas inferiores en estos casos están intactas. Los cambios patológicos son reflejo de una atrofia difusa inespecífica más que de una atrofia secundaria a desnervación.

Cuando una fibra de músculo esquelético pierde el contacto con su motoneurona inferior, en todos los casos se atrofia, lo que da lugar a una pérdida progresiva de miofibrillas. En el corte transversal, las fibras atróficas presentan una configuración angular característica, como si fueran comprimidas por las fibras musculares sanas circundantes (fig. 31-21). Si la fibra no recupera su inervación, la atrofia evoluciona hasta la pérdida completa de miofibrillas, con condensación del núcleo en los conglomerados. En la etapa final, las fibras musculares desaparecen y son reemplazadas principalmente por tejido adiposo.

Al inicio de la desnervación, las fibras presentan atrofia angular diseminada de forma irregular. Conforme la enfermedad avanza, estas fibras se localizan primero en pequeños grupos, para formar posteriormente conjuntos más grandes (fig. 31-21 B). Se tiñen con gran intensidad mediante esterasa inespecífica (fig. 31-22) y NADH-TR, a diferencia de lo que sucede con la atrofia causada por desuso o desgaste. Mediante la tinción con ATPasa, se observa que las fibras desnervadas son una combinación de tipo I y II: **la desnervación no es selectiva para un solo tipo de motoneurona.**

Las «fibras en diana» (fig. 31-23) se presentan en el 20% de los casos de desnervación. Este cambio al parecer transitorio se presenta durante o poco después de la desnervación o reinervación, e indica que el proceso está activo. La lesión consiste en una zona central pálida dentro de la fibra muscular, la cual está rodeada por una zona de condensación que de hecho está circunscrita por una zona normal del sarcoplasma. Las fibras en diana son difíciles de observar con la tinción de hematoxilina y eosina, pero con la tinción de NADH-TR es fácil observar la zona central con escasa coloración, como reflejo de la disminución o ausencia de mitocondrias.

Cada episodio de desnervación es seguido por un esfuerzo de reinervación; si la desnervación es de evolución lenta, la reinervación será similar. Las terminaciones nerviosas de reciente formación hacen sinapsis con la fibra muscular en el sitio previo en la placa neuromuscular. Al igual que en la fase miotubular durante el desarrollo embrionario, los receptores nicotínicos de acetilcolina (receptores externos a la unión) cubren a las fibras musculares poco después de la desnervación. El estado de desnervación induce la generación de nuevas terminaciones nerviosas en los nervios adyacentes que se hayan conservado. Con la reinervación, los receptores externos a la unión nuevamente desaparecen del sarcolema excepto en el sitio de contacto sináptico.

En la desnervación crónica, la reinervación de cada unidad motora conservada crece de forma gradual. Conforme un tipo específico de motoneurona inferior inerva a un determinado grupo de fibras, se puede observar un tipo de fibras musculares adyacentes a otro tipo distinto. Este patrón, conocido como **agrupamiento por tipo**, es patognomónico de la desnervación seguida por reinervación (fig. 31-21 C).

Los pacientes con importante agrupamiento de fibras con frecuencia tienen síntomas como contracturas musculares además de debilidad muscular progresiva. Después de un solo episodio de desnervación, como sucede en la poliomielitis, la reinervación por lo general conduce a una notoria recuperación de la fuerza muscular. Años más tarde, mediante biopsia, se confirma el patrón de agrupamiento por fibras, con núcleos picnóticos diseminados. En estos casos, no hay fibras atróficas angulares ni fibras en diana.

Si la desnervación continúa después del desarrollo de las agrupaciones, las unidades motoras grandes se atrofian. Dicha **atrofia agrupada** (fig. 31-21 D) es característica de los trastornos desnervantes crónicos como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

En ocasiones, en la biopsia se observa un predominio anómalo de un tipo de fibra muscular (sea tipo I o II), denominado **predominio de tipo.** Es una evidencia común de desnervación. Es posible que en este caso el proceso de reinervación puede haber favorecido a un tipo de motoneurona inferior respecto a otro.

Inusualmente, las fibras musculares pueden presentar necrosis o regeneración en enfermedades neuropáticas. En estos pacientes, el aumento moderado en la concentración de creatina cinasa en suero indica degeneración del músculo. Esto es común en las formas de evolución lenta de atrofia muscular espinal (p. ej., enfermedad de Kugelberg-Welander y de Kennedy [atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X]).

### La atrofia muscular espinal se debe a una degeneración progresiva de las células del cuerno anterior

Hablando estrictamente, esta enfermedad no es un trastorno muscular primario, pero suele incluirse en los temas sobre pa-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1399 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



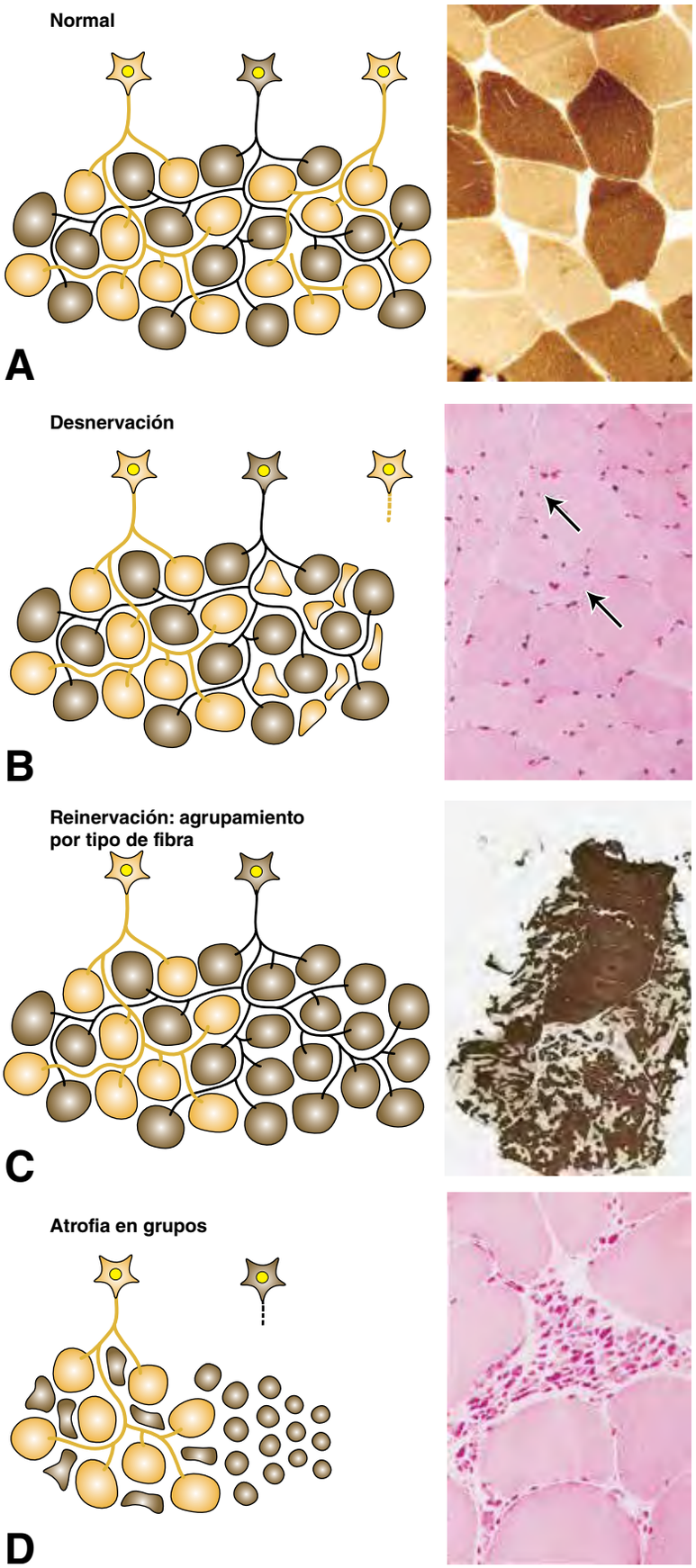



**FIGURA 31-21. Desnervación/reinervación. A.** Como se observa en la microfotografía, mediante tinción con ATPasa, las fibras musculares tipo I *(pálidas)* y tipo II *(oscuras)* se encuentran intercaladas. En el esquema, dos neuronas *(pálidas)* inervan a las fibras musculares tipo I, y otras dos *(oscuras)* inervan a fibras tipo II. **B.** Desnervación; tinción de hematoxilina y eosina. En la desnervación temprana (leve) hay degeneración de partes del árbol axónico, lo que da como resultado atrofia angular de algunas fibras musculares tipo I y II *(flechas).* **C.** Reinervación; ATPasa miofibrilar. Conforme las neuronas sufren el proceso degenerativo, aquellas que se conservan dan lugar a nuevas terminales nerviosas y reinervan algunas de las fibras desnervadas. Estas fibras se convierten tanto en tipo I como en tipo II, de acuerdo con el tipo de neurona que las reinerva. Este proceso da como resultado un menor número de unidades motoras que, sin embargo, son de mayor tamaño, así como la aparición de conjuntos de fibras de un tipo adyacentes a grupos del otro tipo, lo que produce un patrón conocido como «agrupamiento por tipo». En la imagen del microscopio se observa este tipo de agrupamiento. Esta imagen podría parecer normal, excepto por la presencia de escasas fibras atróficas con la tinción con hematoxilina y eosina. **D.** En la desnervación más avanzada (grave), todas las motoneuronas inferiores o numerosos procesos axónicos presentan degeneración, formando pequeños grupos de fibras atróficas angulares (atrofia en grupo), que se observan como se muestra en la microfotografía.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1400 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



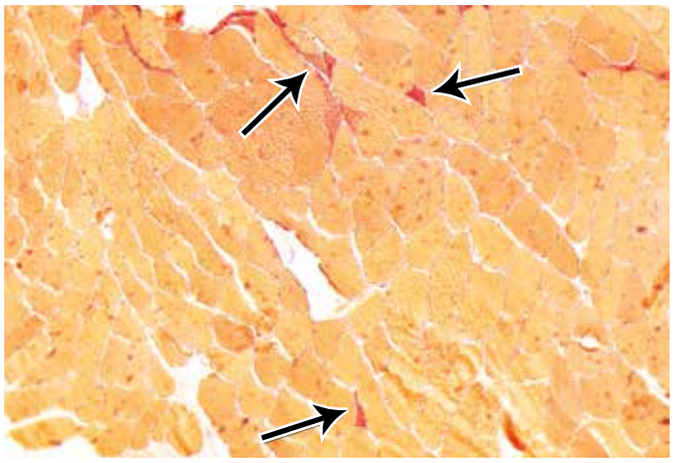


**FIGURA 31-22. Desnervación.** En este corte congelado de músculo bíceps sometido a una reacción con esterasa inespecífica, se observan escasas fibras atróficas angulares distribuidas de manera irregular *(flechas)* teñidas de color muy oscuro. Este patrón es muy característico de la atrofia por desnervación.

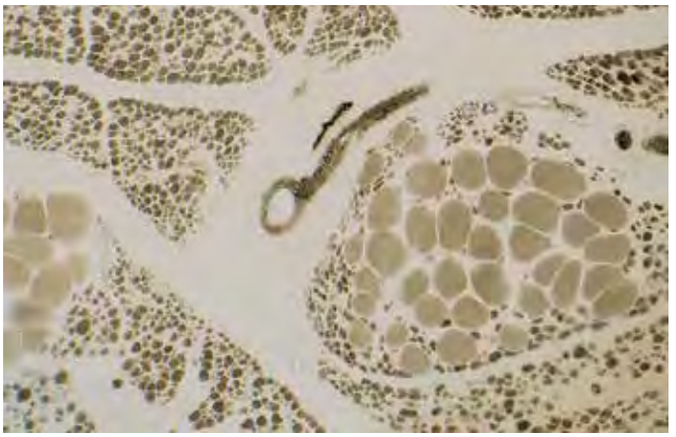


**FIGURA 31-24. Enfermedad de Werdnig-Hoffman (atrofia muscular espinal infantil).** Corte transversal de músculo esquelético teñido con ATPasa para miofibrillas obtenido de un lactante con hipotonía grave. Presenta grupos de fibras extremadamente atróficas tanto de tipo I redondas como de tipo II, además de conjuntos de fibras tipo I hipertróficas y pálidas.

tología del músculo esquelético, ya que representa una posibilidad importante en el diagnóstico diferencial de la debilidad en la infancia o la niñez. ***La atrofia muscular espinal es la segunda enfermedad autosómica recesiva más mortal después de la fibrosis quística.*** Se clasifica en tipo I **(enfermedad de Werdnig-Hoffmann),** tipo II (intermedia) y tipo III **(enfermedad de Kugelberg-Welander).** El gen para la supervivencia de la motoneurona (5q11.2-13.3) está mutado en estos síndromes relacionados, la mayor parte como resultado de una deleción.

*ENFERMEDAD DE WERDNIG-HOFFMANN (ATROFIA ESPINAL MUSCULAR INFANTIL):* en la **enfermedad de Werdnig-Hoffmann** ***los niños presentan debilidad muscular grave y progresiva***, y rara vez sobreviven más allá del año de edad. La desnervación parece originarse en el útero después de la formación de las unidades motoras. Las características histológicas son prácticamente patognomónicas (fig. 31-24). Se observan grupos de fibras atróficas, diminutas, redondas identificables mediante la reacción con ATPasa tanto de tipo I como de tipo II. Hay también fascículos de fibras musculares normales y casi siempre grupos de fibras tipo I hipertróficas. Además de la ausencia del gen para la supervivencia de la motoneurona, hay un segundo gen (que codifica para la síntesis de una proteína inhibidora de la apoptosis neuronal) que se considera implicado en la patogenia de la enfermedad Werdnig-Hoffmann.

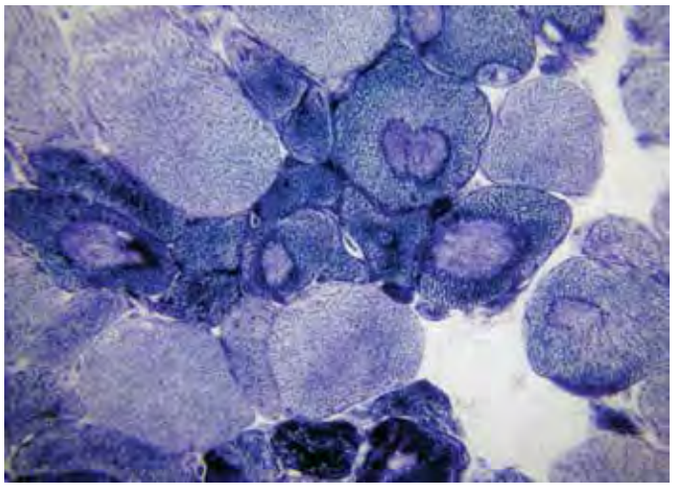


**FIGURA 31-23. Fibra en diana.** Corte transversal de músculo estriado tratado con tinción con reductasa de NADH-tetrazolio (NADH-TR) en la que destacan varias «fibras en diana», un hallazgo característico de algunos casos de desnervación. Debido a que la reacción enzimática origina un producto (formazán) que se fija de manera selectiva a los orgánulos membranosos, los centros de las zonas en diana aparecen desprovistos de mitocondrias y retículo sarcoplasmático. Las miofibrillas pueden estar íntegras.

*ENFERMEDAD DE KUGELBERG-WELANDER (ATROFIA MUSCULAR ESPINAL JUVENIL):* ***es una variante de inicio tardío de la atrofia muscular espinal y no necesariamente progresiva.*** Es frecuente que estos pacientes sean diagnosticados de distrofia muscular de cadera, pero el patrón electromiográfico de desnervación ayuda a hacer el diagnóstico. En las biopsias musculares se presentan características compatibles con una enfermedad neurogénica, pero que se parecen a una miopatía en una pequeña muestra debido a la coexistencia de fibras necróticas y en regeneración.

*ENFERMEDAD DE KENNEDY (ATROFIA MUSCULAR ESPINOBULBAR LIGADA AL X):* una forma de atrofia muscular espinobulbar ligada al X de inicio en la vida adulta (enfermedad de Kennedy) se asocia con la expansión de repeticiones de trinucleótidos (CAG) en el receptor de andrógenos. Como resultado, las células del asta anterior (neuronas motoras) degeneran y los testículos se atrofian.

## ATROFIA DE FIBRAS TIPO II

Hay un patrón patológico en la biopsia de músculo que puede dar lugar a confusión, pues se presenta tanto en la atrofia por desuso o desgaste, como en otras enfermedades tales como el síndrome de motoneurona superior y la toxicidad por corticoesteroides. Esta atrofia difusa e inespecífica es de tipo angular selectivo de fibras tipo II, y tiene semejanza con la atrofia por desnervación con la tinción de hematoxilina y eosina. Sin embargo, la reacción con ATPasa demuestra que todas las fibras atrófica angulares son de tipo II (fig. 31-25), y no se tiñen de forma intensa con las reacciones de esterasa inespecífica o de NADH-TR. La atrofia de fibras tipo II es común, y con frecuencia se relaciona con enfermedades crónicas.

*MIOPATÍA POR ESTEROIDES:* el tratamiento con corticoesteroides puede causar debilitamiento muscular con atrofia tipo II. Esta característica implica una consideración clínica de importancia, ya que los pacientes con polimiositis con frecuencia reciben altas dosis de corticoesteroides. Si la debilidad va en



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1401 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



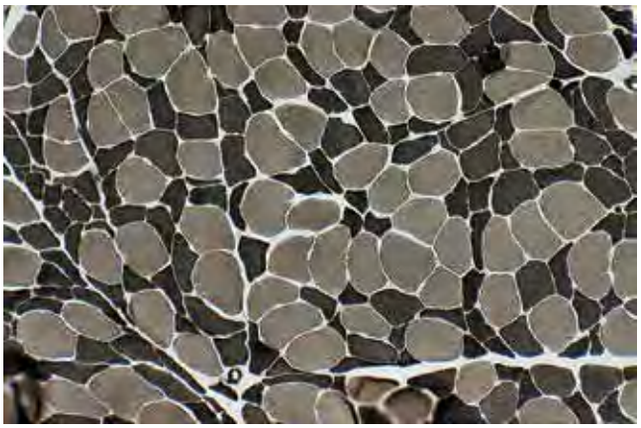


**FIGURA 31-25. Atrofia de fibras tipo II.** Esta biopsia fue obtenida del músculo vasto lateral de un hombre de 48 años de edad con debilidad muscular proximal secundaria a toxicidad endógena por corticoesteroides (síndrome de Cushing). Prácticamente todas las fibras angulares atróficas son de tipo II. Esta forma de atrofia se asemeja a la atrofia por desnervación cuando se observa con la tinción de hematoxilina y eosina.

aumento, el médico debe decidir si se trata de una recurrencia de polimiositis, que requiere aumentar la dosis de corticoesteroides, o bien miopatía por esteroides, en cuyo caso deberá disminuir la dosis de estos medicamentos.

Los pacientes con toxicidad por corticoesteroides no presentan aumento en la concentración de creatina cinasa en suero, y en la biopsia se observa una atrofia selectiva de fibras tipo II, sin degeneración ni inflamación de las fibras musculares. Por el contrario, en la polimiositis recurrente hay degeneración e inflamación de las fibras musculares, un proceso que da como resultado el aumento de la actividad de la creatina cinasa en suero.

## MIOPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

Si los pacientes que están recibiendo altas dosis de esteroides y bloqueadores neuromusculares presentan importante debilidad a pesar de suspender los relajantes musculares, pueden estar cursando con **miopatía del enfermo crítico,** también conocida como **síndrome por agotamiento de cadenas pesadas de miosina.** Estos pacientes presentan pérdida de filamentos gruesos de miosina en las fibras musculares (fig. 31-26). Se desconoce el mecanismo preciso por el cual se agota la miosina, aunque es un hecho que los filamentos gruesos de miosina se recuperan al suspender los corticoesteroides, así como también se recupera la fuerza muscular.

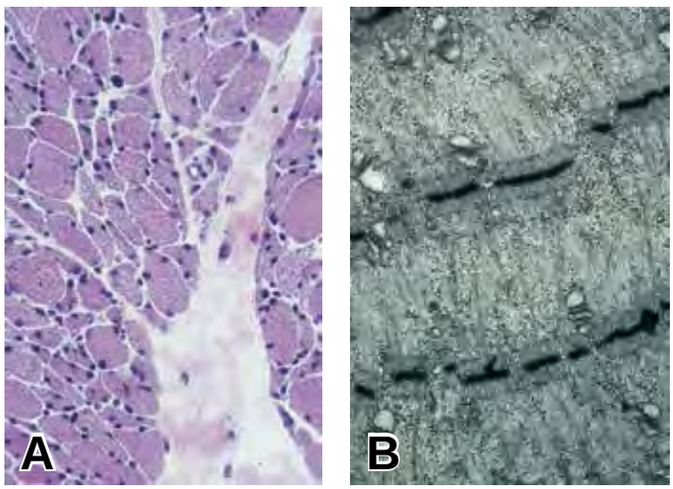



**FIGURA 31-26. Miopatía del enfermo crítico. A.** Esta enfermedad se acompaña con frecuencia de atrofia muscular con fibras angulares (tinción de hematoxilina y eosina). **B.** Al microscopio electrónico, hay una pérdida notoria de filamentos gruesos de miosina, mientras que los filamentos de actina $\alpha$ (delgados) se mantienen intactos (compárese con la fig. 31-2).

# El sistema nervioso periférico

## ANATOMÍA

El sistema nervioso periférico (SNP) está fuera del cerebro y la médula espinal e incluye: *1)* los nervios craneales III a XII, *2)* las raíces espinales dorsales y ventrales, *3)* los nervios espinales y sus continuaciones y *4)* los ganglios. Los nervios periféricos transportan fibras somáticas motoras, somáticas sensoriales, viscerales sensoriales y autónomas.

Los axones motores somáticos y autónomos preganglionares surgen de los cuerpos neuronales dentro del SNC. Los axones sensoriales y autónomos posganglionares se originan en los cuerpos neuronales de los ganglios localizados en los nervios craneales, las raíces dorsales y los nervios autónomos. Las neuronas, las células satélite de los ganglios y todas las células de Schwann derivan de la cresta neural.

El tejido conjuntivo endoneural rodea a las fibras nerviosas individuales, que están agrupadas en fascículos mediante una **vaina perineural.** El tejido conjuntivo epineural une a los fascículos y contiene arterias nutricias. Una barrera hematonerviosa (BHN), localizada en los capilares endoneurales y la vaina perineural, análoga a la barrera hematoencefálica, protege a los

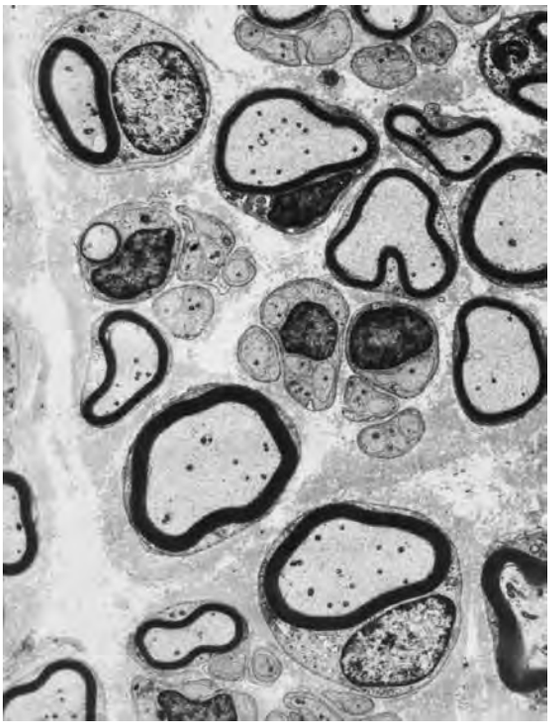


**FIGURA 31-27. Estructura del nervio periférico.** Micrografía electrónica de un nervio periférico que muestra fibras mielinizadas intercaladas con grupos de fibras desmielinizadas. Considere que a diferencia de los axones mielinizados, varios axones desmielinizados pueden compartir una célula de Schwann.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1402 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



nervios periféricos, pero no a los ganglios. No hay vasos linfáticos en los fascículos nerviosos.

Los axones de los nervios periféricos pueden estar mielinizados o no (fig. 31-27). Los axones mielinizados tienen de 1-20 µm de diámetro, mientras que los desmielinizados son mucho más pequeños, con un diámetro de 0,4-2,4 µm. La mielina se forma con el plasmalema de las células de Schwann y es necesario para la conducción nerviosa óptima. Los lípidos de la mielina del SNP derivados de las células de Schwann y de la mielina del SNC derivada de los oligodendrocitos son similares, pero sus proteínas difieren sustancialmente. La proteína cero de la mielina (MPZ) y la proteína periférica de mielina 22 (PMP22) sólo están en el SNP. Las células de Schwann rodean tanto a las fibras mielinizadas como a las no mielinizadas. El axón determina si la célula de Schwann produce mielina. El grosor de la vaina de mielina, el largo internodal (es decir, la distancia entre dos nódulos de Ranvier) y la velocidad de conducción son proporcionales al diámetro del axón.

## REACCIONES A LA LESIÓN

Las fibras de los nervios periféricos muestran solo un número limitado de reacciones a la lesión (fig. 31-28). Los tipos principales de lesión en las fibras nerviosas son la degeneración axonal y la desmielinización segmentaria. Las fibras del SNP son diferentes a las del SNC, puesto que son capaces de regenerarse y volver a mielinizarse para recuperar la función.

### La degeneración axonal refleja la lesión en los axones o en los somas de las neuronas

La degeneración (necrosis) del axón se presenta en muchas neuropatías y puede estar limitada a los axones distales o afectar a ambos axones y somas de las neuronas (fig. 31-29 A). Justo después de la degeneración del axón, la vaina de mielina se rompe y las células de Schwann proliferan. Estas últimas comienzan con la degradación de mielina, que es finalizada por los macrófagos que infiltran el nervio 3 días después de la degeneración axonal. Si la lesión se limita a la porción distal del axón, pueden brotar axones regenerados a partir del tronco axonal proximal intacto en 1 semana. Existen varios tipos de degeneración axonal.

***DEGENERACIÓN AXONAL DISTAL:*** en muchas neuropatías, la degeneración del axón inicialmente se limita a los extremos distales de las fibras más grandes y largas **(neuropatía por degeneración retrógrada o axonopatía distal)** (fig. 31-28 B). Las neuropatías periféricas caracterizadas por degeneración axonal distal suelen presentarse clínicamente como neuropatías distales («dependientes del largo» o «en guantes y medias»).

En este contexto, los somas de las neuronas y los axones proximales permanecen intactos. Por lo tanto, los axones pueden regenerarse y la función nerviosa puede regresar si se corrige la causa de la degeneración axonal distal, siempre que sea antes que la degeneración axonal retrógrada alcance al axón proximal

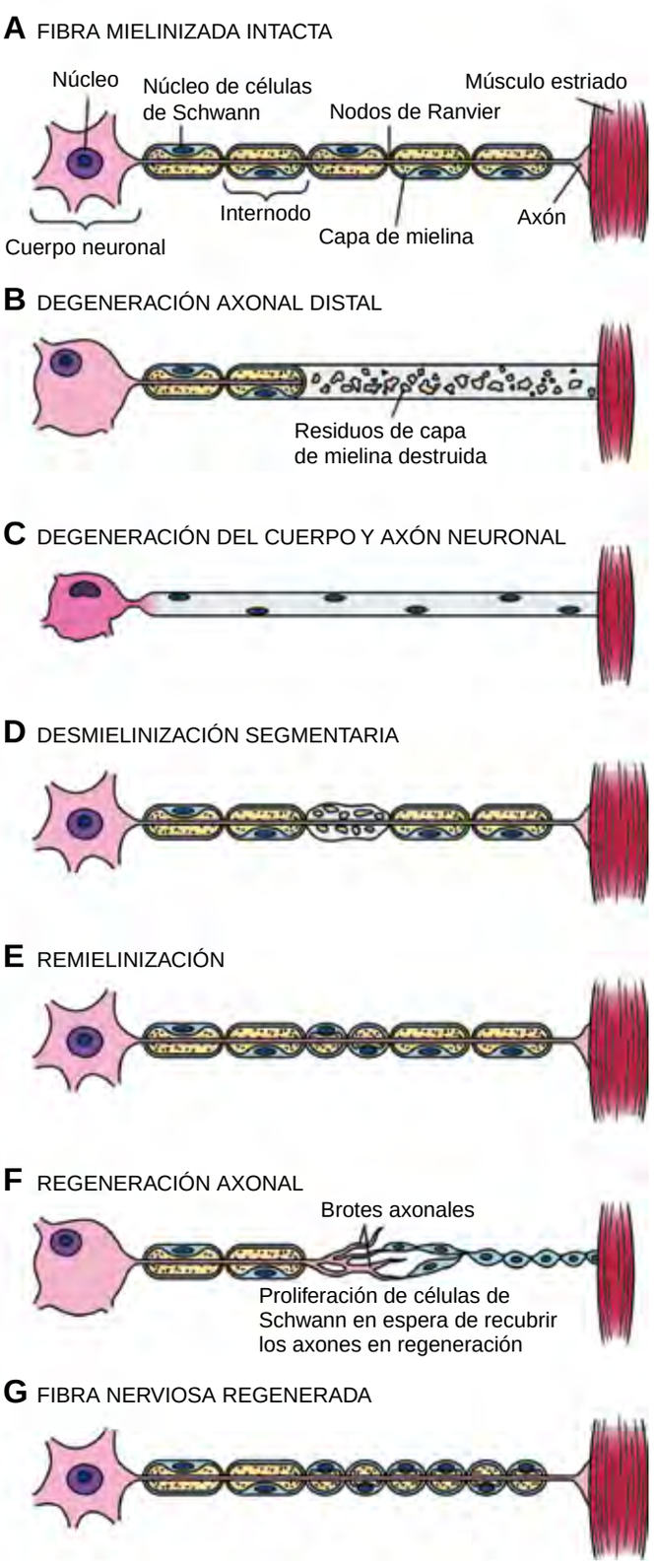



**FIGURA 31-28. Respuestas básicas a la lesión de las fibras de los nervios periféricos. A. Fibra mielinizada intacta.** El axón está aislado por las vainas de mielina derivadas de las células de Schwann. **B. Degeneración axonal distal.** El axón distal ha degenerado, las vainas de mielina asociadas con el axón distal han degenerado de manera secundaria. El músculo estriado muestra atrofia por desnervación. **C. Degeneración de los somas y el axón.** La degeneración afecta a los somas de las neuronas y a todo su axón. Las vainas de mielina asociadas con el axón también se han degenerado. **D. Desmielinización segmentaria.** La vaina de mielina asociada con una célula de Schwann ha degenerado, haciendo que un segmento del axón no esté cubierto por mielina. El axón subyacente permanece intacto. **E. Remielinización.** La células de Schwann en proliferación cubren el segmento desmielinizado del axón. Las células de Schwann remielinizadas tienen longitudes internodales cortas. **F. Regeneración axonal.** Regeneración de brotes axonales desde el extremo distal del axón alterado. Idealmente, los axones regenerados reinervan el muñón distal del nervio, donde serán cubiertos y mielinizados por las células de Schwann del muñón distal. **G. Fibra nerviosa regenerada.** La porción regenerada del axón es mielinizado por las células de Schwann con longitudes internodales cortas. El músculo estriado es reinervado.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1403 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



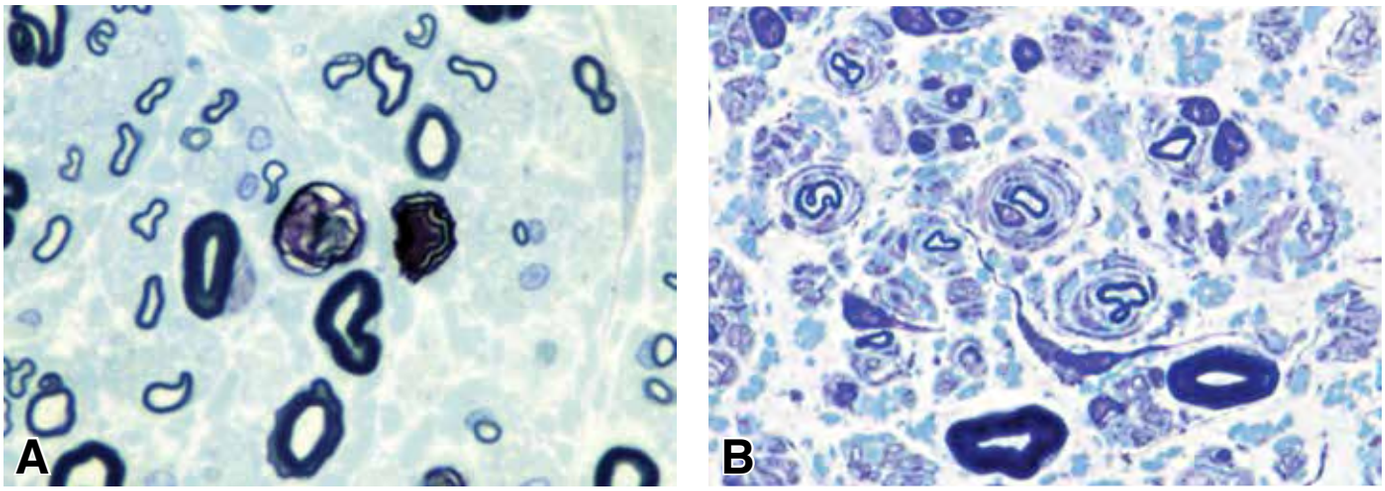



**FIGURA 31-29. A. Degeneración axonal en la neuropatía axonal.** Microfotografía de una sección transversal incrustado en plástico del nervio sural que muestra fibras mielinizadas en degeneración en el centro del campo. Los axones de las fibras degeneradas han desaparecido y sus vainas de mielina han sido reducidas a masas redondeadas de residuos de mielina. En la mayoría de las neuropatías axonales, esta degeneración axonal está limitada al axón distal. **B. Bulbos de cebolla en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.** Microfotografía de una sección transversal incrustada en plástico del nervio sural que muestra varios axones remielinizados con vainas delgadas de mielina en el centro del campo. Los axones remielinizados están rodeados por capas concéntricas múltiples del citoplasma de las células de Schwann, que se parecen a los anillos concéntricos de una cebolla cortada. La formación del bulbo de cebolla es común en las neuropatías con episodios recurrentes de desmielinización y remielinización.

y cause la muerte de los somas de las neuronas. En algunas neuropatías retrógradas, la degeneración axonal afecta tanto al axón periférico proveniente de la neurona del ganglio de la raíz dorsal como al axón central que surge de las columnas dorsales de la médula espinal. Estos axones con dirección central, como otros axones en el SNC, tienen poca capacidad de regeneración.

***NEURONOPATÍA:*** la degeneración axonal puede ser causada por la muerte de un soma neuronal, como en la ganglionitis autoinmunitaria de las raíces dorsales (fig. 31-28 C). Las neuropatías periféricas con daño selectivo a los somas neuronales son las **neuronopatías** y son mucho más raras que las axonopatías distales. La muerte del soma neuronal impide la regeneración axonal, lo que hace imposible la recuperación.

***DEGENERACIÓN WALLERIANA:*** este término describe la degeneración axonal en un nervio, distal a la sección o al aplastamiento del nervio. Si la lesión no es demasiado proximal, el nervio puede regenerarse.

### En la desmielinización segmentaria, la vaina de mielina se rompe, pero el axón subyacente continúa siendo viable

La pérdida de mielina de uno o más internodos (segmentos) a lo largo de una fibra mielinizada indica la disfunción de la célula de Schwann (fig. 31-28 D). Esto puede deberse a la lesión directa en la célula de Schwann o la vaina de mielina **(desmielinización primaria),** o a las anomalías axonales subyacentes **(desmielinización secundaria).**

*La pérdida de la vaina de mielina no hace que el axón subyacente degenere.* Los macrófagos infiltran el nervio y depuran los residuos de mielina. La degeneración de la vaina de mielina internodal es seguida secuencialmente por la proliferación de las células de Schwann, luego por la remielinización de los segmentos desmielinizados y finalmente por la recuperación funcional. Los internodos remielinizados muestran una longitud internodal acortada (fig. 31-28 E). Los episodios recurrentes de desmielinización y remielinización segmentaria de los nervios periféricos, como ocurre en las neuropatías crónicas desmielinizantes, hacen que las células de Schwann supernumerarias que rodean a los axones **(bulbos de cebolla)** se acumulen (fig. 31-29 B) y causen un agrandamiento nervioso clínicamente evidente **(neuropatía hipertrófica).**

## NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

*Una neuropatía periférica es un proceso que afecta a la función de uno o más nervios periféricos.* Puede estar restringida al SNP, afectar tanto al SNP como al SNC o afectar a múltiples sistemas orgánicos. Las neuropatías periféricas ocurren en todos los grupos etarios y pueden ser hereditarias o adquiridas.

Existen muchas causas de neuropatía periférica (tabla 31-3), pero ***la diabetes mellitus es la causa más común de neuropatía periférica generalizada en EE.UU.*** Otras causas comunes son los trastornos hereditarios, el alcoholismo, la insuficiencia renal crónica, los fármacos neurotóxicos, las enfermedades autoinmunitarias, la paraproteinemia, las deficiencias nutricionales, las infecciones, el cáncer y los traumatismos.

**PATOLOGÍA:** los hallazgos patológicos en la mayoría de las neuropatías se limitan a la degeneración axonal, la desmielinización segmentaria o ambos. Si la degeneración axonal predomina, la neuropatía es **axonal**; si la desmielinización segmentaria predomina, se denomina **neuropatía desmielinizante**. ***La mayoría de las neuropatías (80-90%) son axonales y de tipo retrógrado (neuropatía axonal distal).*** A menudo, los estudios electrofisiológicos ayudan a distinguir entre los dos tipos de neuropatías. En general, la velocidad de conducción nerviosa es casi normal en las neuropatías axonales, pero está alterada en las neuropatías desmielinizantes. En la clínica, es útil diferenciar las neuropatías axonales de las desmielinizantes. Las neuropatías axonales tienen muchas causas, pero las desmielinizantes tienen un número limitado de etiologías. Es más probable que estas últimas sean hereditarias o mediadas inmunológicamente.

La histopatología de muchas neuropatías no indica la causa subyacente, por lo que usualmente es necesaria la correlación

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1404 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



**TABLA 31-3**
**CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS NEUROPATÍAS**

| |
|---|
| **Neuropatías mediadas inmunológicamente** |
| Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré) |
| Neuropatía axonal motora (y sensorial) aguda (forma axonal del síndrome de Guillain-Barré) |
| Síndrome de Fisher |
| Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) |
| Neuropatía motora multifocal |
| Ganglionitis de las raíces dorsales (neuronopatía sensorial) |
| Neuropatía desmielinizante paraproteinémica asociada a la inmunoglobulina M (IgM) |
| Neuropatía vasculítica (vasculitis sistémica, enfermedad del tejido conjuntivo, crioglobulinemia) |
| **Neuropatías metabólicas** |
| Polineuropatía y mononeuropatías diabéticas |
| Neuropatía urémica |
| Polineuropatía de la enfermedad crónica |
| Neuropatía hipotiroidea |
| Neuropatía acromegálica |
| **Neuropatías nutricionales** |
| Neuropatía asociada con la deficiencia de vitamina $B_1$, $B_6$, $B_{12}$ o E |
| Mieloneuropatía por deficiencia de cobre |
| **Neuropatía alcohólica** |
| **Neuropatías inducidas por tóxicos y fármacos** (v. tabla 31-4) |
| **Neuropatía amiloide** (amiloidosis AL y polineuropatía amiloide familiar) |
| **Neuropatías hereditarias** (v. tablas 31-5 y 31-6) |
| **Neuropatías asociadas con infecciones** |
| Lepra |
| VIH |
| Citomegalovirus |
| Hepatitis B y C (neuropatía vasculítica o PDIC) |
| Herpes zóster |
| Enfermedad de Lyme |
| Difteria (neuropatía tóxica) |
| **Neuropatía paraneoplásica** |
| **Neuropatía sarcoide** |
| **Neuropatía por radiación** |
| **Neuropatía traumática** |
| **Polineuropatía axonal idiopática crónica** |

clínico patológica para establecer la causa. Con menor frecuencia, puede observarse una etiología específica, por ejemplo, arteritis necrosante (neuropatía vasculítica), inflamación granulomatosa (lepra, sarcoidosis), depósitos de amiloide (neuropatía amiloide), anomalías de la vaina de mielina (neuropatía paraproteinémica de IgM, neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión) o la acumulación anómala dentro de las células de Schwann (leucodistrofia) o los axones (neuropatía axonal gigante).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas principales de la neuropatía periférica es la debilidad muscular y la atrofia, la pérdida sensorial, la parestesia, el dolor y la disfunción autónoma. Las funciones motoras, sensoriales y autónomas pueden verse afectadas por igual o de modo preferencial. La afección predominante sobre las fibras sensoriales de gran diámetro afecta a la posición y al sentido de vibración, mientras que la lesión sobre las fibras de diámetro pequeño altera la sensación de dolor y temperatura. Una neuropatía puede ser aguda (días a semanas), subaguda (semanas a meses) o crónica (meses a años). Puede afectar a un nervio **(mononeuropatía)** o a varios **(mononeuropatía múltiple),** a los ganglios de las raíces dorsales **(radiculopatía),** a varios nervios periféricos **(polineuropatía),** o a las raíces nerviosas y nervios periféricos **(polirradiculoneuropatía).**

### La neuropatía periférica puede complicar las diabetes mellitus tipo 1 y 2

La neuropatía diabética puede manifestarse como una polineuropatía sensitivomotora distal, neuropatía autónoma, mononeuropatía o mononeuropatía múltiple. Las mononeuropatías pueden afectar a los nervios craneales (neuropatía craneal), a las raíces nerviosas o a los nervios periféricos proximales. ***La polineuropatía distal, de predominio sensorial, es la forma más común de neuropatía diabética.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** aún se desconoce cómo se produce la lesión de las fibras nerviosas en la diabetes (v. cap. 13). Durante mucho tiempo se ha considerado que la polineuropatía distal simétrica se debe a las alteraciones metabólicas de la diabetes, mientras que las mononeuropatías están causadas por la isquemia nerviosa en la enfermedad de vasos pequeños. Sin embargo, es probable que la isquemia nerviosa local también contribuya a la polineuropatía simétrica.

**PATOLOGÍA:** la polineuropatía distal simétrica de la diabetes se caracteriza por una mezcla de degeneración axonal y desmielinización segmentaria, con predominio de la primera. La pérdida axonal afecta a fibras de todos los tamaños, pero puede afectar preferentemente a las grandes fibras de mielina **(neuropatía de fibras grandes)** o a las pequeñas fibras mielinizadas y no mielinizadas **(neuropatía de fibras pequeñas).** Es más probable que la pérdida ocasional de neuronas de los ganglios de las raíces dorsales y las astas anteriores refleje la progresión centrípeta de la degeneración axonal retrógrada, en lugar de una neuronopatía.

### La neuropatía urémica a menudo complica la insuficiencia renal crónica

La neuropatía urémica es una polineuropatía axonal distal sensitivomotora que se observa en la mitad de los pacientes con insuficiencia renal crónica y causa degeneración axonal distal y desmielinización segmentaria. La primera predomina y afecta principalmente a las fibras de gran diámetro. El mecanismo se desconoce, pero la neuropatía urémica a menudo se estabiliza o mejora con la diálisis a largo plazo y se resuelve después del trasplante renal.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1405 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



### La polineuropatía de enfermedad crónica se desarrolla en muchos pacientes gravemente enfermos

Se asocia con sepsis y fallo orgánico múltiple. La neuropatía aguda, principalmente motora, puede ser aparente por primera vez cuando no se le puede retirar el apoyo ventilatorio a un paciente en la unidad de cuidados intensivos. La **miopatía de la enfermedad crítica** también puede presentarse en estos pacientes. La patogenia no está clara.

### La neuropatía es una complicación frecuente del alcoholismo

La neuropatía alcohólica es una polineuropatía axonal distal sensitivomotora, atribuible a deficiencias nutricionales y/o a un efecto tóxico directo del etanol en el SNP. Los nervios periféricos muestran pérdida de las fibras nerviosas por degeneración axonal de tipo retrógrada.

### La neuropatía nutricional es una polineuropatía axonal con múltiples causas

La neuropatía nutricional se asocia con deficiencias en las vitaminas ($B_1$, $B_6$, $B_{12}$ o E) o el cobre. La deficiencia de cobre puede ser el resultado de la desnutrición, la nutrición parenteral total, la ingesta excesiva de zinc o la cirugía bariátrica. El tratamiento para la tuberculosis con isoniazida interfiere con el metabolismo de la piridoxina (vitamina $B_6$) y puede causar una neuropatía por deficiencia de vitamina $B_6$. No está claro si la neuropatía axonal crónica que se observa algunas veces en la enfermedad celíaca se debe a la desnutrición o refleja el proceso autoinmunitario subyacente.

### La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda está mediada inmunológicamente

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) es una neuropatía adquirida mediada inmunológicamente que a menudo ocurre después de infecciones bacterianas, virales o por micoplasmas. También puede aparecer tras la vacunación o la cirugía. Habitualmente existe el antecedente de una infección gastrointestinal o en las vías respiratorias superiores. Los agentes infecciosos comúnmente asociados son *Campylobacter jejuni*, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y *Mycoplasma pneumoniae*. La PDIA es la causa más común del **síndrome de Guillain-Barré** en niños y adultos, que es una parálisis neuromuscular simétrica aguda que a menudo inicia distalmente y asciende de forma proximal. También pueden presentarse alteraciones sensoriales y autónomas, y el 5% de los casos se asocian con oftalmoplejía, ataxia y arreflexia **(síndrome de Fisher).** La parálisis muscular puede causar dificultad respiratoria y la afección autónoma puede dar lugar a arritmias cardíacas, hipotensión e hipertensión. La neuropatía comienza a resolverse 2-4 semanas después del inicio y la mayoría de los pacientes se recuperan. De modo característico, el líquido cefalorraquídeo tiene muchas proteínas pero pocos leucocitos (disociación albuminocitológica). El aumento de los niveles de proteína se atribuye a la inflamación de las raíces espinales. La patogenia de la desmielinización mediada inmunológicamente se desconoce.

La PDIA puede afectar a todos los niveles del SNP, incluyendo las raíces espinales (polirradiculoneuropatía), los ganglios, los nervios craneoespinales y los nervios autónomos. La distribución de las lesiones varía. Las regiones comprometidas muestran infiltrados endoneurales de linfocitos y macrófagos, desmielinización segmentaria y la preservación relativa del axón. Los infiltrados linfoides a menudo son perivasculares, aunque no es una vasculitis verdadera. Los macrófagos se encuentran frecuentemente junto a las vainas de mielina en degeneración, pero pueden separarse y fagocitar las laminillas superficiales de mielina. Esta desmielinización mediada por macrófagos es rara en otras neuropatías.

El síndrome de Guillain-Barré también puede ser causado por una neuropatía axonal mediada inmunológicamente (**neuropatía axonal motora aguda** o **neuropatía axonal motora y sensorial aguda**). En Norteamérica y Europa, la forma axonal de este trastorno es mucho menos común que el tipo desmielinizante, pero es más común en Asia. La forma axonal a menudo ocurre después de la infección por *C. jejuni* y presenta anticuerpos séricos antigangliósido (anti-$GM_1$ y otros). El mimetismo molecular entre un componente antigénico del agente infeccioso y un componente del nervio periférico puede provocar una respuesta inmunitaria de reacción cruzada que causa el daño axonal. Los anticuerpos antigangliósidos (anti-GQ1b y otros) también son comunes en el síndrome de Fisher.

La **polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica** (PDIC) es similar a la PDIA, pero tiene un curso prolongado, con múltiples recaídas o una progresión lenta y continua, y por lo general no tiene el antecedente de una infección. La neuropatía puede presentarse de manera esporádica (PDIC idiopática) o puede estar asociada con paraproteinemia, infección por VIH, hepatitis crónica activa, enfermedad del tejido conjuntivo, enfermedad intestinal inflamatoria o linfoma de Hodgkin. La neuropatía desmielinizante es simétrica, sensorimotora, proximal y distal. Rara vez puede presentarse como una mononeuropatía múltiple **(neuropatía desmielinizante multifocal adquirida sensorial y motora).** Los nervios y las raíces nerviosas en la PDIC pueden mostrar bulbos de cebolla debido a los episodios recurrente de desmielinización, proliferación de las células de Schwann y remielinización (fig. 31-29 B). La patogenia de esta neuropatía mediada inmunológicamente es incierta.

La **neuropatía motora multifocal** es una neuropatía desmielinizante múltiple rara y lentamente progresiva, que a veces puede confundirse clínicamente con una enfermedad de motoneurona. A menudo está asociada con el aumento de anticuerpos anti-$GM_1$. Esta neuropatía desmielinizante está mediada inmunológicamente, pero es considerada como una forma distinta de PDIC.

### La ganglionitis de las raíces dorsales es una neuronopatía sensorial mediada inmunológicamente

Esta ganglionopatía inflamatoria se manifiesta típicamente como una polineuropatía sensorial subaguda o crónica con ataxia sensorial. La patogenia de esta neuronopatía sensorial mediada inmunológicamente se desconoce. Este trastorno puede ocurrir de forma esporádica **(neuronopatía sensorial idiopática)** en asociación con el síndrome de Sjögren o como una neuronopatía sensorial paraneoplásica. Esta última a menudo está asociada con anticuerpos anti-Hu (autoanticuerpos antineuronales) y pueden acompañar a las encefalomielitis paraneoplásicas. Los ganglios de las raíces dorsales muestran infiltración linfocitaria y pérdida de las neuronas sensoriales.

### La vasculitis causa mononeuropatía múltiple

La arteritis necrosante puede afectar a las arterias epineurales de los nervios como una manifestación de vasculitis sistémica (poliarteritis nodosa, síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica), enfermedad del tejido conjuntivo (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren) o crioglobulinemia, infección por VIH o cáncer. En una tercera parte de los casos de neuropatía vasculítica, la arteritis necrosante parece estar limitada al SNP

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1406 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



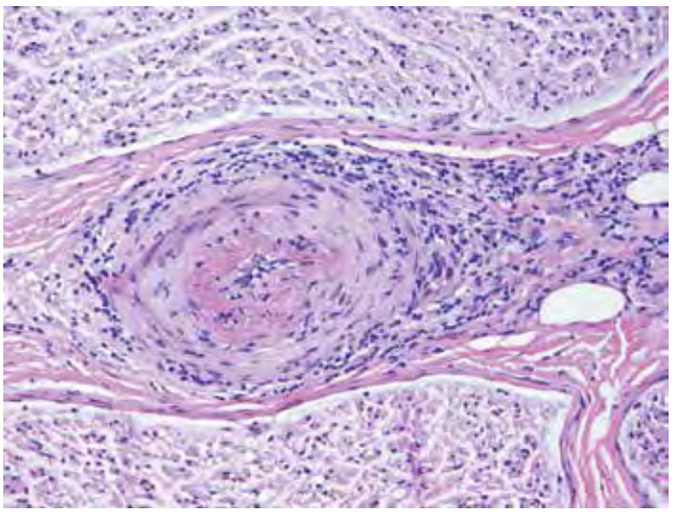


**FIGURA 31-30. Neuropatía vasculítica en un paciente con poliarteritis nodosa y mononeuropatía múltiple.** Microfotografía de un corte transversal del nervio sural que muestra una arteria epineural inflamada con necrosis fibrinoide en su pared. La isquemia nerviosa resultante provoca degeneración axonal.

**(neuropatía vasculítica no sistémica).** La neuropatía isquémica se caracteriza patológicamente por la degeneración axonal (fig. 31-30).

## Las gammapatías monoclonales pueden causar neuropatía

Las gammapatías monoclonales, ya sean de significado indefinido (GMSI; v. cap. 26) o por un mieloma de células plasmáticas, pueden causar neuropatía amiloide, neuropatía vasculítica asociada a la crioglobulinemia o polineuropatía desmielinizante crónica. La polineuropatía desmielinizante crónica a menudo ocurre en la GMSI asociada a IgM o en la macroglobulinemia de Waldenström, donde la paraproteína IgM se une a la mielina asociada a la glucoproteína (MAG). Por lo tanto, los anticuerpos anti-MAG pueden precipitar la desmielinización. La neuropatía anti-MAG se caracteriza por la desmielinización segmentaria extensa, un número variable de bulbos de cebolla, la pérdida axonal y en ensanchamiento distintivo de las laminillas de mielina (fig. 31-31).

La neuropatía paraproteinémica rara vez puede presentarse como el síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel). Dichos pacientes muestran niveles séricos elevados de factor de crecimiento del endotelio vascular y trastornos de las células plasmáticas.

## La neuropatía complica las amiloidosis de cadenas ligeras y familiares

Además de sus efectos sobre los nervios sensoriales y motores, la infiltración amiloide del SNP a menudo causa la disfunción autónoma prominente. Este trastorno puede ser hereditario, pero es más frecuente que complique la amiloidosis de cadenas ligeras en las amiloidosis sistémicas primarias o el mieloma múltiple. La amiloidosis familiar habitualmente está causada por una mutación puntual en el gen transtiretina (v. cap. 15), aunque las mutaciones de los genes de la apolipoproteína A1 o la gelsolina son responsables en algunos casos.

El amiloide se deposita en los espacios extracelulares endoneurales y epineurales, en las paredes vasculares de los nervios periféricos, en los ganglios de las raíces dorsales y los ganglios autónomos. Se produce la pérdida de fibras mielinizadas y no

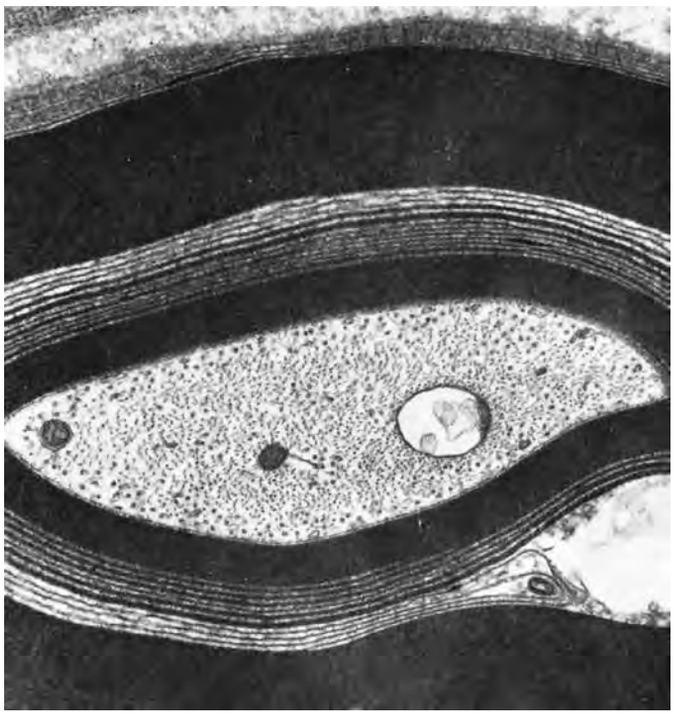


**FIGURA 31-31. Neuropatía desmielinizante paraproteinémica tipo IgM anti-MAG (glucoproteína asociada a la mielina).** Microfotografía electrónica que muestra una fibra mielinizada con múltiples laminillas de mielina, con un espacio anormalmente amplio, de un paciente con una gammapatía monoclonal asociada a IgM de significado incierto y una neuropatía desmielinizante crónica. La mielina con espacios amplios es una característica ultraestructural de la neuropatía paraproteinémica anti-MAG.

mielinizadas. La lesión en las fibras nerviosas puede reflejar la lesión mecánica directa de las fibras nerviosas y las células ganglionares por los depósitos de amiloide, la isquemia nerviosa causada por la infiltración amiloide de los vasos vasculares o ambos.

Las amiloidosis sistémicas también pueden causar **síndrome de túnel carpiano,** una neuropatía crónica por el atrapamiento crónico del nervio mediano en la muñeca. Este atrapamiento está causado por la infiltración amiloide del retináculo flexor. El síndrome de túnel carpiano también se presenta en muchas otras circunstancias, incluyendo las lesiones laborales, el hipotiroidismo, la acromegalia, la insuficiencia renal crónica (amiloidosis por diálisis relacionada con la $\beta_2$-microglobulina), el embarazo y la artritis reumatoide.

## Las neuropatías paraneoplásicas a menudo preceden el descubrimiento de un cáncer

Las enfermedades paraneoplásicas del sistema nervioso comprenden la polineuropatía, la encefalomielitis crónica, la mielopatía necrosante, la degeneración cerebelosa y el síndrome de Eaton-Lambert. Se han definido varios tipos clinicopatológicos diferentes de neuropatía.

- **Polineuropatía paraneoplásica sensitivomotora:** esta polineuropatía distal es la polineuropatía paraneoplásica más común. Se caracteriza por la degeneración axonal y la desmielinización, principalmente por la primera. Se desconoce la causa de la degeneración de las fibras nerviosas.
- **Neuronopatía paraneoplásica sensorial:** con menor frecuencia, la neuronopatía sensorial subaguda paraneoplásica puede estar causada por una ganglionitis de las raíces



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1407 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



dorsales. También pueden presentarse cambios inflamatorios crónicos similares en el SNC **(encefalomielitis paraneoplásica).** El carcinoma de células pequeñas del pulmón es la causa habitual. Se piensa que la neuronopatía sensorial y la encefalitis son mediadas inmunológicamente, sobre todo por anticuerpos anti-Hu.

- **Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria:** la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica mediada inmunológicamente puede asociarse con el cáncer.
- **Neuropatía vasculítica paraneoplásica:** rara vez puede complicar el cáncer.

No todas las neuropatías paraneoplásicas reflejan los efectos remotos de una neoplasia distante. Los tumores pueden causar neuropatía por compresión directa o infiltración de los nervios o las raíces nerviosas. Los tratamientos contra el cáncer pueden causar neuropatías tóxicas o inducidas por radiación.

### La neuropatía tóxica a menudo es yatrógena

Varios agentes ambientales y componentes industriales causan neuropatía periférica (tabla 31-4), pero la mayoría de los casos de neuropatía tóxica están causados por fármacos. Casi todas las neuropatías tóxicas se caracterizan por degeneración axonal, habitualmente de tipo retrógrado. Las excepciones notables son los componentes de platino y la piridoxina, que producen una neuronopatía sensorial, y las toxinas del espino cerval y la difteria, que producen una neuropatía desmielinizante. Las personas con neuropatía hereditaria (v. a continuación) pueden ser especialmente vulnerables a la neuropatía periférica inducida por fármacos.

**TABLA 31-4**
**FÁRMACOS ASOCIADOS A LA NEUROPATÍA TÓXICA**

| Fármacos | Agentes ambientales e industriales |
|---|---|
| Amiodarona | Acrilamida |
| Bortezomib | Cloruro de alilo |
| Colchicina | Arsénico |
| Dapsona | Toxina de espino cerval |
| Disulfiram | Disulfuro de carbono |
| Sales de oro | Clordecona |
| Isoniazida | Dimetilamniopropionitrilo |
| Metronidazol | Toxina diftérica |
| Misonidazol | Óxido de etileno |
| Nitrofurantoína | N-hexano (inhalación de pegamento) |
| Análogos nucleósidos (antirretrovirales) | Metil n-butil cetona |
| Paclitaxel (taxanos) | Plomo |
| Fenitoína | Mercurio |
| Componentes del platino | Metil bromuro |
| Podofilina | Organofosfatos |
| Piridoxina (vitamina $B_6$) | Bifenilos policlorados |
| Suramina | Talio |
| Talidomida | Tricloroetileno |
| Vincristina | Vacor |

**TABLA 31-5**
**ENFERMEDADES HEREDITARIAS ASOCIADAS CON NEUROPATÍA**

| |
|---|
| Ataxia-telangiectasia |
| Abetalipoproteinemia |
| Porfiria intermitente aguda, coproporfiria hereditaria y porfiria insidiosa |
| Xantomatosis cerebrotendinosa |
| Enfermedad de Fabry (deficiencia de α-galactosidasa A) |
| Polineuropatía amiloide familiar (transtiretina, apolipoproteína A1 y amiloidosis de gelsolina) |
| Ataxia de Friedreich |
| Neuropatía axonal gigante |
| Neuropatías motoras y sensoriales hereditarias (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) |
| Neuropatías motoras hereditarias |
| Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a las parálisis por presión |
| Neuropatías sensoriales y autonómicas hereditarias |
| Distrofia neuroaxonal infantil |
| Leucodistrofias (metacromática, células globoides y adrenoleucodistrofia) |
| Enfermedad de Refsum (enfermedad de depósito de ácido fitánico) |
| Enfermedad de Tangier |

### Las neuropatías crónicas más comunes en la niñez son las hereditarias

Muchas enfermedades hereditarias pueden manifestarse como neuropatías periféricas (tablas 31-5 y 31-6), con la neuropatía como única manifestación de una enfermedad hereditaria o como parte de una enfermedad en varios sistemas.

#### Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

**PATOGENIA MOLECULAR:** la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es un grupo genética y patológicamente heterogéneo de polineuropatías sensitivomotoras distales lentamente progresivas que se manifiestan en la niñez o al inicio de la vida adulta. Es la neuropatía hereditaria más habitual y se encuentra entre los trastornos neurológicos hereditarios más comunes, con una prevalencia de 1 cada 2500. La enfermedad de CMT puede dividirse a grandes rasgos en el tipo **desmielinizante** y el **axonal.** La variedad **CMT1,** la forma más común, es una polineuropatía con bulbos de cebolla y pérdida axonal. La variedad más infrecuente, la **CMT2**, muestra degeneración axonal. Tanto la CMT1 como la CMT2 son enfermedades autosómicas dominantes,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1408 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



**TABLA 31-6**
**ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT) Y NEUROPATÍAS MOTORAS Y SENSORIALES HEREDITARIAS RELACIONADAS**

| Enfermedad | Herencia | Gen | Patología |
|---|---|---|---|
| CMT1 | Autosómica dominante | Proteína de la mielina periférica 22 *(PMP22)*, proteína cero de la mielina *(MPZ)* y otros | Neuropatía desmielinizante con bulbos de cebolla; la degeneración axonal también está presente |
| CMT2 | Autosómica dominante | Mitofusina 2 y otros | Neuropatía axonal |
| CMTX | Ligada al X | Proteína de uniones celulares estrechas β1 (conexina 32) | Pérdida axonal, desmielinización y axones regenerados |
| Síndrome de Dejerine-Sottas (neuropatía hipomielinizante congénita) | Autosómica dominante o recesiva | *PMP22, MPZ,* respuesta temprana al crecimiento 2 *(EGR2)* y otros | Neuropatía desmielinizante con bulbos de cebolla; la pérdida axonal también está presente |
| Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión | Autosómica dominante | *PMP22* | Neuropatía desmielinizante con tomácula; la pérdida axonal también está presente |

aunque también se han descrito los tipos ligados al cromosoma X **(CMTX)** y autosómico recesivo **(CMT4).** El fenotipo CMT puede ser causado por mutaciones en al menos 30 genes diferentes. La clasificación es compleja porque las mutaciones en diversos genes pueden producir el mismo fenotipo, y diferentes mutaciones en el mismo gen pueden producir fenotipos diferentes (tabla 31-6). La CMT1, la forma más común, habitualmente muestra una duplicación heterocigota del gen de la proteína periférica de la mielina 22 en el cromosoma 17. La CMT2 a menudo es causada por una mutación del gen que codifica la proteína de fusión mitocondrial, la mitofusina 2. En la CMTX, el gen de la proteína de uniones intercelulares comunicantes β1 (conexina 32) en el cromosoma X está alterado.

El **síndrome de Dejerine-Sottas** (DSS, CMT3) se parece al CMT1, pero es mucho más grave, puesto que tienen un inicio en la infancia temprana. Los nervios periféricos muestran una neuropatía desmielinizante grave con bulbos de cebolla y pérdida axonal. Varios genes están asociados con este fenotipo (tabla 31-6).

La **neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión** (NHPP) habitualmente se presenta con mononeuropatías recurrentes. Los nervios muestran desmielinización, engrosamientos distintivos en la vaina de mielina en forma de salchicha (tomáculas) y pérdida axonal (neuropatía tomacular). La NHPP se asocia con la deleción heterocigota del gen de la proteína periférica de la mielina 22 en el cromosoma 17.

### La infección por VIH-1 suele complicarse con neuropatías periféricas

Las neuropatías periféricas del VIH-1 pueden manifestarse clínicamente como polineuropatía simétrica distal, neuropatía autónoma, polirradiculopatía lumbosacra, mononeuropatía o mononeuropatía múltiple.

- La **polineuropatía simétrica distal** es el tipo más común de neuropatía en pacientes VIH positivos. Suele ocurrir durante las últimas etapas del SIDA y se caracteriza por degeneración axonal distal. La patogenia de la degeneración axonal es incierta y no hay un tratamiento efectivo.
- La **polirradiculoneuropatía desmielinizante** inflamatoria en las personas infectadas por VIH puede ser aguda o crónica y es mediada inmunológicamente. Suele ocurrir después de la infección por VIH pero antes del inicio del SIDA. Es frecuente que la neuropatía responda a la plasmaféresis, la γ-globulina intravenosa o a los corticoesteroides.
- La **infección por citomegalovirus** en el SNP es responsable de algunas de las mononeuropatías y polirradiculopatías lumbosacras asociadas con el SIDA.
- La **neuropatía vasculítica** puede manifestarse como una mononeuropatía y mononeuropatía múltiple en algunos pacientes con SIDA.
- Las **neuropatías tóxicas** se presentan por el uso de varios fármacos para el tratamiento del SIDA (tabla 31-4). Clínicamente, dichas neuropatías axonales inducidas por los antirretrovirales se parecen a la polineuropatía simétrica distal asociada al VIH.
- El **síndrome de linfocitosis difusa infiltrativa** puede complicarse con una polineuropatía axonal aguda o subaguda. El nervio periférico muestra infiltrados perivasculares de linfocitos $CD8^+$.

### La polineuropatía axonal idiopática crónica se presenta en pacientes mayores

En una cuarta parte de los pacientes, habitualmente mayores de 50 años, no se ha identificado la causa de neuropatía periférica, incluso después de una investigación detallada. Muchos de estos pacientes muestran una polineuropatía axonal distal, sensorial o sensitivomotora lentamente progresiva denominada polineuropatía axonal idiopática crónica.

## TRAUMATISMO NERVIOSO

### Los neuromas traumáticos son masas de axones en regeneración y tejido de cicatrización

Los neuromas traumáticos se forman en el tronco principal de un nervio que ha sido seccionado físicamente. Tras 1 semana de la sección de un nervio periférico, surgen brotes axonales regenerados a partir de los extremos distales de los axones intactos en el tronco nervioso proximal. Si los extremos seccionados de los muñones proximal y distal son sumamente cercanos, los brotes axonales regenerados pueden encontrarse y volver a inervar el tronco distal. Estos axones avanzan a una tasa aproximada de 1 mm por día en el muñón distal. Sin embargo, si los extremos seccionados de los nervios no están muy cercanos, o si existe algún tejido (p. ej., tejido cicatricial) entre los dos muñones, los brotes regenerados no podrán volver a inervar el muñón distal. En ese caso, los axones regenerados



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1409 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



crecen arbitrariamente hacia el tejido cicatricial en el extremo del muñón proximal para formar una tumefacción dolorosa: un **neuroma traumático** o **por amputación.**

### El neuroma de Morton es una lesión dolorosa en el pie

El neuroma de Morton (neuroma plantar interdigital) es una tumefacción en forma de salchicha en el nervio interdigital plantar entre el segundo y tercero o el tercero y el cuarto de los huesos del metatarso. Probablemente está causado por la compresión nerviosa repetitiva, que causa fibrosis endoneural, perineural y epineural, en lugar de una masa de axones regenerados. Por lo tanto, no es un neuroma verdadero. El nervio fibrótico también muestra pérdida de la fibra nerviosa y áreas de degeneración mixoide. El neuroma de Morton es particularmente habitual en mujeres que usan tacones altos.

## TUMORES

Los tumores primarios del SNP se originan en las neuronas o la vaina nerviosa. En general, los primeros (p. ej., neuroblastoma y ganglioneuroma) surgen de la médula suprarrenal o de los ganglios simpáticos. Los tumores comunes de la vaina nerviosa son el schwannoma y el neurofibroma.

### El schwannoma es una neoplasia benigna de las células de Schwann

Son tumores encapsulados que surgen en los nervios craneales, las raíces espinales y los nervios periféricos (fig. 31-32 A) y que en general presentan un crecimiento lento. Los schwannomas habitualmente aparecen en adultos y rara vez se vuelven malignos.

***SCHWANNOMA VESTIBULAR (SCHWANNOMA ACÚSTICO):*** los schwannomas intracraneales representan el 8% de todos los tumores intracraneales. La mayoría surgen de la rama vestibular del octavo nervio craneal dentro del conducto auditivo interno o en el conducto auditivo. Causan pérdida auditiva sensitivoneural unilateral, acúfenos y disfunción vestibular. El tumor de crecimiento lento agranda el conducto auditivo, se extiende medialmente hacia el espacio subaracnoideo del ángulo cerebelopontino **(tumor del ángulo cerebelopontino)** y comprime los nervios craneales quinto y séptimo, el tronco del encéfalo y el cerebelo. El tumor en la fosa posterior también puede provocar un aumento de la presión intracraneana, hidrocefalia y herniación amigdalina. La mayoría de los schwannomas vestibulares son unilaterales y no se asocian con la neurofibromatosis (v. cap. 6). Los schwannomas vestibulares bilaterales son una característica definitoria de la NF2. La inactivación bialélica del gen *NF2*, un gen supresor tumoral en el cromosoma 22, también puede generar schwannomas vestibulares esporádicos.

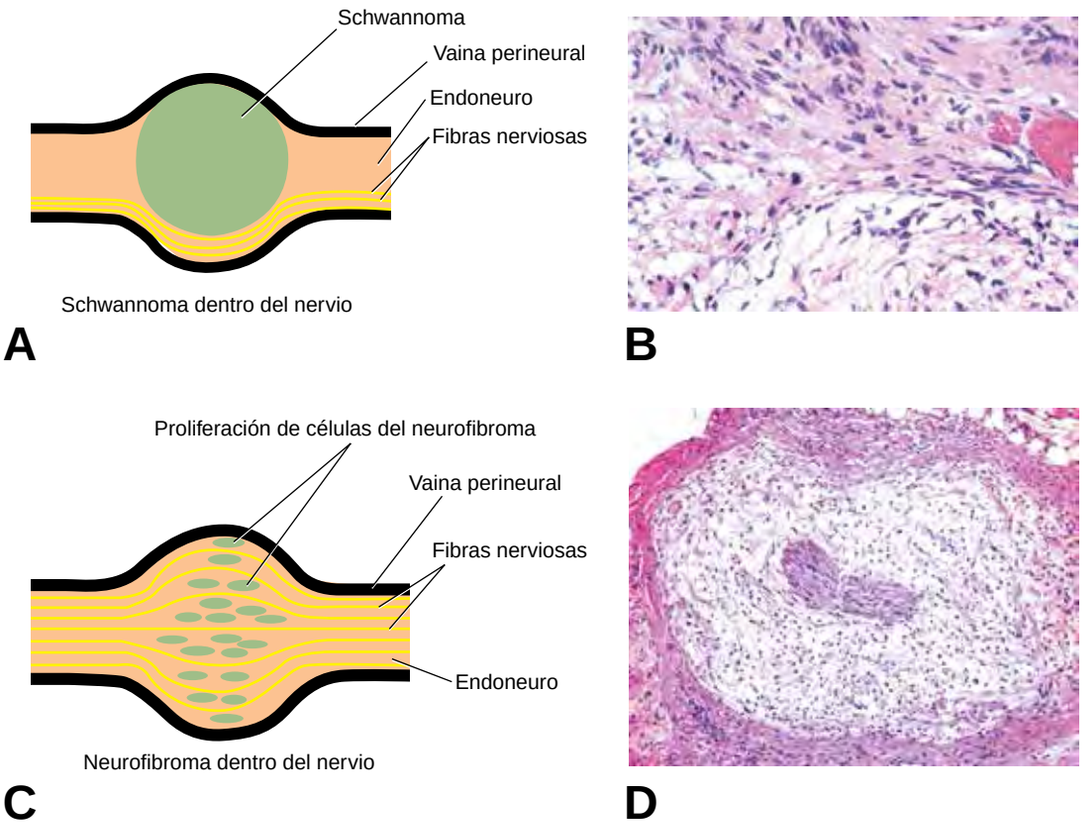



**FIGURA 31-32. Patrones de crecimiento del schwannoma y el neurofibroma dentro del nervio periférico. A.** La proliferación celular del schwannoma está bien circunscrito y empuja a las fibras nerviosas supervivientes hacia la periferia del tumor. **B.** La microfotografía de un schwannoma muestra la transición característica abrupta entre el patrón histológico compacto Antoni tipo A *(arriba)* y el patrón histológico esponjoso Antoni tipo B *(abajo).* **C.** La proliferación celular del neurofibroma se intercala entre las fibras nerviosas supervivientes. **D.** Microfotografía del neurofibroma que muestra que las células de Schwann fusiformes en proliferación formen pequeñas hebras que transcurren desordenadamente en una matriz mixoide. En el centro del neurofibroma hay un pequeño acúmulo de fibras nerviosas supervivientes.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1410 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



***SCHWANNOMAS ESPINALES Y PERIFÉRICOS:*** los schwannomas espinales son tumores intradurales y extramedulares que surgen con mayor frecuencia en las raíces espinales dorsales (sensoriales). Causan dolor radicular (en las raíces) y compresión de la médula espinal. Los schwannomas con una localización más periférica habitualmente surgen en los nervios de la cabeza, el cuello y las extremidades.

**PATOLOGÍA:** los schwannomas tienden a ser ovales y bien delimitados y varían de unos cuantos milímetros a varios centímetros. Se puede identificar el nervio del que se originan, siempre que sea lo suficientemente grande. La superficie de corte es firme, bronceada a grisácea, y a menudo presenta hemorragia focal, necrosis, cambio xantomatososo y degeneración quística. Las células de Schwann en proliferación forman dos patrones histológicos distintivos (fig. 31-32 B).

- El **patrón Antoni A** se caracteriza por fascículos entretejidos de células fusiformes con un núcleo elongado, citoplasma eosinófilo y bordes citoplasmáticos borrosos. Los núcleos pueden formar áreas de empalizada (alinearse en un patrón similar a una valla de estacas) para formar estructuras conocidas como **cuerpos de Verocay.**
- El **patrón Antoni B** tiene células fusiformes u ovales con citoplasma borroso en una matriz laxa y vacuolada.

Es común que los schwannomas muestren cambios degenerativos que incluyen agrupaciones de células espumosas, hemorragia reciente o antigua, fibrosis focal y vasos sanguíneos hialinizados. En los schwannomas es frecuente encontrar escasos núcleos atípicos, pero las figuras mitóticas son infrecuentes.

### El neurofibroma puede ser esporádico o formar parte de la neurofibromatosis tipo 1

Los neurofibromas son tumores benignos de crecimiento lento de los nervios periféricos, compuestos por células de Schwann, células parecidas a las perineurales y fibroblastos. ***Las células de Schwann son las células neoplásicas en estos tumores.*** Los neurofibromas deben diferenciarse de los schwannomas porque estos últimos se asocian con la NF1 y pueden volverse tumores malignos de la vaina del nervio periférico.

Los neurofibromas pueden ser solitarios o múltiples y pueden surgir en cualquier nervio. Aparecen en niños y adultos, afectando principalmente a la piel, la hipodermis, los plexos nerviosos principales, los grandes troncos nerviosos profundos, el retroperitoneo y el tracto gastrointestinal. La mayoría de los **neurofibromas cutáneos solitarios** no son parte de la NF1 y no degeneran en sarcomas. La presencia de múltiples neurofibromas o de un gran neurofibroma plexiforme sugiere fuertemente la NF1 y debe promover la búsqueda de otros estigmas de la enfermedad.

**PATOLOGÍA:** los neurofibromas surgen en nervios grandes, están pobremente delimitados y son fusiformes (en forma de huso). El crecimiento difuso e intrafascicular del tumor dentro de múltiples fascículos nerviosos puede agrandar los fascículos, de modo que el nervio tiene el aspecto de una cuerda con múltiples hebras **(neurofibroma plexiforme).** Los neurofibromas pueden afectar a largos tramos de un nervio, lo que imposibilita la extirpación quirúrgica completa. Cuando surgen de nervios pequeños, podría no ser evidente de qué nervio se originan. Los neurofibromas cutáneos se forman de los nervios dérmicos y se observan como tumores cutáneos suaves nodulares o pediculados.

Estos tumores son suaves y de color gris claro. Los fascículos nerviosos individuales y sumamente agrandados del neurofibroma plexiforme pueden ser prominentes. Los tumores que surgen en los nervios grandes se caracterizan por la proliferación endoneural de las células fusiformes con núcleos elongados, citoplasma eosinófilo y bordes celulares indiferenciados (fig. 31-32 D). Las células fusiformes proliferantes son las células de Schwann, los fibroblastos y células similares a las perineurales. Los mastocitos también aumentan. La matriz extracelular mixoide, las bandas onduladas de colágeno y las fibras nerviosas residuales están intercaladas entre las células fusiformes. Las fibras nerviosas que cursan a través de un neurofibroma contrastan con el patrón de los schwannomas, donde las fibras nerviosas son empujadas periféricamente dentro de la cápsula del tumor (comparar la fig. 31-32 A y C). La proliferación neurofibromatosa a menudo se extiende más allá de los fascículos nerviosos dentro del tejido adyacente.

Alrededor del 5% de los neurofibromas plexiformes asociados a la NF1 se convierten en tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos. El aumento de la celularidad, la atipia nuclear y las figuras mitóticas anuncian la transformación maligna.

### Tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos

El tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos (TMVNP) es un sarcoma mal diferenciado de células fusiformes de histogénesis incierta. Puede surgir *de novo* o de la transformación maligna de un neurofibroma. El TMVNP es más común en los adultos y generalmente se produce en los nervios grandes del tronco o las extremidades proximales. Cerca de la mitad se encuentra en pacientes con neurofibromatosis. Hay una mayor incidencia de TMVNP en los sitios que anteriormente fueron radiados.

Los TMVNP son ensanchamientos fusiformes no encapsulados del nervio. Los tumores se parecen a los fibrosarcomas, con células fusiformes firmemente empaquetadas, atipia nuclear, figuras mitóticas y, a menudo, con focos de necrosis. Los TMVNP son propensos a la recurrencia local y a la metástasis hematógena.

## SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN AL MÚSCULO Y A LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Los trastornos neurológicos son comunes en los pacientes con cáncer y habitualmente surgen por metástasis o por alteraciones endocrinas o electrolíticas. Los trastornos vasculares, hemorrágicos e infecciones que afectan al sistema nervioso también son habituales. Sin embargo, se conocen complicaciones neurológicas adicionales de las neoplasias y pueden aparecer antes de detectar el tumor subyacente. Muchos de estos son mediados por mecanismos autoinmunitarios.

#### Neuropatía y encefalomieloneuritis sensorial

Los pacientes afectados por este síndrome paraneoplásico se quejan de entumecimiento y parestesias y, en contraste, refieren dolor y molestias de agudeza variable. Estas pueden ser focales, pero es frecuente que con el tiempo afecten a todas las extremidades, y que a menudo se compliquen con trastornos de la marcha, confusión y debilidad. Este síndrome puede aparecer en pacientes con cáncer microcítico de pulmón (v. cap. 12) y está causado por anticuerpos circulantes contra Hu, una proteína de unión al ARN. Las cantidades elevadas de anticuerpos anti-Hu se detectan casi exclusivamente en las personas con este cáncer. Se observa la infiltración linfocítica de los ganglios de las raíces dorsales. Los síntomas pueden tratarse cuando se trata el tumor primario.

#### Neuropatías autónomas paraneoplásicas

Estas neuropatías son raras, pero afectan a una cuarta parte de los pacientes con anticuerpos anti-Hu y pueden ser la presentación inicial del tumor. Los sistemas afectados, algunas veces



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1411 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



gravemente, incluyen el tono vascular, el intestino y la vejiga. Algunas veces los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina son los responsables.

### Opsoclono-mioclono

Los espasmos involuntarios de los músculos oculares y de otro tipo caracterizan a este síndrome. Entre los niños, la mitad de los casos de este trastorno se asocian con el neuroblastoma. En torno al 10% de los adultos con opsoclono-mioclono tendrán una neoplasia, con mayor frecuencia un linfoma de Hodgkin.

### Enfermedades de las motoneuronas superiores e inferiores

Estos síndromes pueden tener un origen paraneoplásico. Se han documentado diversas asociaciones con tumores, con las enfermedades linfoproliferativas y los anticuerpos anti-Hu como más frecuentes. La debilidad es el síntoma de presentación más habitual. Hasta el 10% de los pacientes con ELA tienen neoplasias internas.

### Neuropatía motora subaguda

Se trata de un trastorno de la médula espinal caracterizado por el desarrollo lento de debilidad en la motoneurona inferior sin cambios sensoriales. Está tan fuertemente asociado con el cáncer que debe hacerse una búsqueda intensiva de una neoplasia oculta, a menudo un linfoma, en los pacientes que presentan estos síntomas.

### Neuropatías periféricas

Una gran variedad de neuropatías periféricas pueden tener un origen paraneoplásico. La neuropatía sensitivomotora, que acompaña con mayor frecuencia al cáncer pulmonar, no se asocia con anticuerpos detectables. Algunos tipos de trastornos linfoproliferativos asociados con paraproteínas, especialmente la variante esclerosante del mieloma de células plasmáticas, pueden desarrollar neuropatías periféricas.

### Trastornos de la unión neuromuscular

La asociación más común es con los timomas. En torno al 15% de los pacientes con miastenia grave tienen timomas, y cerca de la mitad de los pacientes con timomas padecen miastenia grave. Los autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina son la causa principal de este síndrome.

### Síndrome de Eaton-Lambert

Este síndrome es un trastorno paraneoplásico que se manifiesta como debilidad muscular, debilitamiento y fatiga de las extremidades proximales y del tronco. También se denomina **síndrome miasténico-miopático,** y suele asociarse con carcinoma microcítico de pulmón, pero también puede aparecer con otras neoplasias, y rara vez en ausencia del cáncer subyacente. La evidencia neurofisiológica sugiere un defecto en la liberación de ACh en las terminaciones nerviosas. La IgG de los pacientes puede transmitir la enfermedad a los ratones. Los autoanticuerpos IgG patógenos dirigidos contra los canales de calcio sensibles al voltaje se expresan en las terminaciones nerviosas motoras y en las células del cáncer pulmonar. Estos canales de calcio son necesarios para la liberación de ACh, y se encuentran sumamente disminuidos en las membranas presinápticas en estos pacientes, por lo que reduce la transmisión neuromuscular. El síndrome de Lambert-Eaton responde al tratamiento con corticoesteroides.

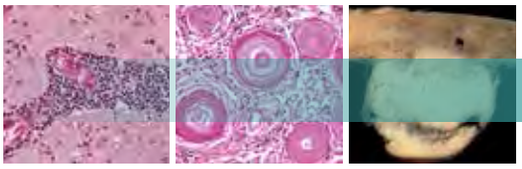
### Dermatomiositis

La dermatomiositis (v. anteriormente) en hombres de mediana edad se asocia con un mayor riesgo de cáncer epitelial, principalmente carcinoma pulmonar. Sin embargo, la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión tienen un riesgo menor de neoplasia asociada.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH031.indd 1412 11/10/16 15:12

booksmedicos.org



32

# El sistema nervioso central

Gregory N. Fuller ■ J. Clay Goodman


**EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

**Células del sistema nervioso**

**Regiones especializadas del SNC**

**Aumento de la presión intracraneana y hernia**
Edema cerebral
Hidrocefalia

**Traumatismo**
Hematoma epidural
Hematoma subdural
Lesiones del parénquima

**Enfermedades cerebrovasculares**
Accidente cerebrovascular isquémico
Isquemia regional e infarto cerebral
Enfermedad cerebrovascular oclusiva regional
Hemorragia intracraneana

**Infecciones del SNC**
Infecciones bacterianas
Infecciones por micobacterias y hongos
Infecciones virales
Infecciones parasitarias
Enfermedades por priones (encefalopatías espongiformes)

**Enfermedades desmielinizantes**
Esclerosis múltiple
Neuromielitis óptica
Encefalomielitis postinfecciosa y posvacunal
Inflamación linfocítica crónica con reforzamiento pontino perivascular sensible a los esteroides
Leucodistrofias

**Enfermedades tóxicas y metabólicas**
Enfermedades metabólicas por almacenamiento
Fenilcetonuria
Enfermedad de Wilson
Enfermedad metabólica sistémica

**Trastornos neurodegenerativos**
Neurodegeneración cortical
Neurodegeneración de ganglios basales
Neurodegeneración cefalorraquídea
Enfermedad de neurona motora

**Malformaciones congénitas**
Alteraciones en la neurulación
Defectos en la segmentación y la división
Defectos en la proliferación y la migración
Trastornos al final del desarrollo y perinatales
Anormalidades cromosómicas

**Neoplasias del SNC**
Meningiomas
Astrocitomas
Oligodendrogliomas
Tumores ependimarios
Tumores del plexo coroideo
Meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos
Tumor teratoide/rabdoide atípico
Craneofaringioma
Tumores de células germinales
Hemangioblastoma
Tumores neuronales
Tumores glioneuronales mixtos
Tumores del parénquima pineal
Linfomas primarios del SNC
Quistes del SNC
Enfermedad metastásica
Neoplasias intracraneales hereditarias

**SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS QUE AFECTAN AL SNC**

**Síndromes autoinmunitarios asociados con los tumores**
Manifestaciones de las enfermedades paraneoplásicas dirigidas al SNC


## El sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) es el sistema de órganos más complejo del cuerpo. Es responsable del proceso sensorial así como de la capacidad de síntesis y el control motor, y es el órgano del pensamiento, las emociones y, en pocas palabras, la personalidad, que es la base del carácter humano. La gran mayoría de sus operaciones tiene lugar sin una supervisión consciente. Las enfermedades del SNC afectan a la esencia de nuestro ser como organismos sensibles, motivo quizás por el cual inspiran miedo y horror. Son habituales durante el ciclo de la vida y una de las principales causas de morbimortalidad: accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer (EA), retraso mental, traumatismo cerebral y lesión de la médula espinal, meningitis y tumores.

***TOPOGRAFÍA:*** las funciones del sistema nervioso siguen una localización topográfica muy fina, de manera que procesos patológicos localizados pueden producir múltiples signos y síntomas que permiten al clínico adecuadamente capacitado localizar con precisión la zona afectada. Además, la mayor parte de las neuronas están organizadas de acuerdo con diferentes funciones, así que si sufren daño, darán lugar a algunas de las principales enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas. La vulnerabilidad selectiva de las diferentes células del SNC y las regiones de este con enfermedades específicas es uno de los enigmas más importantes de las enfermedades neurológicas. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington se caracteriza principalmente por una degeneración selectiva de neuronas del núcleo caudado; la enfermedad de Parkinson afecta sobre todo



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1413 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



al sistema nigroestriatal; la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se presenta en neuronas motoras superiores e inferiores específicas del cerebro, el tallo cerebral y la médula espinal. Algunas enfermedades infecciosas siguen un patrón topográfico: la poliomielitis afecta a las células del cuerno anterior de la médula espinal y los núcleos motores del tallo cerebral, mientras que el herpes simple tiene preferencia por los lóbulos temporales. Las enfermedades vasculares y desmielinizantes tienen una distribución regional en el SNC, y algunos tumores cerebrales presentan predilección por ciertas zonas del cerebro. Se desconocen las razones por las cuales se da este fenómeno de vulnerabilidad topográfica.

***EDAD:*** el sistema nervioso puede presentar enfermedades neurológicas durante todo el ciclo de la vida, pero algunas tienen preferencia por determinados grupos de edad. Por ejemplo, los errores congénitos del metabolismo, como la enfermedad de Tay-Sachs, las leucodistrofias y diversos tumores de la fosa posterior, predominan en la niñez. Cierto grado de imprudencia que acompaña a los jóvenes conlleva a un aumento en la frecuencia de traumatismo cerebral y lesión de la médula espinal durante la adolescencia y en la edad adulta temprana, que persiste hasta la edad madura en que disminuyen, para aumentar de nuevo con la vejez. La esclerosis múltiple tiene una importante preferencia por los adultos jóvenes, rara vez se inicia antes de la pubertad o después de los 40 años de edad. Las enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia aparecen con frecuencia al final de la adolescencia y en la edad adulta temprana, justo cuando el cerebro presenta importantes transformaciones en el neurodesarrollo. La enfermedad de Huntington se caracteriza por ser más habitual en jóvenes y adultos maduros, mientras que la enfermedad de Parkinson y el accidente cerebrovascular rara vez se presentan antes de la vejez y la EA se relaciona con el proceso de envejecimiento cerebral.

## CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO

La diversidad y complejidad del SNC se refleja en todos los niveles en que está organizado, desde la subespecialización morfológica y funcional de muchos de sus componentes celulares únicos hasta la localización regional de las funciones sensoriales, motoras y cognitivas.

***MATERIA GRIS Y NEURÓPILO:*** la materia gris incluye todas las regiones del SNC ricas en neuronas, incluyendo la corteza cerebral, la corteza cerebelosa, los ganglios basales y la materia gris central de la médula espinal. Está constituida por los cuerpos celulares (pericarión) de las neuronas y los núcleos de las células de soporte en la glía, además de la delicada y compleja red donde convergen las prolongaciones neuronales y gliales en una estructura denominada **neurópilo** (fig. 32-1). Los grupos localizados bien delimitados de cuerpos de células neuronales que comparten una tarea funcional común se conocen como «núcleos».

***MATERIA BLANCA:*** la materia blanca está constituida por haces compactos (trayectos, fascículos) de axones mielinizados con abundantes oligodendrocitos y astrocitos intercalados (fig. 32-2).

***NEURONAS:*** la morfología de los diferentes subtipos de neuronas presentes en la materia gris varía como resultado de su especialización funcional, desde las grandes neuronas motoras y sensitivas principales hasta neuronas diminutas que corresponden a las «células granulares» (fig. 32-3 A). Por ejemplo, las neuronas pigmentadas, presentes de manera exclusiva en núcleos específicos del tallo cerebral, son una subclase importante de neuronas que se caracterizan por presentar pigmento marrón citoplasmático de neuronamelanina, un derivado de la síntesis de neurotransmisores catecolaminérgicos (fig. 32-3 B). Estos grupos de neuronas catecolaminérgicas pigmentadas son suficientemente intensos para poder ser observados a simple vista en el mesencéfalo (sustancia negra) y el puente *(locus coeruleus)*.

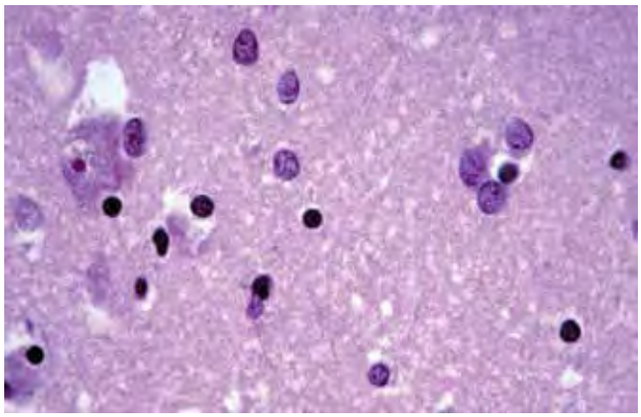


**FIGURA 32-1. Materia gris y neurópilo.** Por definición, la materia gris está compuesta por los cuerpos de las células neuronales. Además, también están presentes los núcleos de las células de la glía, los astrocitos y la oligodendroglía satélite. El resto de la fina malla que les rodea se denomina neurópilo, y está constituida por la intersección de axones, dendritas y procesos citoplasmáticos astrocíticos.

***ASTROCITOS:*** los astrocitos superan en número hasta 10 veces a las neuronas y desempeñan un papel fundamental en el soporte y la regulación del microambiente del SNC. Son también uno de los dos tipos de células principales del SNC que responden a una gran variedad de factores de daño patológico en el sistema nervioso (el otro es la microglía). La respuesta aguda de los «astrocitos reactivos» es la sobrerregulación de la síntesis de proteína acídica fibrilar glial y su ensamblaje dentro de los lamentos intracitoplasmáticos intermedios, que produce cuerpos celulares prominentes y el desarrollo de procesos citoplasmáticos (fig. 32-4 A). A medida que avanza la edad, los procesos astrocíticos periféricos tienden a acumular cuerpos de inclusión esféricos, es decir, los cuerpos amiloides, que son polímeros de glucosa especialmente numerosos en la región subpial, subependimaria y perivascular, así como en los trayectos olfatorios (fig. 32-4 B). En los filamentos gliales intermedios hay densidades citoplasmáticas en fibras de Rosenthal (fig. 32-4 C) densamente compactas con proteínas citoplasmáticas atrapadas formando zonas de astrogliosis de larga evolución.

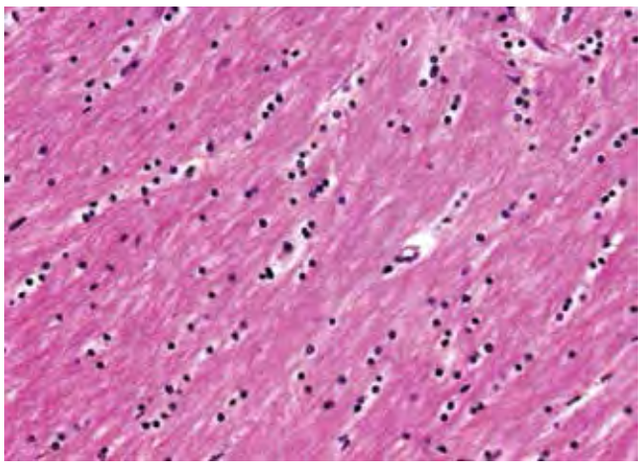


**FIGURA 32-2. Materia blanca.** A diferencia de la materia gris, la materia blanca está constituida casi por completo por axones mielinizados y células que producen y mantienen las vainas de mielina, la oligodendroglía, cuyos pequeños núcleos redondos pueden ser observados dentro de los haces de fibras nerviosas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1414 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



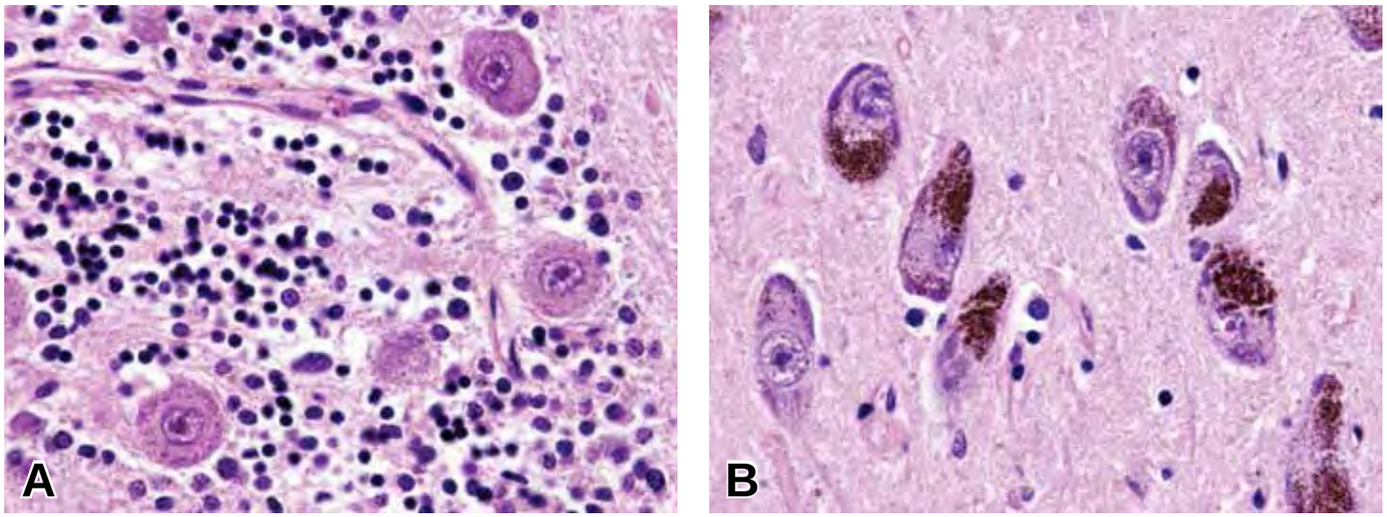



**FIGURA 32-3. Neuronas. A.** Las diferentes poblaciones neuronales del sistema nervioso central (SNC) cumplen varias funciones, y esta diversidad se refleja en su morfología. Un ejemplo ilustrativo de los extremos de esta situación son los grandes cuerpos de las células de Purkinje que contrastan con los diminutos cuerpos granulares de las neuronas de la corteza cerebelosa; ¡todo el cuerpo de las neuronas granulares no es mayor que el nucléolo de la célula de Purkinje! **B.** Las neuronas catecolaminérgicas pigmentadas con gran cantidad de neuromelanina constituyen un ejemplo más de la gran diversidad de formas y funciones de las poblaciones neuronales en el SNC.

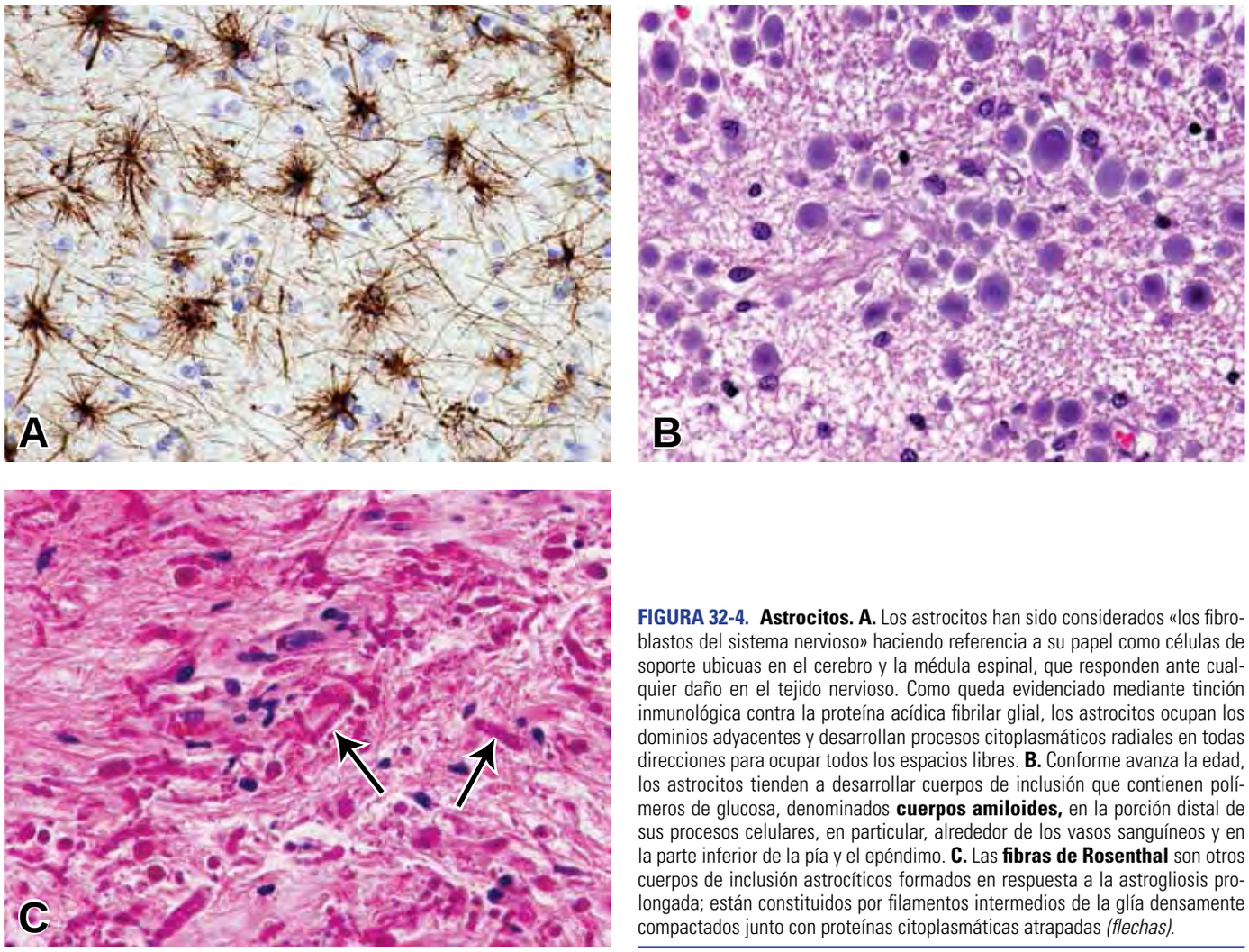



**FIGURA 32-4. Astrocitos. A.** Los astrocitos han sido considerados «los fibroblastos del sistema nervioso» haciendo referencia a su papel como células de soporte ubicuas en el cerebro y la médula espinal, que responden ante cualquier daño en el tejido nervioso. Como queda evidenciado mediante tinción inmunológica contra la proteína acídica fibrilar glial, los astrocitos ocupan los dominios adyacentes y desarrollan procesos citoplasmáticos radiales en todas direcciones para ocupar todos los espacios libres. **B.** Conforme avanza la edad, los astrocitos tienden a desarrollar cuerpos de inclusión que contienen polímeros de glucosa, denominados **cuerpos amiloides,** en la porción distal de sus procesos celulares, en particular, alrededor de los vasos sanguíneos y en la parte inferior de la pía y el epéndimo. **C.** Las **fibras de Rosenthal** son otros cuerpos de inclusión astrocíticos formados en respuesta a la astrogliosis prolongada; están constituidos por filamentos intermedios de la glía densamente compactados junto con proteínas citoplasmáticas atrapadas *(flechas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1415 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



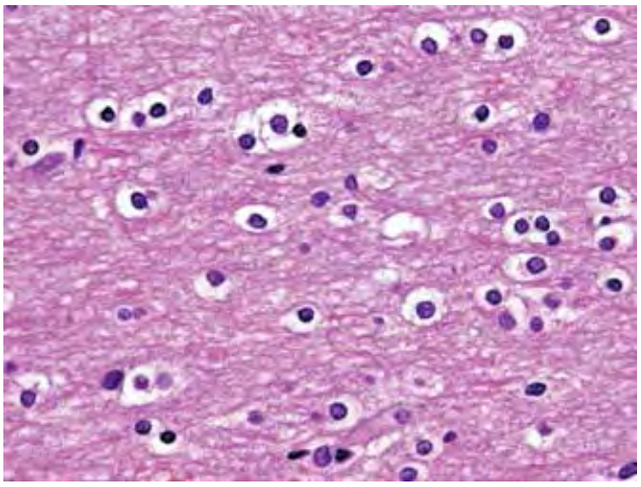


**FIGURA 32-5. Oligodendroglía.** La oligodendroglía está constituida por la vía productora de mielina en el sistema nervioso central (incluyendo los «nervios» ópticos, que en realidad son terminaciones del SNC). En el estudio histológico de rutina, la oligodendroglía es fácilmente identificable por la presencia de un patrón uniforme de núcleos pequeños redondos oscuros rodeados por un halo de citoplasma vacuolado (aspecto en «huevo estrellado»). Este aspecto característico se reproduce en los oligodendrogliomas neoplásicos.

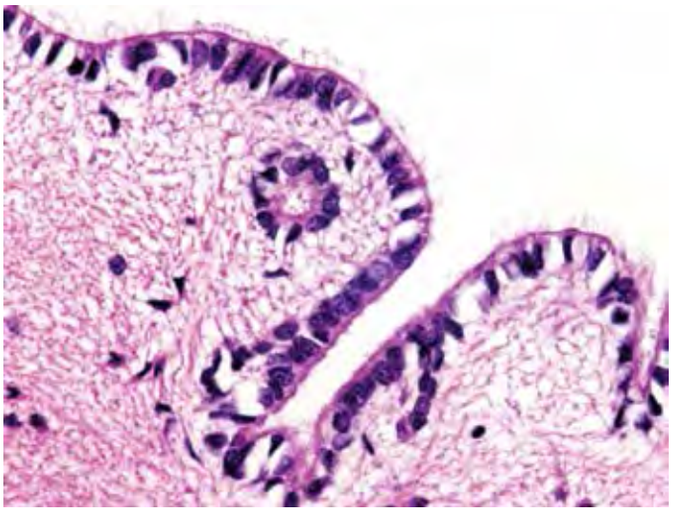


**FIGURA 32-7. Epéndimo.** Las células ependimarias forman una capa de epitelio cuboidal a columnar que recubre los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal. Los grupos de células ependimarias y verdaderas rosetas, como las que se observan en la imagen, están distribuidas de manera generalizada debajo del recubrimiento ependimario.

***OLIGODENDROGLÍA:*** la oligodendroglía produce y mantiene las vainas de mielina de los axones en el SNC y por ende se pueden considerar la parte equivalente central de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Los cuerpos celulares de la oligodendroglía están dominados por núcleos redondos uniformes que, en cortes de tejido embebidos en parafina y fijados con formalina, están rodeados de forma característica por un delgado borde de color claro de citoplasma vacuolado («halo perinuclear») (fig. 32-5).

***MICROGLÍA:*** la microglía proviene de fagocitos mononucleares del SNC que se originan en la médula ósea. En condiciones normales, se encuentran distribuidos de manera inespecífica en todo el cerebro y la médula espinal, pero responden con rapidez cuando se produce un daño al SNC como en casos de isquemia, traumatismo o infección viral. Adoptan un fenotipo infiltrativo, caracterizado por núcleos delgados, alargados, que facilitan la migración a través del parénquima del SNC y la ubicación en el sitio de lesión (fig. 32-6 A y B).

***EPÉNDIMO:*** el epéndimo es el recubrimiento de los sistemas ventriculares que forma una barrera entre el líquido cefalorraquídeo y el parénquima cerebral y que regula la transferencia del líquido entre estos dos compartimentos. La membrana ependimaria normal está formada por epitelio ciliado simple entre cuboideo y columnar (fig. 32-7).

## REGIONES ESPECIALIZADAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

***PLEXO COROIDEO:*** el plexo coroideo produce líquido cefalorraquídeo (LCR). Se localiza en los ventrículos cerebrales incluyendo ambos cuernos temporales, el agujero interventricular de Monro, el techo del tercer ventrículo, así como techo y

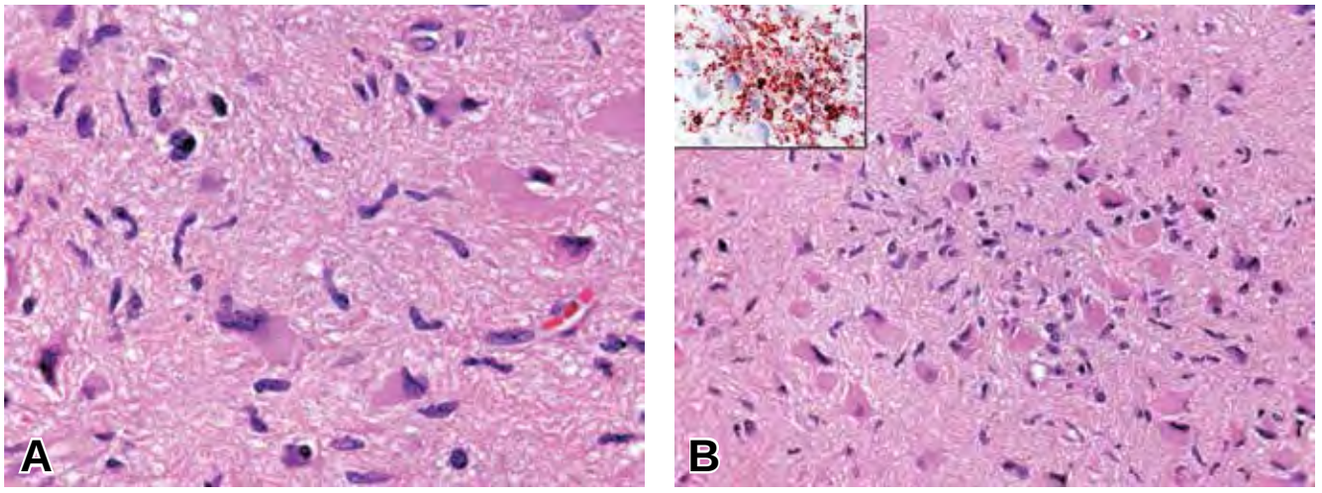



**FIGURA 32-6. Microglía. A.** La microglía es parte del sistema de monocitos-macrófagos en el cerebro y la médula espinal. Aunque es de poca importancia en el cerebro normal («microglía en reposo»), se torna muy evidente cuando el sistema nervioso central (SNC) responde a una lesión y es fácilmente identificable por la presencia de núcleos alargados («células en bastón»), lo que es reflejo de su fenotipo infiltrativo. **B.** Mediante la migración activa a través del parénquima del SNC, forman grupos alrededor de los sitios de lesión; dichas acumulaciones son conocidas como «nódulos microgliales». La microglía presenta una reacción inmunohistoquímica intensa con el marcador de macrófagos CD68 *(recuadro).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1416 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



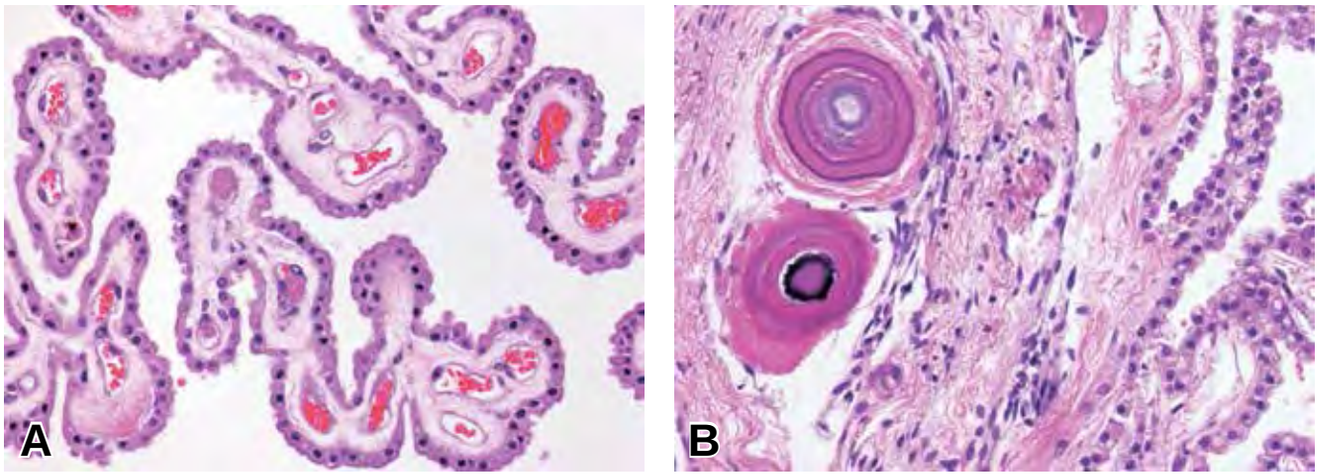



**FIGURA 32-8. Plexo coroides. A.** El plexo coroides es el órgano del sistema nervioso central (SNC) responsable de producir el líquido cefalorraquídeo y está constituido por innumerables papilas con un centro altamente vascularizado cubierto por epitelio cuboidal que se deriva del epéndimo embrionario. **B.** Dicho centro también contiene células aracnoides precursoras (meningoteliales) (en virtud de su origen embriológico a partir de la piamadre-aracnoides) que tiende a mineralizarse con la edad, formando cuerpos de psamoma *(B)*.

cavidades laterales del cuarto ventrículo. El plexo coroideo está compuesto por epitelio cuboidal (derivado del epéndimo embrionario), que cubre la estructura fibrovascular (fig. 32-8 A). El centro altamente vascularizado es fundamental para la formación de LCR, y se desarrolla a partir de las leptomeninges (la piamadre y la aracnoides) y contiene nidos diseminados de células aracnoideas (meningoteliales) (fig. 32-8 B). Esto explica la presencia ocasional de meningiomas «intraventriculares» (que en los hechos son meningiomas de plexos coroides).

***MENINGES:*** hay tres capas meníngeas que cubren y protegen el SNC. La **duramadre** es la capa más externa y de mayor resistencia, constituida por una membrana fibrosa formada principalmente por colágeno. Su cara externa corresponde al periostio interno de los huesos del cráneo, mientras que su cara interna está unida de forma débil a la aracnoides subyacente mediante uniones celulares. Ambas capas de la duramadre se separan en diferentes sitios para formar los senos venosos de la duramadre, el mayor de los cuales es el seno sagital superior. La aracnoides subyacente se une a la duramadre ubicada encima a través de una capa cohesiva de células, la **capa de células del borde de la duramadre.** Esta capa es la vía que ofrece menos resistencia a la presión ejercida por líquidos patogénicos, que diseca con facilidad las uniones intercelulares débiles con lo que dan lugar a la formación de los llamados hematomas, higromas y empiemas. Por el contrario, la capa meníngea situada justo por debajo de la capa de células del borde de la duramadre, la **barrera de células aracnoideas,** forma una membrana limitante externa sólida en el espacio subaracnoideo, rico en uniones intercelulares (desmosomas) que le dan sostén, entrelazándose con los procesos de las células aracnoideas (meningoteliales). Es habitual la presencia de remolinos de células aracnoideas en las zonas más gruesas de la aracnoides (fig. 32-9); esta característica suele persistir en tumores derivados de la aracnoides (meningiomas).

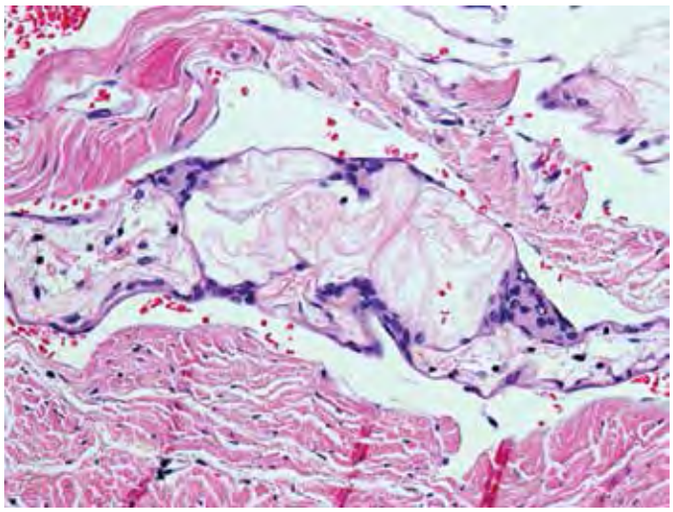


**FIGURA 32-9. Vellosidades aracnoideas.** La aracnoides forma el límite exterior del espacio subaracnoideo y también sobresale en los senos venosos durales, como se ve aquí, para formar las vellosidades aracnoideas, cuya función es el retorno de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el sistema circulatorio venoso. Las vellosidades están cubiertas por una capa de células meningoteliales, denominadas células tapa aracnoideas, que varían en espesor desde una sola célula a verticilos multicapa.

***GLÁNDULA PINEAL:*** la glándula pineal (v. cap. 27) contiene células parenquimatosos pineales (pineocitos), además de células de soporte gliales (astrocitos pineales), distribuidos en grupos celulares separados por tabiques colagenosos (fig. 32-10). Delgadas fibras nerviosas periféricas autosómicas provenientes

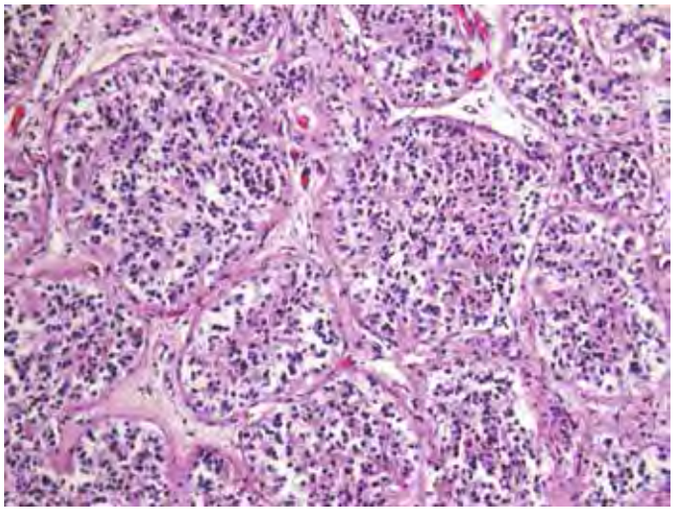


**FIGURA 32-10. Glándula pineal.** La pineal está formada por células parenquimatosas pineales (pineocitos) organizadas en lóbulos separados por un tabique fibrovascular.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1417 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



de los cuerpos celulares de los ganglios cervicales superiores proporcionan inervación del sistema nervioso simpático (noradrenérgica).

## AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEANA Y HERNIA

### FACTORES ETIOLÓGICOS:

desde el punto de vista fisiopatológico, uno de los aspectos más importantes a considerar respecto al cerebro es que se encuentra ¡dentro de una caja cerrada! El cerebro, el LCR y la sangre que entra y sale del cerebro forman parte del volumen intracraneana, el cual es fijo en el adulto. Cualquier enfermedad que ocupe espacio lo hará a expensas del tejido cerebral, el LCR o la sangre. Esto es la expresión verbal de la hipótesis de Monro-Kellie, que establece:

$$\text{Volumen intracraneano} = \text{Volumen}_{\text{SNC}} + \text{Volumen}_{\text{LCR}} + \text{Volumen}_{\text{sangre}} + \text{Volumen}_{\text{lesión}}$$

Las lesiones que ocupan un espacio se pueden presentar en enfermedades de diverso tipo, con excepción de los trastornos degenerativos. Algunos ejemplos son los tumores cerebrales, los abscesos, el edema cerebral por contusión después de un traumatismo y el accidente cerebrovascular.

El resultado inmediato del aumento de volumen dentro de una cavidad cerrada es el aumento de la presión intracraneana (PIC). La PIC normal promedio es menor de 200 mm $H_2O$ o 15 mm Hg para un paciente en posición de decúbito lateral. La presión puede ser medida mediante punción lumbar o a través de la colocación de un transductor de PIC. A medida que la PIC aumenta, el paciente presenta cefalalgia, confusión y mareo, y puede desarrollar papiledema. En compensación, el volumen del LCR es disminuido; mientras que las cavidades ventriculares son comprimidas hasta convertirse en pequeñas hendiduras y se produce el borramiento de surcos.

Si la lesión ocupa un volumen mayor del que es capaz de disminuir el volumen del LCR, entonces hay una reducción del volumen sanguíneo. La disminución del flujo sanguíneo cerebral puede tener un efecto adverso inmediato, ya que el cerebro depende de manera crítica del aporte ininterrumpido de oxígeno y nutrientes. Si crece todavía más, la única estructura disponible para «dar de sí» es el cerebro. El compartimento intracraneano se subdivide por la duramadre en el techo del cerebelo, que divide la bóveda craneana en los espacios supratentorial e intratentorial, mientras que la hoz divide el compartimento supratentorial en los espacios derecho e izquierdo. Dependiendo de la masa ocupativa, el cerebro puede ser forzado hacia alguno de estos compartimentos; este desplazamiento es lo que se conoce como hernia cerebral.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

***HERNIA DEL CÍNGULO:*** si un hemisferio es forzado debajo de la hoz, la circunvolución del cíngulo es la primera parte de ese hemisferio en ser desplazada. Tales herniaciones se denominan **herniaciones cinguladas** o **subfalcinas.** Algunos pacientes con este tipo de hernia presentan confusión y mareo. La arteria cerebral anterior también es desplazada debajo de la hoz cerebral, y puede presentarse un infarto de los vasos sanguíneos de esta zona, lo que conlleva una paresia de las extremidades inferiores contralaterales e incontinencia urinaria.

***HERNIA UNCAL:*** si un hemisferio es forzado más allá de un compartimento supratentorial a través del infratentorial, el lóbulo temporal medial (el *uncus*) es la primera porción del hemisferio que es desplazada; de esta manera, se habla de **hernia uncal** o **transtentorial** (fig. 32-11). El nervio oculomotor ipsilateral (nervio craneal III) es comprimido por el lóbulo temporal

**FIGURA 32-11. Hernia transtentorial.** La hernia del *uncus (flecha)* de la circunvolución parahipocámpica que desplaza hacia abajo al mesencéfalo, produciendo su deformación, con aumento del eje anteroposterior y disminución del tamaño de derecha a izquierda. El nervio oculomotor puede estar comprimido, produciendo parálisis del tercer nervio del mismo lado.

desplazado, lo cual conduce a una midriasis ipsilateral y la paresia de todos los músculos extraoculares, con excepción del recto lateral (nervio craneal VI) y del oblicuo superior (nervio craneal IV). La falta de oposición a la actividad del músculo recto lateral origina que el ojo tenga una desviación que lo hace ver como si «mirara» hacia el otro lado. La presencia de midriasis o la disminución de la capacidad de respuesta pupilar es indicativa de daño grave y requiere atención inmediata para impedir la hernia.

Conforme avanza el desplazamiento medial, el mesencéfalo se aleja del hemisferio desplazado, de manera que el pedículo cerebral contralateral es comprimido hacia el tentorio de consistencia rígida. Dicha compresión del pedículo cerebral **(hendidura de Kernohan)** da como resultado una hemiparesia del mismo lado del cuerpo en el que se encuentra la masa. Una masa hemisférica causa en condiciones normales una hemiparesia en el lado contrario del cuerpo; la hemiparesia ipsilateral, la cual puede causar confusión para el diagnóstico clínico, se denomina signo «de falsa localización».

El desplazamiento hacia abajo y en dirección medial del hemisferio a través del tentorio abierto también puede producir la compresión de una o ambas arterias cerebrales posteriores, ya que estas atraviesan desde el compartimento infratentorial hasta el espacio supratentorial ocupado. Esta compresión puede interrumpir el flujo sanguíneo hacia los lóbulos occipitales, lo que da como resultado un infarto que afecta a los campos visuales sin una relación evidente que indique la presencia de masa. Esto produce infarto del lóbulo occipital, y los signos que produce también se denominan «falsa localización».

El **síndrome de hernia uncal** es de muy mal pronóstico, pero reversible si se extirpa la masa que lo origina. Las medidas temporales para disminuir la PIC incluyen la administración intravenosa de manitol para contraer el tejido cerebral por un mecanismo osmótico, y la hiperventilación para disminuir la presión de $PCO_2$ para producir vasoconstricción cerebral; de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1418 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



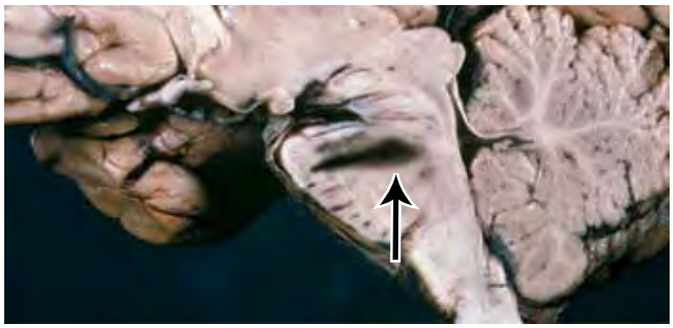


**FIGURA 32-12. Hemorragias de Duret** *(flecha)* en un caso de hernia transtentorial que predominan en la línea media y ocupa el tallo cerebral desde el mesencéfalo superior hasta la mitad del puente. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

esta manera disminuye el volumen sanguíneo del cerebro y, por ende, la presión. Estas acciones pueden hacer ganar suficiente tiempo para que el paciente sea sometido al tratamiento neuroquirúrgico definitivo.

***HERNIA CENTRAL:*** si ambos hemisferios presentan hernia transtentorial, se dice entonces que hay un **síndrome de hernia central.** Ambas pupilas se encuentran midriáticas; puede presentarse flacidez y coma. El desplazamiento inferior del tallo cerebral ocasiona la torsión de vasos sanguíneos en el lecho parenquimatoso dentro del mesencéfalo y el puente, ocasionando hemorragias lineales múltiples conocidas como **hemorragias de Duret** o hemorragias secundarias a hernia (fig. 32-12).

***HERNIA DE AMÍGDALAS CEREBELOSAS:*** si el compartimento infratentorial es ocupado tanto por contenido supratentorial o por una masa que se origina en el compartimento infratentorial, el tallo cerebral y el cerebelo son forzados dentro del agujero magno. Las amígdalas cerebelosas y la médula comprimidas pueden producir la muerte por compromiso de los centros vitales de la médula. Esta situación grave es conocida como **hernia de amígdalas.**

***FUNGUS CEREBRI:*** cuando hay un defecto traumático o quirúrgico en el cráneo, el tejido cerebral debajo de la zona con aumento de la presión puede protruir a través de la abertura. Este proceso es conocido como *fungus cerebri* o hernia transcalvaria.

## El edema cerebral puede presentarse cuando la presión intracraneana aumenta

El edema cerebral puede conducir a un círculo vicioso en el que el creciente edema origina un aumento de la presión, lo cual a su vez propicia un mayor edema.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el edema cerebral es un aumento absoluto de la cantidad de agua en el tejido cerebral. El aumento de agua en este tejido está estrechamente controlado por la producción de LCR, su velocidad de salida de la bóveda craneana y el flujo de agua a través de la barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica separa al cerebro de la circulación sanguínea, de manera que sólo las moléculas liposolubles, o moléculas que pueden acceder a sistemas de transporte especializado, pueden entrar al cerebro. El fundamento estructural de esta barrera son las uniones estrechas de las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos cerebrales. El agua entra en el cerebro de manera descontrolada cuando la barrera está alterada o por fuerzas osmóticas que la atraviesan, suficientes para desplazar agua hacia el tejido cerebral. Hay tres formas principales de edema cerebral:

- **Edema citotóxico:** el agua es desplazada a través de la barrera hematoencefálica intacta y por un efecto osmótico desencadenado tanto por incapacidad dentro del cerebro para mantener la homeostasis osmótica como por una sobrecarga hídrica sistémica. En ambos casos, el agua es desviada hacia un gradiente de concentración menor en el tejido cerebral hasta alcanzar el equilibro osmótico.
- **Edema vasógeno:** la alteración funcional de la barrera hematoencefálica permite la entrada descontrolada de líquido dentro de los tejidos. ***Esta es la causa más habitual de edema*** y se observa en caso de neoplasias, abscesos, meningitis, hemorragia, contusiones e intoxicación por plomo. En caso de infartos es común la combinación de edema citotóxico y vasógeno. Estos procesos pueden alterar las propiedades de barrera del endotelio, o los vasos sanguíneos formados en los tumores pueden ser defectuosos desde su origen. El edema vasógeno con frecuencia responde de manera notable a la administración de corticoesteroides, que recuperan la integridad de la barrera hematoencefálica incluso dentro de los tumores.
- **Edema intersticial:** mientras que el edema citotóxico y el vasógeno involucran al flujo de líquido a través del endotelio, el edema intersticial se debe a una sobreproducción o a la falta de salida de LCR, de manera que se filtra a través del recubrimiento ependimario de los ventrículos acumulándose dentro de la materia blanca.

## La hidrocefalia puede ser no comunicante o comunicante

La hidrocefalia es la acumulación de LCR dentro de los ventrículos, lo que da como resultado la dilatación de estas estructuras (fig. 32-13). Cuando la distensión ventricular es suficientemente grande, el líquido se fuga a través de la membrana ependimaria hasta la materia blanca, causando un edema intersticial. La acumulación de LCR puede deberse a uno de dos procesos: *1)* ***sobreproducción de LCR, que es muy rara,*** presente sólo en el contexto de tumores del plexo coroideo, e *2)* ***incapacidad del LCR para salir de la bóveda craneana, que es el mecanismo más habitual.*** Si la obstrucción se produce dentro del sistema ventricular, los ventrículos proximales al sitio de obstrucción se dilatan, mientras que aquellos por debajo se mantienen a salvo. Esta forma de **hidrocefalia** es **obstructiva** o **no comunicante.** El sitio más frecuente de obstrucción es la porción más estrecha del sistema ventricular, el acueducto de Silvio que comunica el tercero y cuarto ventrículos.

Si la obstrucción se presenta después de que el LCR ha abandonado el sistema ventricular y se encuentra en las convexidades cerebrales o las granulaciones aracnoideas que conducen el líquido hacia el interior de los senos venosos, entonces todos los ventrículos se dilatan y este proceso es conocido como **hidrocefalia comunicante,** que significa que los ventrículos tienen

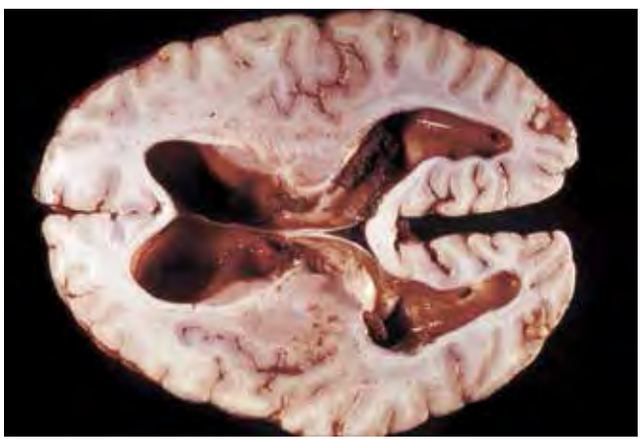


**FIGURA 32-13. Hidrocefalia.** Corte horizontal del cerebro de un paciente que murió por un tumor cerebral que obstruía el acueducto de Silvio, en el que se observa importante dilatación de los ventrículos laterales.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1419 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



una comunicación sin obstáculos. La hidrocefalia comunicante puede complicar la hemorragia o la inflamación subaracnoidea, que da como resultado una cicatrización aracnoidea o puede ser resultado de una trombosis de los senos venosos de la duramadre en sí mismos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las características clínicas de la hidrocefalia dependen de la edad del paciente. En la lactancia y la niñez, antes del cierre de las suturas craneales, el cráneo aumenta de tamaño algunas veces hasta proporciones grotescas como consecuencia de la dilatación de los ventrículos. Debido a que la hidrocefalia es habitual en lactantes y puede ser tratada mediante derivación, es fundamental medir el perímetro cefálico como parte de la exploración física pediátrica de rutina.

Después del cierre de las suturas craneales, la hidrocefalia no produce aumento del perímetro pero sí cefalea secundaria a un aumento de la PIC, confusión, mareo, papiledema y vómito. El crecimiento ventricular sucede a expensas del volumen de tejido cerebral, de manera que en casos avanzados sólo persiste una delgada capa de unos cuantos milímetros. De forma notable, estas personas suelen mantener la capacidad cognitiva, aunque la presencia de espasticidad puede ocultar su verdadero grado de inteligencia.

En personas mayores, la hidrocefalia se puede desarrollar lentamente con crecimiento gradual de las cavidades ventriculares, que se expresa desde el punto de vista clínico como demencia progresiva, dificultad para la marcha e incontinencia urinaria conforme las fibras largas de la materia gris que conectan las porciones de la corteza con los centros motores inferiores son traccionadas, además de la expansión paulatina de los ventrículos. Esta situación por lo general se acompaña de una PIC basal normal, por lo que se conoce como **hidrocefalia con PIC normal,** y puede ser tratada mediante procedimientos de derivación. Si se realiza la medición a largo plazo de la presión del LCR, pueden identificarse episodios de aumento periódico de la PIC.

Todas las formas mencionadas de hidrocefalia dan como resultado la alteración de la dinámica del LCR y deben diferenciarse de la **hidrocefalia *ex vacuo*,** que es el crecimiento compensatorio de los ventrículos como respuesta a la pérdida de tejido del SNC por otras enfermedades. Esto se observa con mayor frecuencia en casos de atrofia cortical difusa, aunque la destrucción focal de este tipo se produce en un sitio de un infarto antiguo que puede originar el crecimiento compensatorio localizado del ventrículo.

## TRAUMATISMO

**EPIDEMIOLOGÍA:** las lesiones físicas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico constituyen una de las principales causas de mortalidad y disminución de la productividad. Las poblaciones con alto riesgo de este tipo de lesiones son los niños, los hombres en la adolescencia tardía y la edad adulta temprana, así como los ancianos. Dichas lesiones son la huella de la guerra moderna, la causa principal de muerte en la niñez y el inicio de la vida adulta, y es una de las preocupaciones principales de los participantes en deportes de contacto.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el cerebro y la médula espinal se encuentran encerrados en una cavidad ósea protectora que sirve para amortiguar las fuerzas aplicadas a las delicadas estructuras del sistema nervioso; sin embargo, la selección evolutiva aún no da una respuesta adecuada a la necesidad de supervivencia ante situaciones de violencia interpersonal o accidentes por inmersión en piscinas de poca profundidad. Las lesiones del sistema nervioso se originan por la transferencia de energía cinética a los tejidos nerviosos, cuya gravedad está determinada por su intensidad y duración. Esta transferencia de energía puede destruir de forma directa los tejidos por lesiones penetrantes o puede ser transferida mediante movimiento y compresión de las estructuras nerviosas dentro de la cavidad craneana o del canal medular, que se caracteriza por ser un espacio cerrado. Es importante destacar que las lesiones extremas del cerebro y la médula espinal pueden producirse con un grado de lesión mínimo de los tejidos circundantes; por el contrario, una lesión muy importante de los tejidos superficiales puede tener lugar sin daño alguno del tejido nervioso subyacente.

### El hematoma epidural es en general mortal

En general, el hematoma epidural es resultado de un impacto en el cráneo con fractura, y a menos que sea tratado con prontitud conduce a la muerte. La duramadre intracraneana está unida de manera firme a la cara interna de la bóveda craneana y, por tanto, es un análogo del periostio intracraneana. Las arterias meníngeas medias se encuentran en cavidades dentro de la capa interna del hueso entre la duramadre y el cráneo, y sus ramas atraviesan la zona temporoparietal. El hueso temporal es uno de los más delgados del cráneo y es particularmente vulnerable a fracturas, por lo que un traumatismo menor lo puede fragmentar, lo que desencadena finalmente la rotura de las ramas de la arteria meníngea media, lo cual a su vez origina una hemorragia epidural que pone en riesgo la vida (fig. 32-14).

**PATOLOGÍA:** la sección de la arteria meníngea media permite la salida de sangre con presión arterial dentro del espacio epidural, y con ello la separación de la duramadre del hueso del cráneo. La duramadre se encuentra unida con firmeza al cráneo en las líneas de sutura coronales; en

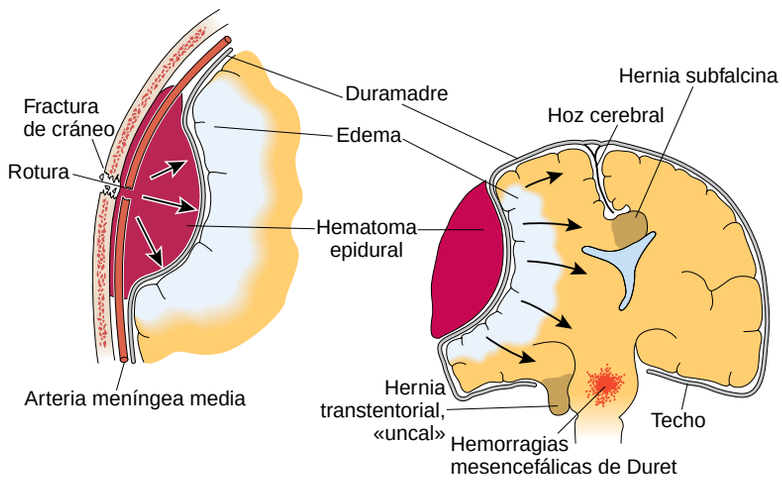



**FIGURA 32-14. Desarrollo de un hematoma epidural.** Laceración de la arteria meníngea media por un borde filoso de hueso, debido a una fractura del cráneo, que desencadena una hemorragia arterial que diseca la duramadre desde la calota, produciendo un hematoma expansivo. Después de un intervalo asintomático de varias horas, se produce una hernia subfalcina y transtentorial, y si el hematoma no es drenado, pueden presentarse hemorragias de Duret.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1420 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



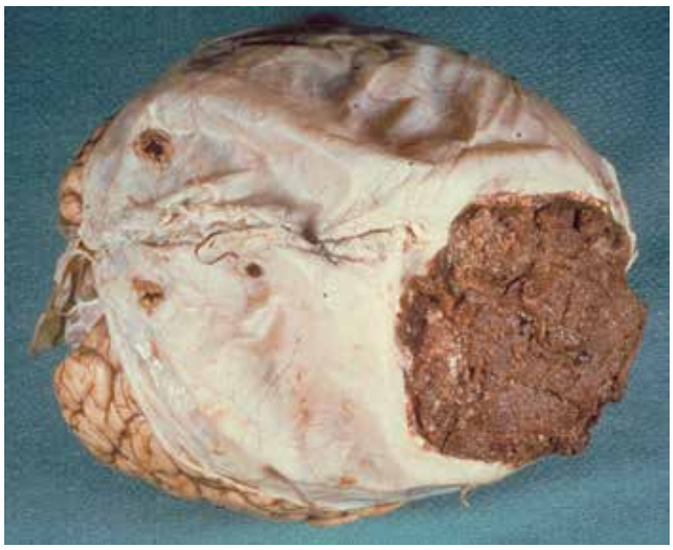


**FIGURA 32-15. Hematoma epidural.** Masa discoide por una hemorragia reciente encima de la duramadre, que cubre la corteza frontoparietal pero que no pasa de las suturas coronales.

consecuencia, la acumulación de sangre en el espacio epidural no se extiende más allá de estos límites. Esto origina que haya una acumulación de sangre fresca en forma de domo que se detiene donde se localizan las líneas de sutura coronales (fig. 32-15).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** hasta una tercera parte de los pacientes no pierde la conciencia en el momento de sufrir la lesión desencadenante, y puede tener un «intervalo de lucidez» en el que mantiene el estado de alerta durante varias horas, mientras la sangre que sale a presión se acumula dentro del espacio epidural. Cuando el hematoma alcanza un volumen de 30-50 ml, aparecen los síntomas de masa que llena el espacio. Los hematomas epidurales evolucionan de manera invariable y, cuando no son identificados y drenados, producen la muerte en un lapso de 24-48 h.

### El hematoma subdural evoluciona de forma más lenta que el hematoma epidural

El hematoma subdural es una causa importante de muerte después del traumatismo craneoencefálico por caídas, situaciones de violencia interpersonal, accidentes automovilísticos y deportes de contacto. Los hematomas se expanden de forma más lenta que los epidurales, por lo que la evolución clínica es también más tardía, pero una vez que se alcanza el umbral crítico de PIC, el deterioro clínico y la muerte se producen de manera rápida y terrible.

**PATOLOGÍA:** los hemisferios cerebrales se encuentran flotando en el LCR, unidos de manera muy laxa con los vasos sanguíneos y los nervios craneales. El drenaje sanguíneo de los hemisferios cerebrales fluye a través de las venas que atraviesan el espacio subaracnoideo y la aracnoides hasta llegar a la duramadre y entrar al seno dural. No hay un verdadero espacio subdural por sí mismo, pero la capa interna de las células meningoteliales de la duramadre tienen menor número de uniones estrechas que aquellas en las capas más externas de la duramadre. La fuerza de tracción tiende a separar estas células, permitiendo la fuga de sangre entre las células. Dado que el sangrado en estos casos tiene una baja presión por ser venosa, se desarrolla de forma lenta y puede ser interrumpido de forma espontánea después de que la acumulación produce un efecto de taponamiento local. El sangrado dentro de la duramadre puede extenderse con rapidez más allá de las suturas coronales, haciendo que el hematoma se extienda de forma indefinida en dirección anterior a posterior en el cráneo (fig. 32-16). Se produce la formación de tejido de granulación en respuesta a la presencia de sangre, y los delgados capilares de los tejidos pueden sangrar, ocasionando la acumulación gradual de sangre de forma subaguda y dando lugar finalmente a un hematoma subdural crónico.

La sangre y el tejido de granulación se encuentran rodeados por una capa de tejido conjuntivo fibroso, «las membranas» características del hematoma subdural crónico. Los fibroblastos originan en primer lugar una membrana en la superficie craneana del hematoma, la **membrana externa**, y posteriormente migran desde esta membrana para invadir el hematoma subyacente y formar una membrana fibrosa debajo del coágulo sanguíneo. Esta **membrana interna** es visible aproximadamente 2 semanas después (fig. 32-17). El hematoma subdural puede desarrollarse de tres maneras: *1)* reabsorberse y dejar sólo una pequeña cantidad de hemosiderina residual, *2)* puede mantenerse estático y quizás calcificarse o *3)* puede crecer como resultado de microhemorragias recurrentes dentro del tejido de granulación.

La expansión del hematoma, junto con el inicio de los síntomas, suele ser el resultado de la recurrencia del sangrado, por lo general en un lapso de 6 meses. Dado que el tejido de granulación es vulnerable a traumatismos mínimos, incluso aquellos causados por una sacudida de la cabeza, un hematoma subdural puede volver a sangrar y originar un nuevo hematoma debajo la membrana externa. Los episodios de recurrencia esporádica del sangrado extienden la lesión de forma periódica a intervalos impredecibles. Debido a que el sangrado se produce en la zona celular limítrofe de la cara interna de la duramadre más que en el espacio subdural, no se observa sangre en el LCR. Además de tejido de granulación y sangre, hay otros componentes celulares, como células plasmáticas, linfocitos y hematopoyesis extramedular, que contribuyen a la dinámica celular del hematoma subdural que libera citocinas, lo que da como resultado un edema cerebral en el tejido subyacente.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los hematomas subdurales producen diversos signos y síntomas. La tracción de las meninges induce cefalalgias, compresión de la corteza motora, que a su vez origina paresia contralateral, e irritación cortical focal, que puede desencadenar crisis convulsivas. Los hematomas subdurales son bilaterales en el 15-20% de los casos, y estos pueden afectar a las funciones cognitivas y conducir al diagnóstico erróneo de demencia. La recurrencia del sangrado con extensión puede ocasionar una hernia transtentorial mortal (fig. 32-16 A).

### Las lesiones del parénquima producen una sintomatología variable

Las lesiones del parénquima por traumatismo del cerebro y la médula espinal varían en gravedad, desde la pérdida temporal de ciertas funciones con evidencia mínima o ausente de daño estructural en casos de concusión o un daño intermedio con hemorragia y necrosis de tejidos en pacientes con contusiones, hasta una rotura importante de estructuras y la pérdida de la función en caso de laceraciones.

#### Concusión

La **concusión** es la pérdida transitoria de la conciencia ocasionada por la aplicación de una fuerza biomecánica sobre el SNC. Un shock que ocasiona un hematoma epidural no necesariamente produce concusión. El estado de conciencia depende del buen funcionamiento de la formación reticular del tallo cerebral, capaz de interactuar con los dos hemisferios cerebrales,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1421 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



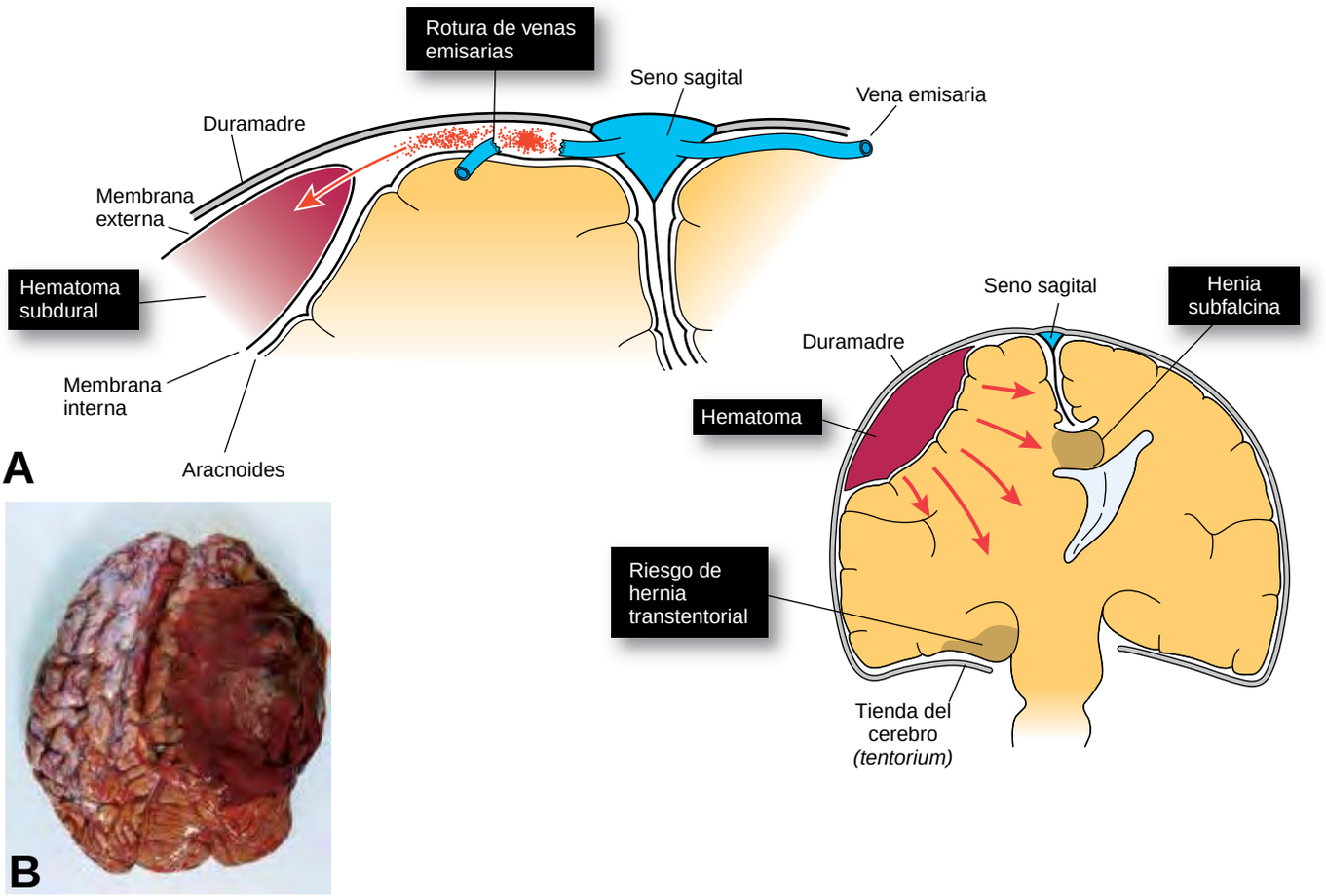



**FIGURA 32-16. Desarrollo de un hematoma subdural. A.** Con el traumatismo craneoencefálico, la duramadre se desplaza con el cráneo, y la aracnoides se mueve con el cerebro. Como resultado, las venas emisarias son rotas en el sitio de paso entre la duramadre y la aracnoides. El sangrado venoso origina un hematoma dentro del espacio subdural, caracterizado por ser distensible. La hernia transtentorial subsecuente pone en riesgo la vida. **B.** El hemisferio derecho presenta una gran acumulación de sangre en el «espacio subdural», que da lugar a la rotura de las venas emisarias.

**FIGURA 32-17. Hematoma subdural crónico** con membranas circundantes bien desarrolladas. La membrana gruesa *(flecha)* es la membrana externa en tanto que la membrana interna se encuentra adyacente al tejido cerebral. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

y se pierde cuando hay daño de la formación reticular o de ambos hemisferios. El ejemplo clásico de concusión se presenta en el ring de boxeo como consecuencia del impacto que sacude el cráneo hacia adelante y hacia atrás, con frecuencia con un componente rotatorio. Estos movimientos originan una aceleración rotacional rápida del tallo cerebral y causan la disfunción de las neuronas de la formación reticular. Por el contrario, un golpe en la región temporoparietal puede ocasionar la fractura de cráneo y un hematoma epidural mortal, pero no causa la pérdida de la conciencia debido a que no se produce el movimiento lateral de los hemisferios cerebrales.

De manera típica, la concusión no se relaciona con hallazgos neuropatológicos macroscópicos, y debido a que esta situación no es mortal, no es posible realizar estudios microscópicos. Los avances más recientes en obtención de imágenes con tensor de difusión indican que el daño axonal produce la desconexión funcional del sistema reticular con respecto a los hemisferios cerebrales. El daño axonal y la desconexión también pueden explicar las alteraciones cognitivas y de la memoria, el vértigo y la sensación de «que algo no anda bien» que refieren algunas personas con traumatismo craneoencefálico «leve».

## Contusión cerebral

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** una contusión cerebral es básicamente una lesión cerebral en una región de tejido con rotura y salida de sangre, que se presen-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1422 11/10/16 17:28

booksmedicos.org



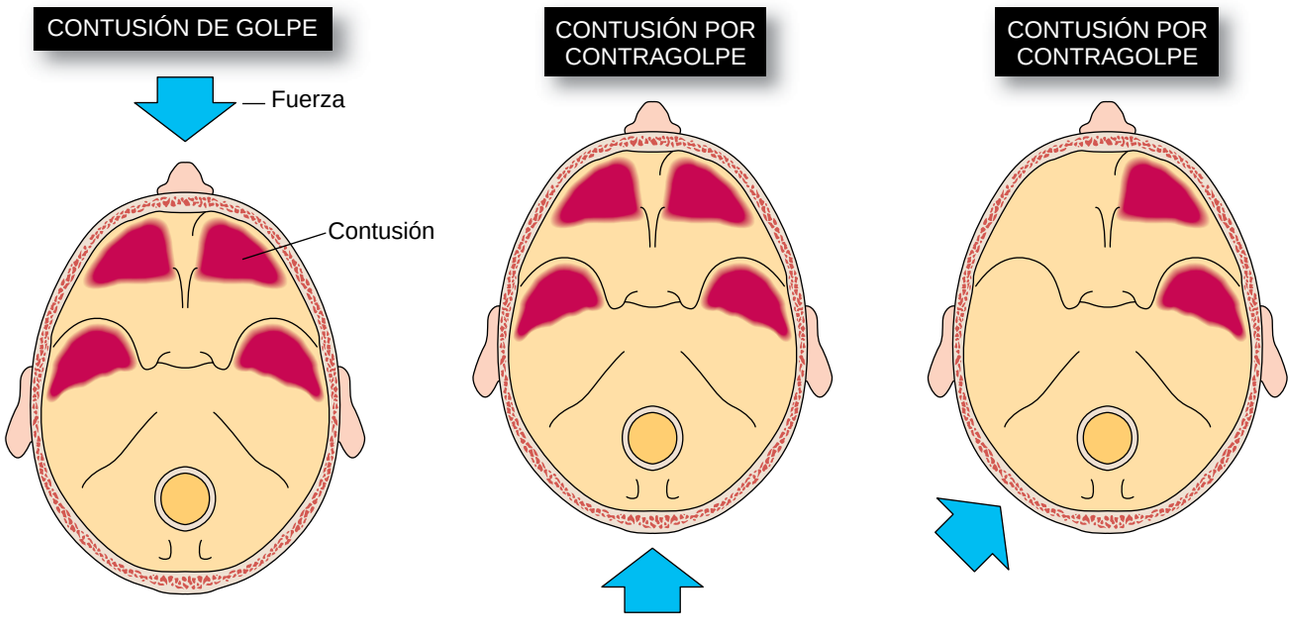



**FIGURA 32-18. Biomecánicas de la contusión cerebral.** Los hemisferios cerebrales se encuentran flotando en el líquido cefalorraquídeo. La desaceleración y aceleración rápidas del cráneo ocasionan que la corteza impacte con fuerza contra las fosas anterior y media. La localización de la contusión está determinada por la dirección de la fuerza y la anatomía intracraneana.

ta por lo general cuando el cerebro se fricciona con los bordes óseos irregulares del cráneo como resultado de un proceso de aceleración o desaceleración bruscos. Si un objeto en movimiento impacta en el cráneo, la aceleración que le imparte al cráneo afecta a la delicada estructura del cerebro. Por el contrario, cuando hay una caída, esto da lugar a una desaceleración brusca. Cuando se produce una contusión en el sitio de impacto, la lesión es referida como **de golpe** (fig. 32-18). Si el lado cerebral opuesto al sitio del impacto alcanza el cráneo, las contusiones resultantes serán del lado contrario al punto de contacto inicial, por lo que se denominan lesión **por contragolpe.** Las lesiones por golpe alcanzan su máximo cuando la cabeza se encuentra estacionaria y es golpeada por un objeto, mientras que las contusiones por contragolpe son más graves cuando la cabeza está en movimiento y se detiene de forma brusca. Si un individuo es atacado por un asaltante con un bate de béisbol, se presenta una importante contusión por golpe. Por el contrario, si una persona cae de una escalera, se presenta una importante lesión por contragolpe.

**PATOLOGÍA:** si el impacto es leve, la contusión cerebral se limita a la corteza y las crestas de las circunvoluciones (fig. 32-19 A). Si es de mayor intensidad puede expandir la corteza, produciendo cavidades que pueden extenderse hasta la sustancia blanca o lacerar la corteza, ocasionando una hemorragia intraparenquimatosa (fig. 32-19 B). En conjunto, el edema y la hemorragia en una lesión contusa pueden dar lugar a la expansión de la lesión en los siguientes días, poniendo en riesgo la vida a causa de un aumento de la PIC.

Las contusiones producen un daño permanente en el cerebro. El tejido lesionado, necrótico, es fagocitado por macrófagos y después eliminado en su mayor parte a través de la circulación sanguínea. Posteriormente, se produce una astrocitosis que favorece la formación de una cicatriz en el sitio de la lesión, la cual puede persistir como evidencia del acontecimiento traumático. Pro lo general hay presencia de restos de hemosiderina, que confieren un color anaranjado o pardo que caracteriza las lesiones antiguas (fig. 32-20).

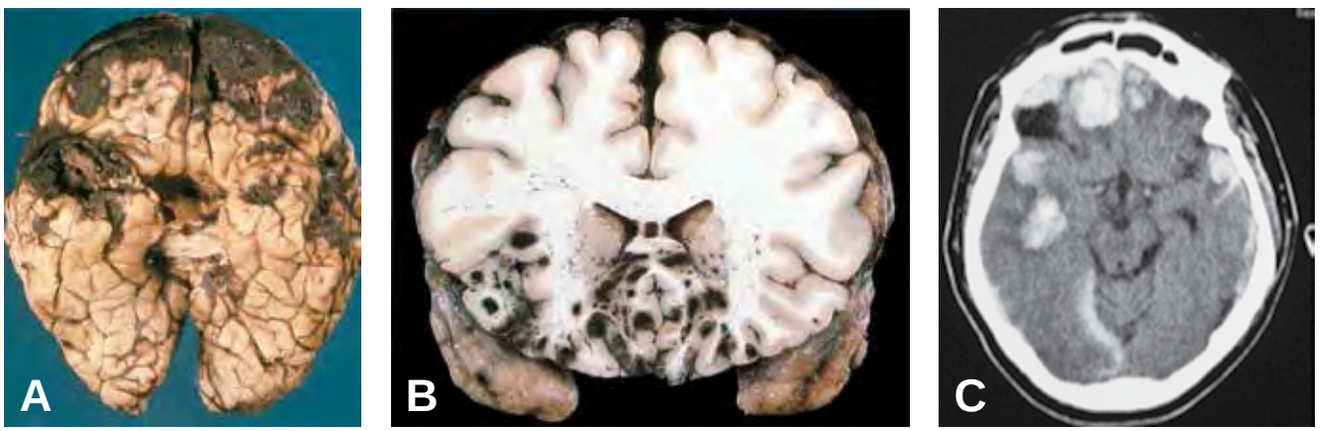



**FIGURA 32-19. Contusiones agudas cerebrales. A.** Después de un accidente automovilístico, este cerebro muestra necrosis y hemorragia en los lóbulos frontal y temporal. **B.** Además, se observan algunas hemorragias debajo de la sustancia blanca. **C.** Tomografía axial computarizada sin contraste que muestra contusiones agudas en la región basal del frontal y en la punta del temporal. La hemorragia es la señal blanca en las regiones frontal y temporal. (A y B cortesía del Dr. Stephen Vogel, Duke University.)



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1423 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



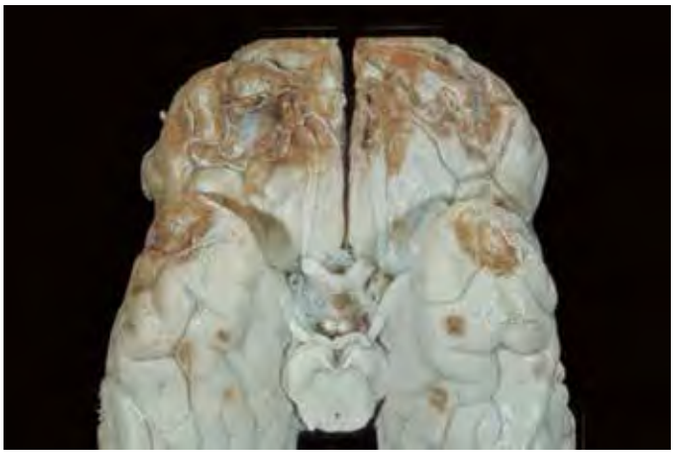


**FIGURA 32-20. Contusiones cerebrales antiguas.** Grandes contusiones frontales y muy pequeñas temporales fueron reabsorbidas por macrófagos, dejando una cicatriz residual teñida con hemosiderina. También, obsérvese cómo involucra los bulbos olfatorios, motivo por el cual la anosmia (pérdida del sentido del olfato) es la neuropatía craneana más común después de un traumatismo craneoencefálico.

### Daño axonal difuso

El daño axonal difuso es una consecuencia muy habitual del traumatismo craneoencefálico que puede originar déficits neurológicos graves y, en pacientes sin evidencia de hematomas, contusiones o desgarros evidentes. Los avances en los estudios de imagen permiten identificar y cuantificar mejor este tipo de lesiones, y es al parecer una de las principales causas de morbimortalidad. Hay también un interés creciente en el daño axonal difuso como componente de las lesiones producidas.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las superficies parasagitales de los hemisferios cerebrales se encuentran unidas por vellosidades aracnoideas **(granulaciones de Pacchioni),** mientras que las porciones laterales se movilizan de manera más libre. Esta característica anatómica, junto con la diferente densidad de la sustancia blanca y gris, permite la generación de fuerzas de estiramiento entre diferentes regiones cerebrales, ocasionando lesiones axonales por tracción. Este mecanismo puede provocar la deformación o la rotura de axones, dando lugar a una pérdida inmediata de la función. Estudios experimentales demuestran que el daño axonal difuso se establece en un período de horas a días, de manera que los axones pueden presentar lesión por un mecanismo primario, que impide el transporte axonal, y disrupción citoesquelética, que conduce a la acumulación de axoplasma en los sitios dañados, seguidos de la separación física de los axones para formar zonas de retracción esferoides. Debido a que el daño axonal difuso es un proceso que se establece de forma paulatina y no un acontecimiento agudo catastrófico que destruye los axones de manera inmediata, se tiene la oportunidad de interrumpir el proceso y conservar la integridad estructural de los axones. Si una lesión es suficientemente grave, la pérdida funcional de la actividad axonal puede originar que el paciente entre de inmediato en estado comatoso, aunque en los estudios de imagen sólo se observan pequeñas hemorragias y edema focal, particularmente en el cuerpo calloso y el mesencéfalo. Sin embargo, hay mayor presencia de inflamación axonal y retracción esferoidea en la sustancia blanca cerebral, el cuerpo calloso y el tallo cerebral. Esto puede hacerse notar mediante tinción inmunológica para la proteína precursora de amiloide (PPA), que en condiciones normales es transportada a lo largo de los axones y se acumula en los sitios de lesión donde está interrumpido el transporte. Mediante estudio de imagen con tensor de difusión, un tipo especial de imagen por resonancia magnética (RM), es posible detectar el daño axonal difuso.

### Encefalopatía traumática crónica

Durante mucho tiempo, la lesión cerebral traumática aguda ha sido el objetivo principal de la investigación en el traumatismo neurológico, pero actualmente los efectos a largo plazo están recibiendo la atención que se les debía haber prestado antes, debido al gran número de miembros del servicio militar que han regresado de Irak y Afganistán. Además, los posibles efectos neurodegenerativos a largo plazo de las lesiones craneales recurrentes en los deportes —específicamente en la encefalopatía traumática crónica (ETC)— han suscitado una gran preocupación en el deporte profesional y *amateur*. En 1928 se reconoció que los boxeadores con lesiones craneanas repetitivas desarrollaban demencia y sus cerebros mostraron pérdida neuronal y nudos neurofibrilares.

Este trastorno, llamado inicialmente «demencia pugilística», pero conocido hoy como ETC, se presenta en personas que no practican el boxeo y experimentan grados variables de lesión craneana recurrente. Las personas más jóvenes (20-40 años) suelen tener un curso rápidamente progresivo que consiste en cambios de la conducta y el humor, mientras que las personas mayores (50-70 años) tienen una enfermedad con una progresión más lenta, caracterizada ante todo por dificultades cognitivas. Los individuos con ETC muestran un espectro de anomalías.

**PATOLOGÍA:** el hallazgo más distintivo es el depósito de la proteína tau en las neuronas de las profundidades de los surcos y alrededor de los vasos sanguíneos. La acumulación anómala de tau se presenta en muchas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EA, la degeneración lobar frontotemporal y la parálisis supranuclear progresiva, entre otras, pero la distribución de los nudos neurofibrilares en la ETC es única. La ETC puede representar un puente mecánico entre la lesión aguda y la enfermedad neurodegenerativa progresiva.

### Lesión cerebral por traumatismo penetrante

**FISIOPATOLOGÍA:** los objetos penetrantes, como proyectiles de bala y armas blancas, entran en el cráneo y atraviesan la masa encefálica a diferente velocidad. En ausencia de un daño directo a centros vitales en el cerebro, el riesgo inmediato que pone en riesgo la vida es la hemorragia (fig. 32-21).

El grado de daño producido por un proyectil depende entonces de la cantidad de energía cinética involucrada ($E=mv^2$, donde m= masa y v= velocidad). Así se puede observar que la velocidad es el factor clave para determinar el daño. La energía cinética de una bala a gran velocidad destruye los tejidos por acción de su propia masa, así como por una zona de explosión centrífuga cuyo diámetro está determinado por la energía cinética original del proyectil. De forma que una bala a alta velocidad puede ocasionar un aumento explosivo en la PIC, que obliga a la hernia de las amígdalas cerebelosas dentro del agujero magno, ocasionando la muerte inmediata.

### Lesión medular espinal

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las lesiones traumáticas de la médula espinal pueden deberse al daño directo por heridas penetrantes (p. ej., por arma blanca, balas) o indirecto por fracturas o desplazamiento vertebral. La médula espinal puede presentar una contusión no solamente en el sitio del daño, sino también por arriba o por abajo del

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1424 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



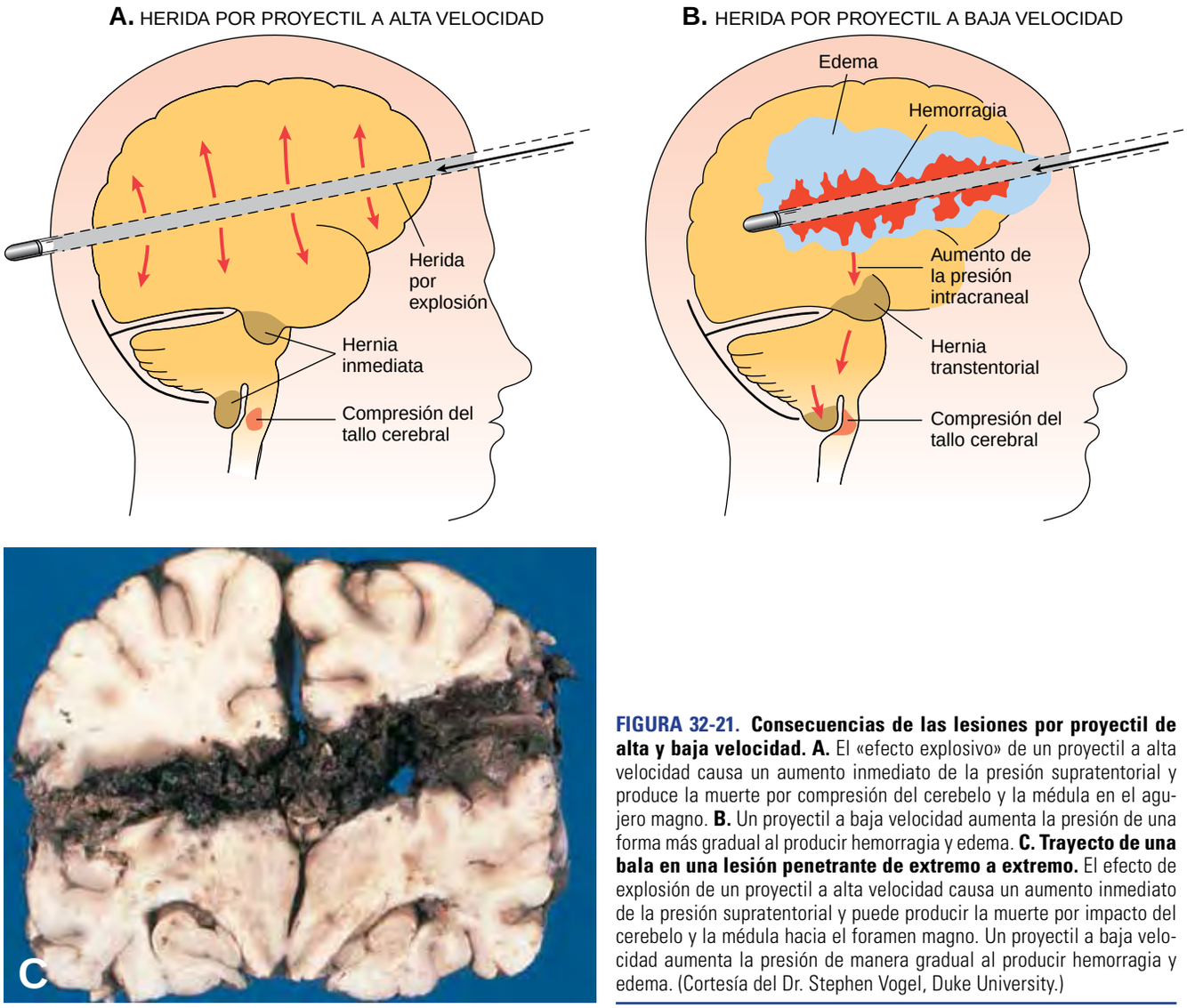



**FIGURA 32-21. Consecuencias de las lesiones por proyectil de alta y baja velocidad. A.** El «efecto explosivo» de un proyectil a alta velocidad causa un aumento inmediato de la presión supratentorial y produce la muerte por compresión del cerebelo y la médula en el agujero magno. **B.** Un proyectil a baja velocidad aumenta la presión de una forma más gradual al producir hemorragia y edema. **C. Trayecto de una bala en una lesión penetrante de extremo a extremo.** El efecto de explosión de un proyectil a alta velocidad causa un aumento inmediato de la presión supratentorial y puede producir la muerte por impacto del cerebelo y la médula hacia el foramen magno. Un proyectil a baja velocidad aumenta la presión de manera gradual al producir hemorragia y edema. (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Duke University.)

lugar del traumatismo. La lesión traumática puede complicarse por compromiso del flujo sanguíneo arterial a la médula, que da como resultado un infarto.

Los cuerpos vertebrales están separados por los discos intervertebrales y son estabilizados manteniendo su alineamiento a través de dos ligamentos longitudinales y los procesos óseos posteriores. El ligamento espinal anterior se adhiere a la cara ventral de los cuerpos vertebrales, mientras que el ligamento espinal posterior se encuentra adosado a la cara dorsal de la columna vertebral. Después de la flexión o la extensión extremas, la angulación de la porción ósea de la columna vertebral obliga a la médula espinal a entrar en contacto con las estructuras óseas o interfiere con la circulación regional.

Las consecuencias de la lesión medular espinal dependen de la intensidad del traumatismo. La **concusión de la médula espinal** es la lesión más leve, que produce una alteración transitoria y reversible del funcionamiento medular. La **contusión de la médula espinal** es resultado de un traumatismo más grave, que puede ser desde un golpe menor transitorio hasta una necrosis hemorrágica de la médula espinal (fig. 32-22). La necrosis y el edema de la médula espinal causados por una contusión grave se conocen como **mielomalacia,** y la presencia de un hematoma dentro de la médula espinal se denomina **hematomielia.** Las **laceraciones y la sección transversal de la médula espinal** suelen estar producidas por heridas penetrantes o fracturas vertebrales con gran desplazamiento**.** Son irreversibles y producen la pérdida total de la función por debajo del nivel de la lesión. Pueden producir parálisis de las extremidades inferiores **(paraplejía)** o de las cuatro extremidades **(cuadriplejía),** dependiendo del nivel de la lesión y su magnitud. La preservación de un 10-15% de la superficie de corte transversal de la médula espinal garantiza una recuperación funcional mucho mejor que el corte total.

El traumatismo neurológico es un proceso, no un evento. La transmisión inicial de una lesión cinética pone en marcha una cascada de mecanismos de lesión secundaria. La atenuación de la lesión secundaria y el fomento de la recuperación continúan siendo los ejes principales en el traumatismo neurológico.

## ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

***Las enfermedades cerebrovasculares son la tercera causa de muerte después del infarto de miocardio y el cáncer.*** Como en otros sitios, las enfermedades vasculares pueden ocasionar obstrucción de vasos, produciendo isquemia o rotura de estos, dando como resultado una hemorragia. Los trastornos vasculares del sistema nervioso pueden producir: *1)* disminución del flujo sanguíneo (isquemia), ya sea generalizado o local, que puede causar necrosis (infarto) si dura el tiempo suficiente, o *2)* ro-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1425 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



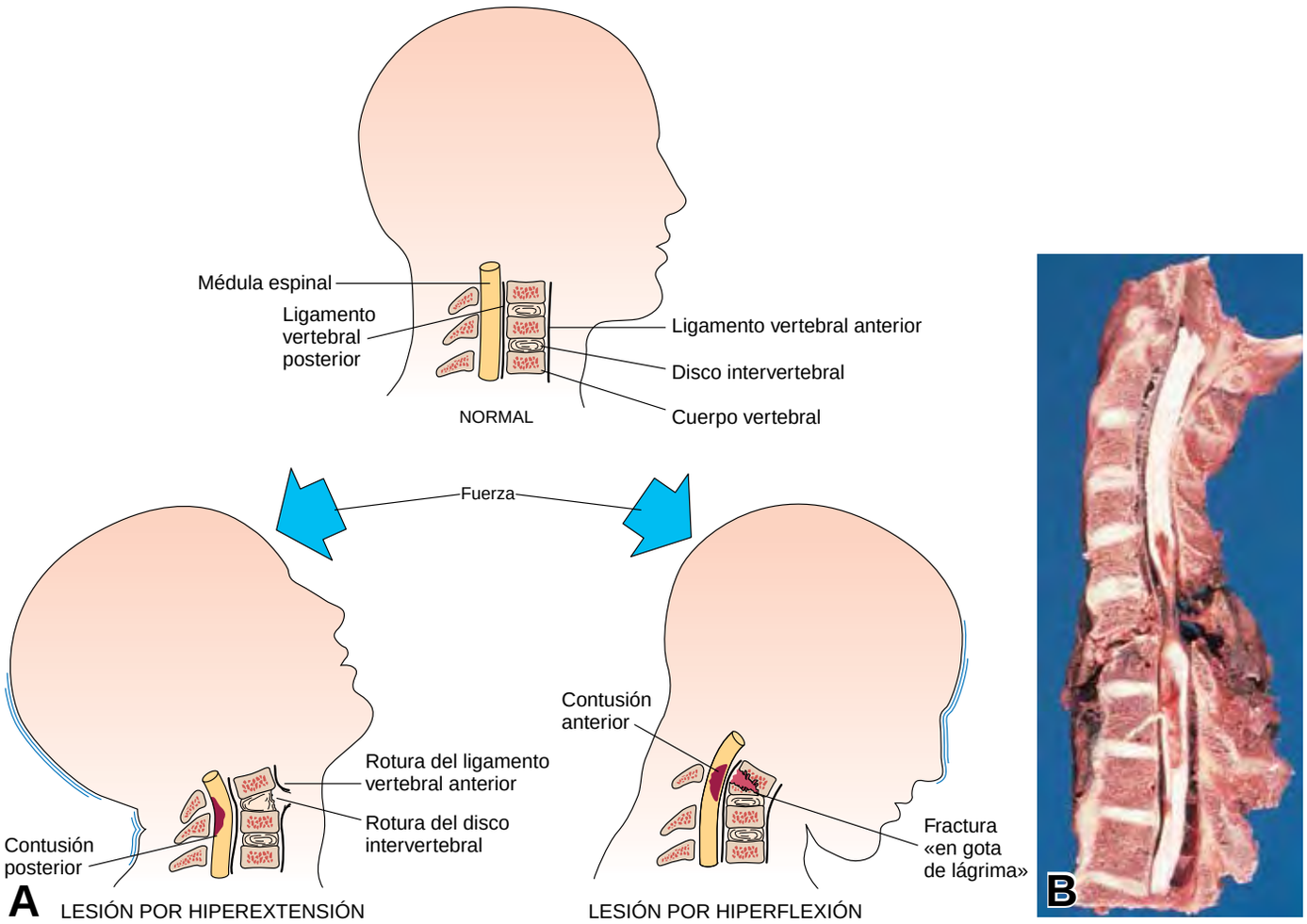



**FIGURA 32-22. Lesión en la columna. A.** Numerosos ángulos de diferente fuerza aplicada pueden ser muy vulnerables a la columna cervical. Las lesiones más comunes son posterior (hiperextensión) y anterior (hiperflexión). La lesión de hiperextensión provoca la rotura del ligamento cruzado anterior y angulación posterior excesiva. La lesión de hiperflexión provoca la compresión asociada con una fractura «en gota de lágrima» de un cuerpo vertebral y produce una angulación excesiva hacia adelante de la cuerda. **B.** La fractura por dislocación de la columna vertebral puede causar contusión en la médula espinal, laceración, necrosis o transección franca. La preservación de una relativamente pequeña área de sección transversal de la médula espinal puede tener importantes efectos beneficiosos sobre la recuperación. (Cortesía del Dr. Stephen F. Vogel, Duke University.)

tura de estructuras vasculares, produciendo una hemorragia que puede ser intraparenquimatosa o en el espacio subaracnoideo.

## Un accidente cerebrovascular isquémico a menudo se produce después de un shock

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el cerebro recibe cerca del 20% del gasto cardíaco basal. La glucólisis aerobia es prácticamente la única fuente de energía del tejido cerebral maduro. Las reservas de glucógeno del SNC son escasas y las de oxígeno casi nulas; por tanto, es indispensable un aporte ininterrumpido de sangre oxigenada para mantener la integridad cerebral. El flujo sanguíneo cerebral proviene de las arterias carótidas internas y las vertebrales. Las carótidas constituyen la «circulación anterior», que irriga la mayor parte de las estructuras superficiales y profundas de los hemisferios cerebrales; las arterias vertebrales son responsables de la «circulación posterior», que alimenta el tallo cerebral, el cerebelo y el territorio de las arterias cerebrales posteriores. Los circuitos posterior y anterior se anastomosan a través del polígono de Willis. Esta red anastomótica situada en la base del cerebro es de anatomía muy variable, pero en algunos individuos afortunados, el flujo sanguíneo es suficiente para que, a pesar de la obstrucción total de ambas carótidas y una arteria vertebral, el paciente se mantenga asintomático. A pesar de estas complejas ventajas hemodinámicas, muchas personas presentan isquemia generalizada o local que conlleva un infarto cerebral.

***La isquemia global, que por lo general se debe al paro cardiopulmonar o a la hipotensión extrema en el shock grave, conduce a una lesión hística generalizada, que causa encefalopatía isquémica.*** Si la falta de perfusión es breve (minutos), las funciones neurológicas se recuperan con prontitud, produciendo sólo una confusión postisquémica transitoria. Algunos pacientes se recuperan de forma más lenta, pero pueden presentar una limitación leve de las funciones cerebrales superiores, que puede afectar a la recuperación por completo de sus actividades. El daño más grave puede ocasionar demencia y espasticidad. Cuando el período isquémico es prolongado, el paciente puede no recuperar el estado consciente, presentar postura de decorticación y crisis convulsivas, o incluso permanecer en estado vegetativo de manera indefinida.

Aunque todo el cerebro presente una perfusión inadecuada, se observa una notable focalización de las alteraciones patológicas. Ciertas poblaciones de células tienen una vulnerabilidad selectiva al daño isquémico, incluyendo las grandes neuronas ubicadas en el sector Sommer del hipocampo, las células de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1426 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



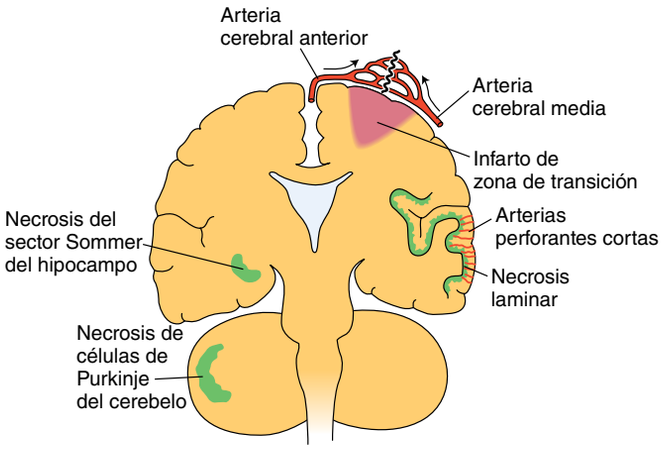



**FIGURA 32-23. Mecanismos de lesión por isquemia generalizada.** Una lesión general produce daño que es reflejo de la estructura vascular (infartos limítrofes, necrosis laminar) y la vulnerabilidad selectiva de ciertos sistemas de neuronas individuales (células piramidales del sector Sommer, células de Purkinje,necrosis laminar). En la necrosis laminar influyen factores tanto reológicos (flujo sanguíneo) como neuroquímicos (toxicidad por excitación).

Purkinje del cerebelo y las neuronas de las capas 3 y 5 de la corteza cerebral (fig. 32-23).

Se desconoce el mecanismo de dicha vulnerabilidad selectiva, pero quizás tenga relación con los requerimientos del metabolismo energético local, factores hemodinámicos y neurotransmisores regionales. Cuando la isquemia ocasiona una falta de aporte de energía al cerebro, las membranas se despolarizan, permitiendo la liberación descontrolada de los aminoácidos neurotransmisores glutamato y aspartato. Estos neurotransmisores se unen a los canales catiónicos regulados por ligando en las células postsinápticas, propiciando la abertura de las compuertas para la entrada de calcio y sodio. El sodio despolariza la membrana celular.

El calcio activa las proteasas intracelulares y disminuye la producción de energía por las mitocondrias, incrementando la falta de aporte energético y magnificando el daño celular. La lesión ocasionada por la liberación anormal de neurotransmisores se denomina **excitotoxicidad.** Este mecanismo podría participar en trastornos neurodegenerativos y en la epilepsia, así como en el accidente cerebrovascular. En la excitotoxicidad, las

**FIGURA 32-24. Necrosis laminar.** Un paciente que sufrió anoxia prolongada durante un episodio de arritmia cardíaca desarrolló necrosis selectiva de algunas capas de la corteza cerebral *(flechas).* (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Duke University.)

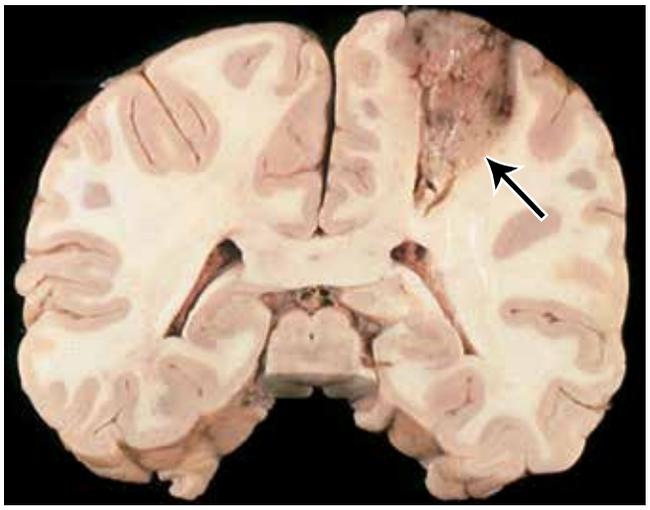


**FIGURA 32-25. Infarto limítrofe.** En una hipoperfusión global, las zonas más precarias de perfusión se encuentran en las porciones distales de la superposición de los vasos cerebrales principales. Aquí un infarto agudo se ve en la cuenca de las arterias cerebral anterior y media *(flecha).* (Cortesía del Dr. Stephen F. Vogel, Duke University.)

zonas de daño cerebral dependen de la presencia de neurotransmisores tóxicos a nivel local. Por ejemplo, la alta concentración de aminoácidos neurotransmisores aumenta la vulnerabilidad de la capa media de la corteza al daño isquémico, lo que da como resultado una banda de necrosis en esta región, mientras que las capas superficial y profunda de la corteza cerebral se encuentran relativamente respetadas en ambos lados de la lesión. Debido a que el tejido infartado es infiltrado por macrófagos, adquiere un aspecto notable característico denominado **necrosis laminar** (fig. 32-24).

Los factores hemodinámicos causan **infartos limítrofes,** que se presentan en las uniones de las principales zonas de irrigación arterial (fig. 32-25). Estas zonas corresponden a las regiones menos irrigadas por las arterias, de manera que al disminuir la presión de perfusión son las primeras en desarrollar insuficiencia. La zona limítrofe clásica se localiza en la porción distal de los territorios irrigados por las arterias cerebral anterior y media (fig. 32-25). En casos de isquemia generalizada, esta región en ambos hemisferios puede infartarse, produciendo infartos simétricos parasagitales en forma de cuña de gran convexidad.

## La isquemia regional ocasiona infartos cerebrales localizados

La alta prevalencia y el carácter progresivo de la ateroesclerosis se reflejan en el hecho de que la enfermedad cerebrovascular obstructiva sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad. ***La ateroesclerosis predispone a trombosis vascular y acontecimientos embólicos que pueden producir isquemia localizada y más adelante infarto cerebral.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** los infartos cerebrales suelen clasificarse en **hemorrágicos** o **blandos.** ***En general, los infartos causados por embolización son hemorrágicos, mientras que aquellos desencadenados por trombosis local son isquémicos (o blandos).*** Los émbolos obstruyen de manera súbita el flujo sanguíneo vascular, después de que los segmentos distales de los vasos sanguíneos afectados se tornan necróticos, con presencia de sangrado en la región durante la fase de reperfusión (fig. 32-26 A). Las placas ateroescleróticas en las arterias carótidas común e internas pueden propiciar la formación de émbolos, pero el corazón también es una fuente



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1427 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



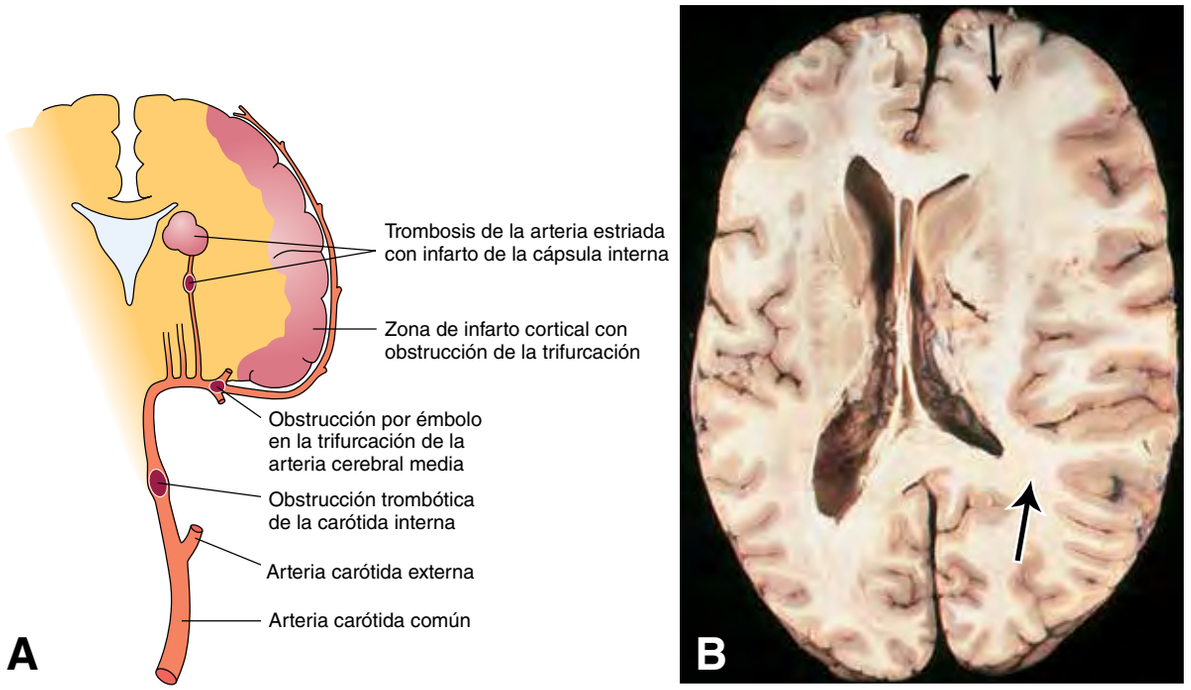



**FIGURA 32-26. A. Distribución de los infartos cerebrales.** La localización normal de los vasos cerebrales define el patrón y el tamaño de los infartos y, en consecuencia, su sintomatología. La obstrucción de la trifurcación causa infartos corticales con déficit motor y sensorial y con frecuencia afasia. La obstrucción de la rama estriada que atraviesa la cápsula interna puede causar déficit motor. **B. Distribución del infarto agudo de la arteria cerebral media.** Corte axial del cerebro de un paciente que presentó trombosis de la arteria cerebral media, en el que se observa un gran infarto en el hemisferio derecho *(entre flechas)* con presencia de inflamación y zonas de menor coloración de tonalidad café. (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Duke University.)

importante de estos, sea por infección o algún defecto valvular, presencia de una pared endocárdica hipocinética trombogénica por un infarto de miocardio previo o trombos auriculares secundarios a fibrilación auricular, en particular cuando se relaciona con insuficiencia mitral. La embolia grasa y la trombosis venosa profunda de la circulación venosa sistémica pueden alcanzar el cerebro a través de un agujero oval permeable mediante embolización paradójica. Los émbolos de líquido amniótico o los tumores (p. ej., debidos a un mixoma auricular) pueden producirse pero son raros.

**PATOLOGÍA:** la mayor parte de los infartos causados por trombosis son isquémicos o blandos y son difíciles de observar durante varias horas, después de lo cual es notable el reblandecimiento y el descoloramiento del tejido (fig. 32-26 B). Al cabo de 3 a 5 días se observan inflamación y licuefacción, tiempo durante el que el paciente está en peligro porque el infarto ejerce un efecto de masa. El infarto madura en el transcurso de semanas a meses para dar lugar a un espacio quístico (fig. 32-27), en ocasiones acompañado por un crecimiento compensatorio de los ventrículos. Si el flujo sanguíneo se recupera hacia un infarto blando, como suele ocurrir en enfermedades embólicas o por compresión vascular, suele haber sangrado hacia los tejidos reblandecidos, lo que origina un infarto hemorrágico, que es fácilmente identificable a simple vista o mediante estudios radiológicos (fig. 32-28).

Como sucede con otros tejidos, el patrón de cambios histopatológicos sucesivos permite calcular la edad del infarto. Si un paciente sobrevive durante algunos minutos o varias horas, no se observan cambios. Si sobrevive durante 6-24 h, la zona del infarto presenta una ligera descoloración y el reblandecimiento con borramiento del borde entre las sustancias gris y blanca y aparecen neuronas eosinófilas contraídas («neuronas rojas») con núcleos picnóticos (fig. 32-29). Estos cambios son más evidentes a medida que el infarto envejece. A las 24-72 h el tejido es infiltrado por neutrófilos y los vasos sanguíneos son muy evidentes. El tejido es de consistencia blanda y se encuentra edematoso hasta el punto de producir un efecto de masa con consecuencias mortales.

Entre 3 y 4 días, los neutrófilos son sustituidos por macrófagos, que eliminan los restos del infarto a una velocidad de 1 ml por mes. En esta etapa, el tejido infartado tiene una consistencia extremadamente suave. En la segunda semana, la proliferación de astrocitos supera la de los macrófagos, y durante las siguientes semanas a meses forma una densa red fibrilar glial alrededor del tejido muerto, mientras los macrófagos eliminan los restos del tejido infartado, de manera que la lesión se transforma en un quiste recubierto por glía atravesado en algunos puntos por delgadas capas gliales y pequeños vasos sanguíneos, además de un recubrimiento de lípidos residuales y macrófagos ocupados con hemosiderina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la diversidad de déficits neurológicos causados por el accidente cerebrovascular es reflejo directo de la versatilidad funcional del cerebro. Por ejemplo, las prolongadas y delgadas arterias estriadas, que se originan en la arteria cerebral media proximal, suelen ser obstruidas por ateroesclerosis y trombosis. Los infartos resultantes con frecuencia afectan a la cápsula interna produciendo hemiplejía (fig. 32-26 A). De la misma manera, la trifurcación de la arteria cerebral media es un sitio predilecto para el alojamiento de émbolos y de trombosis secundaria al daño ateroesclerótico. La obstrucción de la arteria cerebral media en esta zona disminuye de forma importante el flujo sanguíneo de la corteza hemisférica, produciendo un déficit motor y sensorial. Si involucra al hemisferio dominante, se desarrolla afasia.

La isquemia localizada puede relacionarse con tres síndromes clínicos distintos:

- **Ataque isquémico transitorio (AIT)** se refiere a una disfunción cerebral focal de menos de 24 h de duración, que por lo general se presenta sólo durante unos minutos. Aunque la

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1428 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



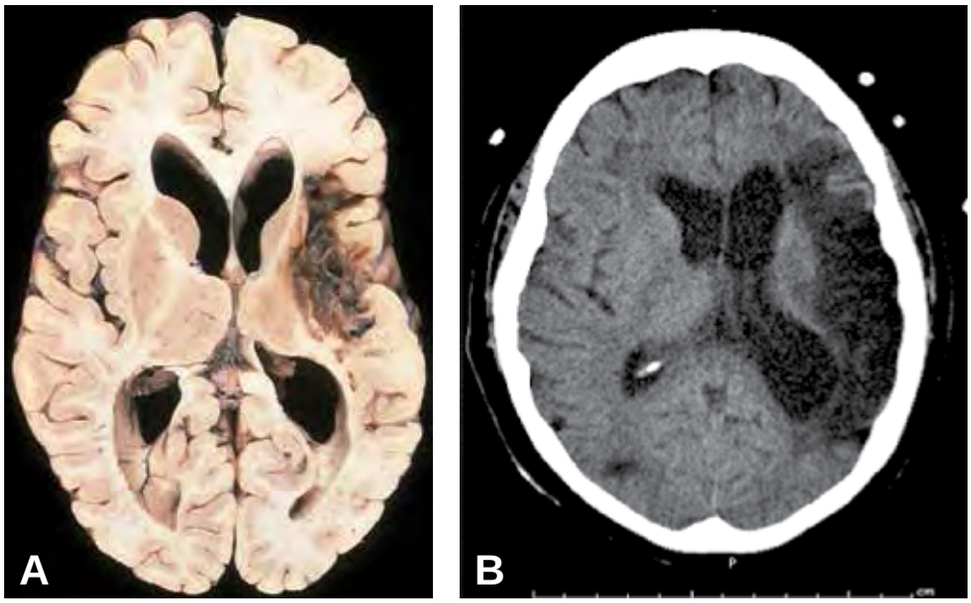



**FIGURA 32-27. A. Distribución del infarto distal de la arteria cerebral media.** Corte axial de cerebro en el que se observa la distribución de un infarto distal de la arteria cerebral media. El cerebro mostrado en la figura 28-26 B se transformaría hasta este estado en caso de que el infarto de gran tamaño fuese reabsorbido por los macrófagos. (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Duke University.) **B.** Tomografía axial computarizada sin contraste que muestra un infarto de distribución de la arteria cerebral media remoto resultado de un émbolo cardiogénico. Nótese la señal baja en el territorio de la arteria cerebral media y la ampliación compensatoria de los ventrículos.

recuperación neurológica suele ser total, el AIT conlleva un alto riesgo de infarto cerebral. Los AIT, al igual que la angina, son advertencias de disfunción en el flujo sanguíneo de un órgano crítico, y su presencia suele conducir al diagnóstico y a aplicar medidas terapéuticas. Un paciente con AIT tiene riesgo de presentar más adelante infarto cerebral; alrededor de una tercera parte de los casos con AIT presentará accidente cerebrovascular en los próximos 5 años del acontecimiento inicial, pero el período de mayor riesgo se produce en los 30 días posteriores; en una tercera parte los AIT simplemente continúan, y en el otro grupo no se volverá a presentar acontecimiento alguno. ***Aunque los AIT con frecuencia se consideran precursores del accidente cerebrovascular, debe señalarse que muchas personas (50-85%) que presentan un infarto cerebral nunca tuvieron como antecedente un AIT.*** Si un AIT dura más de unos minutos, se produce cierto grado de daño de los tejidos que puede ser identificado en el estudio de RM en las secuencias de inversión de la difusión del agua.

- **Accidente cerebrovascular en evolución** hace referencia a la evolución en pausas de los síntomas neurológicos conforme se observa al paciente. Este síndrome es reflejo de la propagación del trombo en las arterias carótida o basilares, y representa una situación de inestabilidad clínica que requiere un tratamiento urgente.
- **Accidente cerebrovascular concluido** es el término utilizado para referirse al déficit neurológico estable o fijo causado por un infarto cerebral. Dos a 3 días después de concluido el infarto cerebral, puede haber suficientes componentes citotóxicos cerebrales y edema vasógeno en el sitio del infarto para aumentar la PIC y producir una hernia.

Nuestra mejor comprensión sobre la fisiopatología básica del accidente cerebrovascular ha dado lugar a los grandes avan-

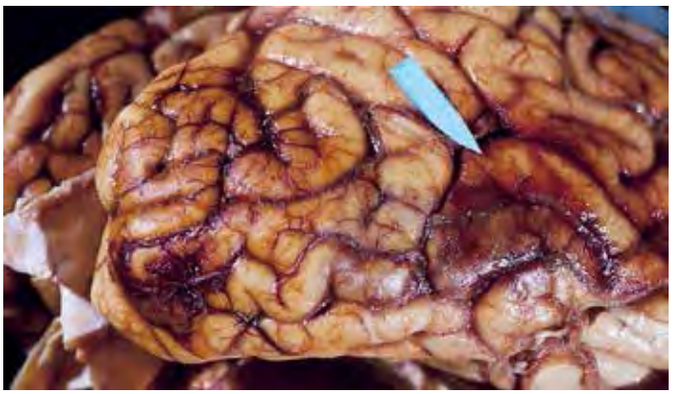


**FIGURA 32-28. Infarto embólico hemorrágico.** Un émbolo proveniente de la carótida liberado durante un procedimiento de endoarterectomía dio como resultado el infarto hemorrágico en el territorio de la arteria cerebral media *(flecha).* Estos infartos hemorrágicos se pueden extender por sangrado o hemorragia franca y llegan a poner en riesgo la vida.

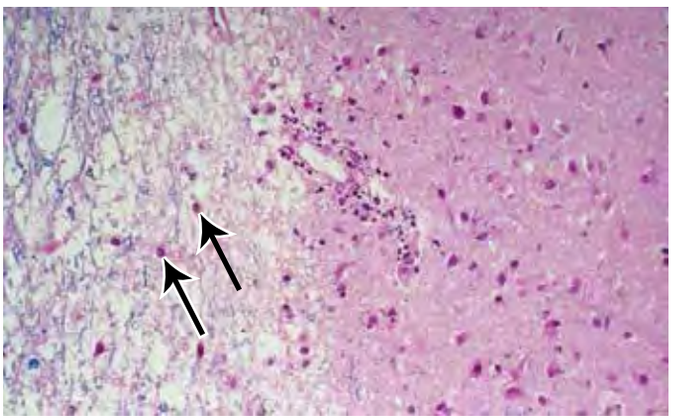


**FIGURA 32-29. Histopatología del infarto cerebral agudo.** Infarto cerebral de 18 h de evolución *(izquierda)* en el que se observan edema, neuronas hipereosinófilas y leucocitos polimorfonucleares perivasculares. También se pueden apreciar los núcleos picnóticos de neuronas muertas *(flechas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1429 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



ces en el diagnóstico y la intervención terapéutica que operan en una ventana de tiempo crítico. Los esfuerzos dirigidos a restablecer la circulación por medios farmacológicos y mediante la intervención endovascular son extremadamente prometedores, al igual que los esfuerzos para salvar el tejido vulnerable mediante el uso de maniobras neuroprotectoras.

## Enfermedad cerebrovascular oclusiva regional

**PATOLOGÍA:** las diferentes enfermedades cerebrovasculares obstructivas que producen infartos cerebrales pueden ser clasificadas por el calibre y el tipo de vasos sanguíneos involucrados.

***GRANDES ARTERIAS INTRACRANEALES Y EXTRACRANEALES:*** estas arterias son sitios frecuentes de ateroesclerosis. De manera destacada, las placas ateroescleróticas se presentan con mayor frecuencia en la arteria carótida común y su bifurcación en las ramas externa e interna. La obstrucción de una arteria carótida interna afecta al hemisferio ipsilateral, pero esto puede ser compensado por la variabilidad de la circulación colateral a través de las arterias comunicante anterior y posterior. Con frecuencia, la obstrucción de la arteria carótida produce infartos ubicados en la totalidad o alguna parte de la zona de irrigación de la arteria cerebral media. Las consecuencias de las enfermedades de grandes vasos dependen de la estructura del polígono de Willis. De esta manera, una arteria comunicante anterior de gran calibre puede ayudar a mantener la circulación colateral manteniendo el flujo sanguíneo hacia un lóbulo frontal cuya irrigación esté comprometida por obstrucción de la arteria carótida interna. La arteria cerebral media es obstruida con mayor frecuencia por trombosis resultante de ateroesclerosis del polígono de Willis. Debido a que el calibre de los vasos disminuye de forma importante en la trifurcación de la arteria cerebral media, es el sitio que se obstruye con mayor frecuencia por émbolos.

***Aunque la ateroesclerosis es la principal causa de infarto isquémico, también puede ser causado tanto por disección arterial como por vasculitis.***

***ARTERIAS Y ARTERIOLAS DEL PARÉNQUIMA:*** estos vasos presentan ateroesclerosis con menor frecuencia, pero suelen presentar daño por hipertensión y pueden disminuir su calibre a causa de una ateroesclerosis, provocando pequeños infartos en los territorios irrigados por vasos penetrantes profundos. Estos infartos por lo general son menores de 15 mm de diámetro y se denominan **infartos lagunares.** Según la especialización de la microrregión irrigada, los síntomas pueden variar desde ausentes hasta hemiparesia contralateral profunda por un infarto de la cápsula interna o sólo pérdida de la sensibilidad en el hemicuerpo causada por un infarto lagunar del tálamo. Cuando son múltiples, dichos miniinfartos pueden originar un déficit cognitivo conocido como **demencia por múltiples infartos.**

Por **encefalopatía hipertensiva** se entienden las complicaciones neurológicas agudas de la hipertensión maligna. Como sucede en otros órganos, la hipertensión puede causar necrosis fibrinoide de pequeñas arterias y arteriolas, así como hemorragias diminutas **(petequias).** El edema cerebral puede aparecer como complicación de la patología vascular. La encefalopatía hipertensiva suele manifestarse desde el punto de vista clínico por cefalea y vómito que evoluciona hasta el coma y la muerte. Con el tratamiento antihipertensivo moderno, son raros los casos de hipertensión maligna.

***MICROCIRCULACIÓN:*** los capilares pueden estar obstruidos por pequeños émbolos, formados, por ejemplo, por grasa o aire. Los **émbolos grasos**, habitualmente originados en una fractura ósea, atraviesan la circulación hasta llegar a los vasos sanguíneos cerebrales hasta el punto en que su diámetro supera el calibre de dichos vasos, por lo que obstruyen el flujo sanguíneo. El endotelio capilar distal presenta hipoxia y se torna permeable, desarrollando petequias, principalmente en la sustancia blanca (fig. 32-30). Los **émbolos aéreos** liberan muchas pequeñas burbujas que se fragmentan conforme avanzan en la circulación al atravesar bifurcaciones vasculares, hasta el punto en que impiden el flujo vascular en los capilares y los vasos más delgados. En estos casos, las petequias están menos limitadas a la sustancia blanca que lo que sucede con los émbolos grasos.

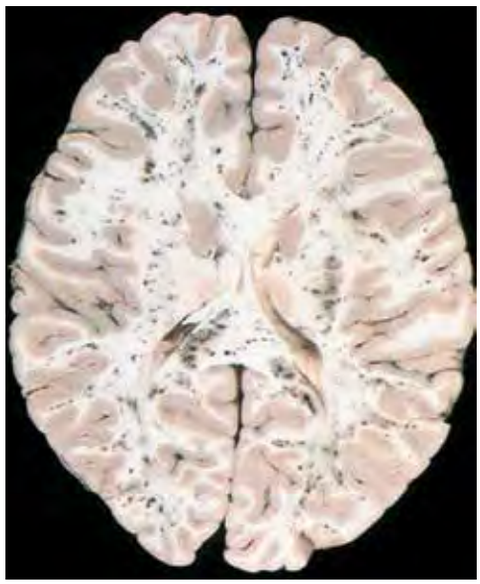


**FIGURA 32-30. Embolia grasa.** Corte axial del cerebro de un paciente politraumatizado con múltiples fracturas óseas que ocasionaron embolia grasa cerebral, manifestada por numerosas petequias diminutas diseminadas en la sustancia blanca que corresponden a los sitios de alojamiento de los émbolos en la microcirculación. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

***CIRCULACIÓN VENOSA:*** las venas cerebrales drenan hacia los grandes senos venosos, el mayor de los cuales corresponde al seno sagital, que recibe el drenaje venoso de las porciones superiores de los hemisferios cerebrales. La trombosis del seno venoso en el cerebro es una posible complicación mortal de la deshidratación, la flebitis causada por infecciones en sitios adyacentes, como mastoiditis, la obstrucción por una neoplasia como el meningioma o la anemia de células falciformes. Dado que la obstrucción venosa puede originar estasis por gravedad, la trombosis abrupta del seno sagital puede ocasionar infarto hemorrágico bilateral de los lóbulos frontales (fig. 32-31). Una obstrucción de evolución más lenta del seno (p. ej., causada por invasión por un meningioma) permite el reclutamiento de vasos sanguíneos colaterales a través del seno sagital inferior, el cual se encuentra en el borde inferior de la hoz y drena hacia el seno recto.

## La hemorragia intracraneana puede ser intraparenquimatosa o localizarse en el espacio subaracnoideo

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la hemorragia intraparenquimatosa se denomina hemorragia intracerebral, y por lo general se produce por la rotura de pequeños vasos frágiles o malformaciones vasculares. La hemorragia subaracnoidea es causada por rotura de aneurismas o malformaciones vasculares.

### Hemorragia intracerebral

**PATOLOGÍA:** las hemorragias cerebrales que se producen sin traumatismo de por medio suelen ser ocasionadas por malformaciones vasculares o como

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1430 11/10/16 17:29

booksmedicos.org

**FIGURA 32-31. Trombosis del seno sagital superior.** Presencia de un trombo ocupando la abertura del seno sagital superior. El trombo impide el drenaje venoso del hemisferio cerebral, ocasionando infartos hemorrágicos bilaterales de los hemisferios cerebrales. La trombosis venosa se presenta en estados de hipercoagulabilidad como la deshidratación, el embarazo, los defectos hereditarios de la trombólisis, la enfermedad de células falciformes o la extensión de una infección o una neoplasia hacia el seno. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

**FIGURA 32-32. Aneurisma de Charcot-Bouchard.** La combinación de pequeños vasos sanguíneos perforantes y una alta presión de perfusión conduce a pequeños microaneurismas que pueden romperse, ocasionando una hemorragia intracerebral. El tratamiento efectivo de la hipertensión reduce la formación de microaneurismas y la frecuencia de hemorragia intracerebral. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

consecuencia de una hipertensión de larga evolución. La **hemorragia intracerebral hipertensiva** se presenta en regiones específicas, que en orden de frecuencia son: *1)* ganglios basales-tálamo (65%), *2)* puente (15%) y *3)* cerebelo (8%). La hemorragia intracerebral hipertensiva también puede presentarse en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, donde se denomina **hemorragia intracerebral hipertensiva lobular.** Esta hemorragia puede ser el indicio de una angiopatía amiloidea, una malformación vascular, una coagulopatía o un sangrado dentro de un tumor, además de simple hemorragia hipertensiva.

La hipertensión compromete la integridad de las arteriolas cerebrales causando depósitos de lípidos y material hialino en sus paredes, una alteración referida como **lipohialinosis.** Los **aneurismas de Charcot-Bouchard** están localizados principalmente a lo largo del tronco de las arteriolas más que en los sitios de bifurcación (fig. 32-32).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el inicio de los síntomas de la hemorragia cerebral hipertensiva es repentino. Un paciente puede pasar de forma súbita de una cefalea intensa al estado de coma. Las hemorragias intracerebrales hipertensivas de los ganglios basales pueden ocasionar hemiparesia contralateral. Si un hematoma se extiende de forma progresiva, como suele suceder durante el primer día de evolución, puede producir la muerte cuando alcanza un umbral de volumen crítico de unos 30 ml. Un hematoma en crecimiento puede causar la muerte por hernia transtentorial o por rotura dentro de un ventrículo lateral, que a su vez lleva a una hemorragia intraventricular masiva (fig. 32-33).

***HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR:*** la extensión de la hemorragia intracerebral hipertensiva dentro del ventrículo expande con rapidez todo el sistema ventricular con sangre, in-

**FIGURA 32-33. Hemorragia intracerebral de ganglios basales.** Paciente hipertenso con sangrado de ganglios basales que produjo cefalea aguda intensa, hemiparesia contralateral y deterioro rápido del estado de conciencia. El núcleo cerebral profundo (ganglios basales) y el tálamo son las localizaciones más comunes de las hemorragias intracerebrales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1431 11/10/16 17:29

booksmedicos.org

**FIGURA 32-34. Hemorragia intraventricular.** Corte sagital de un cerebro en el que se observan las cavidades ventriculares ocupadas con sangre proveniente de una hemorragia intracerebral más anterior en los ganglios basales. El paciente murió rápidamente por compresión del tallo cerebral por la acumulación de sangre en el cuarto ventrículo.

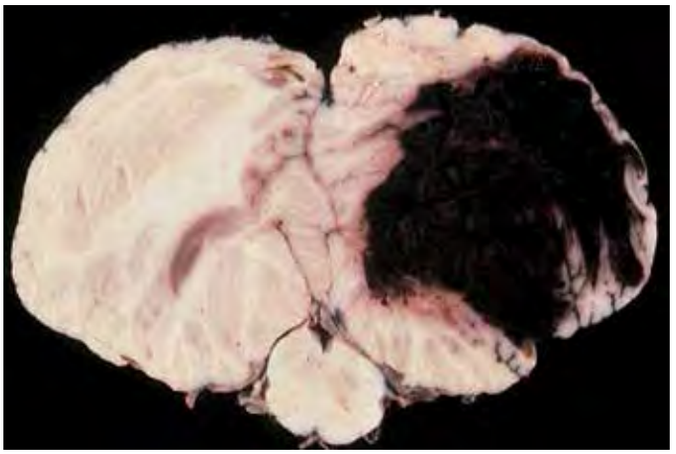


**FIGURA 32-36. Hemorragia cerebelosa.** La hemorragia intracerebelosa produce cefalea occipital de inicio agudo, náusea, vómito, mareo y ataxia. Si el hematoma se extiende con rapidez, puede ocasionar la muerte por compresión medular. El drenaje quirúrgico de la lesión puede salvar la vida del paciente y es una urgencia neuroquirúrgica. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

cluyendo el cuarto ventrículo (fig. 32-34). La sangre puede emerger por el agujero de Magendie y Luschka. La muerte puede ser ocasionada por la distensión del cuarto ventrículo y la compresión de centros vitales de la médula. El drenaje ventricular permite reducir la PIC y retirar la sangre intraventricular.

***HEMORRAGIA PONTINA:*** en esta situación catastrófica, la pérdida del estado de consciencia es resultado del daño a la formación reticular, una lesión que ensombrece otros déficits específicos de nervios craneales. La hemorragia por lo general se inicia en la porción media del puente cerebral (fig. 32-35). Tiende a invadir centros vitales en la médula con mínimo aumento de volumen, que por lo general causa la muerte o una discapacidad grave.

***HEMORRAGIA CEREBELOSA:*** el sangrado en el cerebelo produce ataxia de inicio súbito junto con una intensa cefalea occipital y vómito (fig. 32-36). La expansión del hematoma pone en riesgo la vida al comprimir la médula o por hernia cerebelosa a través del agujero magno. El drenaje quirúrgico del hematoma permite salvar la vida con escasas secuelas neurológicas, mientras que la intervención quirúrgica para hematomas intracerebrales ubicados en otros sitios es de poca o nula utilidad.

Además de la hipertensión, la hemorragia intracerebral espontánea puede estar ocasionada por sangrado de una malformación arteriovenosa, erosión de vasos sanguíneos por una neoplasia primaria o secundaria, daño endotelial como sucede en infecciones por rickettsias, diátesis hemorrágica o infarto por émbolos y hemorragia secundaria dentro de una zona de necrosis (conversión hemorrágica).

***ANGIOPATÍA AMILOIDEA:*** esta alteración vascular se origina por depósito de proteína amiloide β en las paredes de los vasos, haciéndolas débiles y friables (fig. 32-37). Afecta principalmente a los pequeños vasos intraparenquimatosos en

**FIGURA 32-35. Hemorragia pontina.** La rotura de microaneurismas en el puente conduce a la rápida disminución del nivel de conciencia como resultado de la interrupción del sistema de activación reticular. Múltiples neuropatías craneales, la mirada desalineada, alteraciones pupilares, parálisis y falta de regulación de la respiración y el sistema cardiovascular son comunes. Esta es la segunda localización más común de hemorragia intracraneana y la hemorragia en el puente es a menudo mortal. (Cortesía del Dr. Stephen F. Vogel, Duke University.)

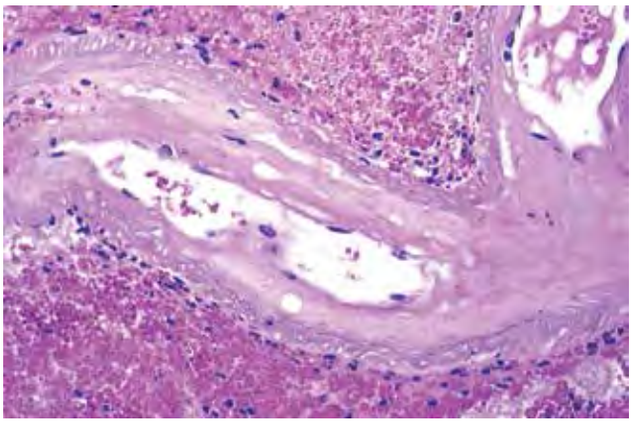


**FIGURA 32-37. Angiopatía amiloidea.** Aunque la hipertensión es la causa más común de hemorragia intracerebral en las localizaciones clásicas —ganglios basales y tálamo, el puente y el cerebelo— la hemorragia en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales que tiene una gama más amplia de posibles etiologías. Estas hemorragias, llamadas hemorragias lobulares, pueden estar causadas por angiopatía amiloidea, en la que la proteína amiloide β se deposita en las paredes de los vasos, haciéndolas débiles y friables. Esta es la misma proteína que está implicada en la formación de placa en la enfermedad de Alzheimer; la angiopatía amiloide y la enfermedad de Alzheimer suelen coexistir.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1432 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



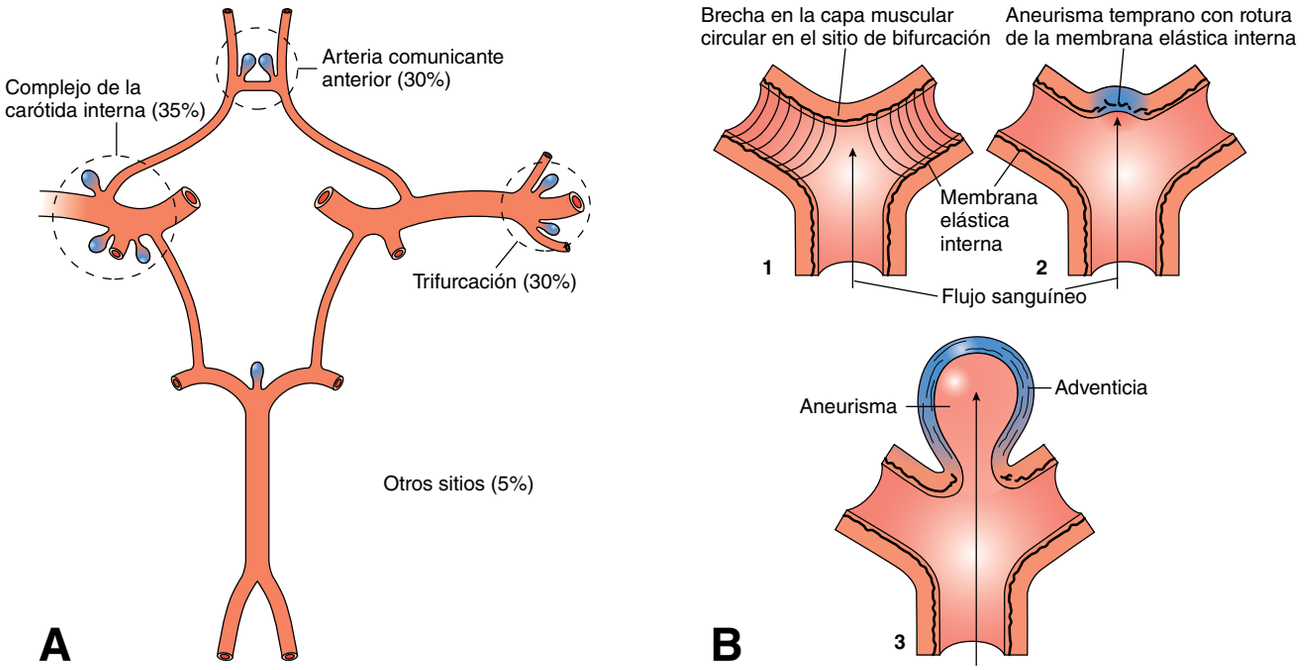



**FIGURA 32-38. Fisiopatología del aneurisma sacular. A.** Incidencia de aneurismas saculares (aneurismas en racimo), los cuales se presentan con mayor frecuencia en las ramas de la carótida proximal como se muestra en el esquema. **B.** La lesión aparece como consecuencia de la sangre a presión sobre un defecto producido en etapa embrionaria temprana en los sitios de bifurcación de las paredes vasculares.

la sustancia blanca lobular, y su rotura puede ocasionar hemorragia intracerebral hipertensiva lobular. La angiopatía amiloidea es más frecuente a medida que aumenta la edad y es una causa importante de hemorragia intracerebral hipertensiva en ancianos, en quienes la angiopatía puede coexistir con EA, una enfermedad neurodegenerativa en la que hay alteración en la síntesis de la proteína amiloide β (v. a continuación).

### Hemorragia subaracnoidea

El aumento de la presión intravascular y el debilitamiento de las paredes arteriales conduce a la formación de aneurismas cerebrales que pueden romperse, ocasionando hemorragia subaracnoidea. Los aneurismas rotos causan un 85% de las hemorragias subaracnoideas, mientras que las malformaciones vasculares explican el restante 15%.

#### Aneurismas saculares (en racimo)

Los aneurismas saculares son evaginaciones globosas que pueden romperse ocasionando hemorragia subaracnoidea. Tienden a presentarse en los sitios de ramificación de los vasos cerebrales o cerca del polígono de Willis (fig. 32-38).

**PATOLOGÍA:** cuando un vaso sanguíneo en desarrollo se divide en dos ramas, la capa muscular puede no desarrollarse adecuadamente en el sitio de separación, creando una zona de adelgazamiento congénito de la capa muscular cubierta sólo por endotelio, la membrana elástica interna y la delgada capa adventicia. Con el tiempo, la presión ejercida por el flujo sanguíneo pulsátil proveniente de los vasos principales expande el defecto congénito. La membrana interna elástica puede sufrir degeneración o fragmentarse, después de lo cual el saco aneurismático sólo queda recubierto por la adventicia. Hay un proceso de remodelación activa de la pared vascular que quizás contribuye a la evolución del aneurisma.

Más del 90% de los aneurismas saculares se presentan en las ramificaciones proximales de la circulación anterior irrigada por el sistema carotídeo; sin embargo, algunos se originan en las ramas de la circulación posterior, en particular de las arterias comunicante posterior y cerebrales posteriores (fig. 32-39). Se distribuyen por igual en las uniones de: *1)* arterias cerebral anterior y comunicante anterior, *2)* carótida interna-comunicante posterior-cerebral anterior-coroideas anteriores y *3)* trifurcación de la arteria cerebral media. En el 15-20% de los casos se presentan múltiples aneurismas. La incidencia de aneurismas cerebrales aumenta en caso de poliquistosis renal, coartación de la aorta y síndrome de Ehlers-Danlos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la rotura de un aneurisma sacular produce una hemorragia subaracnoidea que pone en riesgo la vida, con una mortalidad del 35% durante la hemorragia inicial. La sangre puede

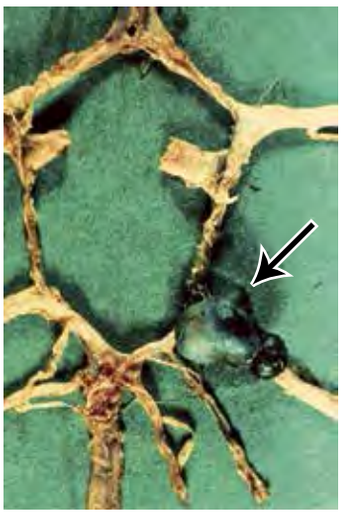


**FIGURA 32-39. Aneurisma en mora.** Aneurisma sacular *(flecha)* en la arteria cerebral posterior. El color oscuro se debe a la presencia de sangre en la región subaracnoidea por rotura del aneurisma.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1433 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



ser expulsada a alta presión como corresponde a la circulación arterial, produciendo hemorragia intracerebral o intraventricular hasta en una tercera parte de los pacientes. La sangre en el espacio subaracnoideo irrita los vasos sanguíneos sensibles al dolor y la duramadre, ocasionando una cefalea intensa que el paciente suele describir como «el peor dolor de cabeza en mi vida». Puede evolucionar con rapidez al estado de coma. Aquellos que sobreviven 3 a 4 días pueden desarrollar vasoespasmo, lo que influye en el nivel de consciencia, y déficits neurológicos focalizados. Los supervivientes del episodio inicial con frecuencia presentan recurrencia del sangrado en un plazo de 21 días, y el 50% de estos casos fallece. El tratamiento está encaminado a prevenir la recurrencia del sangrado mediante el aislamiento del aneurisma de la circulación, utilizando la obstrucción quirúrgica del pedículo vascular que conecta el saco aneurismático con el vaso sanguíneo principal. La colocación de una grapa metálica en el pedículo del aneurisma impide el sangrado. Otra alternativa es el uso de la técnica endovascular para insertar un catéter a través de la arteria femoral, que es guiado hasta la circulación cerebral y a través del cual se colocan bobinas metálicas muy delgadas y trombogénicas dentro de los sacos aneurismáticos para propiciar su hemostasia. Este procedimiento es menos invasivo que la colocación de grapas y es al parecer igual de efectivo y duradero.

En ocasiones, el aneurisma sacular en el lugar de rotura se ensancha hasta formar una masa que puede comprimir los nervios craneales y producir una parálisis o comprometer estructuras parenquimatosas e inducir síntomas neurológicos. De manera clásica, por ejemplo, un aneurisma de la arteria comunicante posterior puede comprimir el III nervio craneal, lo que da lugar a una parálisis aislada del nervio oculomotor con dilatación pupilar.

### Aneurismas micóticos (infecciosos)

Las infecciones, sean bacterianas o por hongos, de la pared arterial pueden originar una dilatación localizada conocida como aneurisma micótico. Estas suelen aparecer como resultado de émbolos sépticos provenientes de una válvula cardíaca infectada. El émbolo suele atravesar la circulación carotídea para alojarse en los *vasa vasorum* de la rama distal de la arteria cerebral media, donde hay una proliferación de microorganismos que induce inflamación y destrucción de la pared arterial afectada, dando lugar a la formación de un aneurisma. Los aneurismas micóticos se presentan en la circulación cerebral distal, al contrario de lo que sucede con los aneurismas saculares, que suelen ser proximales. La rotura de un aneurisma puede causar una hemorragia intracerebral o subaracnoidea. En otros casos, los microorganismos pueden ser liberados y producir abscesos cerebrales o meningitis.

### Aneurismas ateroescleróticos

Los aneurismas causados por ateroesclerosis se localizan con mayor frecuencia en las principales arterias cerebrales (vertebral, basilar y carótida interna) que son los sitios donde predominan las placas ateroescleróticas. La sustitución fibrosa de la media y la destrucción de la membrana elástica interna debilitan la pared arterial, dando lugar a una dilatación aneurismática. Conforme aumentan de tamaño, los aneurismas ateroescleróticos tienden a adoptar una configuración fusiforme y alargada. Un aneurisma ateroesclerótico en crecimiento puede comprimir nervios craneales o el parénquima, ocasionando déficits neurológicos localizados. Entonces, un aneurisma arterioesclerótico de la arteria basilar puede invadir el ángulo cerebelopontino, comprimiendo el VIII nervio craneal, y provocando hipoacusia y vértigo. Los aneurismas basilares rara vez pueden comprimir el V nervio craneal causando neuralgia del trigémino, o bien el VII nervio craneal que se manifiesta por espasmo hemifacial. Los aneurismas ateroescleróticos rara vez producen hemorragia subaracnoidea por rotura, pero la hemorragia al interior de la placa puede conducir a una obstrucción vascular o a una trombosis arterial e infarto isquémico.

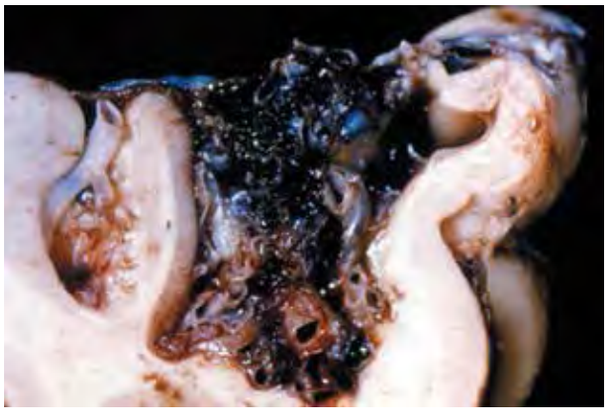


**FIGURA 32-40. Malformación arteriovenosa.** En la imagen se observa un conjunto desorganizado de arterias y venas dentro de la sustancia cerebral que se extienden hasta la superficie. Las malformaciones arteriovenosas pueden dar lugar a hemorragia subaracnoidea, cuando presentan sangrado superficial, o hemorragia intraparenquimatosa, si hay rotura de canales vasculares más profundos. La hemorragia no suele ser catastrófica como sucede con la hemorragia subaracnoidea aneurismática o la hemorragia intracerebral hipertensiva.

### Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares se originan durante el desarrollo embrionario, pero se hacen evidentes como resultado de la angiogenia, el remodelamiento vascular y el reclutamiento de vasos en el parénquima normal. Se denominan de acuerdo con el tipo de canales vasculares presentes en la malformación y en función de que el parénquima neuroglial involucrado sea normal, gliótico o ausente. Las malformaciones vasculares pueden sangrar causando hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa, o ambas. También pueden propiciar la irritación de la corteza cerebral normal, dando como resultado crisis convulsivas, o pueden alterar el flujo sanguíneo de estructuras adyacentes, propiciando déficits neurológicos focalizados.

***MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA:*** una malformación arteriovenosa es una maraña de arterias y venas de diferente calibre y grosor de sus paredes, separadas por parénquima gliótico anormal (fig. 32-40). Los vasos sanguíneos anormales se forman durante la embriogenia como resultado de la comunicación focal entre las arterias y las venas cerebrales sin capilares de por medio. Los vasos sanguíneos anormales resultantes se localizan de manera característica en la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente contigua. La malformación suele aumentar de volumen con el tiempo y tiende a reclutar vasos sanguíneos de los tejidos circundantes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** pueden aparecer crisis convulsivas debido a la irritación del tejido nervioso, déficits neurológicos localizados causados por insuficiencia vascular y hemorragias intracraneales, por lo general subaracnoideas o intracerebrales, más frecuentes en la segunda o tercera década de la vida. La hemorragia no suele ser grave, pero puede ser recurrente.

***ANGIOMA CAVERNOSO:*** esta malformación congénita es menos frecuente que las malformaciones arteriovenosas, y consiste en conductos vasculares de paredes delgadas, irregulares y gran capacidad sin presencia de parénquima nervioso. Aunque la mayor parte de los angiomas cavernosos son asintomáticos, pueden ocasionar hemorragia intracraneana, crisis convulsivas o alteraciones neurológicas focales. Los angiomas cavernosos pueden ser múltiples en el 15-20% de los casos. Muchos pacientes presentan malformaciones cavernosas cerebrales (MCC) autosómicas dominantes, de las cuales la forma más común, MCC1, se debe a mutaciones en el gen *krit*.

***TELANGIECTASIAS:*** este grupo localizado de vasos sanguíneos de tipo capilar con paredes delgadas y dilatación uniforme

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1434 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



dentro del parénquima nervioso normal, rara vez da lugar a crisis convulsivas o rotura. Suelen identificarse de manera accidental cuando se realizan estudios de imagen por otra indicación o durante la autopsia.

***ANGIOMA VENOSO:*** esta malformación consiste en la presencia de una o pocas venas dilatadas dentro del parénquima normal. Se encuentran distribuidos de forma aleatoria en la médula espinal o el cerebro y por lo general son asintomáticos.

Se han producido mejorías importantes en la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares involucrados con la remodelación vascular en la formación y el crecimiento de los aneurismas, las malformaciones vasculares y los vasos pequeños expuestos a la hipertensión crónica, por lo que se podrían esperar avances en la prevención y el tratamiento del accidente vascular hemorrágico. En consecuencia, el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares ha pasado de un nihilismo pesimista a un panorama clínicamente significativo y científico.

## INFECCIONES DEL SNC

Muchas de las infecciones del SNC son devastadoras y mortales si no reciben tratamiento. Su evolución clínica puede ser rápida y agresiva o bien lenta y progresiva, y pueden confundirse con muchas otras enfermedades. La vigilancia clínica, a través de la evaluación diagnóstica y la adecuada respuesta terapéutica, es esencial para el tratamiento efectivo. El contexto clínico de la infección del sistema nervioso es de primordial importancia. La edad del paciente, su situación socioeconómica, la presencia de conductas de riesgo, el estado inmunitario y los antecedentes de viajes son muy importantes a considerar cuando se evalúan infecciones del SNC. La presencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la inmunodeficiencia yatrógena, el deterioro socioeconómico, los cambios ambientales, el bioterrorismo y los viajes internacionales, así como la inmigración continúan siendo determinantes en la epidemiología de las enfermedades infecciosas.

En la evaluación de las infecciones del SNC se deben tener en cuenta tres aspectos: la localización y la magnitud de la infección, la naturaleza de la respuesta del huésped a la infección y el microorganismo desencadenante.

El **empiema** en el espacio epidural o subdural suele deberse al traumatismo o la diseminación desde un foco infeccioso contiguo en los senos u oídos.

En la leptomeningitis **(meningitis),** la respuesta inflamatoria y la mayor parte de los microorganismos causales se localizan en el LCR dentro del espacio subaracnoideo. La intensidad de la respuesta inflamatoria puede afectar al parénquima, produciendo edema cerebral y vasculitis con trombosis, hemorragia o infarto. La lucha entre el huésped y los microorganismos puede involucrar al parénquima, dando como resultado una **cerebritis.** Entre las complicaciones a largo plazo de la meningitis se encuentran los derrames, la obstrucción al flujo de LCR con hidrocefalia y las neuropatías craneales, en particular la hipoacusia por daño del VIII nervio craneal.

Las cerebritis es una infección parenquimatosa purulenta por lo general de origen bacteriano o micótico. El tejido cerebral se encuentra reblandecido y los bordes de la infección no son fácilmente identificables. Si el huésped puede montar una respuesta capaz de contener la infección, se forma un absceso cerebral al formarse una cápsula en el sitio de lesión. Los abscesos presentan abundantes leucocitos polimorfonucleares dentro de un centro necrótico rodeado por tejido de granulación, una cápsula fibrovascular densa y una corteza gliótica.

La **encefalitis,** al igual que la cerebritis, es una infección parenquimatosa, pero el término es más utilizado para referirse a las infecciones virales con necrosis, infiltración linfocítica perivascular y nódulos microgliales. Pueden observarse inclusiones virales intranucleares o intracitoplasmáticas, así como también gliosis, desmielinización y un patrón esponjoso.

Diferentes tipos de agentes infecciosos originan diversos tipos de respuesta inflamatoria del huésped, y aun cuando no es absoluto, el tipo de reacción inflamatoria puede ser un indicio del agente infeccioso causal. Las infecciones bacterianas tienden a producir una intensa respuesta con polimorfonucleares (purulenta). Los hongos y las micobacterias originan una respuesta granulomatosa menos intensa. En las infecciones virales predominan las respuestas linfocíticas, mientras que los protozoos desencadenan una respuesta de infiltrado linfoplasmacítico. Los parásitos metazoos se caracterizan por producir inflamación con predominio de eosinófilos y linfocitos. La respuesta del huespéd a priones no suele producir inflamación, sino más bien una intensa gliosis.

### Las infecciones bacterianas producen inflamación en el espacio subaracnoideo

Esta respuesta, llamada **leptomeningitis,** se localiza entre las capas meníngeas correspondientes a la piamadre y la aracnoides. El LCR que ocupa este compartimento es un excelente medio de cultivo para la mayor parte de las bacterias. La respuesta inflamatoria a la infección en el LCR varía según la virulencia del microorganismo y la duración de la infección. Se pueden identificar cambios en los componentes celulares del LCR, así como en otros parámetros como la concentración de glucosa y proteínas. En ocasiones, los organismos pueden ser observados mediante el estudio de LCR con el microscopio, y pueden ser plenamente identificados mediante cultivo, pruebas de antigenicidad y en algunos casos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los signos y síntomas de la meningitis incluyen cefalea, vómito, fiebre, alteración del estado mental y crisis convulsivas. Entre los signos clásicos de la inflamación meníngea se encuentran la rigidez del cuello, el dolor en las rodillas al flexionar la cadera (signo de Kernig) y la flexión de rodilla/cadera al flexionar el cuello (signo de Brudzinski). En los extremos de la vida (recién nacido y anciano), las manifestaciones clínicas suelen ser más variables. Los neonatos pueden presentar inestabilidad autonómica y crisis convulsivas fragmentarias, mientras que los ancianos pueden manifestar alteración del estado mental, fiebre o cefalea.

#### Meningitis bacteriana

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** debido a que la mayor parte de las bacterias desencadenan una respuesta inflamatoria purulenta, la presencia de neutrófilos en el LCR es una fuerte evidencia de meningitis. En muchos casos, el LCR presenta una disminución de la concentración de glucosa y un aumento de proteínas. La causa de meningitis bacteriana varía con la edad. En el período neonatal predominan las bacterias gramnegativas como *Escherichia coli* y estreptococo β-hemolítico, mientras que en la infancia temprana sin antecedente de vacunación es más habitual *Haemophilus influenzae,* pero los programas de vacunación contra *H. influenzae* del grupo B han cambiado la epidemiología, por lo que *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* son cada vez más frecuentes. *N. meningitidis* es más común en adolescentes y adultos jóvenes. A partir de esa edad es más habitual *S. pneumoniae.* En la figura 32-41 A se muestran las vías de entrada a la cavidad craneana.

**ESCHERICHIA COLI:** en neonatos que no han desarrollado suficiente resistencia contra las bacterias gramnegativas, la principal causa de meningitis es *E. coli.* La transferencia transplacentaria de inmunoglobulina materna G (IgG) protege al recién nacido contra muchas bacterias, pero *E. coli* y otros microorganis-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1435 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



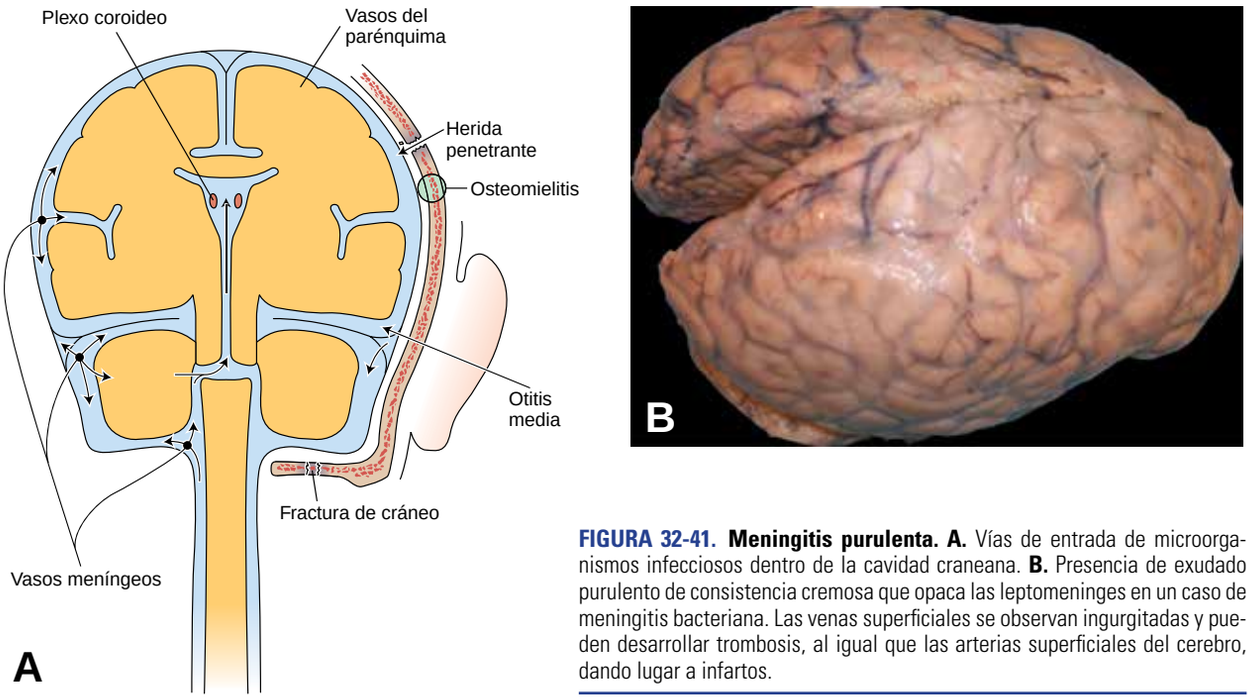



**FIGURA 32-41. Meningitis purulenta. A.** Vías de entrada de microorganismos infecciosos dentro de la cavidad craneana. **B.** Presencia de exudado purulento de consistencia cremosa que opaca las leptomeninges en un caso de meningitis bacteriana. Las venas superficiales se observan ingurgitadas y pueden desarrollar trombosis, al igual que las arterias superficiales del cerebro, dando lugar a infartos.

mos gramnegativos similares requieren neutralización mediante IgM, que no atraviesa la placenta. De esta manera, en niños pequeños, los microorganismos gramnegativos producen con rapidez meningitis purulenta con una alta mortalidad.

**HAEMOPHILUS INFLUENZAE:** la exposición ambiental a *H. influenzae*, un microorganismo gramnegativo, es relativamente tardía, y la incidencia de meningitis por esta causa alcanza su máximo entre los 3 meses y los 3 años de edad. La incidencia de meningitis por *H. influenzae* ha disminuido en los últimos años (v. antes).

**STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE:** el neumococo es la principal causa de meningitis en etapas tardías de la vida. Los pacientes con antecedente de fractura de la base del cráneo con fuga de LCR tienen una incidencia muy elevada de meningitis neumocócica, que con frecuencia recurre después del tratamiento. Los alcohólicos y pacientes asplénicos tienen mayor susceptibilidad para este tipo de meningitis.

**NEISSERIA MENINGITIDIS:** el meningococo habita en la nasofaringe, y la transmisión por vía respiratoria en lugares con hacinamiento (p. ej., escuelas o cuarteles) puede originar «meningitis epidémica». Al inicio, la bacteriemia causa fiebre, malestar y eritema petequial, pero la coagulopatía intravascular puede dar lugar a una hemorragia suprarrenal mortal **(síndrome de Waterhouse-Friderichsen).** La bacteriemia meningocócica sin tratamiento suele dar lugar a una meningitis aguda fulminante. Se dispone de una vacuna polivalente cuya aplicación se recomienda en toda la población joven; esta vacuna es extremadamente efectiva, pero hay algunas cepas de *N. meningitidis* que no están cubiertas. También es importante recordar que la vacuna no está disponible en todas las regiones del mundo. En 1996, en el «cinturón de meningitis» en África subsahariana, se presentó la más grande epidemia de meningitis por meningococos en la historia, con más de 250 000 casos y 25 000 muertes.

**LISTERIA MONOCYTOGENES:** la meningitis por listeria ha aumentado en todos los grupos de edad y corresponde hasta a un 10 % de todos los casos de meningitis bacteriana. La evolución es menos fulminante que en otros tipos de meningitis bacterianas y la respuesta celular en el LCR se caracteriza por un predominio de linfocitos.

**BACILLUS ANTHRACIS:** el ántrax produce meningitis hemorrágica fulminante hasta en el 50 % de los casos. Durante los ataques bioterroristas en 2001, el caso indicado fue diagnosticado por la presencia de grandes bacilos grampositivos en el LCR. El ántrax es un agente biológico que fácilmente puede ser utilizado como arma biológica.

**PATOLOGÍA:** en la meningitis bacteriana se observa un exudado de leucocitos y fibrina que opacifica la aracnoides. El exudado puede ser leve y difícil de identificar a simple vista o muy evidente, hasta el punto de im-

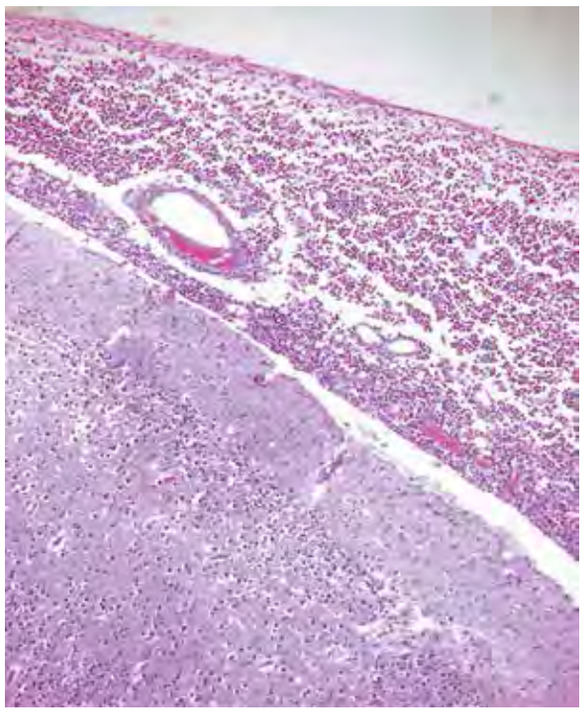


**FIGURA 32-42. Meningitis bacteriana.** Corte visto al microscopio en el que se observan numerosos neutrófilos en el espacio subaracnoideo.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1436 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



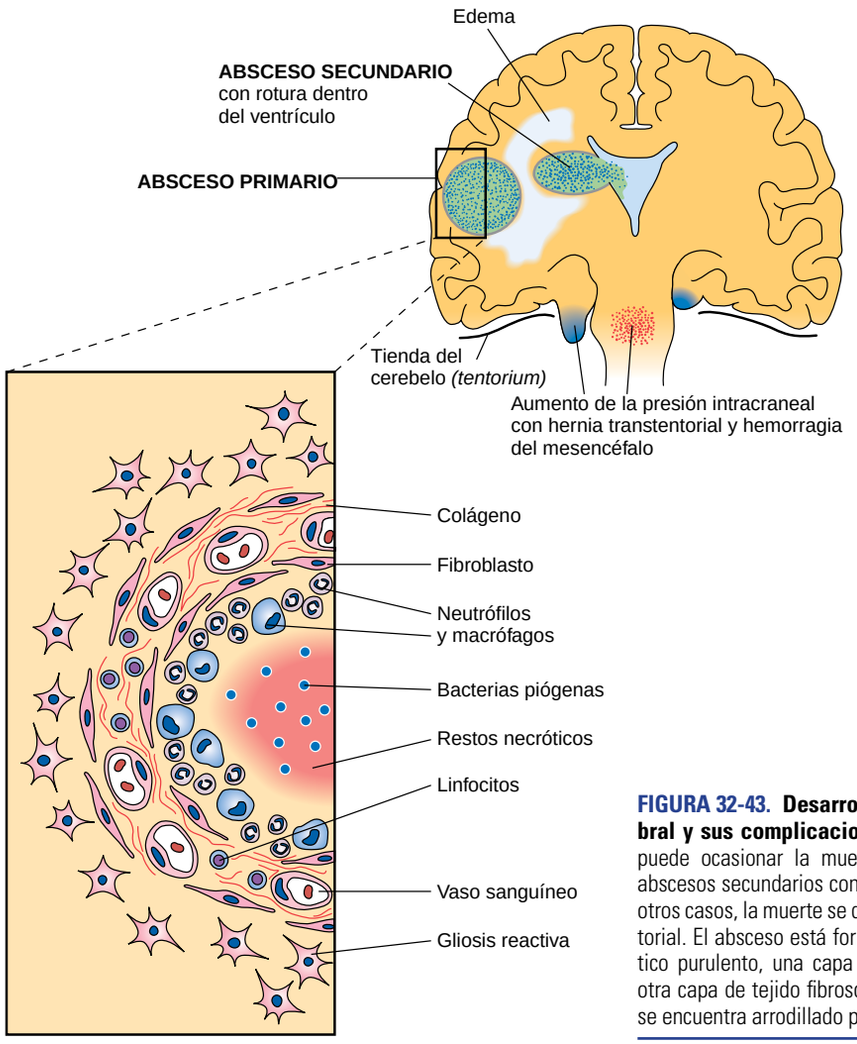



**FIGURA 32-43. Desarrollo de un absceso cerebral y sus complicaciones.** Un absceso cerebral puede ocasionar la muerte por la producción de abscesos secundarios con rotura intraventricular; en otros casos, la muerte se debe a una hernia transtentorial. El absceso está formado por un centro necrótico purulento, una capa de tejido de granulación, otra capa de tejido fibroso y, finalmente, el absceso se encuentra arrodillado por una capa gliótica.

pedir la vista de los vasos sanguíneos. El exudado purulento es más evidente sobre los hemisferios cerebrales (fig. 32-41 B), pero puede estar presente en la base del cerebro y en los espacios intracraneana a intraespinal y subaracnoideo. Aunque la piamadre es una barrera efectiva contra la diseminación intraparenquimatosa de la infección, la meningitis rara vez tiene como complicación un absceso cerebral. La piamadre forma manguitos que rodean a los vasos sanguíneos que penetran en el cerebro **(espacios de Virchow-Robinson)** en continuidad con el espacio subaracnoideo. Este espacio, incluyendo los espacios de Virchow-Robinson, suele estar ocupado por abundantes neutrófilos y microorganismos (fig. 32-42). Se requiere una intensa respuesta por parte del huésped para eliminar la infección, pero en ocasiones produce importante daño vascular y a los propios neutrófilos por liberación de sustancias citotóxicas, como radicales libres y citocinas producidas por las células inflamatorias. Estas células compiten por el aporte de glucosa al cerebro; la disminución de la concentración de glucosa en LCR en la meningitis bacteriana está causada sobre todo por el consumo de esta por parte de las células inflamatorias. Se suelen administrar corticoesteroides junto con antibióticos para disminuir el daño inducido por la respuesta inflamatoria del huésped.

## Abscesos cerebrales

**PATOLOGÍA:** un absceso intraparenquimatoso localizado se inicia cuando las bacterias u hongos se alojan dentro de los neutrófilos, desencadenando una respuesta inflamatoria aguda acompañada de edema, conocida como **cerebritis.** El tejido adquiere una consistencia blanda o semilíquida, y al cabo de unos días aparece necrosis por licuefacción, que da lugar a una masa en expansión que puede poner en riesgo la vida al producir hernia o rotura dentro de un ventrículo (fig. 32-43). Esto origina una intensa respuesta de astrogliosis reactiva, y los fibroblastos aparecen en el cerebro siguiendo un patrón raro, invadiendo los capilares cerebrales para encapsular el absceso en formación.

A medida que el absceso madura en el transcurso de días o semanas, aparecen tres capas que rodean el centro formado por material de desecho purulento: *1)* una capa interna formada por abundante tejido de granulación, en la que el huésped y los agentes infecciosos libran una intensa batalla; *2)* una segunda capa formada por una intrincada red de fibroblastos y colágeno, una corteza duramadre que rodea tanto al centro como el tejido de granulación, y *3)* finalmente una zona de intensa astrogliosis, activación microglial y edema (fig. 32-44). La capa de tejido de granulación carece de barrera hematoencefálica, por lo que presenta cierto grado de fuga del medio de contraste, produciendo un delgado anillo de reforzamiento.

Si el absceso no es drenado o tratado con antibióticos, la presión ejercida en su interior puede expulsar microbios hacia el parénquima adyacente, dando lugar a abscesos secundarios. O bien, el absceso puede romperse originando un daño catastrófico al interior de los ventrículos. Las bacterias que causan abscesos cerebrales con frecuencia son anaerobios o microaerófilos, y algunos de ellos son difíciles de aislar mediante cultivo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1437 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



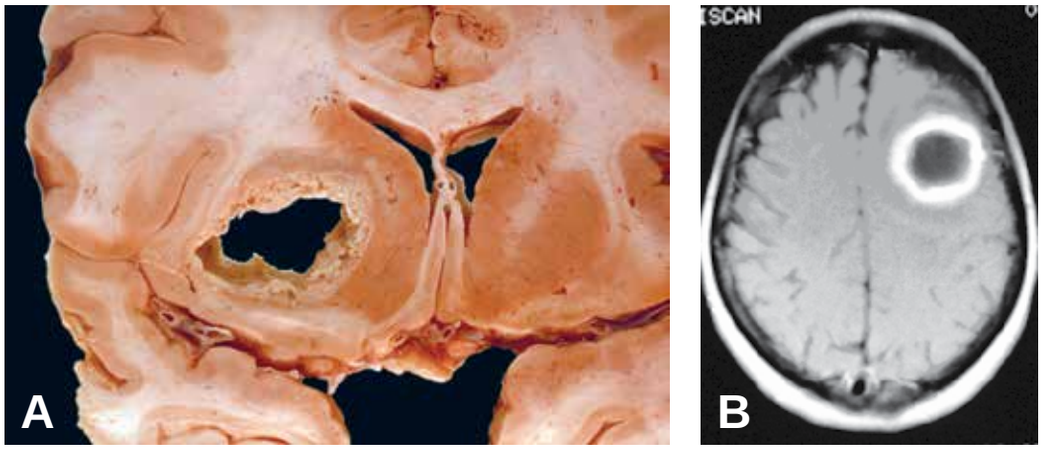



**FIGURA 32-44. Absceso cerebral.** **A.** Hombre joven con endocarditis bacteriana que desarrolló un absceso en el ganglio basal izquierdo. **B.** Tomografía computarizada reforzada con contraste que muestra un anillo liso y uniforme de refuerzo alrededor del centro necrótico de un absceso cerebral. Una lesión de refuerzo en forma de anillo liso es muy sugerente de un absceso cerebral, pero puede observarse en las neoplasias cerebrales primarias o secundarias.

Por lo general se diseminan hacia el cerebro por vía hematógena provenientes del corazón o los pulmones; dada la liberación repetitiva de microorganismos hacia la circulación, en el 15-20% de los casos los abscesos son múltiples. La invasión al cerebro también puede ser resultado de la diseminación por contigüidad a partir de la infección de un seno frontal o mastoideo o heridas neuroquirúrgicas infectadas.

## Neurosífilis

La sífilis es causada por la espiroqueta, *Treponema pallidum*, que por su transmisión venérea ha mantenido su carácter de azote de la humanidad durante siglos. El microorganismo entra en el torrente sanguíneo a partir de la lesión primaria, el chancro (v. cap. 9). La sífilis secundaria se caracteriza por eritema maculopapular en la piel y membranas mucosas. La presencia de escasos linfocitos y células plasmáticas con aumento de proteínas en el LCR es reflejo de la entrada de espiroquetas desde la circulación hacia las meninges, ocasionando meningitis transitoria y por lo general asintomática. Los microorganismos por lo general no sobreviven lo suficiente y el LCR regresa a su estado normal. Sin embargo, en algunas ocasiones la presencia transitoria de espiroquetas desencadena una respuesta fibroblástica

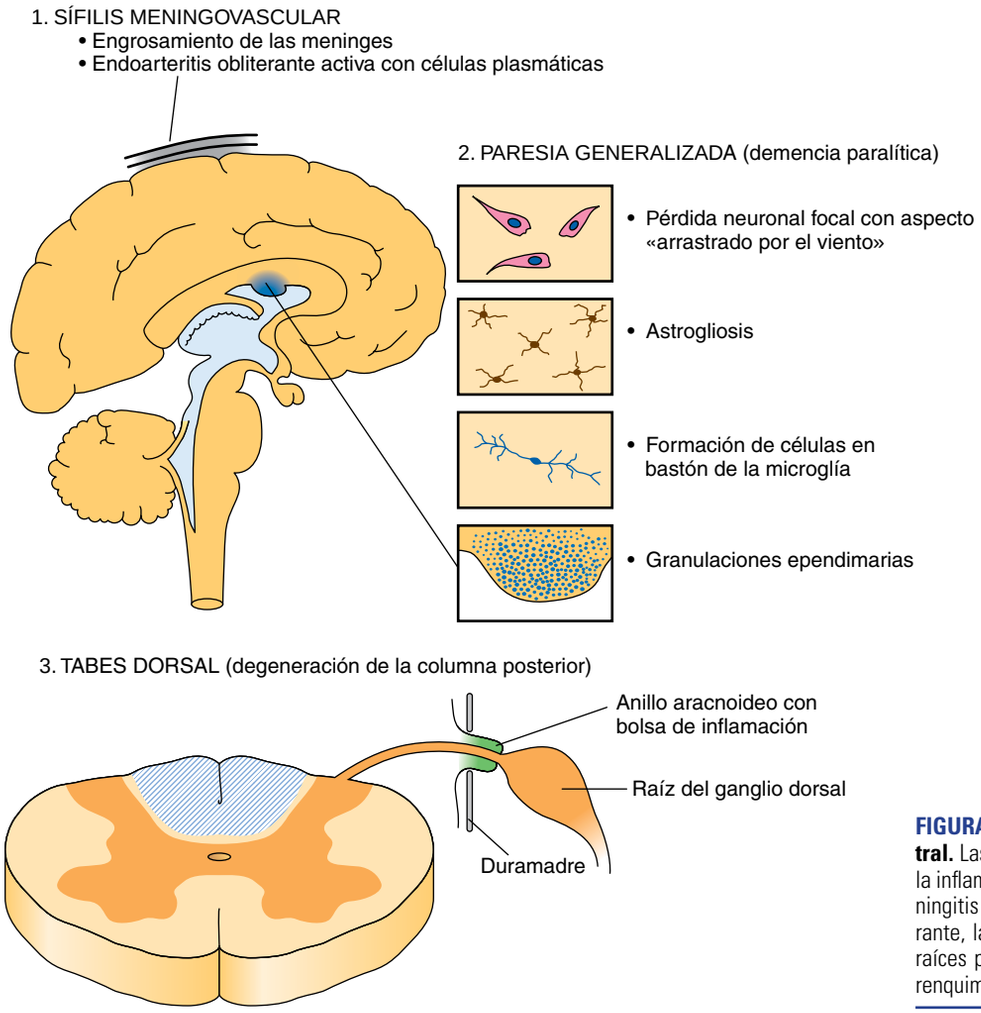



**FIGURA 32-45. Sífilis del sistema nervioso central.** Las características principales de la neurosis son la inflamación meningovascular, que produce paquimeningitis e infartos causados por endoarteritis obliterante, la tabes dorsal causada por inflamación de las raíces posteriores y las meninges y la lesión intraparenquimatosa, que origina demencia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1438 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



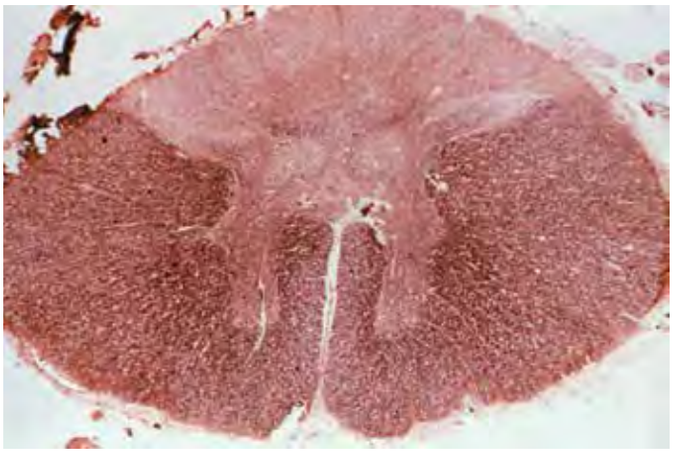


**FIGURA 32-46. Tabes dorsal.** Médula espinal de un paciente con sífilis terciaria en la que se observa la degeneración de la columna posterior (con tinción argéntica). El paciente no podía caminar sin referentes visuales por pérdida de la propiocepción.

en las meninges, acompañada por endoarteritis obliterante, que induce múltiples pequeños infartos en la corteza cerebral o el tallo. El epónimo clásico de infartos del tallo cerebral descritos en los s. XVIII y XIX eran producidos en su mayor parte por endoarteritis obliterante sifilítica. Las células plasmáticas, características de la inflamación por sífilis, rodean a las arteriolas de la corteza cerebral en la sífilis meningovascular (fig. 32-45).

### Tabes dorsal

La **tabes dorsal** es el fallo en el funcionamiento de la médula espinal dorsal, que se manifiesta por la pérdida de la sensibilidad de la posición articular y el tacto fino (fig. 32-46). Las raíces nerviosas dorsales proximales a las raíces de los ganglios dorsales son alcanzadas por un anillo cónico de membrana aracnoidea ocupada con LCR, que puede ser el sitio de inflamación sifilítica. El tejido fibroso formado como consecuencia de la inflamación comprime las raíces nerviosas, causando degeneración axonal (walleriana). Dado que los axones que siguen una dirección cefálica en las columnas posteriores no hacen sinapsis con las neuronas intramedulares, a diferencia de sus aferentes espinotalámicas, la degeneración walleriana que se inicia en los nervios espinales dorsales se extiende a lo largo del fascículo posterior. Los pacientes pierden la sensibilidad de la posición de las piernas y requieren referencias visuales para situar en el espacio los pies y el resto de las extremidades inferiores. En la oscuridad o mientras cierran los ojos, los pacientes pierden el equilibrio y pueden caer. Esta incapacidad para mantenerse de pie con los ojos cerrados es conocida como signo de Romberg positivo y es reflejo de una disfunción grave de la columna posterior de la médula espinal.

### Demencia luética o sifilítica

*T. pallidum* puede permanecer en estado latente en el cerebro durante décadas. Las espiroquetas se replican de forma lenta y escapan a los mecanismos de erradicación, lo que produce demencia y psicosis años después de la infección inicial. Las características morfológicas incluyen pérdida localizada de neuronas corticales, deformación de células nerviosas residuales («aspecto despeinado por el viento»), importante gliosis y transformación de la microglía hacia formas alargadas con inclusiones férricas («células en bastón») acompañadas con ependimitis nodular.

## Las infecciones por micobacterias y hongos producen una respuesta granulomatosa

**PATOLOGÍA:** las infecciones por micobacterias y hongos evolucionan de manera más lenta que las bacterianas. Las células gigantes multinucleadas se encuentran entremezcladas con linfocitos y células plasmáticas. El exudado tiende a acumularse en la base del cerebro, alrededor del tallo cerebral, en lugar de las concavidades, como sucede en la meningitis bacteriana.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** en este tipo de meningitis basilar crónica puede producirse obstrucción al flujo de LCR a través del agujero de Magendie y Luschka, lo que origina hidrocefalia, cefalea, náusea y vómito. Pueden presentarse parálisis de múltiples nervios craneales, ya que muchos de estos se originan a partir del tallo cerebral que atraviesa la zona de exudado.

### Meningitis tuberculosa y tuberculoma

**PATOLOGÍA:** la meningitis tuberculosa es una infección crónica que produce una respuesta granulomatosa en el huésped caracterizada por células gigantes multinucleadas y linfocitos alrededor de zonas de necrosis

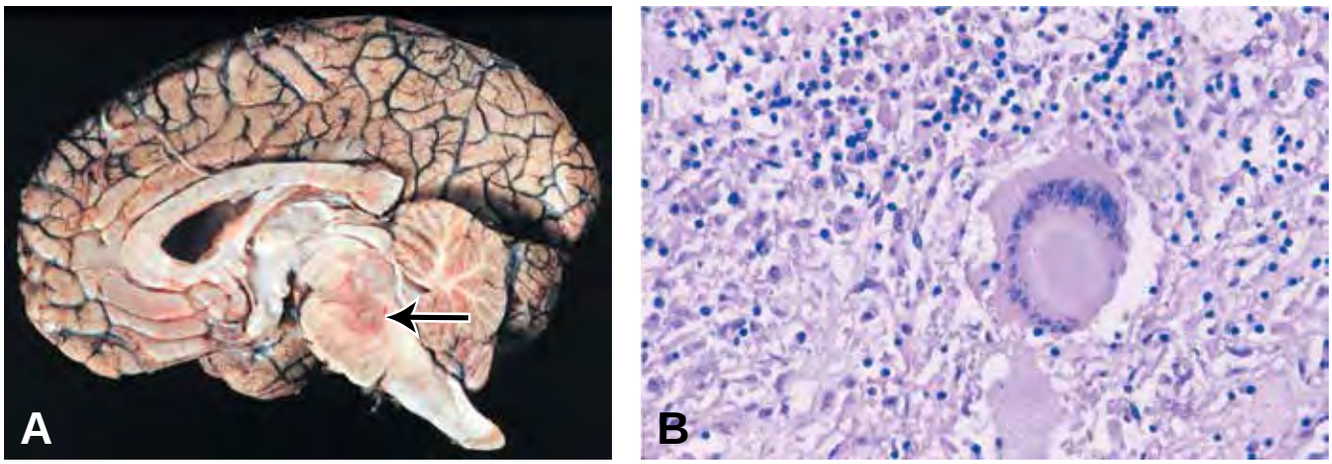



**FIGURA 32-47. Tuberculoma. A.** Focos de necrosis caseosa en el puente y el mesencéfalo *(flecha).* **B.** Microfotografía en la que se observan necrosis caseosa, macrófagos y células gigantes de Langerhans dentro de un tuberculoma. Cuando el tuberculoma se rompe en el líquido cefalorraquídeo, se produce meningitis tuberculosa.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1439 11/10/16 17:29

booksmedicos.org

**FIGURA 32-48. Tuberculoma.** Foco de necrosis caseosa presente en el puente y el mesencéfalo. En algunas partes del mundo en donde la tuberculosis es endémica, los tuberculomas están entre las primeras causas de masas cerebrales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

caseosa (fig. 32-47). Al igual que la neurosífilis, la meningitis micobacteriana puede producir fibrosis meníngea, hidrocefalia comunicante y arteritis, que puede causar infartos. Dado que la meningitis tuberculosa tiene predilección por la base del cerebro, estos infartos suelen estar localizados en las arterias perforante estriada y del tallo cerebral. La meningitis tuberculosa sin tratamiento provoca la muerte en 4-6 semanas, pero puede evolucionar de forma aún más rápida en pacientes inmunodeprimidos. La tuberculosis parenquimatosa produce **tuberculomas,** que son masas individuales con necrosis caseosa central rodeada de inflamación granulomatosa (fig. 32-48). En algunas regiones del mundo en las que la tuberculosis es endémica, los granulomas micobacterianos son la causa más habitual de masas cerebrales. En la niñez, estos granulomas tienden a localizarse en la fosa posterior, que es también el sitio más habitual de tumores cerebrales en los niños. Los tuberculomas confluentes se observan en las infecciones por tuberculosis biliar. La meningitis tuberculosa suele ser reflejo de una diseminación hematógena a partir de un foco pulmonar primario, como es la rotura de un granuloma intraparenquimatoso, hacia el LCR que provoca meningitis. La **enfermedad de Pott** es la tuberculosis de la columna vertebral, en la que una masa granulomatosa epidural destruye la porción ósea de la columna, originando la compresión de la médula espinal (fig. 32-49).

## Infecciones por hongos

Las infecciones micóticas del SNC son a menudo oportunistas, lo que se manifiesta por el ciclo de vida saprofítico lento de estos microorganismos, aunque algunos pueden ser suficientemente virulentos para producir enfermedad en individuos inmunocompetentes. Los hongos que invaden los tejidos pueden ser de forma redonda u oval, por lo general, con un patrón de gemación, en levaduras o hifas ramificadas. En algunas infecciones se observan levaduras e hifas en los tejidos infectados, permitiendo la identificación provisional del hongo en los cortes de tejido, pero el diagnóstico definitivo requiere la confirmación mediante estudios antigénicos, PCR o crecimiento en cultivo.

### Criptococo

**EPIDEMIOLOGÍA:** la meningitis por hongos más habitual es la criptocócica. En la mayoría de los casos, el *Cryptococcus* actúa de forma oportunista en pacientes con inmunodeficiencia, pero en algunos casos raros puede producir meningitis en huéspedes inmunocompetentes. *C. neoformans* entra en el organismo mediante inhalación, siendo los pájaros su principal reservorio. La inhalación de excremento de estos animales que contiene el hongo desencadena la infección pulmonar, que puede limitarse a estos órganos pero también diseminarse hacia otros sitios, incluyendo el cerebro.

**FIGURA 32-49. Enfermedad de Pott.** La tuberculosis de la columna vertebral produce un colapso lento de las vértebras y su angulación aguda (deformidad en «joroba»). La compresión de la médula espinal puede dar lugar a manifestaciones mielopáticas. (Cortesía de Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

**PATOLOGÍA:** *C. neoformans* típicamente provoca una respuestas granulomatosas, con focos de infección con aspecto de discretos nódulos blanquecinos, con un diámetro de aproximadamente 1 mm. Puede permanecer confinado en el espacio subaracnoideo, pero en algunos casos la infección se disemina hacia el parénquima cerebral. La cápsula micótica gelatinosa es de aspecto transparente y brillante, así como los microabscesos se parecen a burbujas de jabón (fig. 32-50).

*C. neoformans* puede ser particularmente abundante en los espacios de Virchow-Robin. En ocasiones se observan células gigantes multinucleadas, a veces con microorganismos fagocitados en su interior, acompañados por escasas células epitelioides y unos cuantos linfocitos. Estos microorganismos están encapsulados, presentan gemación de levaduras cuyo tamaño es grande en comparación con otros hongos (5-15 µ) y presentan una capa externa gelatinosa, que se aprecia como un halo de color claro alrededor del microorganismo, cuya imagen puede ser reforzada agregando una gota de LCR mezclada con tinta china (fig. 32-51). Esta cápsula protege al hongo de la respuesta inmunitaria del huésped y esto explica el porqué la respuesta inflamatoria es mínima. La cápsula posee antígenos específicos que pueden ser detectados en el LCR mediante la prueba con látex contra el antígeno criptocócico.

### Coccidioidomicosis

La coccidioidomicosis *(Coccidioides immitis)* es una enfermedad endémica de regiones áridas del suroeste y en el valle de San Joaquín en California. La infección pulmonar inicial suele ser

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1440 11/10/16 17:29

booksmedicos.org

**FIGURA 32-50. Abscesos criptocócicos en «burbuja de jabón».** Los microorganismos encapsulados son abundantes en el espacio de Virchow-Robin y en los microabscesos dentro del parénquima cerebral. La cápsula del hongo tiene un aspecto brillante y transparente que semeja burbujas de jabón. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

asintomática y rara vez se disemina. En algunas ocasiones se observa una combinación de inflamación supurativa y granulomatosa, con arteritis que puede complicarse con infartos. El hongo se observa en los tejidos como esférulas refringentes muy llamativas, que forman endosporas retráctiles.

### Histoplasmosis

La histoplasmosis *(Histoplasma capsulatum)* es una enfermedad endémica en la cuenca del Mississippi y en general causa infecciones pulmonares asintomáticas, pero en algunos casos raros pueden observarse pequeñas levaduras intracitoplasmáticas del hongo dentro de los macrófagos en el SNC. Esto ocasiona una meningitis crónica en la que la superficie del cerebro puede estar recubierta por pequeños granulomas.

### Blastomicosis

La blastomicosis *(Blastomyces dermatitidis)* es una causa rara de meningitis micótica. El microorganismo produce levaduras de base ancha.

### Mucormicosis (zigomicosis)

Los hongos de la orden *Mucorales* son angioinvasivos, no tabicados, forman hifas y que principalmente provocan la enfermedad en personas inmunodeprimidas o en aquellas con diabetes mal controlada. Pueden invadir los grandes vasos sanguíneos de la base del cráneo, la órbita y el cuello, produciendo obstrucción e infarto distal. El diagnóstico se sospecha por la presencia de una coloración negra de la mucosa nasal secundaria al infarto.

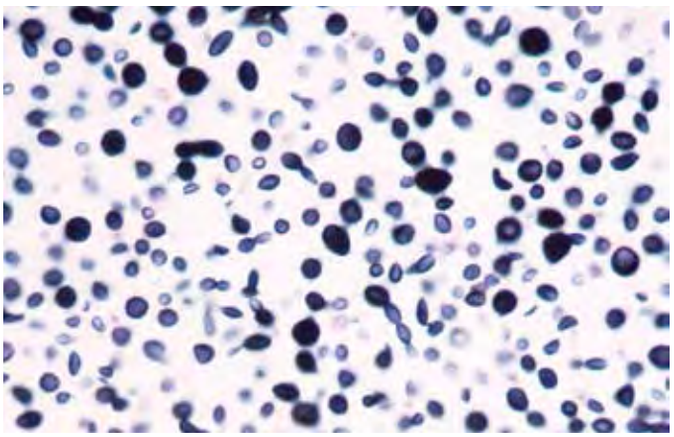


**FIGURA 32-51. Meningitis criptocócica.** Los criptococos varían en tamaño (5 a 15 µm de diámetro), lo que las coloca entre los mayores hongos productores de levaduras (tinción de GMS). Se reproducen por gemación. (Cortesía Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

### Aspergilosis

*Aspergillus* es un hongo angiógeno, tabicado, que forma hifas *(Aspergillus fumigatus)*, habitual en pacientes inmunodeprimidos. La invasión a los vasos sanguíneos produce múltiples abscesos necróticos de color grisáceo dentro del parénquima. El pulmón es el principal sitio de infección, pero el cerebro es el segundo órgano más afectado.

### Candidiasis

*Candida albicans* es un hongo oportunista ubicuo que presenta morfología tanto de levaduras como de seudohifas en los tejidos infectados. Es habitual en pacientes inmunodeprimidos, y provoca numerosos microabscesos. Por regla general produce invasión sistémica, y en estudios de autopsia en grandes hospitales es la infección micótica sistémica más habitual.

### *Exserohilum rostratum:* infección por inyecciones contaminadas de corticoesteroides

En 2012 y 2013 se rastreó una grave epidemia de infecciones fúngicas localizadas en la columna vertebral y en la base del cráneo debido a un control de calidad inadecuado en la producción de corticoesteroides para la inyección local en el tratamiento del dolor articular, paraespinal y epidural. *Exserohilum rostratum,* un hongo ambiental pigmentado que rara vez infecta a los humanos, fue el causante en la mayoría de los casos. Produjo la destrucción de los tejidos blandos y el hueso con afectación potencial de las arterias vertebrales y basilares. Cerca de 700 pacientes fueron afectados y hubo casi 60 muertes. Esta grave epidemia reveló el control de calidad inadecuado y la propagación nacional de los componentes inyectables contaminados.

## La gravedad, el tiempo de evolución y la resolución de las infecciones virales del SNC son variables

Las infecciones virales del SNC producen manifestaciones muy diversas, desde meningitis viral, que no pone en riesgo la vida, hasta encefalitis viral muy grave, con destrucción del parénquima. Pueden desarrollarse en el lapso de unas horas o durante décadas. Además de producir infecciones, los virus se han implicado en algunas enfermedades autoinmunitarias y neurodegenerativas.

### Meningitis viral

La infección de las meninges es quizás la infección viral más habitual del SNC, que es por lo general benigna y se resuelve sin dejar secuelas. Los agentes causales más habituales son enterovirus (p. ej., virus coxsackie B y ecovirus), pero los virus de la parotiditis, de la coriomeningitis linfocítica, de Epstein-Barr y del herpes simple pueden producirla en casos esporádicos. La meningitis viral (una enfermedad propia de los niños y adultos jóvenes) se caracteriza por fiebre de inicio súbito con intensa cefalea. El LCR presenta linfocitosis y ligero aumento en la concentración de proteínas, pero a diferencia de la meningitis bacteriana no se observa disminución de la concentración de glucosa en el LCR.

### Encefalitis viral

Las manifestaciones de las infecciones virales del parénquima del SNC son heterogéneas desde el punto de vista clínico y patológico (fig. 32-52). Por ejemplo, la poliomielitis afecta a las neu-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1441 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



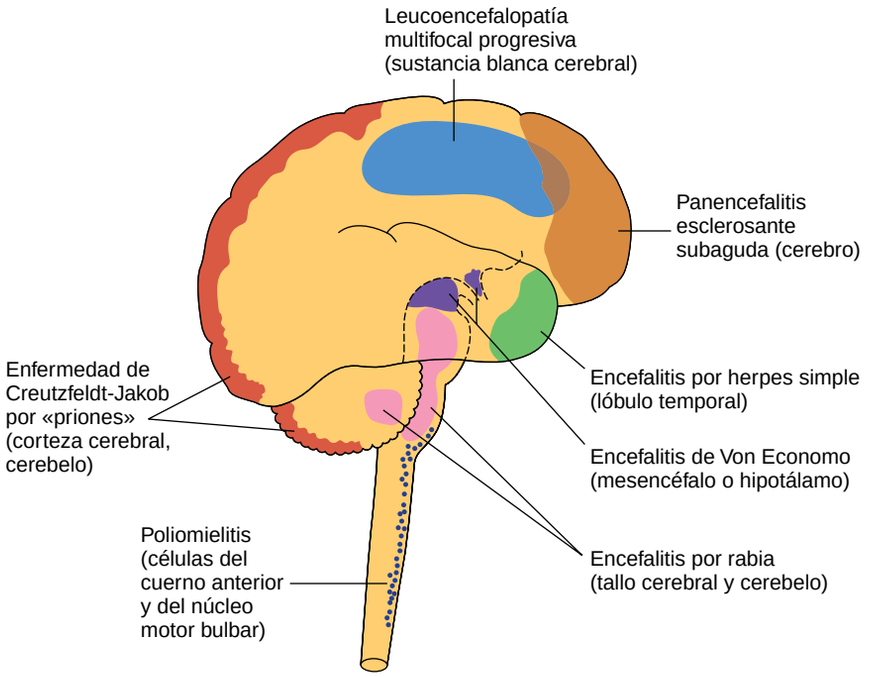



**FIGURA 32-52. Distribución de lesiones por diferentes encefalitis virales.**

ronas motoras de la médula espinal y al tallo cerebral, mientras que el herpes simple afecta a los lóbulos temporales. La panencefalitis esclerosante subaguda se presenta en la sustancia gris, mientras que la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad de la sustancia blanca. Los mecanismos de tropismo viral pueden ser debidos a la fijación específica de los virus en determinados sitios de las membranas plasmáticas de las células del SNC, la capacidad de los virus para permanecer latentes o la replicación selectiva en microambientes intracelulares específicos. Los virus pueden explotar los sistemas de transporte axonal para atravesar de un sitio a otro más distante del sitio de entrada, como sucede con los virus de la rabia y del herpes.

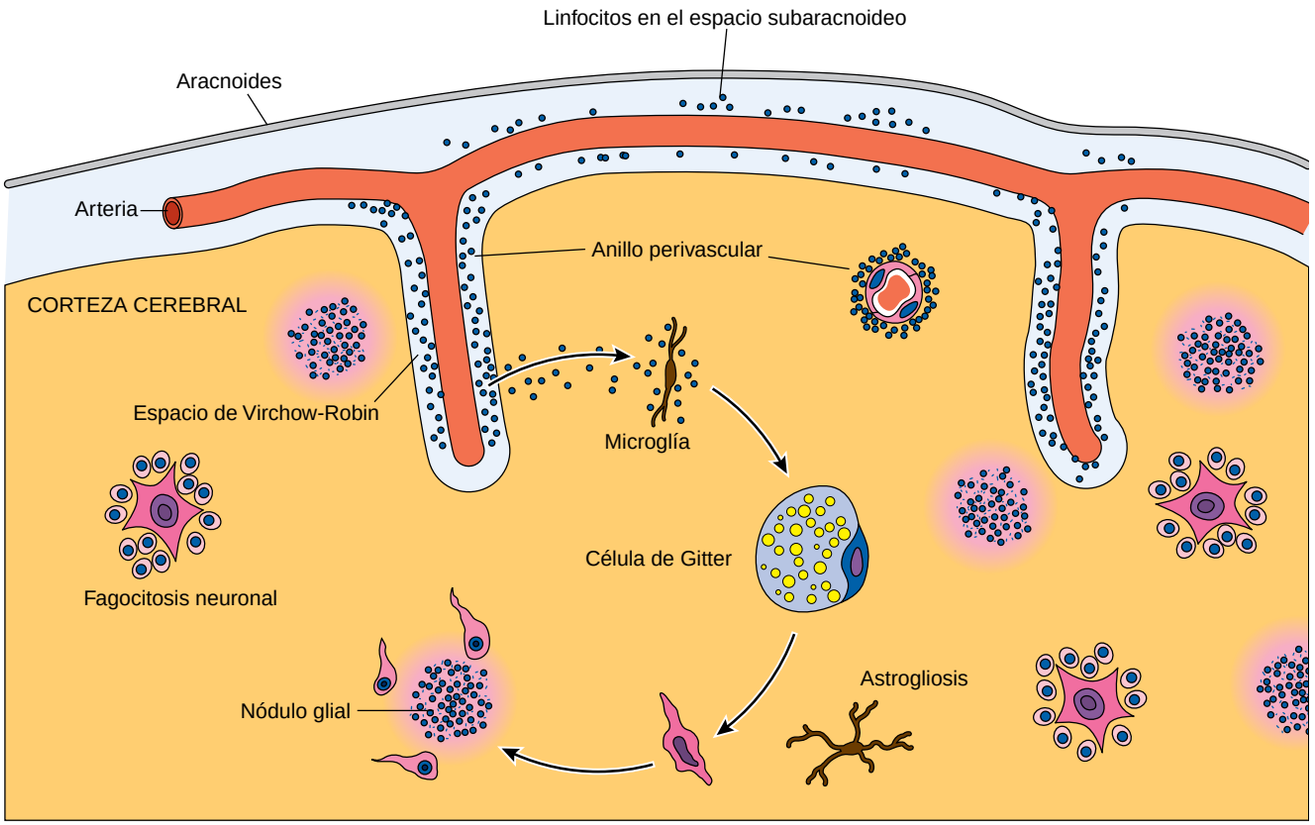



**FIGURA 32-53. Tipos de lesiones por encefalitis viral.**

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1442 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



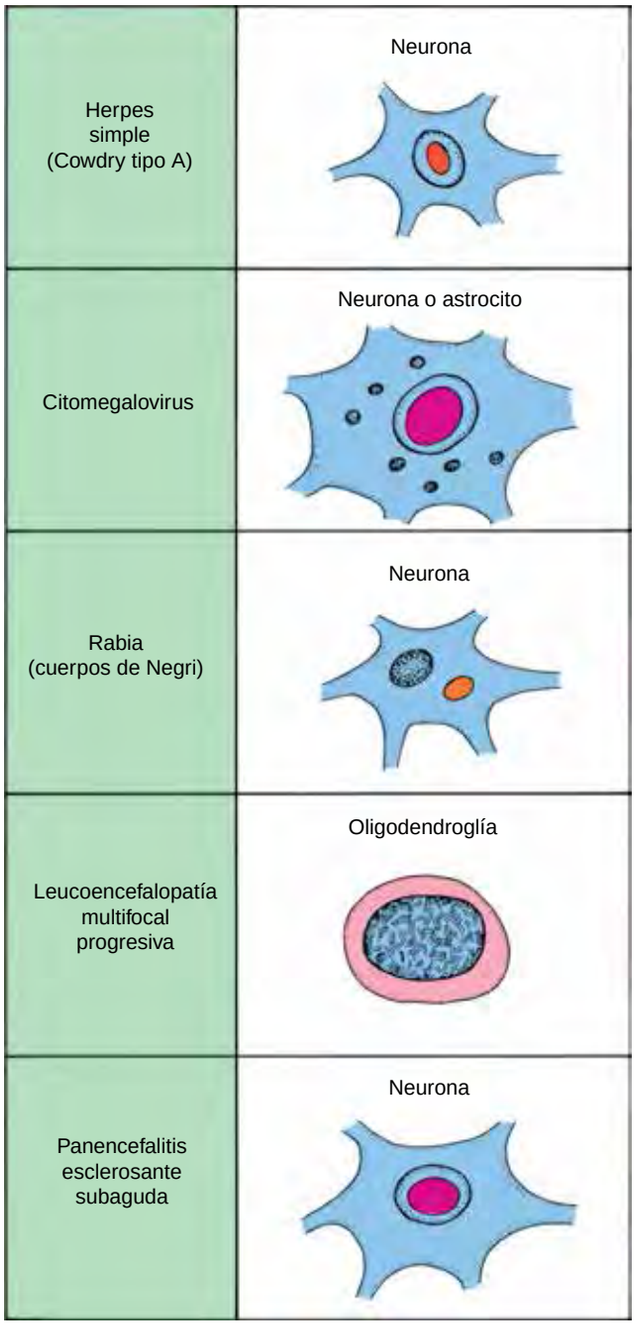



**FIGURA 32-54. Cuerpos de inclusión en las encefalitis virales.**

**PATOLOGÍA:** la mayor parte de las infecciones del SNC se caracterizan por la presencia de linfocitos y macrófagos perivasculares, así como la activación microglial y la gliosis (fig. 32-53). Estas alteraciones no son específicas de infecciones por virus, pero la presencia de inclusiones virales apoya el diagnóstico (fig. 32-54). No se observan cuerpos de inclusión en todas las infecciones virales. Se utilizan cada vez más la hibridación *in situ*, la PCR y técnicas de inmunohistoquímica para establecer el diagnóstico.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el inicio de la mayoría de las encefalitis virales es súbito. La presencia de déficits neurológicos más específicos (p. ej., la parálisis en la poliomielitis o la disfagia en la rabia) se debe a la localización de la infección. Aunque la mayoría de las encefalitis son de evolución rápida, esto es variable. Por ejemplo, la evolución clínica de la panencefalitis esclerosante subaguda puede durar varios años. Los virus del herpes simple y de la varicela-zóster pueden mantenerse latentes en los ganglios sensoriales durante años, para ser reactivados décadas después de la infección inicial.

### Poliomielitis

El término **poliomielitis** se refiere a cualquier tipo de inflamación de la sustancia gris de la médula espinal, pero se usa más para una infección por el poliovirus. Este es un enterovirus caracterizado por ser pequeño, estar formado por una sola cadena de ARN y carecer de envoltura.

Las evidencias históricas indican que la poliomielitis se presentó de forma epidémica desde la antigüedad. Las personas afectadas eliminan grandes cantidades del virus a través de las heces, y se disemina por vía fecal-oral.

**PATOLOGÍA:** los sitios de unión en las neuronas motoras permiten entrar a los virus y replicarse dentro de estas células. Las células infectadas pueden presentar cromatólisis, después de lo cual son fagocitadas por macrófagos (neuronofagia). La respuesta inflamatoria inicial transitoria incluye la presencia de neutrófilos, a la que siguen los linfocitos rodeando los vasos sanguíneos de la médula espinal y el tallo cerebral. La corteza motora no suele presentar inflamación, pero puede contener nódulos microgliales, que son grupos localizados de células de la microglía y linfocitos. La respuesta inmunitaria del huésped contra los virus, aunque limitada, puede evitar el avance clínico de la enfermedad. Cortes de médula espinal de casos de poliomielitis curada muestran pérdida de neuronas, con degeneración secundaria de las raíces ventrales y los nervios periféricos correspondientes.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** después de varios días, los síntomas inespecíficos como la fiebre, el malestar y la cefalea son seguidos por signos de meningitis y luego por la parálisis. En los casos graves, los músculos del cuello, el tronco y las cuatro extremidades pueden ser impotentes. La parálisis de los músculos respiratorios puede poner en riesgo la vida. Los pacientes con una enfermedad más leve pueden mostrar una parálisis asimétrica y parálisis en parches, con mayor frecuencia en las piernas.

La mejoría comienza tras 1 semana, y sólo algunos de los músculos afectados presentan parálisis permanente. La mortalidad varía del 5-25%, en general debido a una insuficiencia respiratoria. El desarrollo de una vacuna efectiva contra el virus de la polio en la década de 1950 ha permitido eliminar la enfermedad en la mayor parte del mundo. Sin embargo, en partes de Asia y África, la inestabilidad política ha puesto en riesgo los programas de vacunación. Recientemente, la poliomielitis salvaje se ha detectado en el Congo, donde muchas personas no han sido vacunadas y no están inmunizadas, causando casos con altas tasas de mortalidad.

### Rabia

**EPIDEMIOLOGÍA:** la rabia es una encefalitis causada por un virus de una sola cadena de ARN con envoltura que pertenece al grupo de los rabdovirus. Los principales reservorios del virus son perros, lobos, zorros y zorrillos, pero también puede encontrarse en murciélagos y otros animales domésticos, incluyendo ganado vacuno, caprino y porcino. El virus de la rabia se transmite a los humanos a través de saliva contaminada, mediante una mordedura. En EE.UU., donde los perros son vacunados de forma rutinaria contra la rabia, los pocos casos de infección por este virus (1 a 5 por año) se deben por lo general a la exposición a murciélagos



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1443 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



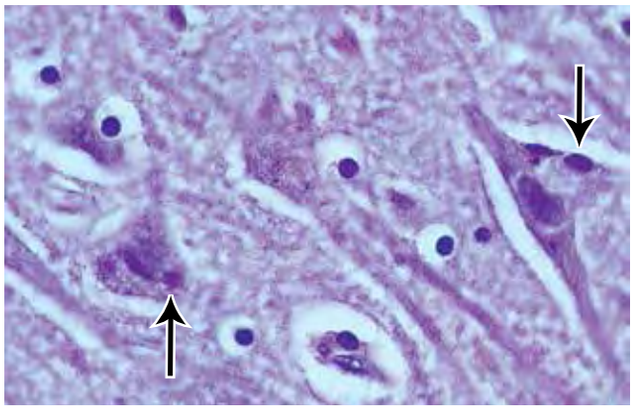


**FIGURA 32-55. Cuerpos de Negri.** La encefalitis por el virus de la rabia se caracteriza por la presencia de cuerpos de inclusión eosinófilos citoplasmáticos redondos que semejan eritrocitos *(flechas).*

con el virus. Sin embargo, en algunas regiones de Asia, África y Sudamérica, donde la rabia es endémica, la mayoría de las infecciones en humanos se deben a mordeduras de perro, y la enfermedad mata a más de 50 000 personas al año. Se han producido casos de transmisión yatrógena por trasplante de córneas, órganos sólidos y tendones. La rabia es rara en los países industrializados, por lo que es un diagnóstico difícil de considerar en caso de donación de órganos. Sin embargo, debido a que las consecuencias de la transmisión yatrógena son la muerte de todos los casos con síntomas terribles, se tiene un extremo cuidado al obtener cualquier tejido de donantes que hayan muerto por enfermedades neurológicas atípicas o extrañas.

**PATOLOGÍA:** el virus entra en los nervios periféricos y es transportado por vía retrógrada a través del flujo axoplasmático para llegar a la médula espinal y el cerebro. Los intervalos de latencia varían en proporción a la distancia de transporte, desde 10 días hasta incluso 3 meses.

Se observan linfocitos perivasculares, escasas neuronas con cromatólisis y fagocitosis, además de nódulos de microglía. La inflamación predomina en el tallo cerebral y afecta al cerebelo y al hipotálamo. La presencia de cuerpos de inclusión virales citoplasmáticos eosinófilos en el hipocampo, el tallo cerebral y las células de Purkinje **(cuerpos de Negri)** confirman el diagnóstico (fig. 32-55).

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la destrucción de neuronas del tallo cerebral por el virus de la rabia ocasiona espasmo doloroso de la faringe, produciendo odinofagia y disfagia, así como la tendencia a la aspiración de líquidos, lo cual explica el término original de «hidrofobia». Los síntomas clínicos también son reflejo de una encefalopatía generalizada, con irritabilidad, agitación, crisis convulsivas y delirio. Hasta en el 15% de los casos, la rabia se presenta de forma paralizante, similar al síndrome de Guillain-Barré más que una forma de encefalopatía con agitación. El LCR presenta una respuesta característica que incluye: *1)* el aumento moderado de linfocitos, *2)* un ligero aumento de proteínas y *3)* glucosa y presión del LCR normales. Una vez que aparecen los síntomas, la enfermedad evoluciona de forma progresiva hasta la muerte en un lapso de una a varias semanas. La vacunación urgente contra la rabia y la aplicación de globulina hiperinmunitaria están indicados para la profilaxis postexposición.

### Virus del herpes

Entre los virus del herpes se encuentran el herpes simple (tipos 1 y 2), el virus varicela zóster, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y el virus simiano B.

***HERPES SIMPLE TIPO 1:*** el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) produce la mayor parte de los llamados «fuegos labiales». La región donde aparecen lesiones vesiculares en los labios está inervada por los axones sensitivos del ganglio del trigémino. El VHS-1 puede permanecer latente en el ganglio del trigémino, donde prolifera durante períodos de estrés y se transmite de forma centrífuga a través del tronco del nervio hasta los labios. La reactivación y diseminación del VHS-1 hacia el SNC da lugar a una encefalitis por herpes, que es la causa más común de encefalitis viral esporádica (es decir, no epidémica).

**PATOLOGÍA:** esta encefalitis se localiza principalmente en uno o ambos lóbulos temporales. La encefalitis herpética es una infección fulminante. Los lóbulos temporales presentan edema, hemorragia y necrosis (fig. 32-56). La respuesta inflamatoria se caracteriza por el predominio de linfocitos con distribución perivascular (fig. 32-57). Las arteriolas y las arterias de pequeño calibre se tornan hemorrágicas y edematosas. Hay presencia de inclusiones intranucleares eosinófilas, por lo general rodeadas por un halo (Cowdry A), tanto en las neuronas como en las células de la glía (fig. 32-58). El diagnóstico fiable se puede hacer mediante la detección de proteínas virales por inmunohistoquímica, y el definitivo se hace con mayor frecuencia mediante PCR del LCR y cultivo viral.

***HERPES SIMPLE TIPO 2:*** en las mujeres, el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) produce lesiones vesiculares en la vulva **(herpes genital),** aunado a una infección latente de los ganglios pélvicos. Los neonatos pueden adquirir el VHS-2 al pasar a través del canal del parto y desarrollar más adelante una encefalitis fulminante que causa una importante necrosis licuefactiva del cerebro y el cerebelo.

***VARICELA ZÓSTER:*** el virus del herpes zóster (VHZ) produce la varicela, que es una enfermedad exantemática de la

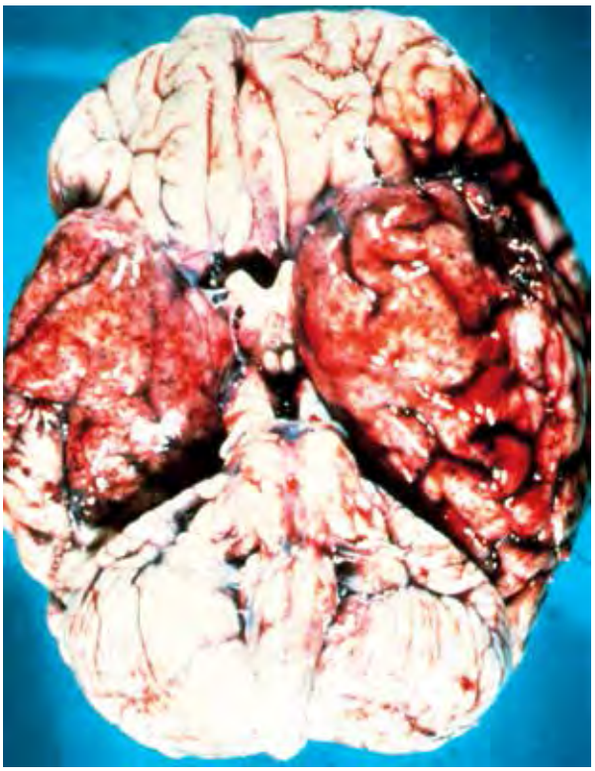


**FIGURA 32-56. Encefalitis por herpes simple.** A la inspección macroscópica, los lóbulos temporales se observan edematosos y con necrosis hemorrágica. Los pacientes pueden presentar alteraciones de la memoria y crisis convulsivas complejas parciales como resultado del daño selectivo de los lóbulos temporales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1444 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



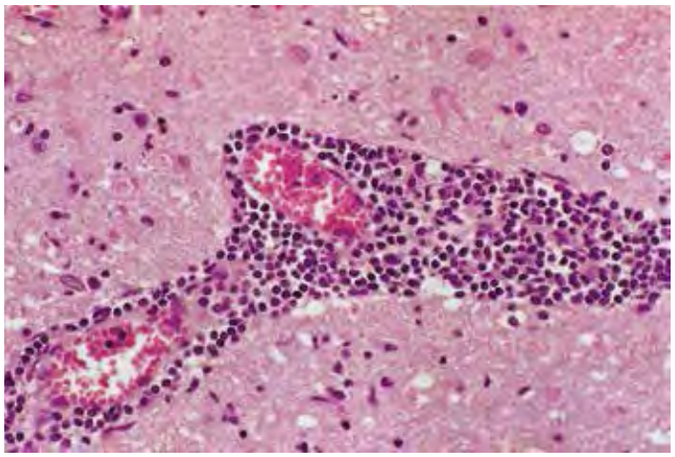


**FIGURA 32-57. Encefalitis por herpes simple.** Al microscopio, la muestra presenta intensa inflamación linfocítica perivascular. Este hallazgo es indicio de la presencia de una inflamación activa, pero no es específico para la etiología.

niñez, después de la cual el VHZ puede permanecer latente en los ganglios de las raíces dorsales. En etapa tardía de la vida, en particular después de los 60 años de edad, el virus puede reactivarse y transportarse hasta las terminales sensitivas de los axones en la piel, ocasionando erupciones vesiculares cutáneas extremadamente dolorosas denominadas «herpes», que siguen la distribución de los dermatomas inervados por las raíces de los ganglios dorsales en las que se localiza el virus. Esta infección produce mínima inflamación y rara vez se disemina al SNC. Presenta cuerpos de inclusión intranucleares Cowdry A similares a los observados en el herpes simple.

En casos raros, el VHZ puede producir la muerte por encefalitis, y el virus ha sido implicado en la arteritis aislada de células gigantes en el SNC, que originaría un accidente cerebrovascular. Las lesiones herpéticas son indicio de la reactivación de una infección latente por VHZ, y pueden ser la primera manifestación de una enfermedad inmunitaria. El dolor y la erupción vesicular pueden ser muy intensas e incapacitantes, pero en la actualidad se cuenta con una vacuna contra el VHZ que se recomienda aplicar en individuos mayores de 60 años de edad.

***CITOMEGALOVIRUS:*** el citomegalovirus (CMV) atraviesa la placenta e induce una encefalitis *in utero*. Las lesiones en el

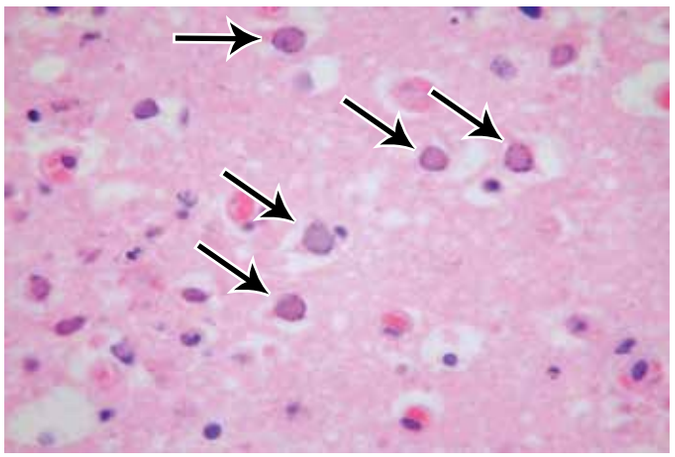


**FIGURA 32-58. Encefalitis por herpes simple.** Las neuronas infectadas muestran inclusiones nucleares virales eosinofílicas (inclusiones de tipo Cowdry A) que llenan los núcleos *(flechas).* La presencia de estos hallazgos es muy valiosa para orientar la evaluación diagnóstica de cómo un número limitado de virus producen inclusiones de tipo Cowdry A.

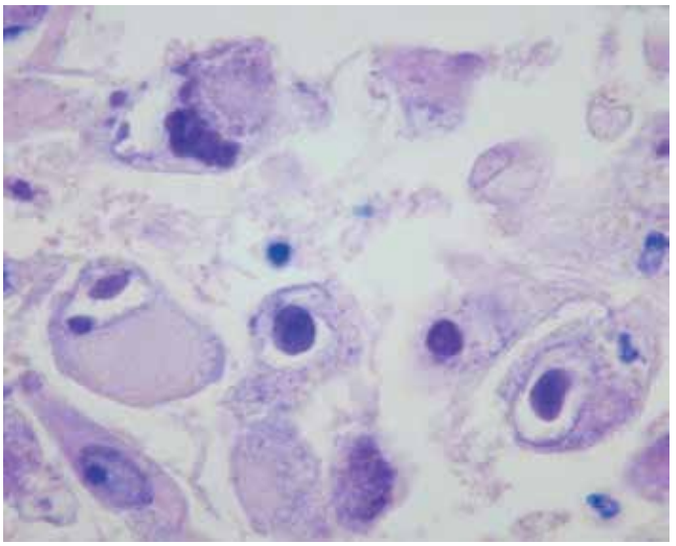


**FIGURA 32-59. Ependimitis por citomegalovirus.** Las células ependimarias presentan grandes inclusiones intranucleares en células infectadas con crecimiento grotesco.

SNC embrionario se caracterizan por necrosis y calcificación periventricular. Dada la proximidad de estas lesiones con el tercer ventrículo y el acueducto, pueden originar hidrocefalia obstructiva. En los adultos, el CMV produce encefalitis en huéspedes inmunodeprimidos. Se observan inclusiones virales eosinófilas en el núcleo y el citoplasma de astrocitos y neuronas, más evidentes en los núcleos de mayor tamaño, donde se observan mejor definidos y rodeados por un halo (fig. 32-59).

### Encefalitis virales transmitidas por artrópodos

**EPIDEMIOLOGÍA:** los virus transmitidos por artrópodos, o **arbovirus,** se contagian entre vertebrados mediante vectores hematófagos (p. ej., mosquitos, garrapatas). Los principales tipos de parvovirus que producen encefalitis en el humano son los *Togaviridae, Bunyaviridae* y *Flaviviridae.* Las infecciones por arbovirus son zoonosis de animales, y los humanos son infectados cuando son picados por artrópodos hematófagos. Los humanos no son reservorios de estos virus ni favorecen su propagación. Las diferentes encefalitis causadas por arbovirus se denominan principalmente por el lugar geográfico en que fueron diagnosticados por primera vez (tabla 32-1); por ejemplo, las encefalitis equinas del Este, del Oeste y venezolana; la encefalitis de San Luis; la encefalitis japonesa B; la encefalitis de California, y la encefalitis del oeste del Nilo. Esta última ha eclipsado en términos numéricos a las demás encefalitis por arbovirus en EE.UU. desde su aparición inicial en 1999. La epidemia de la encefalitis del oeste del Nilo se sigue produciendo, lo que subraya la importancia de controlar los mosquitos. La mayoría de los casos de infección por este virus son asintomáticos, por lo que muchas de las infecciones no son reconocidas. Como la infección puede transmitirse por transfusión sanguínea, ahora es necesario examinar la sangre para detectar el virus del oeste del Nilo. Los pacientes inmunodeprimidos pueden tener un curso fulminante con las infecciones por arbovirus.

**PATOLOGÍA:** las lesiones presentes en diversas encefalitis por arbovirus se parecen entre sí, y varían desde la meningitis leve con escasos linfocitos hasta la inflamación intensa de la sustancia gris, la trombosis de capilares y una importante necrosis. Las neuronas infectadas no presentan inclusiones. En los focos necróticos se observa la fagocitosis de neuronas, y si el paciente sobrevive, se producen



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1445 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



**TABLA 32-1**
**ENCEFALITIS VIRALES TRANSMITIDAS POR INSECTOS**

| Virus | Vector de insecto | Distribución |
|---|---|---|
| Encefalitis de San Luis | Mosquito | América del Norte y del Sur |
| Encefalitis equina del Oeste | Mosquito | América del Norte y del Sur |
| Encefalitis equina venezolana | Mosquito | América del Norte y del Sur |
| Encefalitis equina del Este | Mosquito | América del Norte |
| Encefalitis de California | Mosquito | América del Norte |
| Encefalitis del Valle de Murray | Mosquito | Australia, Nueva Papúa |
| Encefalitis japonesa B | Mosquito | Este y Sudeste Asiático |
| Encefalitis por picadura de garrapata | Garrapata | Europa del Este, países escandinavos |
| Encefalitis del Oeste del Nilo | Mosquito | Mundial |

desmielinización y gliosis. La encefalitis del oeste del Nilo es propensa a aparecer en la médula espinal y puede producir un síndrome que clínicamente no se diferencia de una poliomielitis clásica.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las encefalitis transmitidas por artrópodos comparten muchas características, pero cada una tiene una evolución diferente. Por ejemplo, la encefalitis equina del Este se caracteriza por ser una enfermedad fulminante potencialmente mortal, mientras que la encefalitis equina venezolana tiende a presentar una evolución más benigna. Los casos leves de encefalitis por arbovirus pueden parecerse a un resfriado y ni siquiera ser diagnosticados como encefalitis. En casos más graves, el inicio es súbito, por lo general con fiebre elevada, cefalea, vómito y signos meníngeos, seguidos de letargia y coma. El riesgo de muerte es más alto en los extremos de la vida, y aquellos que sobreviven suelen presentar alteraciones cognitivas y crisis convulsivas.

### Panencefalitis esclerosante subaguda

**PATOLOGÍA:** la panencefalitis esclerosante subaguda es consecuencia de la infección por el virus del sarampión, y la mayor parte de los pacientes refieren el antecedente del cuadro clínico del sarampión. Se presenta 6-8 años después de la infección inicial, y es causada por el virus del sarampión con un defecto en la expresión de la proteína viral M (matriz). Las inclusiones intranucleares son muy evidentes en las neuronas y la oligodendroglía, además de una importante gliosis en la sustancia blanca y gris afectadas, un patrón de pérdida de mielina en parches y la presencia de linfocitos y macrófagos perivasculares (fig. 32-60). Las inclusiones intranucleares son basófilas y están rodeadas por un halo prominente. Las neuronas afectadas pueden contener ovillos neurofibrilares.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la panencefalitis esclerosante subaguda es una infección viral crónica y mortal del tejido cerebral, causada por el virus del sarampión. Identificada por primera vez en 1933 como «encefalitis subaguda por cuerpos de inclusión», tiene un inicio gradual, por lo general en la niñez, caracterizado por un déficit cognitivo con alteraciones conductuales en el transcurso de meses a años, que lleva finalmente a la muerte. El LCR se caracteriza por un aumento de anticuerpos contra el virus del sarampión. La evolución es prolongada, la inflamación se presenta principalmente en la sustancia gris cerebral. En los adultos, la panencefalitis esclerosante subaguda suele tener una evolución más rápida.

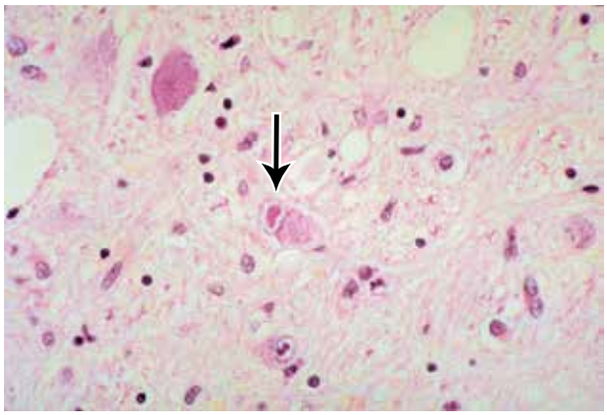


**FIGURA 32-60. Panencefalitis esclerosante subaguda.** El cerebro presenta pérdida de mielina y gliosis reactiva. Se puede observar una inclusión intranuclear *(flecha)*.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad infecciosa desmielinizante cada vez más frecuente causada por poliomavirus ubicuos que infectan los oligodendrocitos, originando citólisis y desmielinización multifocal en parches. También infectan a los astrocitos, pero en lugar de ocasionar necrosis desarrollan pleomorfismo extremo.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el virus JC es un poliomavirus, estrechamente relacionado con el virus simiano 40 (VS40). Las siglas JC derivan de las iniciales del primer paciente en quien se describió la enfermedad. Este virus está presente en más del 50% de las personas, en las que reside de forma latente en la médula ósea después de adquirirla de forma asintomática en una etapa temprana de la vida. Si el huésped presenta inmunodeficiencia, se desarrolla viremia por cepas virales específicas que tienen tendencia a dañar los nervios.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad se presenta principalmente en pacientes inmunodeprimidos, en los que se manifiesta por demencia, debilidad y disminución de la agudeza visual, y en general conduce a la muerte en un plazo de 6 meses. La LMP es una complicación terminal en pacientes inmunodeprimidos, como son aquellos en tratamiento por cáncer o lupus eritematoso, receptores de trasplante de órganos y personas con SIDA. La LMP puede presentarse como complicación por el uso de fármacos que inhiben la adherencia de los linfocitos T a las células endoteliales como parte del tratamiento de enfermedades inmunitarias. El natalizumab pertenece a este tipo de medicamentos y fue retirado temporalmente del mercado tras la aparición de LMP en pacientes que recibieron el medicamento para tratar la esclerosis múltiple o la enfermedad de Crohn. En la actualidad, el medicamento se ha reintroducido para su uso clínico siguiendo pautas muy estrictas.

**PATOLOGÍA:** las lesiones características en la LMP son la presencia de múltiples focos discretos diseminados de desmielinización, adyacentes a la unión entre

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1446 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



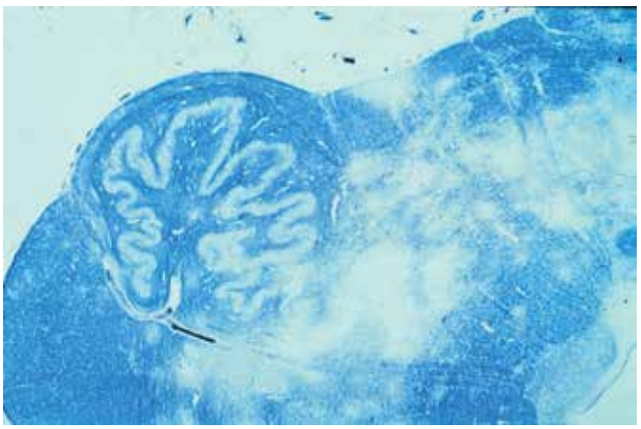


**FIGURA 32-61. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.** Tinción con azul luxol rápido de la médula espinal en la que se observa la pérdida de mielina con un patrón en parches.

la sustancia gris y la blanca en los hemisferios cerebrales y el tallo cerebral (fig. 32-61). Se caracterizan por ser esféricas y tener un diámetro de varios milímetros con una región central carente de mielina. Los axones están conservados, se observan unos cuantos oligodendrocitos y en la lesión hay abundante infiltrado con macrófagos. El borde de la zona es mielinizada, hay oligodendrocitos con núcleos aumentados de tamaño ocupados por inclusiones intranucleares en «vidrio despulido» de densidad homogénea, hipercromáticas y carentes de halo. Mediante microscopio electrónico se corrobora la presencia de viriones esféricos intranucleares de aspecto cristalino de 35-40 nm de diámetro (fig. 32-62). Los astrocitos infectados son altamente pleomórficos y pueden contener múltiples núcleos irregulares con cromatina densa (fig. 32-63). Dichos astrocitos pueden ser tan pleomórficos que en ocasiones pueden dar lugar al diagnóstico de astrocitoma.

## Virus de la inmunodeficiencia humana

En el SIDA son comunes los trastornos neurológicos. Algunos pacientes presentan infecciones oportunistas del SNC, como toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes simple o LMP, o bien presentan linfoma primario del SNC secundario a virus de Epstein-Barr. En el SIDA, la meningitis criptocócica es la infección meníngea micótica más habitual, la toxoplasmosis es la causa más habitual

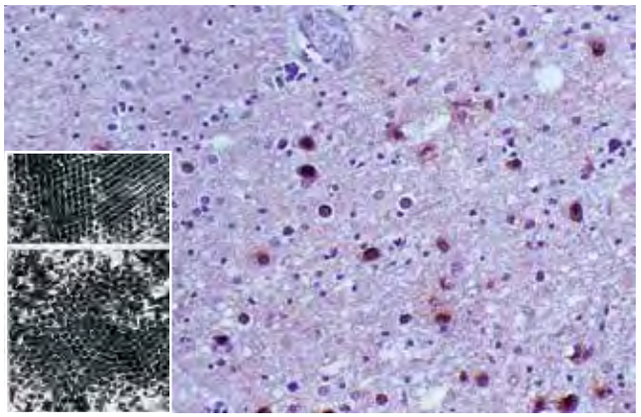


**FIGURA 32-62. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.** Muestra con tinción inmunohistoquímica para el virus JC en la que se observan numerosas células de la oligodendroglía infectadas dentro de la sustancia blanca cerebral. Mediante microscopio electrónico, se observan partículas virales intranucleares de aspecto paracristalino *(recuadros)*.

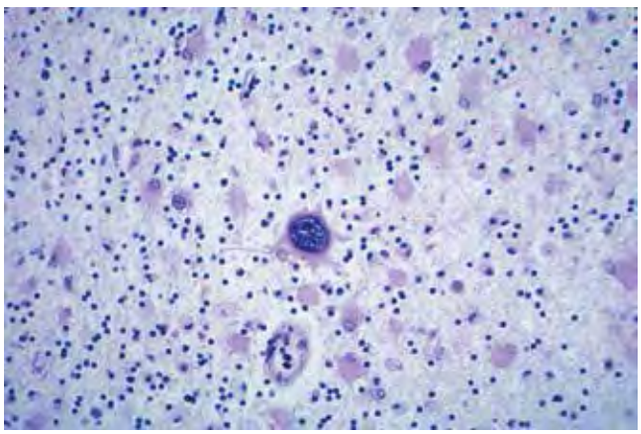


**FIGURA 32-63. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).** Se observa un astrocito de aspecto abigarrado *(centro)* que puede tener un aspecto neoplásico. La presencia de macrófagos e inclusiones en vidrio despulido orienta el diagnóstico hacia LMP en lugar de una neoplasia.

de masa intracraneana y el linfoma primario del SNC es el tipo de neoplasia más frecuente. Estas enfermedades se consideran indicadores de SIDA; esto es, su presencia en cualquier paciente debe llevar a sospechar el diagnóstico de la inmunodeficiencia. Hay muchas otras infecciones oportunistas del sistema nervioso que pueden complicar el SIDA, por lo que es importante recordar que la presentación clínica puede ser más fulminante o atípica que en otros pacientes inmunodeprimidos.

### Encefalopatía por VIH

Muchos pacientes con SIDA presentan encefalopatía difusa atribuible a la infección activa del SNC por el retrovirus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), también llamada indistintamente encefalopatía por VIH (EVIH) o bien trastorno neurológico asociado a VIH. La demencia, que era la manifestación clínica más habitual de EVIH, presenta variedades de dificultad cognitiva leve hasta muy grave, caracterizada por enlentecimiento del pensamiento (bradifrenia) por lo general acompañada de una importante bradicinesia que puede parecerse a la enfermedad de Parkinson. Los macrófagos y las células de la microglía en el SNC se encuentran infectados por el VIH-1. La infección de las neuronas y los astrocitos quizás no da lugar a manifestaciones clínicas. Más bien, estas células son dañadas de manera indirecta por las citocinas o las proteínas virales neurotóxicas, que producen daño celular oxidativo.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha prolongado de manera dramática la expectativa y la calidad de vida de los pacientes con SIDA, incluyendo una importante disminución en la frecuencia de infecciones oportunistas y de linfoma primario del SNC. La mayor parte de los medicamentos utilizados como parte del TARGA no atraviesan la barrera hematoencefálica y, dado que los virus entran al SNC a través de monocitos infectados presentes en la sangre muy poco tiempo después de entrar en el cuerpo, el TARGA no ha logrado modificar la incidencia EVIH. Aun así, la presencia de casos de demencia franca se han vuelto menos frecuentes, pero la coexistencia de alteraciones sensoriales, motoras y otros defectos causantes de trastorno motor cognitivo menor se observa hasta en el 30% de los pacientes positivos para VIH-1. Conforme los pacientes positivos para VIH-1 envejecen, esta prevalencia aumenta al agregarse un 5% de la población positiva para VIH-1 cada año. El TARGA también puede complicarse con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. En el cerebro, este síndrome puede ocasionar un edema cerebral potencialmente mortal y la exacerbación de los síntomas focales, así como contribuir a una EVIH fulminante.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1447 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



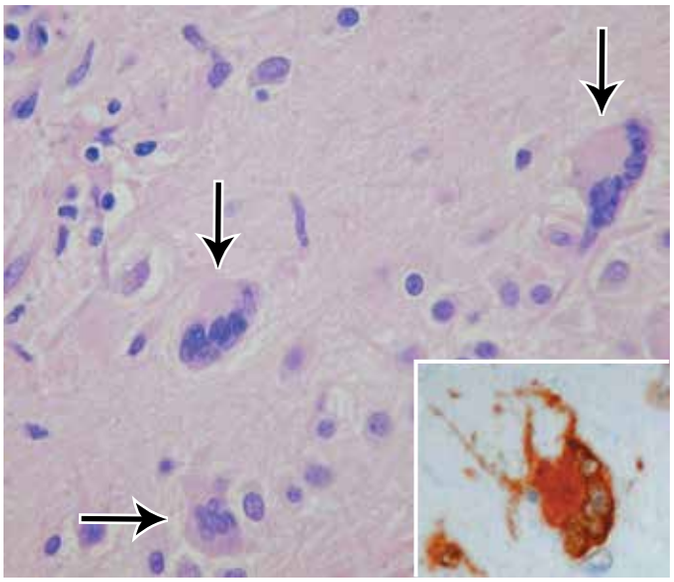


**FIGURA 32-64. Encefalitis o encefalopatía por virus de la inmunodeficiencia humana (EVIH).** Presencia de células gigantes multinucleadas *(flechas)*, por lo general de localización perivascular, característica de la encefalitis por VIH. *Recuadro:* tinción inmunohistoquímica con anti-p24 del VIH.

**PATOLOGÍA:** la EVIH se caracteriza por atrofia cerebral leve, dilatación de los ventrículos laterales y ligera prominencia de circunvoluciones y surcos. Los cambios histológicos más habituales se observan en las sustancias gris y blanca subcorticales. Las células gigantes multinucleadas de origen monocítico/macrófago se relacionan con nódulos de microglía (fig. 32-64). Además, es habitual la presencia de palidez de las zonas de mielina como reflejo de un proceso de desmielinización difusa, intensa astrocitosis y pérdida neuronal (fig. 32-65).

La **mielopatía vacuolar** es otro trastorno atribuible a la infección por VIH, aunque es menos frecuente que la encefalopatía. Se caracteriza por una vacuolización importante de las columnas posterior y lateral de la médula espinal, principalmente a nivel dorsal. La ataxia y la paraparesia espástica dominan la presentación clínica.

## Tanto los parásitos protozoos como los metazoos pueden afectar al SNC

### Infecciones por protozoos

- La **toxoplasmosis** es una infección producida por un protozoo ubicuo contra el cual la mayor parte de la población posee inmunidad protectora. Los pacientes con inmunodeficiencia pierden la capacidad de limitar la proliferación de este microorganismo. Se caracteriza por la presencia de pequeños taquizoítos en forma de coma y grandes quistes formados por múltiples microorganismos (bradizoítos) asociados a inflamación crónica, necrosis hística y vasculitis. La toxoplasmosis es la causa más frecuente de masas intracraneales múltiples en pacientes con SIDA (fig. 32-66).
- ***Naegleria* spp.** causa meningoencefalitis amebiana primaria, un tipo de meningitis fulminante que conduce con rapidez a la muerte, caracterizado por edema cerebral difuso. La inoculación cerebral tiene lugar por vía nasal a través de la lámina cribiforme en personas que nadan en aguas estancadas a temperatura templada. Los trofozoítos de *Naegleria* tienen semejanza con los macrófagos (fig. 32-67).
- ***Acanthamoeba*** produce encefalitis granulomatosa amebiana, una enfermedad subaguda, por lo general mortal, caracterizada por múltiples abscesos granulomatosos. Esta situación se observa principalmente en huéspedes inmunodeprimidos.

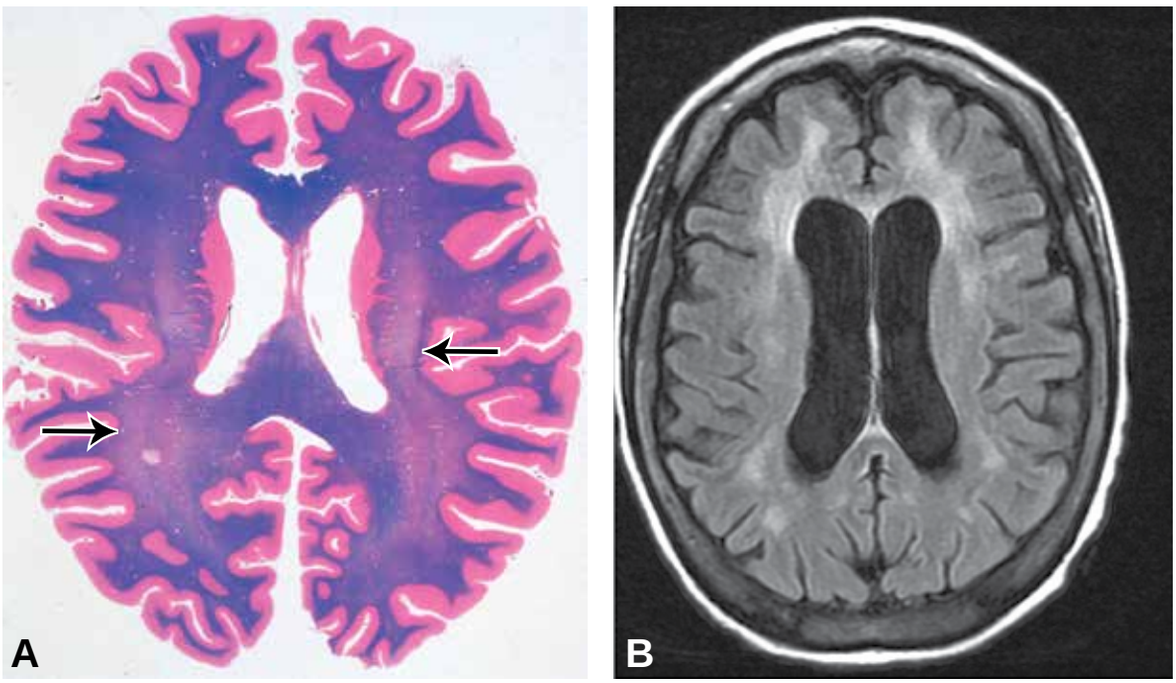



**FIGURA 32-65. Encefalitis o encefalopatía por virus de la inmunodeficiencia humana (EVIH). A.** Corte axial del cerebro de un paciente con EVIH en el que se observa la palidez simétrica de la zona de mielina *(flechas)* causada por VIH-1. La desmielinización ocasionada por leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tiene un aspecto menos simétrico y sigue un patrón en parches. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.) **B.** Imagen de resonancia magnética que muestra anomalías bilaterales en la señal de la sustancia blanca en la EVIH. El diagnóstico diferencial principal es la EVIH frente a la LMP.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1448 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



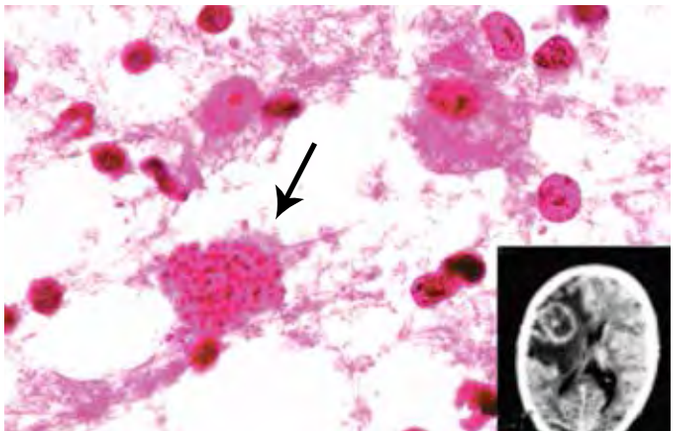


**FIGURA 32-66. Toxoplasmosis en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).** Un paciente previamente asintomático presentó una masa irregular rodeada por edema que fue considerada en un principio como una neoplasia de alto grado. Se identificaron bradizoítos de *Toxoplasma gondii (flecha)* en un fondo inflamatorio necrótico. La toxoplasmosis es la masa más común en pacientes con SIDA y es un indicador de infección por VIH.

- ***Entamoeba histolytica*** produce un absceso cerebral amebiano a partir de la diseminación desde el aparato digestivo o un foco hepático. Las amebas en los cortes de tejido son difíciles de distinguir de los macrófagos espumosos.
- El **paludismo del SNC** está causado con mayor frecuencia por *Plasmodium falciparum*. Durante los ataques de paludismo cerebral, el LCR presenta un aumento en la cantidad de proteínas y de la presión, pero es rara la presencia de pleocitosis. En casos mortales, el tejido cerebral presenta edema difuso sin ninguna otra alteración evidente, aunque puede haber microinfartos con gliosis (granulomas de Dürck) en la sustancia blanca o múltiples pequeñas hemorragias. Tanto los infartos como las microhemorragias pueden estar causados por la obstrucción del flujo sanguíneo en los pequeños vasos como resultado de la presencia de parásitos en el torrente sanguíneo o parasitemia. La gravedad del paludismo cerebral también tiene relación con la liberación del factor de necrosis tumoral α por el sistema inmunitario del huésped.
- Las infecciones **tripanosómicas** incluyen la enfermedad africana del sueño y la tripanosomiasis americana **(enfermedad de Chagas).** Los insectos vectores transmiten la enfermedad. Durante la fase primaria de la infección puede presentarse la meningoencefalitis. La reactivación de la infección latente por *Trypanosoma cruzi* produce múltiples lesiones necróticas en el SNC que se parecen a la toxoplasmosis y han sido observadas en personas con SIDA y otras formas de inmunosupresión. La enfermedad de Chagas es endémica en América central y Sudamérica, pero 300 000-1 000 000 de inmigrantes seropositivos provenientes de estas áreas viven en Norteamérica y tienen riesgo de reactivación con la inmunosupresión.

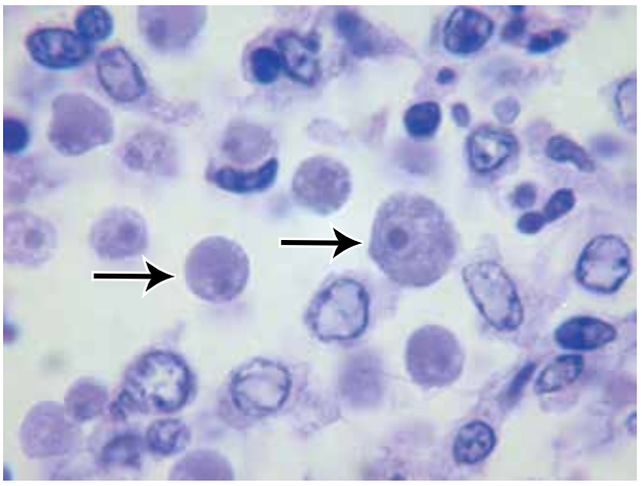


**FIGURA 32-67. Meningoencefalitis por *Naegleria.*** Estos microorganismos amebianos *(flechas)* guardan semejanza con los macrófagos, pero se diferencian por tener un nucléolo mucho más prominente.

### Infecciones del sistema nervioso por metazoos

- La **cisticercosis** es causada por la infección por *Taenia solium*, la lombriz del cerdo, que puede producir múltiples quistes parasitarios de hasta 1 cm de diámetro en el parénquima cerebral, dentro de los ventrículos o en las cisternas basales. La enfermedad intraparenquimatosa por lo general produce síntomas cuando el microorganismo muere y es reconocido por el sistema inmunitario del huésped (fig. 32-68). Una forma peculiar de esta infección es la neurocisticercosis racemosa, caracterizada por la presencia de grupos en forma de racimo de uvas y capas de tejido del parásito sin organismos enteros. La cisticercosis racemosa puede ser considerada como un cultivo de tejido invertebrado en el LCR y es resistente al tratamiento, que suele ser efectivo contra los parásitos intactos. El tratamiento de la neurocisticercosis puede producir un edema cerebral masivo por la intensa respuesta inmunitaria del huésped ante la exposición súbita al tejido necrótico del metazoo. Desde una perspectiva de salud general, la neurocisticercosis es una de las causas más habituales de epilepsia y de masas intracraneales.
- La **equinococosis** es causada por *Taenia echinococcus* o *Echinococcus granulosus*, la lombriz del perro, y produce quistes cerebrales generalmente solitarios y que pueden alcanzar gran tamaño, a diferencia de los quistes múltiples más pequeños presentes en la cisticercosis. Las lesiones cerebrales a menudo se acompañan de quistes hepáticos.
- La **triquinosis** se debe a una infección del músculo esquelético y cardíaco por *Trichinella spiralis*, lo cual produce una miositis eosinófila aguda durante la fase invasiva. Posteriormente, las larvas mueren y se calcifican, produciendo fibrosis e inflamación de bajo grado. La infección rara vez alcanza el SNC, donde produce meningitis aséptica linfocítica-eosinófila.

## Las enfermedades por priones (encefalopatías espongiformes) son enfermedades neurodegenerativas transmisibles causadas por partículas que contienen proteínas modificadas

Las enfermedades priónicas se caracterizan desde el punto de vista clínico por la presencia de ataxia y demencia de evolución rápida, y desde el punto de vista patológico por la acumulación de proteínas priónicas fibrilares o insolubles, la degeneración de neuronas y un patrón de vacuolización denominado **encefalopatía espongiforme** (fig. 32-69). Las encefalopatías espongiformes son notables desde la perspectiva biológica porque el agente infeccioso causal carece de ácidos nucleicos. Estos agentes infecciosos se denominan **priones** (partículas infecciosas proteináceas).

**EPIDEMIOLOGÍA:** entre las encefalopatías espongiformes clásicas en el humano se incluyen varias enfermedades: kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker e insomnio familiar mortal (tabla 32-2). Enfermedades similares se presentan en los animales, como el prurigo lumbar o *scrapie* en ovejas y cabras,



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1449 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



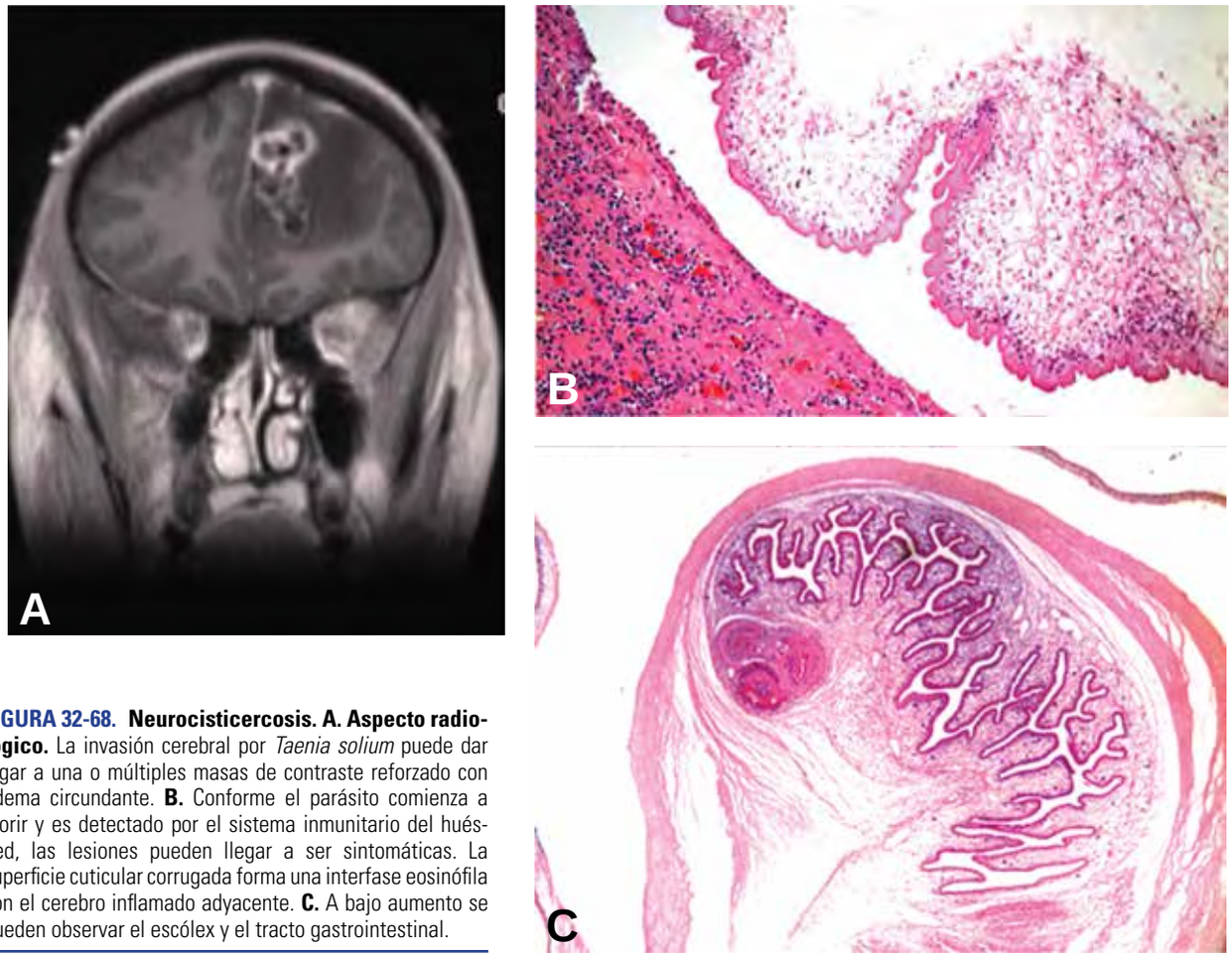



**FIGURA 32-68. Neurocisticercosis. A. Aspecto radiológico.** La invasión cerebral por *Taenia solium* puede dar lugar a una o múltiples masas de contraste reforzado con edema circundante. **B.** Conforme el parásito comienza a morir y es detectado por el sistema inmunitario del huésped, las lesiones pueden llegar a ser sintomáticas. La superficie cuticular corrugada forma una interfase eosinófila con el cerebro inflamado adyacente. **C.** A bajo aumento se pueden observar el escólex y el tracto gastrointestinal.

la encefalopatía espongiforme bovina (EEB; enfermedad de las vacas locas), encefalopatía transmisible del visón y la enfermedad debilitante crónica de ciervos y alces. La EEB es de particular interés porque resultó de la introducción inadvertida de alimentos contaminados por priones a las reses, con lo que se pudo establecer que estas partículas pueden ser transmitidas por vía oral. La EEB es también transmitida con mayor facilidad y no presenta la especificidad de especie que tienen otros priones. Esta enfermedad diezmó la industria de la producción bovina en el Reino Unido y se ha diseminado a otras regiones del mundo y a otras especies, incluyendo animales en zoológicos, mascotas y humanos.

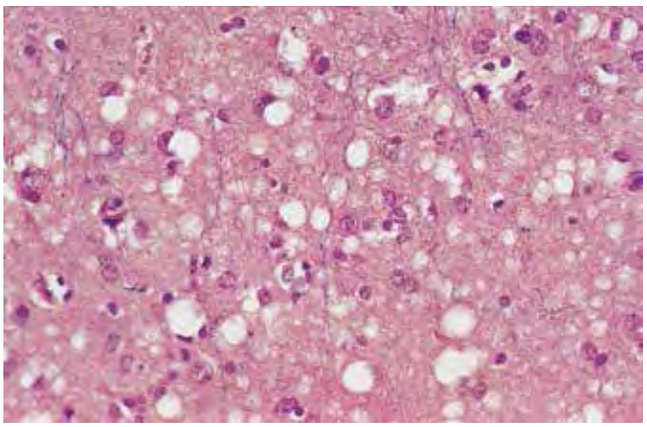


**FIGURA 32-69. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.** La degeneración espongiforme de la sustancia gris se caracteriza por vacuolas tanto aisladas como en grupos, sin evidencia de inflamación. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

**PATOGENIA MOLECULAR:** el acontecimiento molecular desencadenante en las enfermedades por priones es la conversión de una proteína nativa rica en hélices α hacia una isoforma patógena rica en hojas β que tiende a polimerizarse formando fibrillas (figs. 32-70 y 32-71). De forma única, la conversión de la proteína nativa a la forma patógena es autocatalizada por la forma patógena misma. La proteína patógena genera más proteína de este tipo a partir del suministro ilimitado de proteína nativa. La proteína nativa es codificada por el gen del prión humano *(PRNP),* ubicado en el brazo corto del cromosoma 20, que contiene un exón único que codifica 254 residuos de aminoácidos. El producto del gen para el prión normal, la proteína priónica (PrP), es una glucoproteína de superficie celular expresada de manera constitutiva que se une al plasmalema neuronal mediante un anclaje glucolipídico. La PrP es producida en todo el cuerpo, pero la mayor concentración de ARNm para PrP se encuentra en las neuronas del SNC. Su función es desconocida. La proteína priónica celular normal, denominada PrP o $PrP^{C}$, y la proteína priónica patógena (infecciosa), conocida como PrP *scrapie* o $PrP^{SC}$, poseen la misma secuencia primaria de aminoácidos pero distinta formación tridimensional y diferentes patrones de glucosilación. Específicamente, la $PrP^{C}$ es rica en la configuración en hélice α, mientras que la configuración en hoja plegada β es la preponderante en la $PrP^{SC}$. La configuración patógena es extremadamente estable,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1450 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



**TABLA 32-2**
**ENFERMEDADES POR PRIONES**

**I. En humanos**

A. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)
   1. Esporádica (85 % de todos los casos de ECJ; incidencia 1 caso por cada millón de personas a nivel mundial)
   2. Mutación hereditaria del gen priónico, transmisión autosómica dominante (15 % de todos los casos de ECJ)
   3. Yatrógena
      a. Inyección hormonal: hormona del crecimiento humana, gonadotropina hipofisaria humana
      b. Injertos de tejido: duramadre, córnea, pericardio
      c. Dispositivos médicos: electrodos a profundidad, instrumentos quirúrgicos (aún no se ha demostrado en forma definitiva)
   4. Nuevas variantes de ECJ (vECJ)

B. Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (mutación hereditaria del gen priónico, transmisión autosómica dominante)

C. Insomnio familiar mortal (mutación hereditaria de un gen priónico, herencia autosómica dominante)

D. Kuru (limitado a la población Fore de Papúa Nueva Guinea, anteriormente transmitida por rituales funerarios caníbales)

**II. En animales**

A. Prurigo lumbar o *scrapie* (en ovejas y cabras)

B. Encefalopatía espongiforme bovina (EEB; «enfermedad de vacas locas»)

C. Encefalopatía transmisible del visón

D. Encefalopatía espongiforme de felinos

E. Encefalopatía espongiforme de animales exóticos ungulados en cautiverio (antílope nyala, gemsbok, antílope común, antílope órice árabe, kudu mayor)

F. Enfermedad crónica desgastante de venados y alces

G. Transmisión experimental a múltiples especies, incluyendo primates y ratones transgénicos

de manera que la $PrP^{SC}$ es muy resistente a las técnicas convencionales de eliminación de microbios. Si la $PrP^{SC}$ tiene acceso al tejido cerebral, ya sea mediante la transmisión por infección o por plegamiento anormal espontáneo de la proteína nativa, esto originará el cambio de las demás proteínas $PrP^{C}$, transformándolas en $PrP^{SC}$ patógena, dando lugar a un proceso de expansión exponencial y autocatalítico de la proteína anormal. La presencia masiva de $PrP^{SC}$ altera el funcionamiento celular y da como resultado un proceso neurodegenerativo por mecanismos

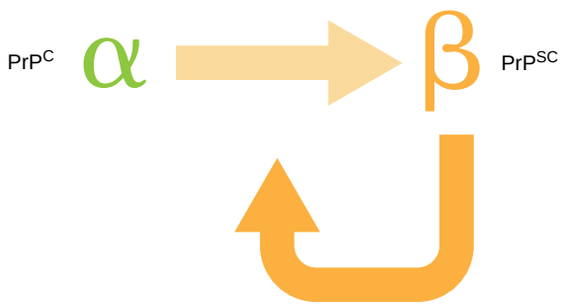



**FIGURA 32-70. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.** El único modo de «reproducción» del prión es la conversión autocatalítica de una proteína nativa priónica celular rica en hélices α hacia una forma patógena rica en la variante en hojas β, que tiene mayor tendencia a agregarse.

todavía por determinar, pero que quizá son similares a los de otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la formación de fibrillas (fibrilogenia).

Todas las encefalopatías espongiformes son transmisibles y hay casos documentados de transmisión inadvertida de la ECJ después de la administración de hormona del crecimiento humana de origen hipofisario, tras un trasplante de córneas de un donante enfermo, por instrumental neuroquirúrgico mal esterilizado y por colocación de implantes quirúrgicos de duramadre contaminados (tabla 32-2).

**PATOLOGÍA:** las enfermedades por priones se caracterizan por degeneración neuronal; gliosis; degeneración espongiforme; abundantes microquistes, transparentes y por lo general confluentes en los neutrófilos, y cúmulos de priones insolubles que forman placas extracelulares (fig. 32-71). Estos cambios son más habituales en la sustancia gris cortical, pero también pueden presentarse en los núcleos más profundos de los ganglios basales, el tálamo, el hipotálamo y el cerebelo.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las diversas enfermedades priónicas en el humano tienen diferentes características.

***KURU:*** en 1956, un médico de Nueva Guinea describió el kuru como una enfermedad neurológica progresiva y mortal, en miembros de una tribu aislada conocida como los Fore. La enfermedad debe su nombre al término equivalente a «temblor» en su lengua. La transmisión del kuru fue relacionada con el canibalismo ritual funerario en el que mujeres y niños comían cerebros de familiares muertos.

El kuru fue la primera enfermedad humana por priones en la que se demostró su carácter transmisible. Adquirió proporciones epidémicas en la población Fore, pero desapareció cuando dejaron de practicar el canibalismo. La característica inicial más importante del kuru es la ataxia de las extremidades y el tronco, debida a un importante daño al cerebelo. En el 70 % de los casos, hay acumulación de proteínas priónicas fibrilares insolubles en forma de placas extracelulares. Los cambios espongiformes están presentes en ambos hemisferios cerebrales y en el cerebelo.

***ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB:*** la ECJ es la forma más habitual de encefalopatía espongiforme. Los síntomas comienzan de forma lenta, pero en general en 6 meses a 3 años, de manera que los pacientes presentan una demencia grave que conduce a la muerte. El importante daño al cerebelo produce ataxia, que ayuda a diferenciar la ECJ de la EA. Hay presencia de mioclonías durante algunas semanas o meses en la etapa de deterioro del paciente. La ECJ puede ser clasificada en cuatro tipos con base en su etiología: esporádica, familiar, yatrógena y nueva variante:

- **ECJ esporádica:** la variante esporádica se presenta en todo el mundo, con una incidencia de 1 por millón de habitantes, y representa el 75 % de todos los casos de ECJ. Se desconoce la forma de adquisición; estos pacientes no muestran las mutaciones asociadas con las formas hereditarias de ECJ u otras enfermedades por priones, y no hay antecedente de exposición yatrógena. Un polimorfismo en el codón 129 de la PRNP confiere una susceptibilidad diferencial para la ECJ: la homocigosidad tanto para la metionina (M) como para la valina (V) en este codón confiere una susceptibilidad desproporcionadamente alta para enfermedades priónicas, mientras que los heterocigotos (M/V) son resistentes. Las frecuencias de los diferentes codones en la población caucásica son del 51 % M/V, el 37 % M/M y el 12 % V/V.
- **ECJ hereditaria:** la **ECJ familiar** constituye el 15 % de las enfermedades por priones, con una incidencia de 1 en 10 millones. Se han identificado varias mutaciones en la PRNP en



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1451 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



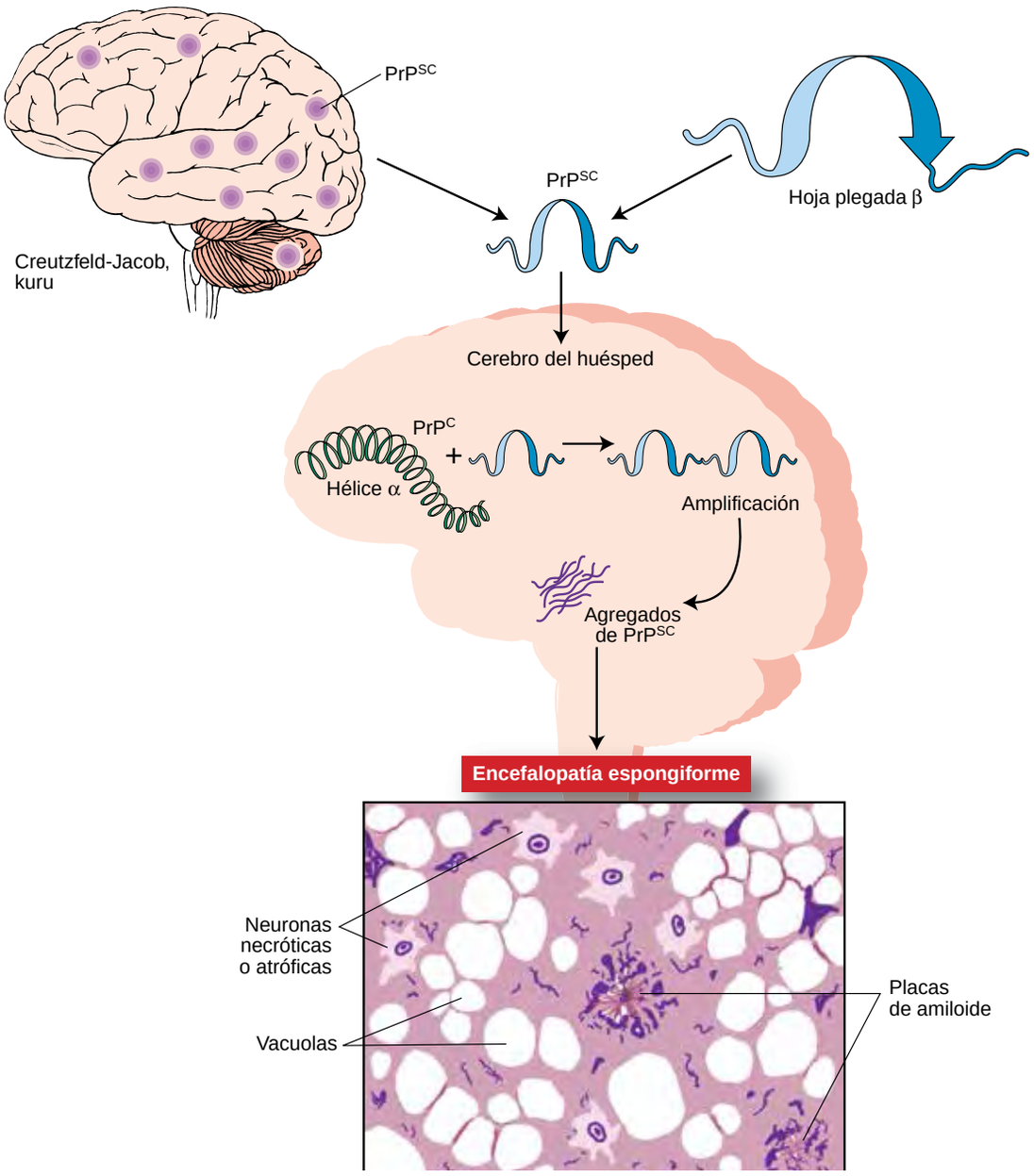



**FIGURA 32-71. Patogenia molecular de las enfermedades por priones.**

diferentes familias. En estos casos, la $PrP^C$ presenta mayor tendencia al plegamiento anormal hacia la isoforma patógena. La PRNP mutada causa ECJ familiar, insomnio familiar mortal y enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.

- **ECJ yatrógena:** como se menciona en el tabla 32-2, hay varias causas yatrógenas de ECJ, aunque la mayor parte han sido descartadas en la actualidad. De esta manera, hoy en día se utiliza hormona del crecimiento humana recombinante en lugar de la obtenida de la hipófisis. Cuando las biopsias cerebrales o autopsias se realizan en casos de enfermedades priónicas, se siguen protocolos especiales para limitar la exposición del personal y los pacientes a los priones. Cuando es posible se utiliza instrumental desechable y las superficies e instrumentos son tratados con 2 N NaOH. Las técnicas de esterilización con autoclave y la mayor parte de los desinfectantes convencionales no pueden erradicar este agente infeccioso resistente.
- **Nueva variante de ECJ (vECJ o nvECJ):** esta forma fue identificada mediante un programa de vigilancia en Reino Unido después de la epidemia de EEB (v. anteriormente) producida entre 1980 y 1996. Se encontró un grupo de pacientes que diferían de otros casos de ECJ esporádica en varias características primordiales, entre las que destaca la edad de presentación. La edad promedio de inicio de los síntomas en la ECJ esporádica es de 65 años; en caso de la vECJ es de 26 años. También, los pacientes con vECJ tienen una duración de la enfermedad más prolongada (mediana, 12 meses frente a 4 meses) y una presentación clínica atípica, incluyendo diversos cambios en la conducta o alteraciones en la sensibilidad (disestesias) y ninguno de los cambios electroencefalográficos (EEG) habituales en la ECJ esporádica. En la autopsia, la vECJ se caracteriza por cambios espongiformes muy notables en los ganglios basales y el tálamo, y placas extensas de PrP en el cerebro y el cerebelo. Estas placas se caracterizan por el hecho de guardar semejanza con las que se observan en el kuru. Finalmente, en el cerebro de los pacientes con vECJ hay mucha mayor cantidad de PrP de la que se observa en los individuos con ECJ esporádica. El análisis físico-quí-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1452 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



mico demostró que la $PrP^{SC}$ de la vECJ tiene características diferentes a la $PrP^{SC}$ de la ECJ, pero similar a los priones de la EEB que se transmiten a los ratones y los primates. De esta manera, la EEB es considerada la fuente de origen de la nvECJ. La evidencia actual indica que los casos de vECJ alcanzaron un número máximo que se encuentra en descenso. Es motivo de preocupación, que prácticamente todos los casos de vECJ eran homocigotos para el codón 129 (que son más susceptibles), y un caso reciente en un paciente heterocigoto podría ser el precursor de un tipo de vECJ con un período de incubación más largo en esta población. Además, la exploración retrospectiva de los especímenes quirúrgicos de las amígdalas y los apéndices en EE.UU. utilizando $PrP^{SC}$ ha demostrado un número importante de individuos asintomáticos con PrP patógenos que pueden ser el origen de una nueva epidemia de vECJ.

Con la globalización y la diversificación de las economías, las culturas y las poblaciones, resulta esencial considerar la nueva perspectiva global en las enfermedades infecciosas. Pueden surgir nuevos trastornos y diseminarse rápidamente. Muchas de estas infecciones tienen un impacto en el sistema nervioso, como se ha visto con el VIH y la gripe H1N1. La facilidad de movimiento hace que las infecciones que anteriormente se consideraban exóticas o tropicales aparezcan de manera inesperada en los países industrializados. Las grandes poblaciones que se han vuelto inmunodeprimidas debido al VIH, al cáncer o a los tratamientos inmunosupresores constituyen un terreno fértil para la enfermedad neurológica infecciosa clínicamente atípica. Por último, siempre existe el peligro constante del despliegue de agentes biológicos artificiales.

## ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

En las enfermedades desmielinizantes, el problema principal es la alteración de la homeostasis de la mielina, incluyendo la formación de mielina anormal **(dismielinización),** destrucción de la ya existente **(desmielinización)** o alteración en su metabolismo **(leucodistrofias).** La mielina central es producida por los oligodendrocitos, mientras que la periférica es producida por las células de Schwann (v. cap. 31). Ambos tipos de mielina tienen características bioquímicas diferentes. Desde un punto de vista práctico, el límite entre el SNC y el sistema nervioso periférico puede ser considerado como el punto de transición entre la mielina producida por los oligodendrocitos y la sintetizada por las células de Schwann. Esta transición suele producirse de 2-3 mm después del sitio de salida de los nervios craneales o las raíces medulares a partir del tallo cerebral o la médula espinal. Las enfermedades de la mielina afectan tanto a la central como a la periférica, o ambas.

### La esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinizante más común

**EPIDEMIOLOGÍA:** la esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante crónica del SNC más habitual en adultos jóvenes en EE.UU. Su prevalencia es de 1 por cada 1 000. La EM se caracteriza por períodos de exacerbación y remisión durante varios años. Se torna sintomática a una edad promedio de 30 años, y su frecuencia es el doble en mujeres que en hombres.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la etiología de la EM sigue siendo desconocida, pero los estudios experimentales y clínicos indican que hay una predisposición genética y una patogenia inmunitaria. La EM es principalmente una enfermedad de clima templado. Las personas que emigran antes de los 15 años de edad desde regiones con baja prevalencia de EM hacia regiones endémicas más templadas tienen mayor riesgo de presentar la enfermedad, lo que indica que hay factores ambientales de importancia para la enfermedad.

La enfermedad tiene una predisposición genética por el hecho de haber agrupación familiar de la enfermedad, mayor riesgo en familiares de segundo y tercer grado de pacientes con EM y concordancia del 25% para EM en gemelos monocigotos. La susceptibilidad también está relacionada con el número de alelos del complejo principal de histocompatibilidad (p. ej., [HLA]-DR2), lo que implica un mecanismo inmunitario involucrado en su patogenia.

El aspecto microscópico de las lesiones también sugiere participación inmunitaria. Por ejemplo, las lesiones por EM crónica se caracterizan por la presencia de linfocitos perivasculares, macrófagos y múltiples linfocitos T $CD4^+$ (subtipo cooperadores-inductores), así como $CD8^+$ (v. caps. 4 y 11). Incluso los linfocitos T $CD4^+$ del LCR de pacientes con EM son oligoclonales. Aunque no se ha podido identificar ningún antígeno diana específico, la información indica que hay una respuesta inmunitaria contra una proteína específica del SNC. La posibilidad de mecanismo inmunitario se apoya todavía más por la producción experimental de una enfermedad autoinmunitaria desencadenada por un antígeno específico, mediada por linfocitos T, denominada **encefalitis alérgica experimental.** La inyección de una proteína básica de la mielina en forma experimental, incluyendo primates, provoca una enfermedad desmielinizante similar a la EM. No obstante, a diferencia de la EM, la encefalitis alérgica experimental es una enfermedad monofásica.

Aunque se han propuesto diversos virus en la etiología de la EM, hasta el momento no hay evidencia suficiente para asegurar la participación de algún agente infeccioso en su origen.

**PATOLOGÍA:** la característica primordial de la EM es la placa de desmielinización (figs. 32-72 y 32-73). Estas lesiones, rara vez de más de 2 cm de diámetro, se acumulan en gran número en el cerebro y la médula espinal (fig. 32-74). Son discretas, con un contorno redondo y liso, en general presentes en la sustancia blanca, aunque pueden extenderse hasta la sustancia gris. Estas lesiones predominan en los nervios ópticos, el quiasma óptico, la sustancia blanca paraventricular y la médula espinal, aunque puede afectar a cualquier parte del SNC.

La placa en evolución se caracteriza por la pérdida selectiva de mielina en una región de conservación axonal relativa, con

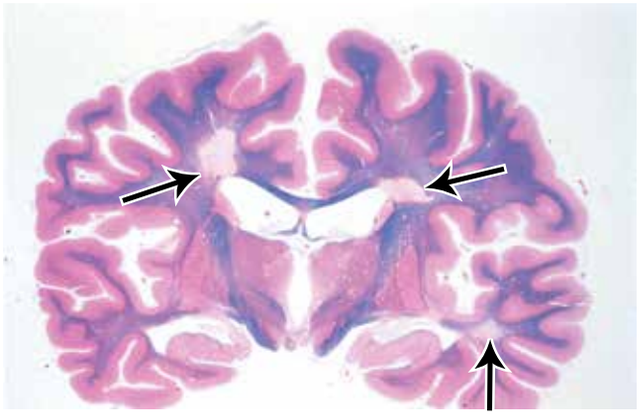


**FIGURA 32-72. Esclerosis múltiple.** Corte coronal de todo el cerebro teñido para mielina de un paciente con esclerosis múltiple de larga evolución en el que se observan zonas o placas carentes de mielina *(flechas)* y desmielinización periventricular característica particularmente notable en los ángulos superiores de los ventrículos laterales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1453 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



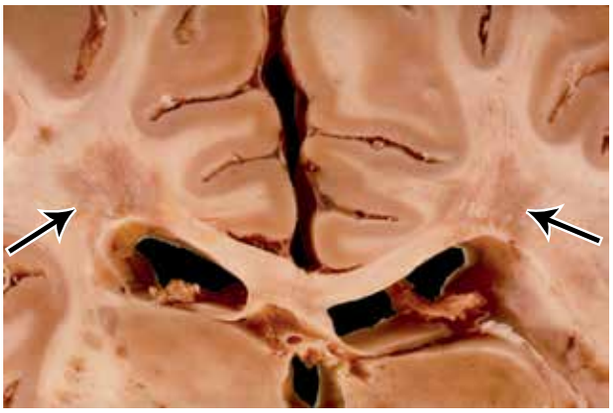


**FIGURA 32-73. Esclerosis múltiple.** En este corte coronal de tejido en fresco se observan zonas más oscuras que corresponden a las placas periventriculares, ligeramente irregulares *(flechas)* como reflejo de la pérdida de mielina, que es la que produce el aspecto blanco brillante que caracteriza a la sustancia blanca cerebral.

acumulación de linfocitos alrededor de venas y arterias, y la entrada de macrófagos, acompañada de un importante edema.

Los cuerpos neuronales dentro de los límites de la placa están notablemente respetados, pero puede haber degeneración axonal. El número de oligodendrocitos está moderadamente disminuido. Conforme las placas perduran, se vuelven más discretas y el edema disminuye. Esta secuencia indica el carácter focalizado de la lesión, su selectividad y su gravedad, ya que la desmielinización es total dentro de la placa. Usualmente, los axones situados dentro de las placas se desmielinizan de forma súbita. Las placas más antiguas son densas y glióticas.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la EM suele presentarse en la tercera o cuarta décadas de la vida, y se caracteriza por episodios súbitos y breves de exacerbación clínica, intercalados con períodos de relativa estabilidad. El criterio clínico esencial para la EM es la diseminación de lesiones en el espacio y el tiempo; esto es, afecta a múltiples áreas separadas del SNC en diferentes momentos. La manera de entender la actividad de la enfermedad fue revolucionada por el uso de los estudios de RM en serie, en los que se puede observar la evolución de la EM a pesar de estar al parecer inactiva desde el punto de vista clínico. Hay aparición e involución de nuevas placas, que sólo producen manifestaciones clínicas en algunas ocasiones. Entre los criterios más recientes para el diagnóstico de la EM se incluyen estudios de imagen periódicos que permiten evidenciar la distribución de placas en el espacio y el tiempo. De esta manera, la EM es considerada una enfermedad activa aún en el lapso que transcurre entre una exacerbación y otra. El tratamiento está enfocado a suprimir la actividad de la enfermedad utilizando diferentes inmunomoduladores, como el interferón β, y la eficacia determinada mediante RM se ha convertido en una meta en los estudios de evaluación de medicamentos y de tratamiento clínico. Los estudios neuropatológicos demuestran un aumento de la actividad inflamatoria en los cerebros de los pacientes con EM en el período entre dos exacerbaciones.

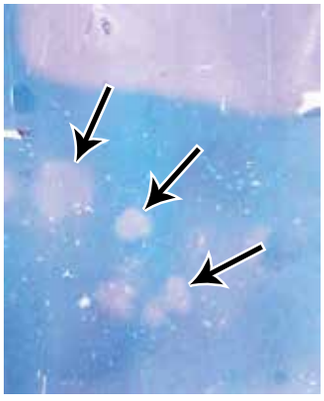


**FIGURA 32-74. Esclerosis múltiple.** Materia blanca subcortical de un paciente con esclerosis múltiple en la que se observan múltiples zonas de desmielinización, irregulares, pequeñas y parcialmente confluentes *(flechas).* La mielina normal intacta se tiñe de color azul en este corte preparado con la técnica de azul luxol rápido.

***Muchos pacientes con EM siguen una evolución clínica caracterizada por remisiones y recurrencias, pero algunos otros siguen un curso inexorable sin remisiones.*** Cada exacerbación es reflejo de la formación de nuevas placas desmielinizadas por EM. Por lo general, la EM se inicia con síntomas secundarios a una lesión en los nervios ópticos, el tallo cerebral o la médula espinal. El primer síntoma suele ser visión borrosa o la pérdida de la visión de un solo ojo secundaria a una neuritis óptica. Cuando la lesión inicial se localiza en el tallo cerebral, pueden presentarse diplopía y vértigo. En particular, la presencia de oftalmoplejía internuclear, causada por una disrupción del fascículo longitudinal medial, indica con mucha certeza una enfermedad desmielinizante cuando se presenta en una persona joven. La desmielinización aguda dentro de la médula espinal se denomina **mielitis transversa,** y produce debilidad de una o ambas extremidades inferiores y síntomas sensoriales como entumecimiento. Muchos de los síntomas iniciales son reversibles en parte al cabo de unos cuantos meses.

A pesar de que la mayoría de los pacientes presenta una evolución caracterizada por recurrencias y remisiones crónicas, el déficit neurológico es acumulativo e inexorable. Incluso en las placas menos activas puede haber destrucción axonal, que conlleva la presencia de lesiones irreversibles. En casos establecidos, el grado de compromiso funcional es muy variable, desde discapacidad mínima hasta grave, invalidez, con parálisis generalizada, disartria, ataxia, alteraciones graves de la visión, incontinencia y demencia. Los pacientes con discapacidad grave suelen morir por parálisis respiratoria o infecciones de las vías urinarias. La mayoría de los pacientes con EM sobreviven 20 a 30 años después del inicio de los síntomas.

### La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante común en Japón

La neuromielitis óptica es una enfermedad desmielinizante con una predilección muy notable por los nervios ópticos y la médula espinal. Aunque se consideraba una variante simple de la EM, la neuromielitis óptica es reconocida en la actualidad como una enfermedad producida por autoanticuerpos contra un canal hídrico, la acuaporina 4, por lo que su fisiopatología es muy distinta de aquella de la EM. Este trastorno responde muy poco al tratamiento convencional para la EM.

### Las encefalomielitis postinfecciosa y posvacunal son respuestas inmunitarias contra antígenos virales

Algunas infecciones virales (p. ej., sarampión, varicela, rubéola), en casos raros, producen encefalomielitis en un lapso de 3 a 21 días después de su presentación inicial. La enfermedad se caracteriza por desmielinización perivascular focal y abundante infiltrado de células mononucleares alrededor de las vénulas de pequeño y mediano calibre de la sustancia blanca del cerebro y la médula espinal. Se cree que esta enfermedad es de origen inmunitario, pero su patogenia precisa es desconocida. Entre las manifestaciones iniciales de encefalomielitis postinfecciosa se encuentran cefalea, vómito, fiebre y signos de irritación me-

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1454 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



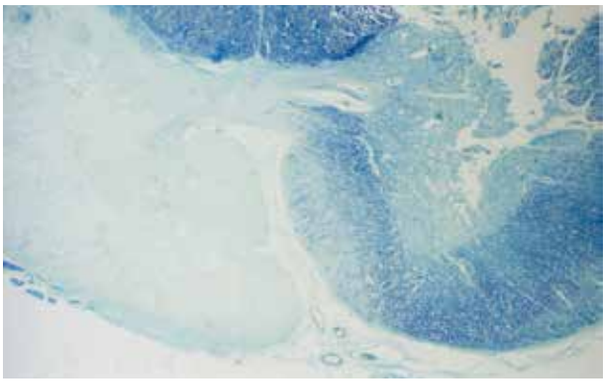


**FIGURA 32-75. Encefalomielitis posvacunal** que afecta la médula espinal con notable pérdida de mielina en las regiones lateral y anterior de la médula vista desde el lado izquierdo.

níngea, a la cual puede seguir paraplejía, incontinencia y estupor. Hasta un 15-20 % de los pacientes muere. Puede presentarse un síndrome similar, **encefalomielitis posvacunal,** después de la inmunización contra algunos agentes infecciosos (p. ej., varicela, rabia) (fig. 32-75). El uso de vacunas de mayor pureza que están libres de contaminantes que propicien reacción antígena cruzada ha disminuido de forma notable la frecuencia de esta complicación.

### La inflamación linfocítica crónica con reforzamiento pontino perivascular sensible a los esteroides afecta al tallo cerebral

La inflamación linfocítica crónica con reforzamiento pontino perivascular sensible a los esteroides (CLIPPERS) es un trastorno raro descrito recientemente que muestra inflamación, predominantemente de linfocitos T, y desmielinización del tallo cerebral y el cerebelo. Los pacientes muestran reforzamientos de gadolinio simétricos y curvilíneos dispersos por todo el puente, que se extienden de manera variable en la médula, el cerebelo, el mesencéfalo y ocasionalmente en la médula espinal. La mejoría radiológica y clínica se presenta con el tratamiento con glucocorticoides a dosis elevadas, pero los pacientes empeoran de manera rutinaria después de ajustar la dosis de glucocorticoides y a menudo requieren el tratamiento a largo plazo u otro tratamiento inmunosupresor.

### Las leucodistrofias son enfermedades hereditarias de la formación y conservación de la mielina

Estas enfermedades a menudo tienen impacto tanto en la mielina central como en la periférica, y suelen manifestarse en la lactancia y la niñez, aunque también hay fenotipos propios del adulto. La alteración de la mielina central produce ceguera, espasticidad y pérdida de funciones previamente adquiridas durante el desarrollo, mientras que la pérdida de mielina periférica produce debilidad y ausencia de reflejos.

#### Leucodistrofia metacromática

La leucodistrofia metacromática (LDM), la más común de las leucodistrofias, es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la acumulación de un cerebrósido (galactosil sulfátido) en la sustancia blanca del cerebro y los nervios periféricos. La leucodistrofia metacromática predomina en la lactancia, pero hay algunos casos raros en jóvenes o adultos. Produce la muerte al cabo de varios años. Un ensayo clínico que consiste en el trasplante de médula ósea con genes corregidos se ha mostrado prometedor al prevenir la progresión de la LDM.

**FISIOPATOLOGÍA:** la LDM es una deficiencia en la actividad de la arilsulfatasa. Esta enzima lisosómica está involucrada en la degradación de los sulfátidos de mielina. En consecuencia, hay acumulación progresiva de sulfátidos dentro de los lisosomas de las células de Schwann que forman la mielina y los oligodendrocitos.

**PATOLOGÍA:** en la LDM, los sulfátidos acumulados forman gránulos esféricos citoplasmáticos, de 15-20 µ de diámetro, los cuales presentan tinción metacromática con violeta de genciana y azul de toluidina. La tinción normal es ortocromática; esto es, que la violeta de genciana o el azul de toluidina tiñen el tejido de color violeta o azul, respectivamente. En la metacromasia el color obtenido se modifica: los tejidos teñidos con violeta de genciana o azul de toluidina se observan con un color café oscuro o rojizo. El cerebro presenta pérdida difusa de mielina, acumulación de material metacromático en la sustancia blanca y astrocitosis. La desmielinización de los nervios periféricos es menos grave.

#### Enfermedad de Krabbe

La enfermedad de Krabbe se caracteriza por una evolución rápida y mortal, tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y es causada por una deficiencia de galactocerebrósido β-galactosidasa.

**PATOLOGÍA:** el cerebro es pequeño, con pérdida generalizada de la mielina y preservación de la corteza cerebral. La astrogliosis es grave. Las «células globoides» multinucleadas se desarrollan en la sustancia blanca y se agrupan alrededor de los vasos sanguíneos, lo que da lugar al nombre alternativo, **leucodistrofia de células globoides.** Las células globoides son simples macrófagos multinucleados que contienen galactocerebrósido aún sin digerir (galactosilceramida). Estas células alcanzan un diámetro de hasta 50 µm, con hasta 20 núcleos periféricos. En la etapa terminal de la enfermedad, su número disminuye, y en las zonas de mayor pérdida de mielina se observan escasas células globoides residuales. Al microscopio electrónico se observa que estas células contienen inclusiones de tipo cristaloide de forma recta o tubular.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la enfermedad de Krabbe se manifiesta en los primeros meses de vida y evoluciona hasta la muerte en un lapso de 1-2 años. Se caracteriza por déficits motor, sensorial y cognitivo graves debido al daño difuso del sistema nervioso.

#### Adrenoleucodistrofia

**PATOGENIA MOLECULAR:** la adrenoleucodistrofia es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X (Xq28) caracterizada por una disfunción de la corteza suprarrenal y la desmielinización del sistema nervioso, asociados con una alta concentración de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGSCML) en los tejidos y líquidos corporales. La mutación enzimática presente en la adrenoleucodistrofia impide la degradación de los AGSCML al impedir la activación normal de los AGSCML libres al agregar la coenzima A (CoA). Las características patológicas en el cerebro y la suprarrenal son resultado de la acumulación de ésteres anormales del colesterol y la toxicidad de los AGSCML.

**PATOLOGÍA:** en el cerebro hay desmielinización confluente, bilateral y simétrica. Las lesiones más graves se encuentran en la sustancia blanca subcortical de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1455 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



la región parietooccipital, que se extiende en dirección anterior (sin dañar la corteza), dando como resultado una pérdida grave de axones mielinizados y oligodendrocitos. Es notable la presencia de gliosis e infiltrados perivasculares de células mononucleares (principalmente linfocitos) en las regiones afectadas. Hay macrófagos dispersos positivos para la tinción de ácido peryódico-Schiff (PAS) y contiene material positivo para colorante de Sudán. Afecta a los nervios periféricos, pero en menor grado que al cerebro. Las glándulas suprarrenales se encuentran atróficas, y al microscopio electrónico las células corticales presentan opciones o hendiduras citoplasmáticas curvilíneas (laminares) patognomónicas, unidas a la membrana, que contienen AGSCML. Hay inclusiones similares en las células de Schwann y macrófagos del SNC.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la adrenoleucodistrofia se presenta en niños de 3 a 10 años de edad, y los síntomas neurológicos anteceden a los signos de insuficiencia suprarrenal. La enfermedad evoluciona con rapidez en un lapso de 2-4 años, y los pacientes pueden llegar con prontitud al estado vegetativo y permanecer en ese estado durante varios años antes de sobrevenir la muerte. La modificación de la composición y la cantidad de lípidos en la dieta utilizando una mezcla 4:1 de trioleato de glicerol y trierucato de glicerol («aceite de Lorenzo») disminuye los AGSCML en suero y retrasa el avance de la enfermedad en algunos casos. Si el paciente sobrevive a la niñez, la dieta puede normalizarse.

## ENFERMEDADES TÓXICAS Y METABÓLICAS

Dado el enorme apetito del cerebro por el oxígeno, los aminoácidos y otros suministros metabólicos, no es de sorprender que este órgano presente mal funcionamiento como resultado de la carencia o uso inadecuado de sustancias esenciales, intoxicación y enfermedades metabólicas hereditarias. Estos trastornos son de particular importancia, ya que la corrección de la alteración metabólica subyacente permite corregir el defecto funcional. En la mayoría de los casos, estas alteraciones, aunque tienen un notable efecto fisiológico, no tienen una correlación morfológica importante; sin embargo, en algunos casos, se pueden identificar alteraciones patológicas.

### Las enfermedades metabólicas por almacenamiento se deben a la ausencia de enzimas clave

Las enfermedades neuronales por almacenamiento son enfermedades enzimáticas hereditarias que dan lugar a la acumulación de productos metabólicos normales dentro de los lisosomas. A diferencia de las leucodistrofias, en las que se produce ceguera y espasticidad, en las enfermedades neuronales por almacenamiento el impacto se da en las neuronas, lo cual da lugar a crisis convulsivas y deterioro cognitivo.

#### Enfermedad de Tay-Sachs

La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno autosómico recesivo y mortal originado por una deficiencia congénita de hexosaminidasa A. En consecuencia, el ganglióside se acumula en las neuronas del SNC. La enfermedad es mortal en la lactancia y la niñez temprana. La lesión de la retina aumenta la transparencia macular, originando el signo característico de **manchas rojo cereza** en la mácula.

El cerebro es el principal sitio de almacenamiento de ganglióside, y su volumen se incrementa progresivamente durante la lactancia. Se observan pequeñas gotas de lípidos en el citoplasma de las células nerviosas distendidas del SNC y del sistema nervioso periférico (fig. 32-76 A). Al microscopio electrónico se observa la presencia de lípidos dentro de los lisosomas, con un patrón arremolinado descrito como «figuras de mielina» (fig. 32-76 B). El tejido nervioso desarrolla astrocitosis difusa. Los lactantes tienen un aspecto normal, pero a la edad de 6 meses presentan retraso en el desarrollo psicomotor. Posteriormente, se observa un deterioro progresivo que conlleva hipotonía flácida y retraso mental grave. Por lo general mueren antes de llegar al segundo año de vida.

#### Síndrome de Hurler

El síndrome de Hurler es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo del glucosaminoglucano que da como resultado la acumulación de mucopolisacáridos dentro de las neuronas. Las variantes clínicas de este síndrome se diferencian por el grado de involucramiento de los órganos viscerales y del sistema nervioso. Por lo general, la enfermedad se expresa en la lactancia o la niñez temprana por talla baja, opacidades corneales, deformidades esqueléticas y hepatoesplenomegalia. La acumulación interneuronal extiende el compartimento citoplasmático y se acompaña de astrocitosis y retraso mental progresivo.

#### Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad autosómica recesiva debida a una deficiencia genética de glucocerebrosidasa, lo cual da lugar a la acumulación de glucocerebrósido, prin-

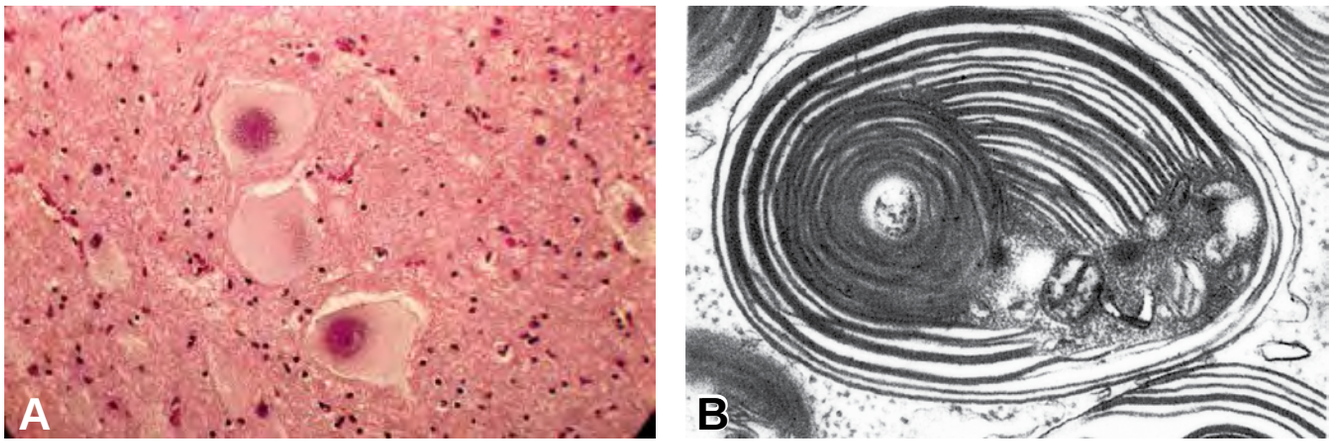



**FIGURA 32-76. Enfermedad de Tay-Sachs A.** El citoplasma de las neuronas se encuentra distendido por la acumulación de material de depósito eosinófilo. **B.** Desde el punto de vista estructural, se observan «cuerpos de mielina» con un patrón arremolinado, compuestos por gangliósidos presentes en el citoplasma.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1456 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



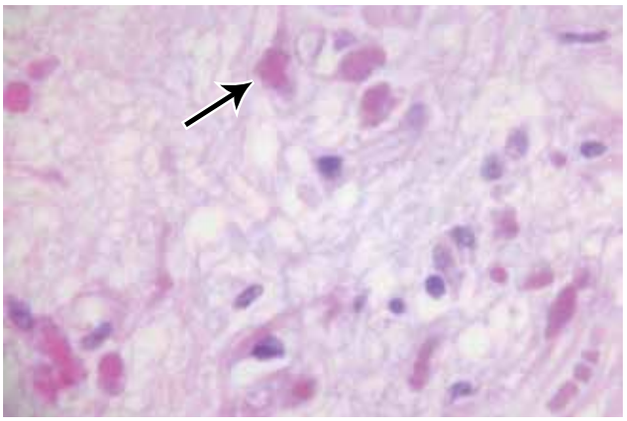


**FIGURA 32-77. Enfermedad de Alexander.** Esta enfermedad se debe a la mutación del gen que codifica para la proteína acídica fibrilar glial, y se caracteriza por la presencia de cúmulos de proteína acídica fibrilar situados dentro de cuerpos eosinófilos, llamadas fibras de Rosenthal *(flechas).* Las fibras de Rosenthal se observan en la enfermedad de Alexander, el astrocitoma pilocítico y como reacción en las zonas adyacentes a lesiones por compresión crónica.

cipalmente en los macrófagos. El SNC está más afectado en la variedad infantil de la enfermedad de Gaucher (tipo II). Aunque la acumulación interneuronal de glucocerebrósido no es muy evidente, la pérdida de neuronas es grave y va acompañada de astrocitosis difusa. Estos niños presentan fallo del crecimiento y mueren a edad temprana.

### Enfermedad de Niemann-Pick

La enfermedad de Niemann-Pick es una enfermedad autosómica recesiva en la que hay almacenamiento interneuronal de esfingomielina como resultado de una deficiencia de esfingomielinasa. Las manifestaciones clínicas se presentan a edad temprana, y la enfermedad se caracteriza por retraso en el crecimiento y el desarrollo del niño. El sistema fagocítico mononuclear es el principal sitio de almacenamiento, pero es en el sistema nervioso donde predominan los síntomas durante la lactancia. El cerebro se torna atrófico y presenta una importante astrocitosis. La degeneración retiniana puede producir manchas en rojo cereza similares a la enfermedad de Tay-Sachs.

### Enfermedad de Alexander

La enfermedad de Alexander es un trastorno por depósito en los astrocitos. Es una enfermedad neurológica poco común presente en lactantes, niños y, rara vez, en adultos, que se caracteriza por la pérdida de mielina en el cerebro y abundantes cúmulos eosinófilos de proteína acídica fibrilar glial en los procesos astrocíticos (fibras de Rosenthal; fig. 32-77). Las fibras de Rosenthal son extraordinariamente abundantes, siguiendo una distribución perivascular o subpial. El cuadro clínico en los niños se caracteriza por retraso psicomotor, demencia progresiva y parálisis, y en algunos casos la muerte. Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína acídica fibrilar glial. Se desconoce cómo este proceso impide la formación de mielina e induce la degeneración de oligodendrocitos y mielina.

## La fenilcetonuria es una deficiencia de la enzima hidroxilasa de fenilalanina

La fenilcetonuria es una enfermedad autosómica recesiva (v. cap. 6) caracterizada por la acumulación de fenilalanina en la sangre y los tejidos debida a que su transformación a tirosina está suprimida. Esta enfermedad se manifiesta en los primeros meses de vida y produce retraso mental, crisis convulsivas y detención del desarrollo físico. El tratamiento consiste en la restricción de la fenilalanina en la dieta. Los pacientes que no son tratados rara vez alcanzan un coeficiente intelectual (CI) mayor de 50, pero aquellos que reciben tratamiento dietético mejoran. Dado que las complicaciones producidas por esta enfermedad son prevenibles, en la actualidad todos los recién nacidos son sometidos a pruebas para su detección. Aunque no presenta alteraciones morfológicas específicas, el cerebro puede tener un peso menor de lo normal y deficiencia en su mielinización.

## La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre

La enfermedad de Wilson, también llamada **degeneración lenticular hepática** afecta al cerebro y al hígado, y es causada por mutaciones en el gen *WD* (v. cap. 20). Un defecto en la capacidad de excreción del cobre a través de la bilis ocasiona que se deposite en el cerebro.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas de la lesión cerebral consisten en alteraciones motoras con tendencia a la coreoatetosis, por lo general en la segunda década de la vida, pero los síntomas pueden empezar en etapa tan avanzada como la octava década. La alteración en los movimientos puede acompañarse de psicosis. Antes, durante o después de la aparición de síntomas neurológicos, puede desarrollarse una cirrosis, que puede dar como resultado una insuficiencia hepática. El depósito de cobre en el borde de la córnea produce una banda visible de color café-dorado, conocida como **anillo de Kayser-Fleischer,** visible durante la exploración con la lámpara de hendidura.

El núcleo lenticular del cerebro presenta un color dorado claro, y el 25% de los casos presenta pequeños quistes o hendiduras en el putamen o en las capas más profundas de la neocorteza. Son características la pérdida leve de neuronas y la gliosis.

Algunos pacientes que están «presintomáticos» nunca presentan un nivel suficientemente alto de cobre para acumularse en el cerebro o los ojos o producir cirrosis. El diagnóstico es fundamental, pues es una enfermedad tratable que puede provocar un daño irreversible del hígado y del SNC sin intervención terapéutica. Cualquier persona que presente hiperquinesia, en particular cuando se inicia en la edad adulta temprana acompañada de manifestaciones psiquiátricas o hepáticas, debe ser evaluada para descartar la enfermedad de Wilson.

## La disfunción cerebral en la enfermedad metabólica sistémica se debe a la encefalopatía metabólica

Dichas alteraciones metabólicas pueden estar causadas por enfermedades cardiopulmonares, renales, hepáticas o endocrinas que ocurren de manera aislada o en combinación. Clínicamente, los pacientes presentan disminución del estado de conciencia, empezando por una dificultad para mantener la atención en ocasiones acompañada de cierta hiperactividad, que evolucionan hasta el letargo y finalmente la incapacidad para despertar, independientemente del grado de estimulación. El cambio en el estado de conciencia puede estar acompañado por temblor, asterixis y signos neurológicos multifocales cambiantes. En la tomografía computarizada (TC) y la RM no se observan anormalidades estructurales, mientras que en el EEG se observa un eminente crecimiento progresivo de la actividad cortical rítmica, en ocasiones acompañada por descargas periódicas de amplitud elevada conocidas como ondas trifásicas (las ondas trifásicas son más habituales en la encefalopatía hepática, pero no son específicas de esta). Desde el punto de vista bioquímico, la encefalopatía metabólica se caracteriza por la disminución de la utilización de glucosa y oxígeno por el cerebro, con independencia del factor desencadenante. No hay alteraciones mor-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1457 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



fológicas específicas de las encefalopatías metabólicas, aunque la presencia de astrocitos de Alzheimer tipo II son sugestivos pero no diagnósticos de la encefalopatía hepática.

### Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es la expresión clínica habitual de la insuficiencia hepática, que se manifiesta por delirios y crisis convulsivas. En general, las manifestaciones clínicas son mucho más graves que los cambios morfológicos, los cuales están limitados a la aparición de alteraciones en la astroglía (denominados **astrocitos Alzheimer tipo II**) caracterizadas por núcleos de mayor tamaño y marginación de la cromatina nuclear, sobre todo en el tálamo.

### Síndrome de desmielinización osmótica (mielinólisis central pontina)

La mielinólisis central pontina es una enfermedad desmielinizante rara del puente, en la que se presentan zonas discretas de desmielinización selectiva (fig. 32-78). Con frecuencia estas lesiones son demasiado pequeñas para dar manifestaciones clínicas, y sólo se descubren en la autopsia. En unos cuantos casos, pueden presentarse cuadriparesia, parálisis bulbar y síndrome de enclaustramiento. La mielinólisis central pontina se origina por la corrección muy rápida de la hiponatremia en alcohólicos, personas con desnutrición o pacientes con una importante alteración de los electrólitos, incluyendo aquellos con insuficiencia renal y receptores de trasplante hepático. La desmielinización no está confinada al puente y otras áreas extrapontinas de sustancia blanca pueden estar afectadas; por lo tanto, ahora se considera que la mielinólisis central pontina es parte de un trastorno más amplio denominado síndrome de desmielinización osmótica. Actualmente se considera que el proceso clásico de desmielinización del cuerpo calloso, conocido como síndrome de Marchiafava Bignami, es parte de la desmielinización osmótica, pero también pueden estar afectadas la cápsula interna, la corona radiada y la sustancia blanca del cerebelo.

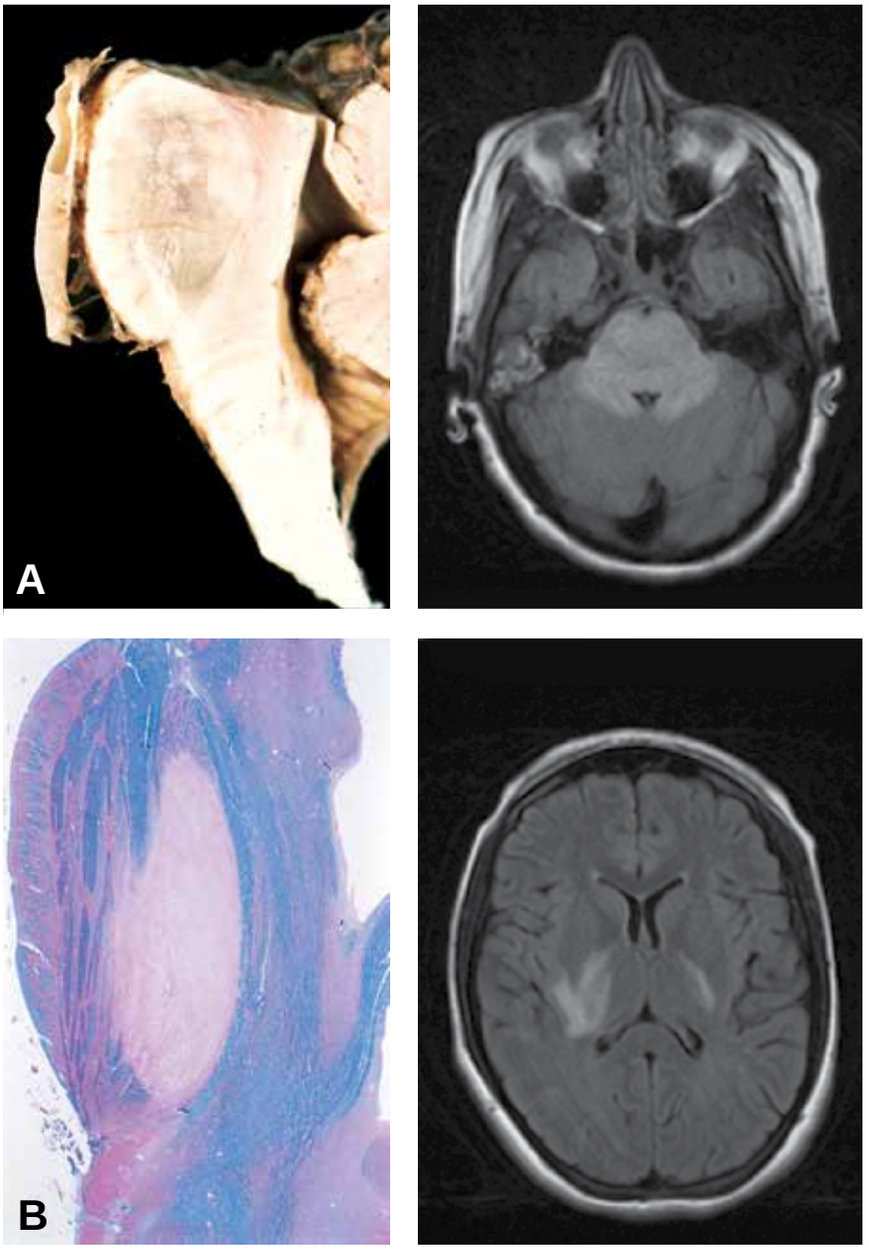



**FIGURA 32-78. Síndrome de desmielinización osmótica con mielinólisis pontina central. A.** Corte sagital del tallo cerebral en el que se observa una lesión de consistencia blanda, pálida, en la mitad del puente. **B.** Corte con tinción para mielina en el que se observan zonas bien delimitadas de pérdida de mielina de color rosado y forma ovoidea (A y B Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1458 11/10/16 17:29

booksmedicos.org

**FIGURA 32-79. Encefalopatía de Wernicke.** Corte coronal en el que se observan petequias hemorrágicas en los cuerpos mamilares y el tálamo anterior periventricular *(flechas)*. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

## Deficiencias vitamínicas

Las deficiencias de vitaminas y sus consecuencias sistémicas se describen con mayor detalle en el capítulo 8.

### Síndrome de Wernicke

El síndrome de Wernicke se debe a una deficiencia de tiamina (vitamina $B_1$) y se caracteriza desde el punto de vista clínico por un inicio rápido de alteraciones de la conciencia y el deterioro grave de la memoria de corto plazo, oftalmoplejía y nistagmo. Se acompaña de lesiones en el hipotálamo y los cuerpos mamilares, las regiones periacueductales del mesencéfalo y el techo del puente (fig. 32-79). Este síndrome es más habitual en alcohólicos crónicos, aunque puede presentarse en otros casos de deficiencia de tiamina en la dieta. Puede evolucionar de manera rápida hasta la muerte, pero también se recupera con la administración de tiamina. En casos mortales, hay formación de petequias alrededor de los capilares de los cuerpos mamilares, el hipotálamo, la región periacueductal y el suelo del cuarto ventrículo (fig. 32-80). Con el tiempo, los depósitos de hemosiderina permiten identificar las regiones en donde se encontraban las petequias. Las neuronas y la mielina están por lo general respetadas, pero pueden ser muy notables la atrofia y la proliferación capilar de los cuerpos mamilares.

**FIGURA 32-80. Encefalopatía de Wernicke** con presencia de hemorragia petequial de los cuerpos mamilares. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

El **síndrome de Wernicke-Korsakoff** se caracteriza por la alteración de la memoria reciente, que con frecuencia es compensada mediante confabulación. Los cambios histológicos son similares a los del síndrome de Wernicke, pero puede presentar notable degeneración de neuronas del núcleo medial-dorsal del tálamo.

***Muchos alcohólicos crónicos presentan atrofia cerebral de causa desconocida y para la cual no se ha podido definir la participación de factores como la toxicidad por el alcohol, la malnutrición y otros.*** También se desconoce el origen de la atrofia de células de Purkinje y granulares del cerebelo. Estas alteraciones son habituales en el alcoholismo crónico y son causa de ataxia troncal, que persiste incluso durante los períodos de sobriedad.

### Degeneración subaguda combinada

La degeneración subaguda combinada de la médula espinal se produce por deficiencia de vitamina $B_{12}$ (anemia perniciosa), y se acompaña de lesiones en las regiones posterolaterales de la médula espinal. En un principio, se observa la pérdida simétrica de mielina y axones a nivel dorsal de la médula espinal. En las lesiones agudas la astrocitosis es leve, pero con el tiempo, la médula espinal afectada muestra gliosis y atrofia, en especial en las regiones posterolaterales de la médula.

La presencia de una sensación de ardor en las plantas y otros tipos de parestesias puede ser el primer indicio de esta enfermedad neurológica de evolución rápida y casi siempre irreversible. Puede producir debilitamiento de las cuatro extremidades, seguido de la disminución de la sensibilidad postural, la falta de coordinación motora y ataxia. Además de anemia perniciosa, la degeneración subaguda combinada puede aparecer como complicación en algunos casos raros de resección gástrica amplia y otros síndromes de malabsorción. Debido a que la vitamina $B_{12}$ no está presente en los vegetales, algunos tipos de vegetarianos extremos que excluyen de su dieta cualquier producto de origen animal, incluso la leche y sus derivados o el huevo, pueden presentar degeneración subaguda combinada después de muchos años de alimentación estricta de este tipo.

La exposición yatrógena, ocupacional o recreacional al óxido nitroso puede ocasionar un cuadro clínico con características morfológicas indistinguibles de la degeneración combinada sistémica. Este agente anestésico interfiere con las enzimas dependientes de la vitamina $B_{12}$. La mielopatía hipocúprica (disminución de cobre en suero) posterior a una cirugía bariátrica y la sobredosis de zinc producen un cuadro similar.

### Intoxicación

La neurotoxicología es uno los aspectos más importantes de la neuropatología contemporánea. La amplitud de este campo excede los objetivos de este capítulo, por lo que se hará énfasis en las lesiones tóxicas cerebrales más habituales y mejor estudiadas.

***ETANOL:*** la ingestión aguda y crónica de alcohol tiene un amplio rango de efectos dañinos y repercusiones sociales como consecuencia de sus efectos sobre la conducta. Los signos y síntomas de la intoxicación aguda por alcohol, en el rango de 0,05-0,1 mg/dl produce desinhibición en la coordinación motora; de 0,1-0,3 mg/dl, franco estado de ebriedad y ataxia, y de 0,3-0,35 mg/dl, intoxicación extrema con sopor, náusea y vómito. Una cantidad mayor de 0,35 mg/dl es potencialmente mortal por depresión respiratoria e incapacidad de prevenir la presencia de broncoaspiración. La intoxicación mortal es una consecuencia trágica que se presenta sobre todo en contextos competitivos, como sucede en los concursos de beber, iniciación en fraternidades estudiantiles y otros rituales juveniles.

El uso crónico de alcohol se relaciona con complicaciones neurológicas causadas por déficits nutricionales, incluyendo el síndrome de Wernicke-Korsakoff, y quizás neuropatía peri-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1459 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



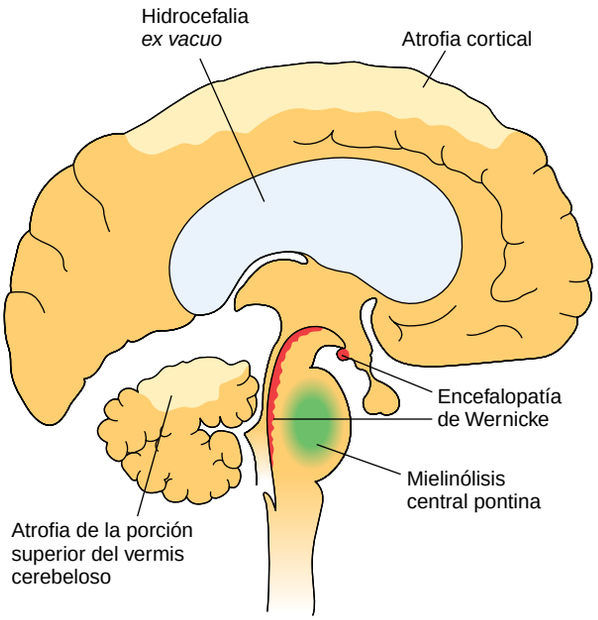



**FIGURA 32-81. Regiones del cerebro que presentan lesiones asociadas a abuso crónico de etanol.**

férica; insuficiencia hepática con encefalopatía y degeneración hepatocerebral no wilsoniana, además de alteraciones metabólicas como la mielinólisis pontina central secundaria a una corrección rápida de la hiponatremia (fig. 32-81). En los alcohólicos también se observa necrosis central del cuerpo calloso, llamada enfermedad de Marchiafava-Bignami (v. más abajo). Esta enfermedad es parte de un síndrome de desmielinización osmótica causada por la corrección rápida de la hiponatremia. Se sabe menos acerca de la degeneración del vermis anterosuperior cerebelosa, que se produce principalmente en hombres alcohólicos, se manifiesta por ataxia troncal y es evidente macroscópicamente como atrofia del vermis (fig. 32-82).

***METANOL:*** en su búsqueda por el etanol, los alcohólicos toman de vez en cuando metanol, el cual se oxida para dar lugar a formaldehído y ácido fórmico. Los pacientes que mueren por intoxicación por metanol presentan edema cerebral grave con necrosis hemorrágica de la región lateral del putamen. Se observa degeneración retiniana y de las células ganglionares, que explica la pérdida de la visión que afecta a estos pacientes. La ceguera puede presentarse con la ingestión de tan sólo 4 ml, mientras que la dosis mortal está en el rango de 8-10 ml de metanol puro, aunque por lo general consumen 70-100 ml en casos mortales.

***ETILENGLICOL:*** de forma similar, el etilenglicol (anticongelante para automóviles) es algunas veces ingerido en lugar del etanol o de manera accidental por niños o animales debido a que tiene un sabor dulce. Su producto metabólico es el oxalato. Produce acidosis orgánica grave, que puede ocasionar insuficiencia renal, y los supervivientes pueden tener déficits neurológicos residuales. Puede haber depósito histico de cristales de oxalato.

***MONÓXIDO DE CARBONO (CO):*** este gas incoloro, inodoro e insípido se produce por combustión incompleta. Se une con gran afinidad a la hemoglobina para formar carboxihemoglobina, con lo que disminuye la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre. La carboxihemoglobina es de color rojo, lo que imparte una coloración «rojo cereza» a los casos de intoxicación por CO. La intoxicación grave da como resultado la necrosis licuefactiva bilateral del globo pálido, que es casi patognomónica. Pueden observarse otras regiones del SNC con daño isquémico. Se desconoce el mecanismo por el cual se produce daño selectivo del globo pálido, pero recientemente se descubrió que el CO puede actuar como un neurotransmisor, lo cual abre la posibilidad de que las regiones ricas en hierro hemo (como sucede con los ganglios basales) podrían utilizar el CO en condiciones fisiológicas limítrofes para llevar a cabo la comunicación entre células. De manera análoga a lo que sucede con la capacidad de excitación neuronal por toxicidad de ciertos aminoácidos, el exceso del posible neurotransmisor CO podría producir daño en regiones donde tiene un papel fisiológico en condiciones normales.

***INTOXICACIÓN POR METALES O DÉFICIT:*** diversos metales utilizados en la industria y la medicina pueden dar como resultado enfermedades neurológicas; además, las propiedades biocidas de algunos de ellos, como el arsénico y el talio, los han convertido en herramientas muy utilizadas por homicidas, casos de suicidio y como pesticidas.

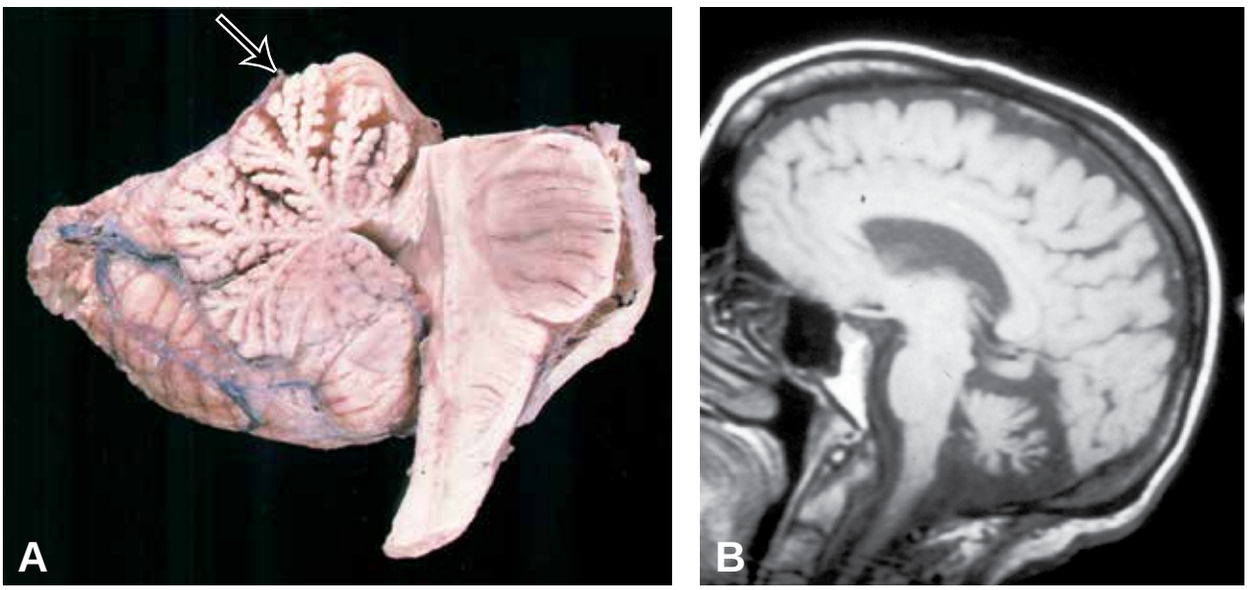



**FIGURA 32-82. Alcoholismo crónico. A.** Las porciones superior y anterior del vermis cerebeloso están atróficas *(flecha),* lo cual produce ataxia troncal. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.) **B.** Tomografía computarizada coronal sin contraste que muestra profunda atrofia del vermis en un alcohólico.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1460 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



- **Plomo:** la intoxicación por plomo produce una encefalopatía caracterizada por edema en caso de intoxicación aguda, en especial durante la niñez. Se observa un exudado amorfo alrededor de los capilares y cierta proliferación vascular. Los niños pueden intoxicarse por ingestión de pinturas que contienen plomo o plomadas para cañas de pescar u otros usos. En los adultos, la intoxicación produce con más frecuencia neuropatía en lugar de encefalopatía.
- **Mercurio:** la intoxicación crónica con mercurio inorgánico puede producir demencia, delirio, temblor, irritabilidad e insomnio. En la actualidad este tipo de intoxicación es raro, pero en el s. XIX, diezmaba a los trabajadores de las minas de cinabrio, obreros de la industria de fabricación de sombreros («sombrerero loco»), fábricas de espejo y de instrumentos científicos. Se observan atrofia cerebelosa y pérdida de células de Purkinje.
- Es más frecuente la intoxicación con mercurio orgánico. En la bahía de Minamata, en Japón, se echaba al mar cloruro de mercurio producido durante la fabricación de cloruro de vinilo. La cadena alimenticia marina concentraba el metal. La ingesta de pescados y mariscos contaminados por los pescadores y habitantes de la región causó la intoxicación. Muchas personas enfermaron o murieron. Estos pacientes desarrollaron ataxia y ceguera. Se observó atrofia cerebelosa y cortical cerebral, con daño cortical en otros sitio. La neurotoxicidad congénita por la exposición en el útero a metilmercurio produce retraso mental grave, atetosis, ataxia y cuadriparesia espástica. Se observa atrofia grave del cerebro con leve atrofia cerebelosa, desorganización laminar cortical quizás como un indicio de un defecto en la migración y organización neuronal durante el desarrollo.
- **Arsénico:** la intoxicación por arsénico produce síntomas gastrointestinales, incluyendo náusea, vómito y diarrea; manifestaciones cutáneas, como hiperqueratosis y aumento de la pigmentación de plantas y palmas, así como líneas de Mees en las uñas, y una neuropatía axonal grave. En el cerebro pueden presentarse edema y petequias. La exposición prolongada tiene otros riesgos (v. cap. 8).
- **Talio:** al igual que el arsénico, se caracteriza por manifestaciones gastrointestinales y cutáneas entre las que destacan alopecia tardía y en ocasiones líneas de Mees, además de neuropatía axonal grave.
- **Manganeso:** los trabajadores de minas de manganeso presentan daño a los ganglios basales, que produce parkinsonismo. Puede acompañarse de un tipo de psicosis conocido como «locura por manganeso».

También pueden presentarse deficiencias a ciertos metales. Por ejemplo, la deficiencia de cobre secundaria a la cirugía bariátrica por absorción insuficiente o malabsorción competitiva si el paciente consume demasiado zinc o bismuto. La mielopatía hipocúprica ocasiona la pérdida de la columna dorsal y lateral.

## TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

Los trastornos neurodegenerativos se deben a la muerte de neuronas relacionadas desde el punto de vista funcional; en consecuencia, estas enfermedades pueden ser clasificadas de acuerdo con el principal sitio funcional afectado**.** De esta manera, la degeneración **cortical** produce demencia, en los **ganglios basales** origina alteraciones motoras, la degeneración **espinocerebelosa** ocasiona ataxia y la de **neurona motora** condiciona la parálisis de neurona motora superior o inferior. ***Desde el punto de vista neuropatológico, en estos sistemas hay pérdida de neuronas. Con frecuencia se observan inclusiones celulares microscópicas características y acumulación de proteínas extracelulares propias de cada uno de estos trastornos, así como diferente grado de activación glial y microglial.***

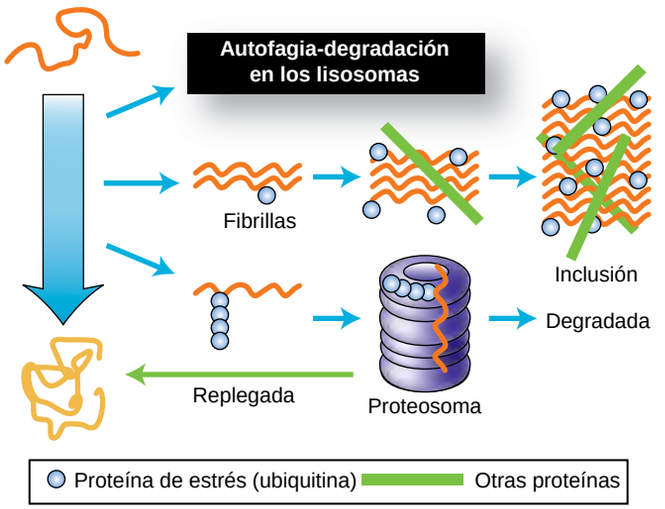



**FIGURA 32-83. Posibles destinos de proteínas con plegamiento anormal.** Muchas de las enfermedades neurodegenerativas parecen deberse, cuando menos en parte, a alteraciones en la homeostasis de las proteínas (proteostasis), que está determinada por diferentes vías celulares que controlan la síntesis, el plegamiento, el desplazamiento, la agregación, la desagregación y la degradación de las proteínas.

**FISIOPATOLOGÍA:** los trastornos neurodegenerativos se clasifican de acuerdo con los sistemas neuronales que están más afectados y de la bioquímica de las proteínas que se acumulan en estas células.

Las inclusiones intracelulares, en particular las intracitoplasmáticas, están estrechamente relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas, ya que estas fueron algunas de las primeras características histológicas anormales descritas en las células del sistema nervioso. Ahora sabemos qué son marcadores de estrés celular: corresponden a sitios de depósito de desechos en el citoplasma que contienen proteínas celulares anormales y de shock térmico. Un factor primordial en la patogenia molecular de estas enfermedades es una alteración en la homeostasis de proteínas (fig. 32-83; v. cap. 1).

Cuando una célula está sometida a estrés, la red de filamentos intermedios se colapsa, dando lugar a paquetes o cúmulos perinucleares. Esto puede deberse a un aumento de la fosforilación o una proteólisis como resultado de la entrada de calcio dentro de las células sometidas a estrés. Si el daño no es mortal, la célula lleva a cabo una **respuesta de shock térmico,** que aparece primero en las células expuestas al estrés térmico: las células producen diferentes proteínas que permiten recuperar la actividad funcional de las proteínas parcialmente desnaturalizadas o, si la degradación es demasiado grave como para permitir la restauración, las proteínas son combinadas con poliubiquitinadas para posteriormente ser sometidas a proteólisis, pero su estructura de hoja plegada β favorece su agregación, evitando su eliminación efectiva mediante proteosomas u otras modalidades. Otras proteínas de estrés son las cristalinas y la familia de proteínas de shock térmico. Si las proteínas conjugadas con estas otras de estrés no son eliminadas de forma exitosa, los complejos forman inclusiones intracelulares.

Las inclusiones de los trastornos neurodegenerativos ***se deben al daño de las proteínas celulares nativas conjugadas con las producidas en respuesta al estrés.*** La respuesta al estrés es provocada siempre que la célula sufra algún daño;



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1461 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



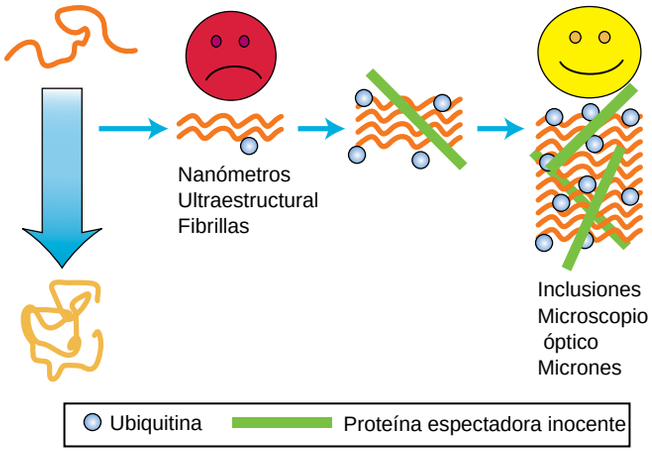



**FIGURA 32-84. Formación de fibrillas e inclusiones.** Las proteínas con plegamiento anormal tienden a la polimerización formando fibrillas extremadamente citotóxicas que sólo son visibles con el microscopio electrónico. La respuesta de estrés celular puede favorecer la hiperagregación de las inclusiones que son visibles con el microscopio óptico. Estas inclusiones pueden ser consideradas como «depósitos tóxicos», por lo que tendrían un papel protector.

así, la presencia de inclusiones como respuesta al estrés no permite identificar el factor desencadenante. Las inclusiones neuropatológicas están formadas por escasas permutaciones del citoesqueleto y proteínas de estrés, en realidad mucho menores que el número aparente de tipos de inclusiones que se describen. La ubiquitina está presente en muchas inclusiones intracelulares. Aunque por sí misma no es «diagnóstica» de alguna enfermedad en particular, la tinción para ubiquitina es la técnica más sensible para detectar los cúmulos de estas proteínas. Junto con las características morfológicas, la distribución celular y el contexto clínico, la tinción para ubiquitina puede ser útil para el diagnóstico. Se dispone de anticuerpos que permiten la identificación de proteínas unidas a ubiquitina tales como tau, neurofilamentos, α-sinucleína y otras. En resumen, las inclusiones proporcionan información limitada acerca del factor de estrés preciso que produce el daño celular, su composición bioquímica en muchos casos se sobrepone, y el diagnóstico final se suele hacer con base en datos clínicos, caracterización inmunohistoquímica de las inclusiones y análisis de las poblaciones celulares afectadas.

Estos agregados proteínicos pueden causar la enfermedad (fig. 32-84; tabla 32-3) por diferentes vías. El secuestro de una proteína u otras macromoléculas las hace inviables para funcionar de manera normal. Conforme los agregados crecen, pueden producir la obstrucción física de los axones, las dendritas o de la movilidad de materiales dentro del citoplasma. También pueden actuar como depósitos de ubiquitina, secuestrando la proteína que no puede ser reciclada. De esta manera, se impide del reciclaje y la homeostasis de proteínas celulares. Conforme estas proteínas se acumulan, en un principio forman fibrillas ultraestructurales que pueden ser extremadamente citotóxicas. Así, al padecer estrés celular por diferentes causas, puede alterar la homeostasis proteínica y dar como resultado la formación de fibrillas tóxicas que por sí mismas pueden perpetuar y amplificar el estrés celular.

Los trastornos neurodegenerativos a menudo empiezan focalmente y después de diseminan de formas razonablemente predecibles en todo el SNC. Esta diseminación estereotípica es probable que requiera proteínas patógenas anormalmente plegadas que reclutan y transforman a la proteína nativa. Este fenómeno es una reminiscencia de la patogenia molecular y las enfermedades priónicas y se denomina plegamiento anormal de las proteínas «similar a los priones» o «en plantillas».

En esencia, las enfermedades neurodegenerativas son principalmente trastornos de la homeostasis de las proteínas, por la alteración en las vías celulares que controlan la síntesis, el plegamiento, el tránsito, la agregación, la disgregación y la degradación de las proteínas. Debido a esta característica común, los principios patogénicos fundamentales derivados de una enfermedad neurodegenerativa pueden ser generalizables a otras.

**TABLA 32-3**
**ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS CARACTERIZADAS POR FIBRILOGENIA**

| Enfermedad | Lesión | Componentes | Localización |
|---|---|---|---|
| Enfermedad de Alzheimer | Placas seniles<br>Ovillos neurofibrilares | Amiloide β<br>Tau | Extracelular<br>Intracitoplasmática |
| Esclerosis lateral amiotrófica | Esferoides | Neurofilamento<br>Superóxido dismutasa (SOD-1)<br>TDP43<br>FUS | Intracitoplasmática |
| Demencia de cuerpos de Lewy | Cuerpos de Lewy | α-sinucleína | Intracitoplasmática |
| Demencia frontotemporal | Ovillos neurofibrilares | Tau<br>TDP43, progranulina y otras proteínas | Intracitoplasmática |
| Atrofia sistémica múltiple | Inclusiones gliales | α-sinucleína | Intracitoplasmática |
| Enfermedad de Parkinson | Cuerpos de Lewy | α-sinucleína | Intracitoplasmática |
| Enfermedades por priones | Depósitos de priones | Priones | Extracelular |
| Enfermedades por repetición de trinucleótidos | Inclusiones | Secuencias de poliglutamina | Intranuclear y citoplasmática |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1462 11/10/16 17:29

booksmedicos.org



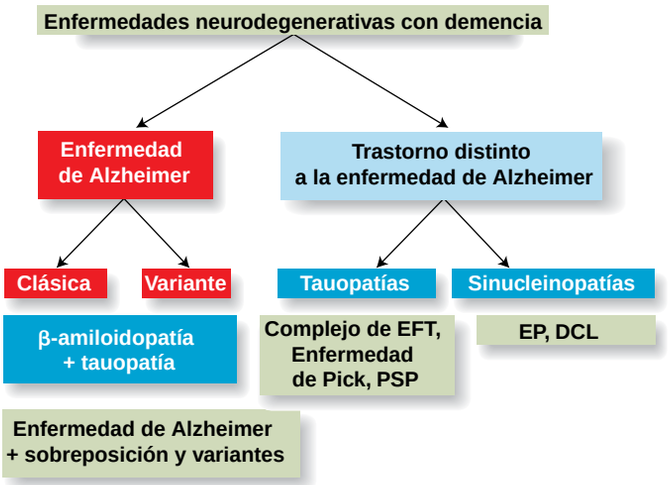



**FIGURA 32-85. Fibrilogenia de proteínas.** La clasificación molecular de las demencias y otras enfermedades neurodegenerativas se hace en la actualidad con base en las proteínas que sufren el proceso de fibrilogenia. La enfermedad de Alzheimer (EA) vendría a ser una combinación de una β-amiloidopatía y una tauopatía. La mayor parte de las enfermedades degenerativas de los lóbulos frontotemporales (EFT) tales como la enfermedad de Pick y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) serían tauopatías puras. La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y el complejo de la enfermedad de Parkinson (EP) son α-sinucleinopatías.

## Hay tres tipos principales de enfermedades neurodegenerativas corticales cerebrales

Las enfermedades neurodegenerativas corticales cerebrales poseen características clínicas, macroscópicas y microscópicas particulares, junto a la acumulación de diferentes proteínas polimerizadas (fig. 32-85). Estos tipos de degeneración cortical llevan finalmente a la demencia.

- La **enfermedad de Alzheimer** (EA) produce la mayor parte de los casos de demencia neurodegenerativa, y se caracteriza por la acumulación anormal de dos proteínas: amiloide β y tau.
- La **enfermedad de Pick,** que es el prototipo de demencia del lóbulo frontotemporal, se caracteriza por la acumulación de proteína tau anormal y ausencia de amiloide β.
- La **demencia con cuerpos de Lewy** se caracteriza por la acumulación de la proteína α-sinucleína.

**FIGURA 32-87. Atrofia cerebral con hidrocefalia *ex vacuo* en la enfermedad de Alzheimer.** Obsérvese también la importante atrofia del hipocampo *(flechas),* que origina las alteraciones de la memoria reciente, característica de la enfermedad. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

## Enfermedad de Alzheimer

**EPIDEMIOLOGÍA:** la EA es un trastorno neurológico de evolución progresiva caracterizado desde el punto de vista clínico por pérdida de la memoria, alteraciones cognitivas y en algunos casos demencia. Aunque los primeros casos de Alzheimer eran menores de 65 años y se decía que presentaban «demencia presenil», en la actualidad el término se utiliza para referirse a la demencia acompañada de cambios patológicos característicos independientemente de la edad de presentación. ***Es el tipo de demencia más común en los ancianos, al cual corresponden más de la mitad de todos los casos.*** La prevalencia de la enfermedad tiene estrecha relación con la edad. En pacientes menores de 65 años, la prevalencia de la EA es de un 1-2 %, pero es de hasta el 40 % o más en pacientes mayores de 85 años. Las mujeres la presentan con una frecuencia dos veces mayor que los hombres. La mayoría de los casos son esporádicos, pero hay variantes familiares reportadas.

**PATOLOGÍA:** los cerebros con EA muestran atrofia cortical con hidrocefalia *ex vacuo* (figs. 32-86 y 32-87). El aplanamiento de circunvoluciones, el ensanchamien-

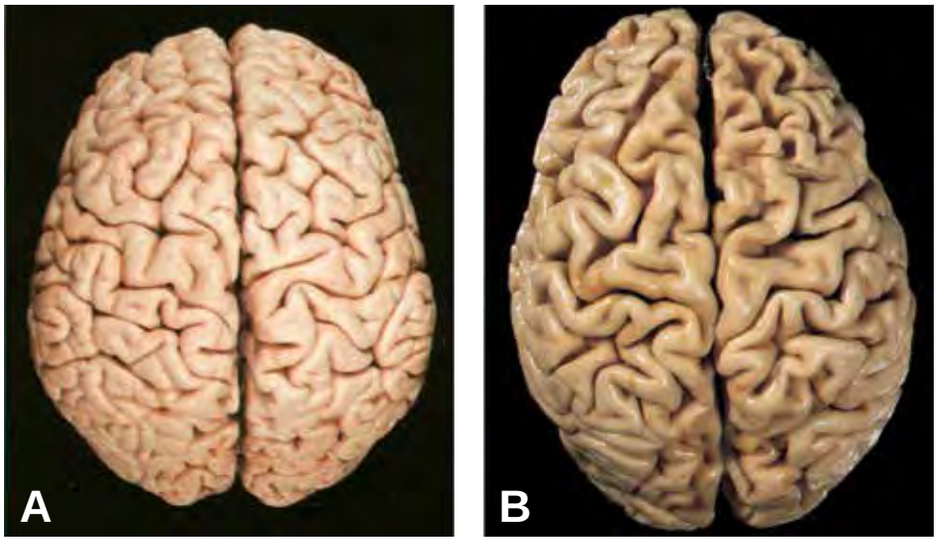



**FIGURA 32-86. Atrofia cortical.** Del lado izquierdo, un cerebro sano **(A),** y del lado derecho, un cerebro con atrofia cortical causada por la enfermedad de Alzheimer **(B)** en el que se observa aplanamiento de circunvoluciones y prominencia de surcos. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1463 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



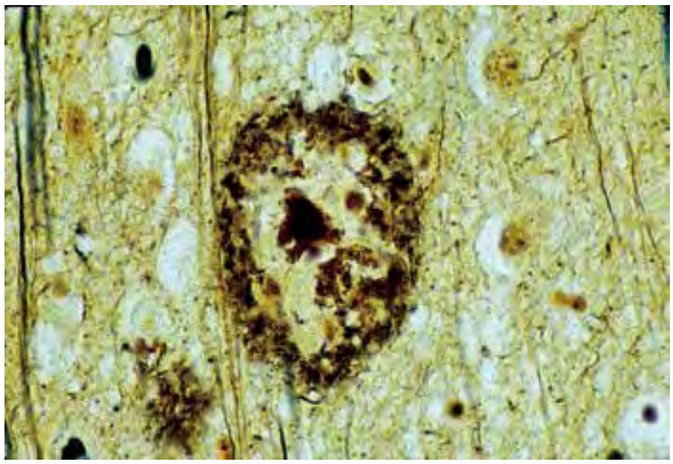


**FIGURA 32-88.** Las **placas neuríticas** son acumulaciones extracelulares de amiloide β en el centro con un borde de procesos neuríticos distróficos. El número de placas en la corteza cerebral no tiene una buena correlación con la gravedad de la demencia en la enfermedad de Alzheimer.

to de los surcos y la atrofia cortical son más evidentes en las regiones parahipocámpicas. Sin embargo, conforme la enfermedad avanza, la atrofia de la corteza temporal, la frontal y la parietal se hace más grave.

Las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (ONF) son las características histológicas predominantes en la EA. En ancianos con alteraciones leves de la memoria y de las funciones cognitivas se pueden identificar algunas placas y ovillos que hasta en el 50 % de los casos son prodrómicos de EA.

***PLACAS NEURÍTICAS:*** las lesiones histológicas más notables, las placas seniles neuríticas, son depósitos esféricos ***extracelulares*** de amiloide β de varios micrones de diámetro. En una etapa terminal de la enfermedad, las placas seniles ocupan gran parte del volumen de la sustancia gris cerebral (fig. 32-88). Se tiñen positivamente utilizando colorantes especiales que se fijan al amiloide plano, como el rojo Congo y la tioflavina S o tinciones argénticas (argentófilas), que además son inmunorreactivas para la proteína amiloide β (Aβ) en el centro y la periferia. Se encuentran rodeadas por astrocitos y microglía reactivos y presentan procesos neuronales inflamados y deformados (neuritis distrófica). Aunque es necesaria la detección de las placas para el diagnóstico patológico de EA, su número y distribución no tienen correlación con la gravedad clínica de la enfermedad.

***OVILLOS NEUROFIBRILARES:*** los ONF son acumulaciones ***intracitoplasmáticas*** de filamentos tau polimerizados (fig. 32-89). Los ONF contienen ovillos irregulares de fibrillas que se tiñen con el colorante de rojo Congo y tioflavina S, y son inmunorreactivos para tau. Los ovillos están formados por pares de filamentos helicoidales de 10 nm de grosor. Su distribución tiene correlación con la gravedad clínica de la EA. Los ovillos situados en la corteza entorrinal y la circunvolución parahipocámpica pueden observarse en individuos asintomáticos décadas antes de la edad de inicio habitual de la EA, y pueden representar una de las fases más tempranas de la enfermedad. Conforme aparecen más lesiones de este tipo en la neocorteza temporal, se producen alteraciones cognitivas leves. Finalmente, cuando afecta a grandes áreas de la neocorteza, los núcleos profundos y el tallo cerebral, se presenta el cuadro clínico completo de la enfermedad. Conforme este concepto de acumulación gradual de los ovillos neurofibrilares es considerado válido, los esfuerzos se dirigen cada vez más al diagnóstico precoz antes de la aparición de los síntomas, así como al desarrollo de medicamentos que impidan el avance de la enfermedad.

Los ONF no son exclusivos de la EA, puesto que también se presentan en otras enfermedades neurodegenerativas como

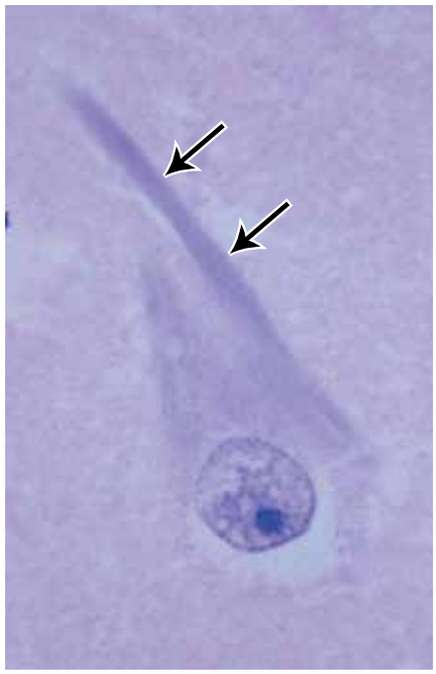


**FIGURA 32-89.** Los **ovillos neurofibrilares** son cúmulos de proteína tau polimerizada hiperfosforilada localizados dentro del citoplasma de las neuronas *(flechas).* La localización y densidad de los ovillos neurofibrilares tiene correlación con los síntomas clínicos.

la demencia pugilística (síndrome de borrachera por golpes en los boxeadores), parkinsonismo postencefálico, ELA Guam/complejo de demencia y parkinsonismo, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencias frontotemporales esporádicas y demencia frontotemporal hereditaria con parkinsonismo asociado a mutaciones en el cromosoma 17 (FTDP-17). Estas enfermedades neurodegenerativas hereditarias y esporádicas caracterizadas por la agregación de formas anormales de tau se denominan **tauopatías** y pueden compartir mecanismos de degeneración cerebral. ***La EA es al mismo tiempo una tauopatía y una* β-amiloidopatía *caracterizada por la presencia de ovillos y placas intracelulares y extracelulares, respectivamente.***

En la EA y el envejecimiento normal, los cambios histológicos son mínimos (degeneración granulovacuolar y cuerpos de Hirano), y aunque pueden llamar la atención carecen de importancia para el diagnóstico. La **degeneración granulovacuolar** está limitada en gran parte al citoplasma de las células piramidales hipocámpicas, donde es evidente como zonas circulares claras que contienen gránulos basófilos y argentófilos (fig. 32-90 A). Los **cuerpos de Hirano,** al igual que la degeneración granulovacuolar, se presentan de forma casi exclusiva en las neuronas piramidales hipocámpicas, sobre todo en sus procesos (fig. 32-90 B). Los cuerpos de Hirano son bastones eosinófilos de 10-15 micrones de grosor que se forman como efecto de procesos de polimerización.

**FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR:** la causa de la EA no se conoce del todo, pero se han logrado avances significativos respecto al conocimiento del origen tanto de la acumulación de amiloide como de otros ONF presentes en la enfermedad.

- **Proteína amiloide β (Aβ):** hay cada vez mayor evidencia que destaca la importancia del depósito de proteína Aβ en las **placas neuríticas** de la EA. El centro de estas

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1464 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



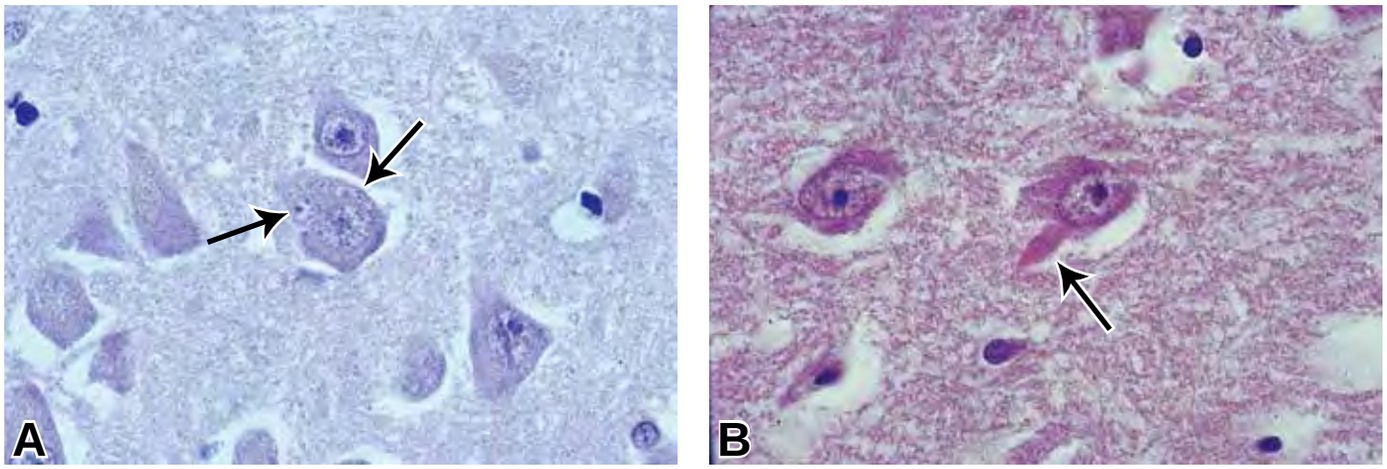



**FIGURA 32-90. A. Degeneración granulovacuolar** *(flechas)* presente en las neuronas piramidales del hipocampo tanto en el envejecimiento normal como en la enfermedad de Alzheimer. **B.** Los **cuerpos de Hirano** son cúmulos citoplasmáticos eosinófilos de actina *(flecha)* presentes en el citoplasma de las neuronas piramidales hipocámpicas tanto en el envejecimiento normal como en la enfermedad de Alzheimer.

placas contiene una forma particular del péptido Aβ, con una longitud preponderante de 42 aminoácidos. La Aβ proviene de la proteólisis de una proteína transmembrana PPA mucho más larga (de 695 aminoácidos). La PPA en toda su longitud posee una región extracelular, una secuencia transmembrana y un dominio citoplasmático. La región que incluye la Aβ ancla la porción aminoterminal de la PPA a la membrana. Se desconoce el papel fisiológico de la PPA y de la Aβ.

La degradación normal de la PPA incluye la división mediante proteólisis de la porción media del dominio Aβ, que libera un fragmento no amiloidógeno que se extiende desde la mitad del dominio Aβ hasta la porción terminal amino de la PPA. La proteólisis de cada extremo del dominio Aβ libera proteína Aβ intacta y altamente amiloidógena que se acumula en las fibrillas de las placas seniles.

El depósito de Aβ es al parecer indispensable para que se desarrolle la EA debido a lo siguiente:

1. Los pacientes con **síndrome de Down** (trisomía 21) presentan características clínicas y patológicas similares a la EA, incluyendo el depósito de Aβ en las placas neuríticas, por lo general después de los 40 años de edad. El gen para la PPA se localiza en el cromosoma 21, y la suma del producto del gen adicional presente en la trisomía 21 podría predisponer a la acumulación precoz de Aβ.
2. Algunos pacientes con EA familiar son portadores de genes mutados para *PPA* o para presenilina. Estas mutaciones producen un aumento de la producción de Aβ, la porción amiloidógena de la PPA.
3. Los ratones transgénicos que expresan los genes mutados para la *PPA* humana desarrollan placas seniles en el cerebro muy similares a las observadas en la EA. No obstante, estos ratones carecen de otras características fundamentales de la EA como la presencia de ONF y la evidencia de neurodegeneración, como la pérdida importante de neuronas.

Las células neuronales y de la glía son sitios de síntesis de la PPA en el cerebro, pero la Aβ también se acumula en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales.

- **Ovillos neurofibrilares:** los ONF están formados por pares de filamentos helicoidales que contienen proteína tau anormalmente fosforilada en sitios aberrantes, lo cual da como resultado una proteína que no se une a los microtúbulos, sino que se agrega formando los filamentos ya descritos. La salida de tau de los microtúbulos priva a las células del efecto estabilizador de estas estructuras que proporciona tau, con lo cual se impide el transporte axonal y se compromete el funcionamiento neuronal. De modo alternativo, la formación de fibrillas a partir de conglomerados de tau hiperfosforilada es por sí misma citotóxica.

Hay varios factores de riesgo genético para la EA. Las mutaciones en el gen para *PPA* se relacionan con variantes familiares de inicio temprano de la EA. Otras asociaciones genéticas son (tabla 32-4) con el genotipo de la apolipoproteína E (apoE) y los genes para la presenilina 1 *(PS1)* y 2 *(PS2)*.

***APOLIPOPROTEÍNA E:*** la apoE es conocida desde hace tiempo por su participación en el metabolismo del colesterol. Su relevancia para la demencia fue descubierta en 1993, cuando se informó que hay isoformas específicas de apoE que confieren una susceptibilidad diferencial para los subtipos esporádico y familiar de inicio tardío de la EA. El gen humano para la apoE se localiza en el cromosoma 19 (19q13.2). Los tres alelos comunes (ε2, ε3 y ε4) se presentan en norteamericanos con genotipos apoE. Hay mayor riesgo de EA familiar de inicio tardío y esporádico relacionado con la herencia del alelo ε4, en particular en homocigotos ε4/ ε4, presente en el 2% de la población. Por el contrario, el alelo ε2 confiere cierto grado de protección. La edad en la que aparecen los síntomas en la EA de inicio tardío también se correlaciona con el alelo ε4, de manera que los homocigotos ε4/ε4 presentan el inicio más temprano de los síntomas (menores de 70 años), mientras que los pacientes con el alelo ε2 tienen un inicio más tardío (después de los 90 años). El alelo ε4 también se correlaciona con mayor número de placas seniles en los pacientes con EA, pero el genotipo apoE no es un determinante absoluto de la enfermedad y no permite predecir quién la desarrollará. Aún se desconoce la manera en que los diferentes alelos de la apoE influyen en el riesgo de EA.

***PRESENILINA:*** dos genes con importante homología se relacionan con diferentes agrupaciones familiares de EA. Las mutaciones del gen *PS1,* situado en el cromosoma 14, se relacionan con la forma más habitual de EA autosómica dominante de inicio temprano. El gen *PS2* se localiza en el cromosoma 1 y está asociado con la EA en familias alemanas de la región del Volga (tabla 32-4). Las mutaciones de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1465 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



**TABLA 32-4**
**FACTORES GENÉTICOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

| Gen | Cromosoma | Enfermedad asociada |
|---|---|---|
| Proteína precursora de amiloide (*PPA*) | 21 | Las mutaciones del gen para la *PPA* se relacionan con la enfermedad Alzheimer familiar de inicio temprano |
| Presinilina 1 (*PS1*) | 14 | Las mutaciones del gen *PS1* se relacionan con la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio temprano |
| Presenilina 2 (*PS2*) | 1 | Las mutaciones del gen *PS2* se relacionan con la enfermedad de Alzheimer familiar de personas provenientes de la región alemana del Volga |
| Apolipoproteína E (*apoE*) | 19 | La presencia del alelo ε4 se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío tanto esporádica como hereditaria, además de iniciarse a edad más temprana |

la presenilina se presentan en la mitad de los casos de EA hereditaria, en comparación con sólo un pequeño porcentaje de genes mutados para *PPA*. Hay cierta evidencia de que las proteínas mutadas PS1 y PS2 alteran el procesamiento de la β-PPA favoreciendo una mayor producción y depósito de Aβ. Las células que procesan la PPA liberan fragmentos de Aβ de diferente longitud, pero la variante Aβ42 es al parecer la más amiloidógena. Es la molécula Aβ cuya producción aumenta con la *PS1* mutada.

En la figura 32-91 se muestran los mecanismos propuestos sobre el desarrollo de la EA.

Actualmente se sabe que la EA evoluciona durante años, si no décadas. En 2011 se publicó el consenso del National Institute on Aging/Alzheimer Association (NIA/AA) que indica que la EA aparece en tres etapas:

1. **Presintomática:** el paciente no tiene alteración cognitiva. Sin embargo, existe una evidencia creciente de que el amiloide β extracelular se está acumulando y que los ovillos han empezado a formarse, especialmente en el hipocampo y la corteza temporal adyacente.
2. **Deterioro cognitivo leve (DCL):** los pacientes experimentan un deterioro leve de la memoria y la función cognitiva que preocupa al paciente, pero que no interfiere con su vida diaria. Un número importante de pacientes con DCL desarrollarán EA franca, pero muchos no lo harán. Las personas con niveles bajos de amiloide β tipo 1-42 en el LCR o niveles altos de carga amiloide detectados en la tomografía por emisión de positrones (PET) parecen ser más propensos a desarrollar EA.
3. **Enfermedad de Alzheimer:** estos pacientes están francamente dementes en la exploración clínica y la evaluación neuropsicológica. Las actividades de la vida diaria se ven alteradas.

En paralelo con el desarrollo de estas directrices clínicas de consenso, se postularon nuevos criterios neuropatológicos para diagnosticar EA. Se evalúan los ONF, las placas neuríticas y la distribución amiloide β en cortes estandarizados. La distribución amiloide β es evaluada mediante inmunohistoquímica y se describe como ausente (A0), sólo neocortical y alocortical (A1), diencéfalo y cuerpo estriado (A2) y tallo cerebral y cerebelo (A3). La distribución de los ONF está ausente (B0), transentorrinal (B1), sistema límbico e hipocampo (B2) y neocorteza y tallo cerebral (B3). Los números de placas neuríticas son ausentes (C0), escasas (C1), moderadas (C2) o frecuentes (C3). Luego, estos cambios se clasifican como Ax, Bx y Cx, y cuanto más altos sean los valores en cada dimensión mayor será la probabilidad de EA. También se describen comorbilidades como la enfermedad vascular, la esclerosis del hipocampo y los cuerpos de Lewy.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los pacientes con EA suelen ser referidos para atención médica por pérdida gradual de la memoria y funciones cognitivas, dificultades con el lenguaje y cambios en la conducta. Aquellos con déficit cognitivo leve suelen ser detectados con mayor frecuencia, evolucionando de una franca demencia a una tasa del 15% por año. La EA evoluciona de manera inexorable, así que una persona previamente inteligente y productiva puede desarrollar demencia, incapacidad para el habla, incontinencia urinaria y postración. Las complicaciones médicas más habituales que provocan la muerte en estos casos son la bronconeumonía, las infecciones de vías urinarias y las úlceras por decúbito.

### Degeneración lobular frontotemporal: complejo de la enfermedad de Pick

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las degeneraciones frontotemporales (DFT) son principalmente tauopatías en las que los lóbulos frontal y temporal presentan el mayor impacto de la enfermedad inicial. El prototipo de enfermedad con epónimo de las DFT es la **enfermedad de Pick,** la cual se manifiesta clínicamente por pérdida de funciones frontales, que se caracterizan por desinhibición, pérdida del juicio acerca de lo que es apropiado desde el punto de vista social e incapacidad para planear o anticipar las consecuencias de las acciones individuales. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito familias con la enfermedad. La enfermedad de Pick esporádica produce síntomas en la madurez y evoluciona de manera progresiva hasta la muerte en un período de 3-10 años. Una persona reconocida en su entorno social puede convertirse en un individuo abandonado y desaliñado conforme avanza de manera trágica esta enfermedad. A diferencia de la EA, la cual suele comenzar con dificultades en la memoria, las DFT suelen iniciar con conductas inapropiadas muy disruptivas. Estas demencias convergen en sus manifestaciones clínicas en la fase terminal.

**PATOLOGÍA:** la atrofia cortical en la enfermedad de predomina sobre todo en las regiones frontotemporales (fig. 32-92) y puede alcanzar grandes proporciones, de manera que las circunvoluciones afectadas pueden estar tan disminuidas que adquieren el aspecto de bordes muy delgados **(atrofia «en filo de navaja»).** La corteza afectada tiene una disminución importante de neuronas y presenta una intensa astrocitosis. Las neuronas residuales contienen inclusiones citoplasmáticas de forma redonda argentófilas e inmunorreactivas para la proteína tau denominados **cuerpos de Pick** (fig. 32-93 A y B). Estas estructuras están formadas por conglomerados densos de filamentos rectos de proteína tau.

La enfermedad de Pick es prototípica de las DFT, pero hay otras enfermedades similares cuyas características moleculares han comenzado a ser descritas. En una cohorte de pacientes con manifestaciones clínicas de DFT, muchos presentaban enfermedad de Pick en la autopsia, pero no un número significativo. Con frecuencia, sus neuronas eran inmunorreactivas para ubiquitina, lo que implicaba la presencia de una proteína todavía no identificada como desencadenante de una respuesta de degradación no bien descrita. Se clasificadas como DFT-U por la inmunorreactividad a la ubiquitina. Varias de estas proteínas ya han sido identificadas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1466 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



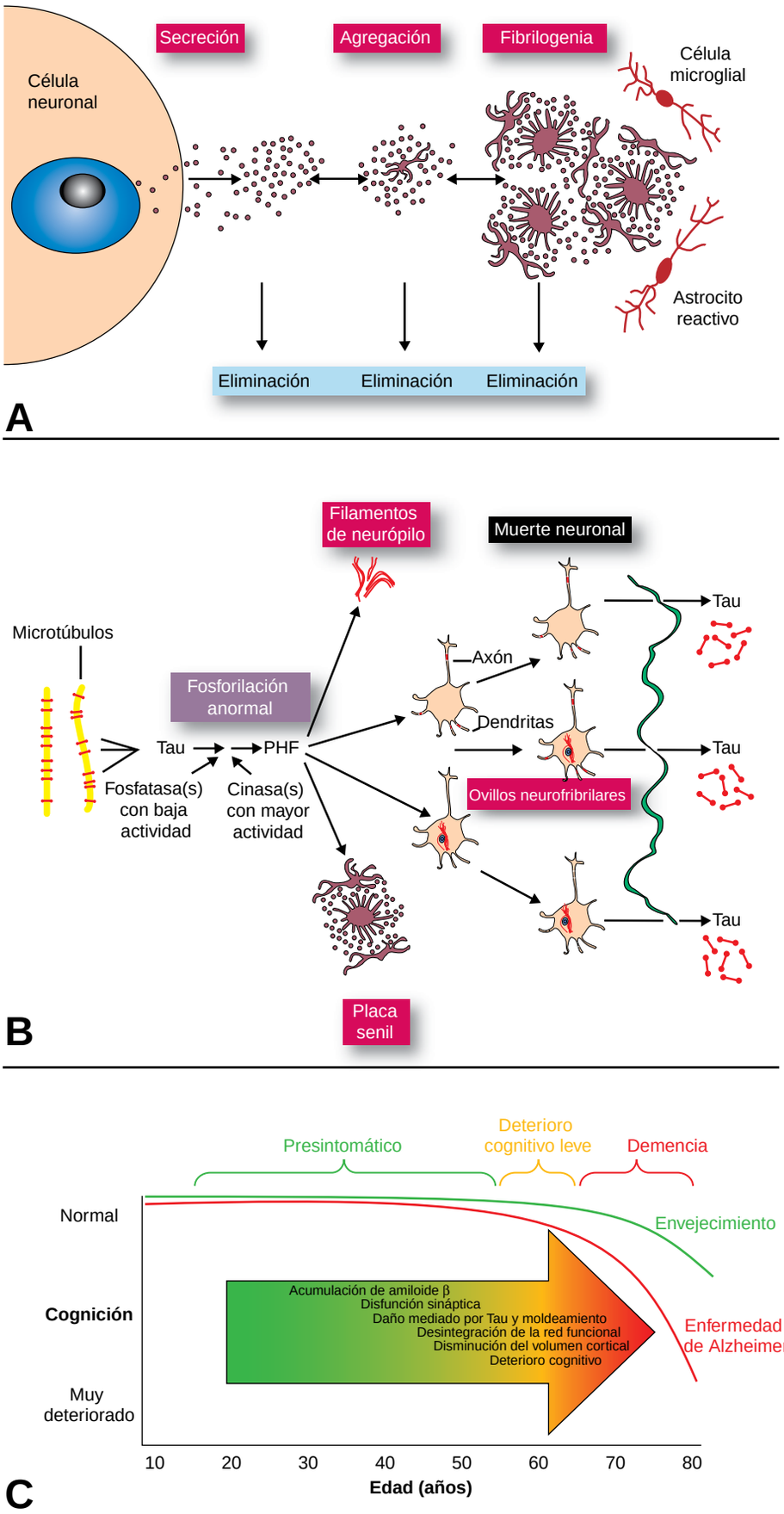



**FIGURA 32-91. Mecanismos de la amiloidosis y de la degeneración cerebral en la enfermedad de Alzheimer. A.** En este esquema se ilustra el mecanismo hipotético por el cual se forman las placas seniles (PS) a partir de péptidos solubles de Aβ producidos en el interior de las células y secretados hacia el espacio extracelular. La Aβ amiloidógena puede coincidir con cofactores inductores de la formación de fibrillas, lo cual da lugar a la formación de fibrillas A que se depositan en las PS *(extremo derecho).* Las PS están rodeadas por una astrocitosis reactiva y células de la microglía, las cuales secretan citocinas que pueden contribuir a la toxicidad de las PS. Estas fases pueden ser reversibles. La mayor eliminación o producción de Aβ, así como la modulación de la respuesta inflamatoria, pueden ser medidas terapéuticas efectivas para la enfermedad de Alzheimer, en combinación con tratamientos dirigidos contra la degeneración cerebral causada por los ovillos neurofibrilares (ONF). **B.** En este esquema se ilustra el mecanismo hipotético que lleva a la conversión de la proteína tau del sistema nervioso central (SNC) que recubre dos microtúbulos hacia pares de filamentos helicoidales (PFH). Los PFH se generan en el pericarión neuronal y sus procesos. El aumento de la actividad de la(s) cinasa(s) o la hipoactividad de la(s) fosfatasa(s) podría contribuir a este efecto. La tau anormalmente fosforilada forma PFH en los procesos neuronales (hilos de neurópilo) y en el pericarión neuronal (ONF). La tau en los PFH pierde su capacidad de unirse a los microtúbulos, lo que causa su despolimerización, la supresión del transporte axonal y la degeneración de neuronas. La acumulación de PFH en las neuronas puede exacerbar este proceso al impedir el transporte físico a través de las neuronas. La muerte de las neuronas afectadas puede liberar tau y aumentar su concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La formación de ONF puede ser reversible, y los medicamentos que impiden su formación o que estabilizan los microtúbulos pueden ser efectivos para la enfermedad de Alzheimer. **C.** El modelo del National Institute on Aging/Alzheimer Association (NIA/AA) del 2011 sobre la enfermedad de Alzheimer reconoce formalmente la evolución temporal de la enfermedad que inicia con una fase presintomática prolongada, donde se acumula el amiloide β e inicia la cascada fisiopatológica. Los mecanismos patogénicos interactúan y la enfermedad progresa al deterioro cognitivo leve (DCL) y finalmente a la demencia franca. Durante la fase sintomática, puede ser demasiado tarde para que las intervenciones cambien fundamentalmente la trayectoria de la enfermedad y se está prestando mayor atención a la fase presintomática de la enfermedad. Esta sería una estrategia de prevención primaria no muy diferente de la intervención presintomática altamente efectiva para el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, consistente en el ejercicio y el control de la hipertensión y la hiperlipidemia.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1467 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



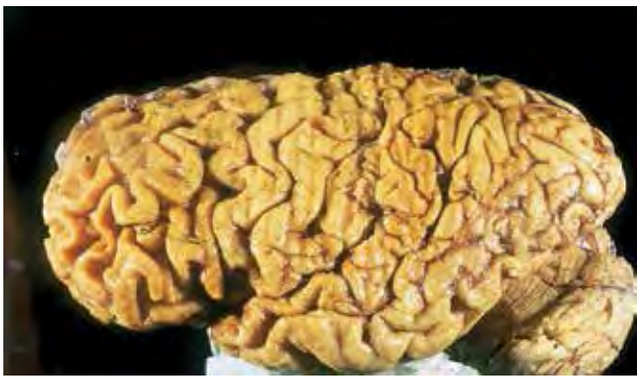


**FIGURA 32-92.** La **atrofia cortical grave** con predominio de atrofia frontotemporal es característica de las degeneraciones lobulares frontotemporales, tales como la enfermedad de Pick, pero también pueden observarse en la enfermedad de Alzheimer. La atrofia frontal tiene correlación con la pérdida de la capacidad de realizar funciones ejecutivas, la alteración de la capacidad de juicio y conductas de desinhibición.

La proteína TDP43 merece una descripción breve, ya que su acumulación anormal se observa tanto en las DFT como en la enfermedad de neurona motora. Esta situación por lo general es reflejo del hecho cada vez más aceptado de la coexistencia clínica de la demencia frontotemporal y la enfermedad de neurona motora.

### Demencia con cuerpos de Lewy

La demencia con cuerpos de Lewy, también conocida como enfermedad por cuerpos de Lewy o por cuerpos de Lewy difusos, se caracteriza por la presencia de inclusiones inmunorreactivas intracitoplasmáticas de α-sinucleína en un número relativamente pequeño de neuronas corticales, principalmente de la corteza simulada. Con frecuencia hay características patológicas de EA que coexisten con las de los cuerpos de inclusión de Lewy en la etapa final de la enfermedad.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la demencia con cuerpos de Lewy se caracteriza porque la función cognitiva fluctúa de un día a otro, presenta manifestaciones extrapiramidales sutiles y los pacientes pueden presentar alucinaciones visuales muy claras y fascinantes. La demencia con cuerpos de Lewy puede producirse en continuidad con otras α-sinucleinopatías como la enfermedad de Parkinson y la atrofia sistémica múltiple.

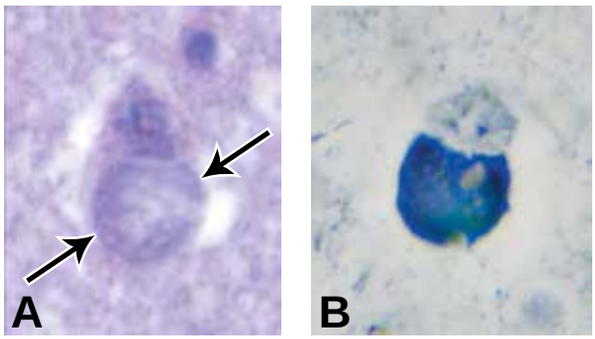



**FIGURA 32-93. Cuerpos de Pick. A.** En cortes teñidos con hematoxilina y eosina, los cuerpos de Pick son cúmulos intraneuronales de proteína tau que se caracterizan por ser basófilos, esféricos e intracitoplasmáticos *(flechas).* Tienden a ser más redondos que angulares, como sucede con los ovillos neurofibrilares (ONF) presentes en la enfermedad de Alzheimer, pero al igual que estos, son argentófilos (impregnación con sales de plata) **(B).**

### Enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los trastornos del movimiento pueden dar como resultado disminución **(bradicinesia)** o aumento **(hipercinesia)** exagerado de movimientos involuntarios. La enfermedad de Parkinson es el prototipo de un trastorno bradicinético, caracterizado por dificultad para iniciar y sostener los movimientos voluntarios, temblor en reposo e inestabilidad postural. Esta tríada clínica se conoce como **«parkinsonismo»,** y aun cuando la causa más común es la enfermedad de Parkinson, hay otras enfermedades como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple y neuropatía por SIDA que también se acompañan con parkinsonismo.

El prototipo de trastorno por hipercinesia es la enfermedad de Huntington, en la cual se desarrolla de manera progresiva movimientos involuntarios de contracción rápida (corea) y movimientos de contorsión como un baile (atetosis) que en conjunto se denominan coreoatetosis.

### Enfermedad de Parkinson

Descrita por vez primera en 1817, la enfermedad de Parkinson se caracteriza clínicamente por la presencia de temblores en reposo, rigidez en rueda dentada, facies inexpresiva, inestabilidad postural y, con menor frecuencia, déficit cognitivo. Desde el punto de vista patológico, esta enfermeda presenta una disminución de neuronas, principalmente en la sustancia negra, y la acumulación de cuerpos de Lewy, formados por agregados de filamentos de α-sinucleína. Desde el punto de vista neuroquímico, se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas, que se proyectan desde la sustancia negra hasta el cuerpo estriado.

**EPIDEMIOLOGÍA:** en general, la enfermedad de Parkinson aparece entre la sexta y octava décadas de la vida. La enfermedad es habitual, y el 1-2% de la población de EE.UU. la puede desarrollar. La prevalencia se ha mantenido sin cambios durante los últimos 40 años. Al parecer no existen diferencias por raza, pero los hombres la presentan con más frecuencia que las mujeres.

**FISIOPATOLOGÍA:** la mayoría de los casos son esporádicos, pero hay casos raros autosómicos dominantes y familiares de enfermedad de Parkinson de inicio temprano ocasionados por mutaciones sin sentido en el gen para la α-sinucleína. El hallazgo de que un tipo nativo de α-sinucleína es la principal proteína polimerizada presente en los cuerpos de Lewy llevó a considerar la fibrilogenia como uno de los principales factores que contribuyen a la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas. Las evidencias disponibles indican que el estrés oxidativo producido por la autooxidación de catecolaminas durante la formación de melanina daña a las neuronas de la sustancia negra al favorecer el plegamiento anormal de la α-sinucleína y la formación de inclusiones filamentosas.

Además de la enfermedad de Parkinson, la acumulación de inclusiones de filamentos de α-sinucleína se presenta en otras enfermedades, incluyendo la atrofia de sistemas múltiple, la demencia con cuerpos de Lewy y deficiencia autonómica progresiva y el trastorno conductual del sueño en la etapa de movimiento rápido ocular (REM, *rapid eye movement*). Estas enfermedades se denominan en la actualidad **α-sinucleinopatías** y, al igual que las tauopatías, se consideran amiloidosis específicas del cerebro.

**PATOLOGÍA:** los cerebros de los pacientes con enfermedad de Parkinson muestran disminución de la pigmentación de la sustancia negra y del *locus coe-*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1468 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



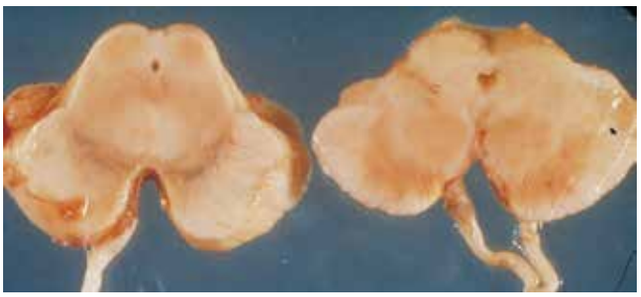


**FIGURA 32-94. Enfermedad de Parkinson.** Del lado izquierdo, la sustancia negra normal de un adulto se observa pigmentada, mientras que a la derecha se observa la sustancia negra de un paciente con enfermedad de Parkinson, hay pérdida de neuronas pigmentadas y el núcleo se combina con el resto del mesencéfalo, pasando desapercibido. El *locus coeruleus* en el puente también está despigmentado (no mostrado). (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

*ruleus* (fig. 32-94). Afecta también a otras regiones cerebrales, pero en menor grado. Las neuronas pigmentadas son escasas, y hay pequeños depósitos extracelulares de melanina derivados de las neuronas muertas. Las escasas neuronas residuales están atróficas y unas pocas contienen cuerpos de Lewy, los cuales se observan como inclusiones citoplasmáticas esféricas y eosinófilas (fig. 32-95). Al microscopio electrónico, los cuerpos de Lewy presentan filamentos de tipo amiloide formados por α-sinucleína no soluble.

### Otras causas de parkinsonismo

La enfermedad de Parkinson no es la única causa de parkinsonismo. Hay un conjunto de enfermedades que tienen en común la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la sustancia negra. El proceso de envejecimiento normal se relaciona con la pérdida de algunas neuronas de la sustancia negra y la disminución de la concentración de dopamina, pero estas características están más acentuadas en la enfermedad de Parkinson y otras causas de parkinsonismo.

- El **parkinsonismo inducido por MPTP** fue descubierto a finales de la década de los setenta por un brote epidémico que surgió entre usuarios de drogas intravenosas que finalmente se atribuyó a la intoxicación por un derivado de la síntesis ilegal de meperidina. La sustancia contaminante, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), es transformada por la propia monoaminooxidasa cerebral, produciendo un radical libre muy reactivo.

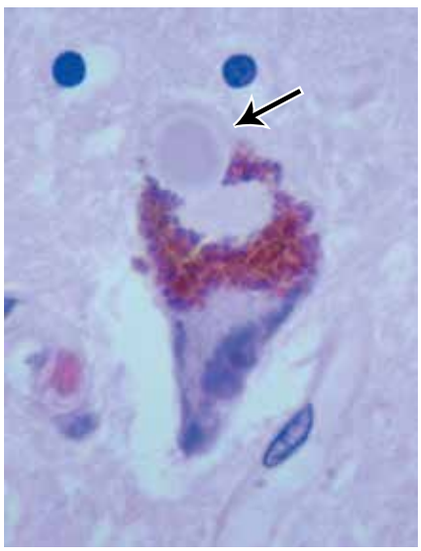


**FIGURA 32-95. Cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson.** La observación de las neuronas residuales en la sustancia negra permite identificar inclusiones interneuronales, de forma esférica, eosinófilas compuestas por α-sinucleína polimerizada denominados cuerpos de Lewy *(flecha).* Por lo común estas inclusiones presentan un halo delgado de color claro.

- El **parkinsonismo postinfeccioso** fue observado después de la encefalitis viral (encefalitis de Von Economo) relacionada con la pandemia de gripe durante la Primera Guerra Mundial y que no ha vuelto a presentarse en esa magnitud desde entonces. Se caracteriza por la pérdida de neuronas de la sustancia negra, pero no presenta cuerpos de Lewy. Se desconoce la manera en que esta enfermedad se desarrolla, pero hay preocupación porque la combinación similar de antígenos de la gripe pudiera propiciar una recurrencia de esta epidemia. Por ejemplo, el virus de la gripe H1N1 aparecido en 2009 era muy similar desde el punto de vista antigénico al virus de la gripe de la primera pandemia.
- La **degeneración estriatonigral** es una enfermedad rara que se parece mucho a la enfermedad de Parkinson. En la autopsia, el núcleo estriado (caudado y putamen) se observa notablemente atrófico, con importante pérdida de neuronas en esta región. Los cambios en la sustancia negra y el *locus coeruleus* son menos graves. Esta enfermedad puede coexistir con la enfermedad de Shy-Drager (disautonomía) y la atrofia olivopontocerebelosa como parte de una misma patología conocida como **atrofia sistémica múltiple,** en la que hay acumulación de inclusiones de filamentos de α-sinucleína, conocidas como **inclusiones citoplasmáticas gliales,** principalmente en la oligodendroglía. Se presentan también en menor grado en las neuronas, donde se parecen a los cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson y de la demencia con cuerpos de Lewy.
- La **parálisis supranuclear progresiva (PSP)** es una enfermedad poco habitual caracterizada por parkinsonismo, inestabilidad postural grave, caídas y parálisis progresiva de los movimientos oculares verticales. Los cambios patológicos en el cerebro están más diseminados en la enfermedad de Parkinson, pero la característica primordial es la atrofia del techo del mesencéfalo, lo que origina una contribución exagerada de los pedúnculos cerebrales al perfil del mesencéfalo en los cortes axiales, descrito por algunos como mesencéfalo con forma de «Mickey Mouse». Dado que el mesencéfalo, así como la sustancia negra, es el locus de integración del movimiento vertical ocular, la combinación de parkinsonismo y desviación vertical de la mirada tiene una correlación anatómica esperada. La PSP es una **tauopatía:** las únicas inclusiones presentes en la enfermedad son ONF ricos en tau. La PSP se disemina a través del sistema nervioso, y la evolución de la enfermedad se caracteriza por el deterioro cognitivo.

## Enfermedad de Huntington

**EPIDEMIOLOGÍA:** descrita por primera vez en 1872, la enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad genética autosómica dominante caracterizada por la presencia de movimientos involuntarios, deterioro de las funciones cognitivas y con frecuencia alteraciones emocionales graves. Afecta sobre todo a la población caucásica descendiente del noroeste de Europa, con una incidencia de 1 en 20 000. Los estudios genealógicos indican que todos los casos derivan de un pionero original en el norte de Europa; la enfermedad es muy rara en Asia y África.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas de EH se suelen presentar a los 40 años de edad, pero el 5% de los pacientes con enfermedad desarrolla signos neurológicos antes de los 20 años, y una proporción similar



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1469 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



desarrolla manifestaciones después de los 60 años de edad. Hay alteraciones cognitivas y emocionales que anteceden a la aparición de movimientos anormales durante varios años en cerca de la mitad de los casos. Una vez que se desarrolla la enfermedad, la coreoatetosis suele ser muy notable. La implicación cortical conlleva la pérdida grave de las funciones cognitivas y el deterioro intelectual, con frecuencia acompañado de paranoia y alucinaciones. El intervalo entre el inicio de los síntomas y la muerte es de 15 años en promedio.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el gen *EH*, situado en el cromosoma 4 (4p16.3), codifica para la síntesis de una proteína específica de la enfermedad llamada **huntingtina.** La alteración de este locus es debida a la expansión de la repetición de un triplete de nucleótidos (CAG) (v. cap. 6). La repetición se localiza dentro de una región que codifica para un gen que da como resultado la producción de una proteína alterada, con una secuencia de poliglutamina cerca del extremo terminal N. En concordancia con el patrón de herencia dominante, la expansión del triplete causa la ganancia de una función tóxica.

La huntingtina se expresa en múltiples tejidos en el cuerpo y en todas las regiones del SNC, tanto por las neuronas como por la glía, pero su función es desconocida. Al igual que sucede con la expansión de otros tripletes (v. cap. 6), mientras más larga es la repetición CAG, mayor será la gravedad del fenotipo de la enfermedad y más temprano el inicio de las manifestaciones clínicas. En la EH, la longitud del triplete CAG es más inestable y tiende a ser más largo cuando se hereda del padre que en la transmisión materna. Como resultado, la transmisión de la mutación para la *EH* por parte del padre da como resultado que las manifestaciones clínicas se produzcan 3 años antes que en los casos en que es transmitida por la madre. De los niños con EH juvenil, la proporción de aquellos que heredan el alelo expandido CAG del padre en relación con quienes lo reciben de la madre es de 10:1.

**PATOLOGÍA:** la corteza frontal es simétrica y presenta atrofia moderada, mientras que los ventrículos laterales se aprecian desproporcionadamente grandes como resultado de la pérdida de la convexidad normal del núcleo caudado (fig. 32-96). Hay atrofia simétrica del núcleo caudado, y en menor grado del putamen. Las poblaciones de neuronas del núcleo caudado y el putamen, en particular las de menor tamaño, se encuentran gravemente disminuidas, fenómeno que se acompaña de astrocitosis. También hay pérdida de neuronas corticales, pero en menor medida. En las neuronas se observan agregados de huntingtina, pero también en los procesos neuronales, lo cual puede imposibilitar el transporte axodendrítico. El ácido γ-aminobutírico (GABA) y la descarboxilasa de ácido glutámico están notablemente disminuidos.

### Enfermedades por expansión de repeticiones de nucleótidos

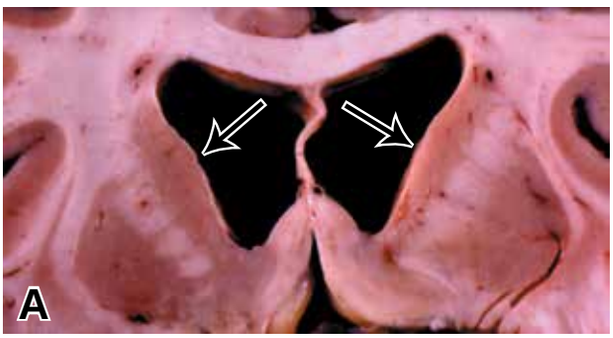
La EH es parte de un grupo creciente de trastornos neurológicos considerados en la actualidad síndromes por expansión de repeticiones de nucleótidos (v. cap. 6). Estas enfermedades no son raras, e incluyen la causa más habitual de retraso mental en niños (síndrome de cromosoma X frágil), el tipo más habitual de distrofia muscular de inicio en la edad adulta (distrofia miotónica) y la ataxia hereditaria cefalorraquídea más habitual (ataxia de Friedreich).

**PATOGENIA MOLECULAR:** la repetición de tripletes de nucleótidos es una característica normal de muchos genes, y la expansión del número de repeticiones de estos confiere patogenicidad. Algunas enfermedades producidas por repetición de tripletes presentan una expansión mínima en comparación con sus contrapartes normales (p. ej., enfermedad de Huntington), pero en otros, la expansión es mucho más grande (p. ej., síndrome de cromosoma X frágil y ataxia de Friedreich). Esta clase de enfermedades incluye ejemplos de todas las formas de herencia: ligadas al cromosoma X, autosómicas dominantes y autosómicas recesivas. En la mayoría de las enfermedades por expansión del triplete CAG autosómicas dominantes, la expansión anormal tiene lugar en la región que codifica para un gen y da como resultado la producción de una proteína anormal. En otras enfermedades, la expansión se produce en una región que no codifica para un gen y probablemente interfiere con la transcripción o el procesamiento del mensaje genético. El resultado es la disminución en la cantidad de proteína que constituye una pérdida de función por mutación (como parece ser el caso de la expansión del triplete GAA en la ataxia de Friedreich). En la distrofia miotónica, la expansión de una región no codificante origina un producto de la transcripción que interfiere con la adecuada división del ARNm para múltiples productos genéticos, lo cual da lugar a manifestaciones multiorgánicas de múltiples proteínas para esta enfermedad.

## Neurodegeneración cefalorraquídea

Las ataxias cefalorraquídeas son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que tienen impacto en las vías aferentes y eferentes del cerebelo, o en el parénquima cerebeloso mismo. El cerebelo desempeña un papel central para ayudar a la corteza cerebral motora y a los ganglios basales para realizar actividades motoras y garantizar un desempeño eficiente de actividades motoras repetitivas, como tocar el piano, ir en bicicleta o hablar. Una vez que el cerebelo está expuesto a las tareas motrices, tiene la función de guardar los programas de actividades motoras (p. ej., «memoria motora»).

La disfunción del cerebelo produce ataxia, es decir, la incapacidad para realizar tareas motrices de manera eficiente, en



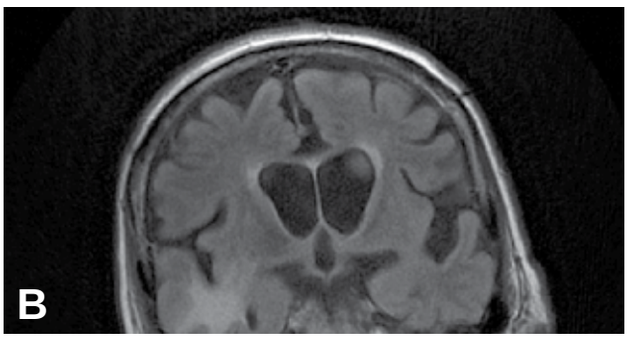




**FIGURA 32-96. Enfermedad de Huntington. A.** El núcleo caudado *(flechas)* está atrófico de forma bilateral, por lo que hay dilatación ventricular. Hay atrofia cortical, pero usualmente no tan grave como en las demencias corticales primarias como las enfermedades de Alzheimer y Pick. **B.** La imagen coronal de resonancia magnética muestra los ventrículos laterales dilatados con atrofia cortical leve. Los ventrículos laterales cuadrados de la enfermedad de Huntington también se denominan «ventrículos en furgón».

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1470 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



particular aquellas que requieren alternar movimientos rápidos o un control motor preciso. La ataxia puede deberse al déficit en las principales vías aferentes del cerebelo, incluyendo el pedúnculo cerebeloso medio, que transmiten las órdenes de ejecución de actividades motrices provenientes de la corteza motora y premotora del cerebro, así como el pedúnculo cerebeloso inferior, el cual recibe la información propioceptiva proveniente de la médula espinal a través de las vías cefalorraquídeas. Si el parénquima cerebeloso sufre degeneración, la ataxia seguirá una distribución congruente con la porción funcional del cerebelo involucrada, como la degeneración del vermis, que produce ataxia troncal, mientras que la degeneración hemisférica cerebelosa produce ataxia apendicular. Finalmente, puede haber degeneración de las vías eferentes cerebrales, como la vía dento-rubro-talámica, que da lugar a una forma peculiar de ataxia de gran amplitud llamada «ataxia con aleteo».

### Ataxia de Friedreich

**EPIDEMIOLOGÍA:** la ataxia de Friedreich es la ataxia hereditaria más común. Su prevalencia en la población europea es de 1 en 50 000. Aunque su patrón de herencia es autosómico recesivo, muchos casos se presentan de forma esporádica como nuevas mutaciones sin antecedente familiar.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas suelen comenzar antes de los 25 años, a lo que sigue una evolución progresiva que puede durar 30 años hasta alcanzar la muerte. La ataxia de Friedreich es una enfermedad cerebelosa caracterizada por una ataxia aferente que afecta tanto a las extremidades superiores como inferiores y produce disartria, arreflexia de las extremidades inferiores, reflejo extensor plantar y pérdida de la sensibilidad secundaria a degeneración de largos trayectos de la médula espinal. Entre las manifestaciones concomitantes más comunes se encuentran deformidades del sistema esquelético (p. ej., escoliosis, pie cavo), cardiomiopatía hipertrófica (que suele causar la muerte) y diabetes mellitus.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el defecto genético en la ataxia de Friedreich es la pérdida autosómica recesiva de los genes que codifican para la proteína mitocondrial **(frataxina),** la cual está involucrada en el transporte de hierro al interior de la mitocondria. En la mayoría de los casos, la mutación es una expansión inestable de un trinucleótido (GAA) repetido en el primer intrón de este gen (9q13.3-21.1). El patrón de herencia recesivo significa que ambos alelos de la frataxina deben estar ausentes (ambos pueden presentar la expansión repetida de tres nucleótidos, o una puede tener la expansión de repetición mientras que el otro alelo está afectado por una mutación diferente). La expansión por mutación quizás interfiere con la transcripción o el procesamiento del ARN. En personas no afectadas, el nivel de proteína frataxina es más alto en el corazón y la médula espinal. La falta de frataxina es quizás responsable de las manifestaciones neuropatológicas de la ataxia de Friedreich y de la cardiomiopatía. Mientras más larga sea la repetición de tres nucleótidos, más temprana es la edad de inicio del enfermedad, más rápida la evolución clínica y mayor la frecuencia de cardiomiopatía hipertrófica.

**PATOLOGÍA:** la pieza más importante para el estudio post-mórtem en la ataxia de Friedreich se localiza en la médula espinal, donde se observan las características clásicas de degeneración de las columnas posteriores, de las vías corticoespinales y de los tractos cefalorraquídeos (fig. 32-97). La degeneración de la columna posterior explica la pérdida de la sensibilidad que presentan los pacientes con ataxia de Friedreich y que es resultado de la pérdida de cuerpos

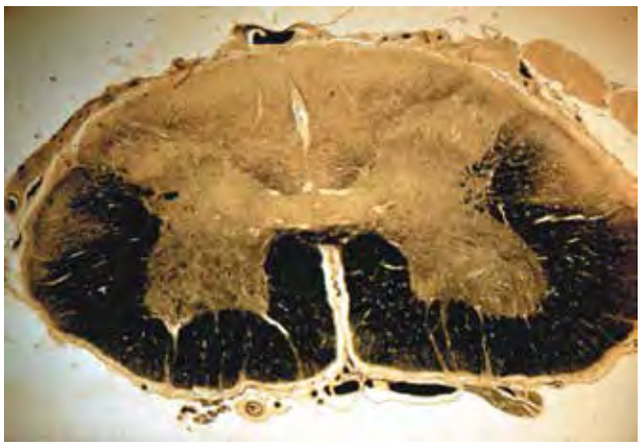


**FIGURA 32-97. Ataxia de Friedreich.** Es la ataxia hereditaria más común. Los cortes de tejido con tinción específica para mielina muestran degeneración secundaria de las columnas dorsales, de los cordones corticoespinales laterales y de las vías cefalorraquídeas. Se trata de un ataxia aferente y por lo general hay ausencia de atrofia cerebelosa.

de células neuronales progenitoras en las raíces de los ganglios dorsales. En casos avanzados, esta degeneración puede ser apreciada macroscópicamente como contracción de las raíces espinales dorsales y del funículo posterior. De igual manera, la atrofia de los tractos cefalorraquídeos, que da lugar a ataxia, aparece después de la degeneración neuronal del núcleo dorsal de Clarke. Las vías corticoespinales muestran una degeneración más acentuada en una porción más distal de la médula, que produce parálisis y liberación del reflejo extensor plantar.

## La enfermedad de neurona motora más común es la esclerosis lateral amiotrófica

### Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa de las neuronas motoras superior e inferior del cerebro y la médula espinal, caracterizada por debilidad progresiva y adelgazamiento de las extremidades y la lengua, en ocasiones con una combinación confusa de hiperreflexia e hiporreflexia y, en algunos casos, parálisis de los músculos respiratorios.

**EPIDEMIOLOGÍA:** la ELA es una enfermedad de distribución mundial con una incidencia de 1 en 100 000. Su mayor frecuencia es en la quinta década de la vida, y es rara en personas menores de 35 años de edad. La ELA es 1,5 a 2 veces más frecuente en los hombres. Hay algunas zonas geográficas con una incidencia particularmente alta de ELA en la isla Guam, algunas zonas de Japón y de Papúa Nueva Guinea, pero estos casos difieren de la ELA presente en el resto del mundo. Los casos observados en indígenas Chamorro de la isla Guam se caracterizan por la presencia de abundantes cúmulos de ONF ricos en proteínas tau, que en la actualidad se clasifican como **tauopatías.** Aún más, la ELA en Guam es parte de un espectro de enfermedades que incluyen demencia y parkinsonismo.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los casos de ELA familiar, con un patrón autosómico dominante, constituyen el 5% de todas las ELA, y la forma más común se relaciona con mutaciones sin sentido en el gen que codifica para la forma citoplasmática de la enzima antioxidante superóxido-dismutasa (Cu/Zn SOD, o SOD1; v. cap. 1). Debido a que la SOD1 es una enzima clave para la desintoxicación de radicales libres, las mutaciones para la SOD1 pueden propiciar un aumento del daño por radicales libres. Sin embargo, el grado



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1471 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



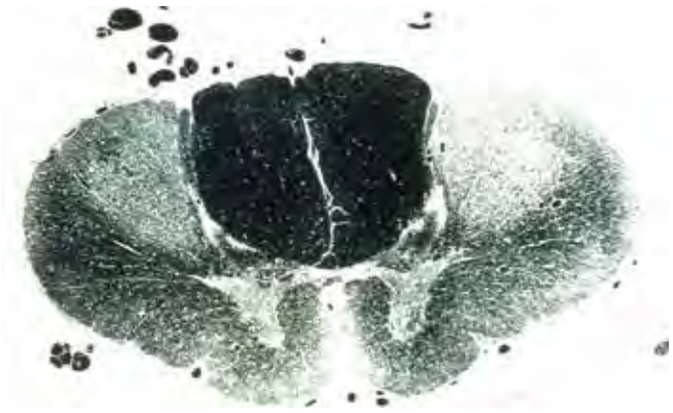


**FIGURA 32-98. Esclerosis lateral amiotrófica de la médula espinal en la que se observa la pérdida de neuronas motoras superiores.** En los cortes teñidos para mielina se observa degeneración de las vías corticoespinales laterales como resultado de la degeneración de los axones de las neuronas motoras superiores que se originan en la franja motora de la corteza cerebral. Obsérvese cómo se conservan las columnas dorsales, las vías espinotalámicas y las cefalorraquídeas.

de pérdida de la actividad enzimática es desconocido, pero la variante mutada de SOD1 es más propensa a la agregación que la forma habitual de la enzima, por lo que la ELA familiar puede considerarse como parte de los antes denominados **trastornos de la conformación proteica.**

**PATOLOGÍA:** la ELA afecta a las neuronas motoras inferiores, incluyendo las células del cuerno anterior de la médula espinal y el núcleo motor del tallo cerebral, en particular del núcleo del hipogloso, y de las neuronas motoras superiores de la corteza cerebral. La pérdida de neuronas motoras superiores produce degeneración de los axones, con desmielinización secundaria que se observa en los cortes axiales de médula espinal teñidos para mielina como pérdida de las vías corticoespinales lateral y anterior (fig. 32-98).

La característica histológica definitiva de la ELA es la pérdida de grandes cantidades de neuronas motoras acompañada por gliosis leve (fig. 32-99). Este cambio es más evidente en los cuernos anteriores de los crecimientos lumbar y cervical de la médula espinal, y en el núcleo del hipogloso. Hay también pérdida de células piramidales gigantes de Betz en la corteza motora del cerebro. Las raíces nerviosas anteriores que sostienen los pocos axones residuales de las neuronas motoras inferiores en proceso de destrucción se vuelven atróficas y los músculos afectados se tornan pálidos y contraídos como reflejo de la atrofia neurógena grave.

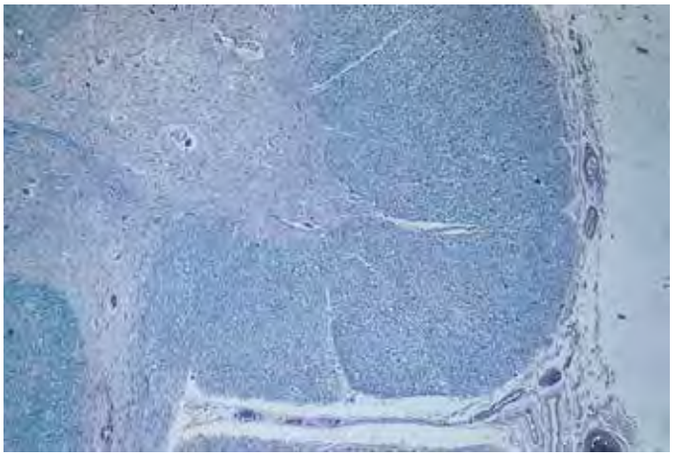


**FIGURA 32-99. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) de la médula espinal en la que se observa la pérdida de neurona motora inferior.** El cuerno anterior de la médula espinal en condiciones normales contiene numerosas neuronas motoras inferiores de gran tamaño. En la ELA hay pérdida de células en el cuerno anterior y gliosis.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** la ELA se presenta con frecuencia de manera asimétrica como debilidad e hipotrofia de los músculos de la mano. Es característica la presencia de contracciones involuntarias rápidas e irregulares de pequeños grupos musculares (fasciculaciones) que se cree que son debidas a la hiperirritabilidad de las terminales de las neuronas motoras inferiores moribundas. La enfermedad evoluciona de forma inexorable, con creciente debilidad de las extremidades, que lleva a la discapacidad total. El habla se torna ininteligible y puede presentarse debilidad de los músculos respiratorios. A pesar de la notable disminución, la capacidad intelectual tiende a conservarse, aunque algunos pacientes con ELA también presentan demencia de tipo frontotemporal. La evolución clínica no suelen durar más de una década.

La **atrofia muscular espinal (enfermedad de Werdnig-Hoffman)** es la segunda enfermedad autosómica recesiva mortal más habitual en la población caucásica. Suele manifestarse en la lactancia como debilidad y atrofia muscular extrema causadas por la destrucción grave de las células motoras del cuerno anterior. Es habitual la muerte por insuficiencia respiratoria o neumonía por aspiración pocos meses después del diagnóstico. El diagnóstico de certeza es fundamental para el consejo genético. Este trastorno se debe a una mutación que causa la pérdida de la función de una proteína inhibidora de la apoptosis neuronal, que da como resultado que las neuronas tengan un umbral extremadamente bajo para iniciar el proceso de muerte celular programada.

Hay diversos factores neurodegenerativos, infecciosos y deficiencias de vitaminas que tienen influencia en los trayectos largos de la médula espinal que se resumen en la figura 32-100.

## MALFORMACIONES CONGÉNITAS

El SNC se desarrolla siguiendo un calendario preciso, en el que cada invento morfológico es la base para la siguiente etapa. De esta manera, las anormalidades congénitas se deben a la interrupción de estos procesos críticos del desarrollo. ***Las características de una malformación congénita están definidas más por el momento en que sucede el daño que por la naturaleza misma de la lesión.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** hay tres etapas críticas en el desarrollo del SNC: *1)* neurulación, *2)* segmentación y división, y *3)* proliferación y migración. La neurulación termina la cuarta semana de gestación, a menudo antes de que la madre se percate de que está embarazada, y consiste en la formación y cierre del tubo neural. Este proceso determina los ejes cefalocaudal, dorsoventral y de izquierda a derecha del desarrollo embrionario. Entre las semanas 4 y 8, los segmentos del tubo neural se dividen en las regiones que darán lugar a la formación de la médula espinal, la médula oblongada, el puente y el cerebelo, el mesencéfalo, el diencéfalo y el telencéfalo. Estos dos últimos se dividen para formar los pares de ganglios basales, del tálamo y los hemisferios cerebrales. Al final de la octava semana de gestación, la arquitectura básica del SNC ya está establecida. Durante el resto de la gestación, la proliferación celular da lugar a *trillones* de células de la neuroglía que finalmente poblarán el SNC maduro. Estas células se desarrollan principalmente en la matriz germinal periventricular y

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1472 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



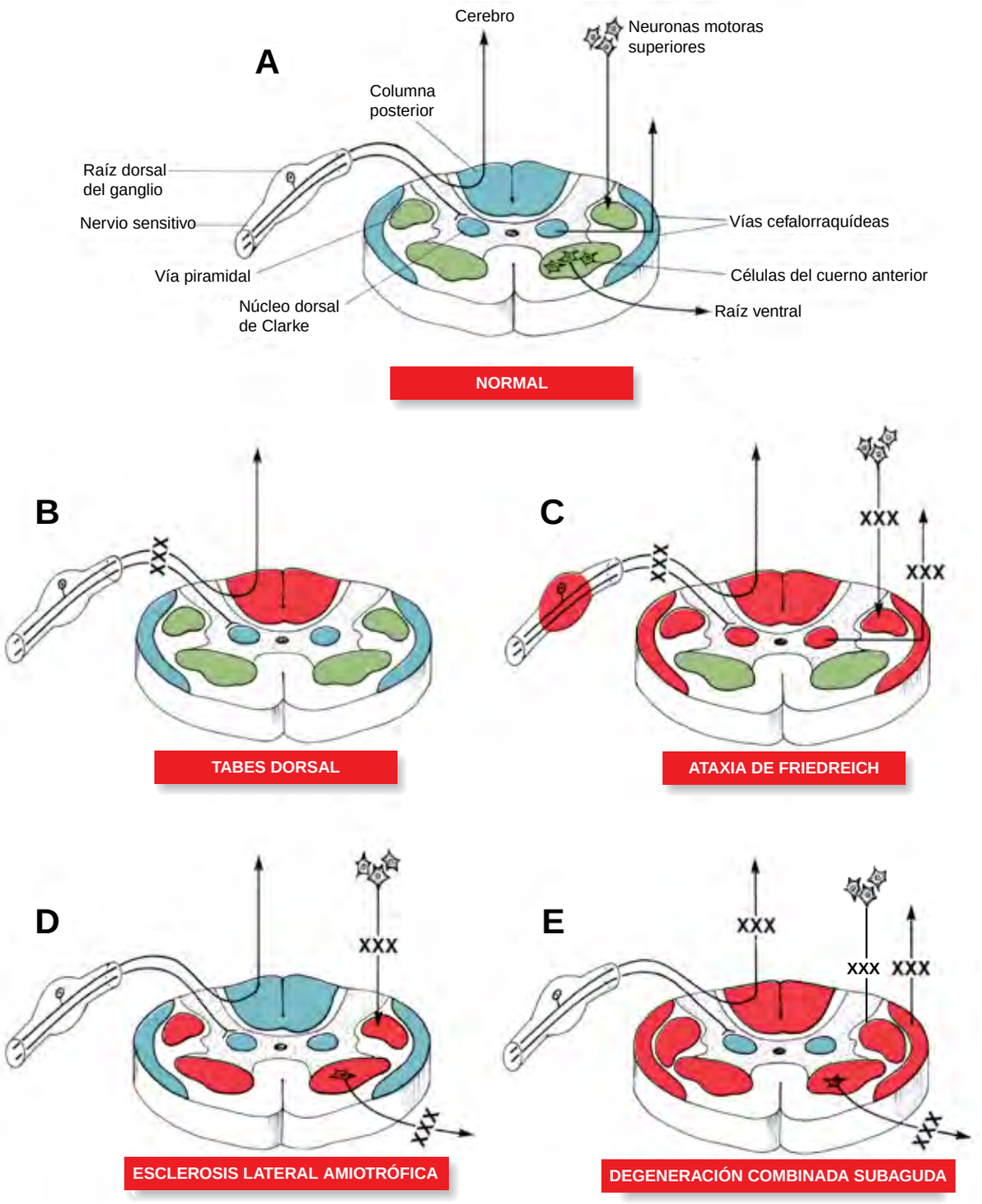



**FIGURA 32-100. Degeneración de las vías nerviosas en las enfermedades de la médula espinal.** Las vías ascendentes sensitivas *(en azul)* y las descendentes *(en verde)* atraviesan la médula espinal. Estas vías están afectadas de manera diferencial *(en rojo)* dependiendo de la naturaleza de la enfermedad subyacente, como se ejemplifica con las cuatro patologías consideradas.

deben poder emigrar con éxito a su destino final. En los humanos, los defectos en la proliferación y la migración afectan principalmente la formación de la corteza cerebral y dan lugar a retraso mental y crisis convulsivas. Una vez que las neuronas y las células de la vía alcanzan su destino, deben conectarse de forma correcta al cerebro utilizando los axones y una adecuada mielinización a través de la oligodendroglía.

## Las alteraciones en la neurulación producen los defectos del tubo neural

### Anencefalia

La anencefalia es la ausencia congénita de una parte o todo el cerebro como resultado de la falta de cierre de la porción cefálica (neuroporo anterior) del tubo neural.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1473 11/10/16 17:30

booksmedicos.org

**EPIDEMIOLOGÍA:** la anencefalia es la segunda malformación más común del SNC después de la espina bífida (0,5-2 por cada 1 000 nacimientos, con un ligero predominio en mujeres) y es la malformación del SNC mortal más habitual. Los fetos anencefálicos suelen ser mortinatos o fallecen en los primeros días de vida.

Es una malformación congénita multifactorial cuya incidencia varía de una región geográfica a otra. En EE.UU. se presenta con una frecuencia de 0,3 por cada 1 000 nacidos vivos y mortinatos. En Irlanda, la frecuencia es 20 veces mayor (5-6 por cada 1 000). La incidencia disminuye de 2-3 por cada 1 000 entre los inmigrantes irlandeses a Norteamérica. La incidencia de esta enfermedad es baja en personas de raza negra.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la anencefalia es un defecto en el cierre del tubo neural (fig. 32-101). La presencia simultánea con otros defectos del tubo neural, como la espina bífida, indican que comparten el mismo mecanismo de origen. Durante el desarrollo, la placa neural se invagina y se transforma en el tubo neural mediante la fusión de las caras posteriores. El tejido mesenquimatoso que recubre el tubo neural primitivo da lugar a la formación del cráneo y los arcos vertebrales situados en posición posterior a la médula espinal, mientras que el ectodermo forma la piel que recubre la cabeza y la espalda. La falta de cierre del tubo neural propicia una solución de continuidad de las estructuras óseas que darán lugar al cráneo y la ausencia de bóveda craneana, piel y tejido subcutáneo de la región. El cerebro expuesto aún no está completamente formado o incluso puede estar ausente. En la mayoría de los casos, la base del cráneo contiene sólo algunos fragmentos de tejido nervioso y ependimario y restos meníngeos.

Hay **factores genéticos** que participan en la patogenia de la anencefalia. Esta malformación es dos veces más habitual en fetos femeninos que en masculinos, y se presenta con mayor frecuencia en ciertas familias. El riesgo de un segundo feto anencefálico es del 2-5 % y, después de dos casos de anencefalia, el riesgo aumenta hasta el 25 % para cada embarazo subsecuente.

La suplementación con **ácido fólico** en el período preconceptivo disminuye la incidencia de defectos del tubo neural. En 1998, la Food and Drug Administration (FDA) estableció que los fabricantes de harinas, pan y otros productos similares deben enriquecer los alimentos con folato. Esto ha propiciado una disminución importante en la frecuencia de estas malformaciones (v. caps. 6 y 14).

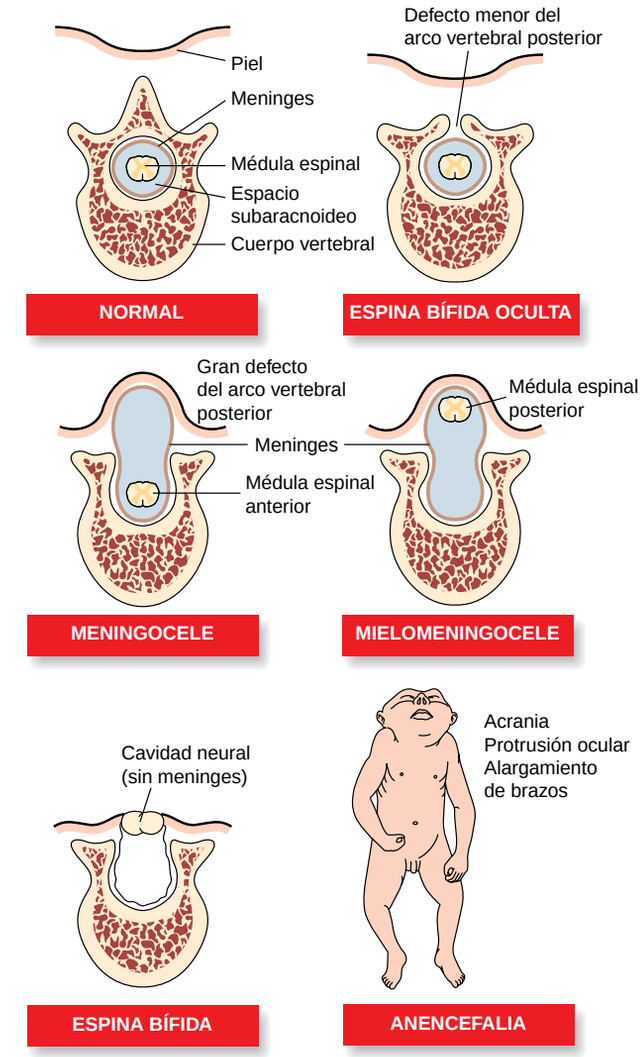



**FIGURA 32-101. Defectos del tubo neural.** El primero y más importante paso en el desarrollo neural es la neurulación, es decir la formación y cierre del tubo neural. La falta de fusión del tubo neural y de las estructuras óseas, los tejidos blandos o la piel que lo recubren originan diversos defectos, que van desde malformaciones leves (p. ej., espina bífida oculta) hasta otras más graves (p. ej., anencefalia).

**PATOLOGÍA:** la bóveda craneana está ausente, y en lugar de los hemisferios cerebrales se encuentra una masa altamente vascularizada, con tejido neuroglial desorganizado, conocido como **cerebrovasculosa** (fig. 32-102), situado en la porción plana de la base del cráneo, bajo dos estructuras oculares bien formadas, que constituyen el borde anterior de esta alteración de la organogenia. Los segmentos cortos del nervio óptico se extienden en dirección posterior. La cara posterior de la malformación forma una zona de transición variable con un mesencéfalo reconocible, pero con mayor frecuencia todo el tallo cerebral y el cerebelo son rudimentarios. La porción superior de la médula espinal es hipoplásica, y puede haber disrafia en la cara posterior de la columna vertebral **(raquisquisis)** a nivel cervical. Las arterias vertebral y basilar suelen ser identificables dentro de una maraña de vasos meníngeos.

La cerebrovasculosa se caracteriza por contener islotes de tejido neural inmaduro. También contiene cavidades parcialmente cubiertas por el epéndimo con o sin plexo coroides. Sin embargo, la masa está formada principalmente por canales vasculares anormales que varían mucho en tamaño.

Dos terceras partes de los fetos anencefálicos mueren en el útero, y aquellos que logran nacer rara vez sobreviven más de 1 semana. La realización de pruebas de detección en mujeres embarazadas para determinar la α-fetoproteína en suero, así como la realización de estudios de ultraecografía, permite identificar a prácticamente todos los casos de fetos anencefálicos.

**FIGURA 32-102. La anencefalia es el defecto más grave de la neurulación.** La bóveda craneana está ausente *(recuadro a la derecha)*, su ausencia deja expuesta una masa de tejido vascularizado (la cerebrovasculosa, *recuadro de la izquierda*), en el que hay estructuras neuroectodérmicas rudimentarias. La lesión está delimitada en su porción anterior por los ojos adecuadamente formados y en la parte posterior por el tallo cerebral.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1474 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



### Espina bífida

La espina bífida es un conjunto de defectos del tubo neural causados por un fallo en el cierre de este en las porciones más caudales. Esta anormalidad suele estar localizada en la región lumbar y varía en su gravedad desde casos asintomáticos hasta otros invalidantes, pero por lo general no es mortal. La espina bífida se debe a un daño producido entre los días 25 y 30 de la gestación, como resultado del cierre secuencial del tubo neural. Se subclasifican de acuerdo con la gravedad del defecto:

- **Espina bífida oculta:** es un defecto limitado a los arcos vertebrales y es en general asintomático. Con frecuencia la única manifestación externa es la presencia de una pequeña cavidad con mechón de vello en la espalda.
- **Meningocele:** se trata de una lesión de las más extensas de los tejidos óseos y blandos, que permite la salida de las meninges a través de un saco ocupado por líquido visible en la superficie externa de la línea media de la espalda. La cara lateral del saco se caracteriza por estar cubierta por una delgada capa de piel, mientras que el ápice puede ulcerarse, permitiendo la entrada de microorganismos hacia el LCR.
- **Mielomeningocele:** este término hace referencia a un defecto todavía más grande que expone el conducto vertebral, que puede originar atrapamiento de las raíces nerviosas (en particular aquellas de la cauda equina) y la médula espinal dentro de un saco posible a nivel externo ocupado por LCR (fig. 32-103). Por lo general, la médula espinal está aplanada, en forma de listón. Entre las consecuencias neurológicas más graves se encuentran efectos motores y sensitivos de las extremidades inferiores e incapacidad para el control neurógeno de los esfínteres.
- **Raquisquisis:** es el defecto más amplio, en el que la columna vertebral es un tubo abierto, con frecuencia sin médula espinal identificable (fig. 32-104). Esta malformación suele ser mortal y es frecuente que dé lugar al aborto.

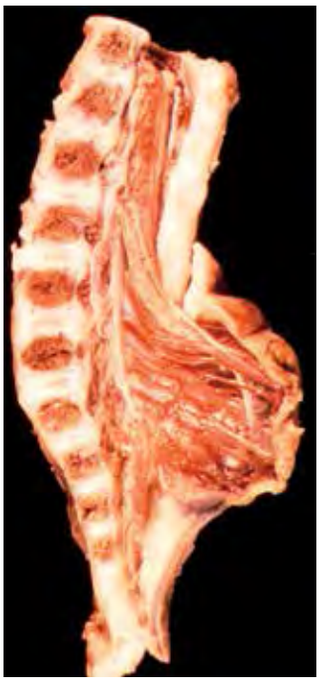


**FIGURA 32-103. Mielomeningocele.** En este defecto del cierre, causado por la falta de fusión del conducto espinal en la región lumbar, el tejido de la médula espinal se encuentra desorganizado, con agrupamiento de las raíces nerviosas en un saco ocupado por líquido cefalorraquídeo. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

**FIGURA 32-104. Raquisquisis.** En esta vista de la columna vertebral se observa un defecto en las porciones ósea y cutánea del segmento torácico de la médula espinal y de los arcos vertebrales y los tejidos blandos que lo recubren.

La espina bífida puede ser inducida en ratas y pollos entre el octavo y el noveno día de la gestación mediante la exposición a sustancias químicas como el azul triptano o por la hipervitaminosis A. Es probable que se deba a la falta de cierre del tubo neural, pero no se tiene certeza al respecto. Como se mencionó antes, los defectos del tubo neural tienen relación con una deficiencia de ácido fólico materno. Algunos medicamentos, en especial los retinoides utilizados para tratar el acné y el ácido valproico, usado para controlar crisis convulsivas, deben ser evitados en mujeres en edad reproductiva por su relación con los defectos del tubo neural.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los déficits neurológicos clínicos presentes en los defectos del tubo neural varían desde la ausencia de síntomas en la espina bífida oculta hasta parálisis de las extremidades inferiores, falta de sensibilidad e incontinencia en el mielomeningocele. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de otras malformaciones asociadas, como la malformación de Arnold-Chiari, la hidrocefalia, la polimicrogiria y la hidromielia del conducto espinal central (v. a continuación).

### Malformaciones de la médula espinal

Otras malformaciones congénitas de la médula espinal, que son menos evidentes al nacer en comparación con los defectos del tubo neural, incluyen casos raros de duplicaciones, que puede ser completas **(dimielia)** o parciales en dos estructuras separadas **(diastematomielia).** La **hidromielia** es la dilatación del conducto del cordón espinal.

La **siringomielia** es una malformación congénita, en la que hay una cavidad tubular (siringe), que puede tener o no una comunicación con el canal central que se extiende a una distancia variable dentro de la médula espinal. Muchos casos se deben a malformaciones congénitas, pero esta enfermedad evoluciona de forma lenta y suele manifestarse hasta la edad adulta. Algunos casos de siringomielia no se deben a malformaciones, sino que son causados por traumatismos, isquemia o tumores. La cavidad quística está ocupada por un líquido de color claro similar al LCR. La **siringobulbia** es una variante de la siringomielia en la que la cavidad está localizada dentro de la médula.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1475 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



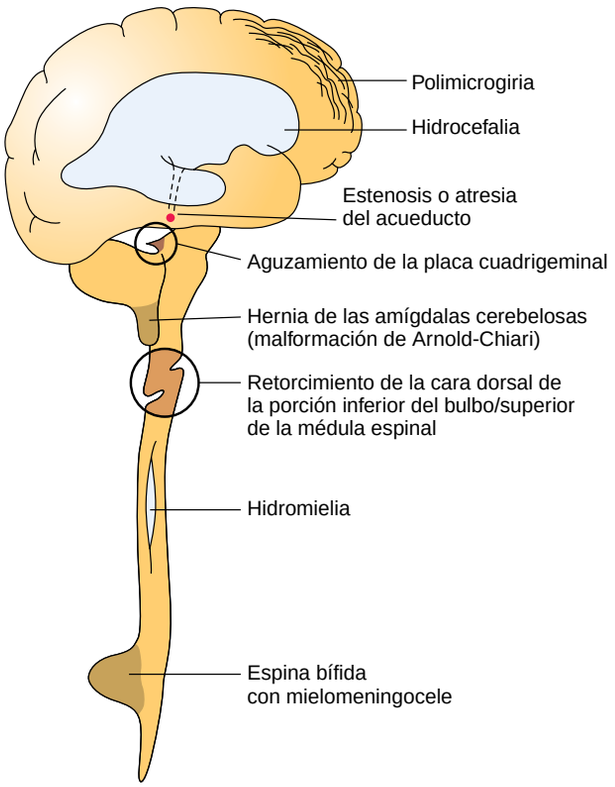



**FIGURA 32-105. Malformación de Arnold-Chiari y lesiones asociadas.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los síntomas corresponden al nivel de la médula espinal donde se localiza la cavidad. Dada la localización central de la lesión, hay falta de continuidad de los axones segmentarios secundarios de la vía espinotalámica. Esto produce ausencia bilateral de sensibilidad para el dolor y la temperatura, aunque el tacto fino y la propiocepción, así como las vías motoras, están en general respetadas.

### Malformación de Arnold-Chiari

La malformación de Arnold-Chiari es una enfermedad compleja en la que el tallo cerebral y el cerebelo están comprimidos dentro de la fosa posterior, de forma cóncava pero de poca profundidad, y una tienda del cerebelo en posición más baja. Con frecuencia se acompaña de siringomielia o de un mielomeningocele lumbosacro. Los síntomas dependen de la gravedad del defecto (fig. 32-105). ***Debido a que esta malformación afecta a la segmentación de la médula oblongada y al cerebelo, así como el cierre del tubo neural, puede ser considerada un defecto tanto de la neurulación como de la segmentación.***

**FISIOPATOLOGÍA:** la patogenia de la malformación de Arnold-Chiari es desconocida y ha originado mucha especulación, pero ninguna teoría explica por completo todas sus manifestaciones. Una de ellas plantea que el mielomeningocele sostiene la porción inferior de la médula espinal, favoreciendo el crecimiento en dirección caudal de la columna vertebral y ejerciendo una fuerza de tracción sobre la médula oblongada. Sin embargo, otras características de esta malformación (curvatura del bulbo, rotura de la placa del cuadrigémino) no se explican de esta manera. Otros mecanismos propuestos incluyen un aumento de la PIC relacionada con la hidrocefalia o porque la fosa posterior tiene un tamaño limitado.

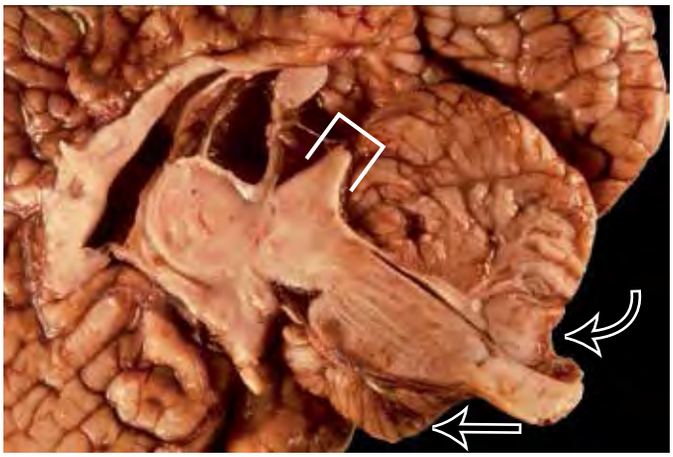


**FIGURA 32-106. Malformación de Arnold-Chiari.** El vermis cerebeloso está herniado debajo del nivel del agujero magno *(flecha).* El desplazamiento inferior de la porción dorsal de la médula espinal hace que el óbex del cuarto ventrículo ocupe una posición por debajo del agujero magno *(flecha curva).* El mesencéfalo presenta un importante «aguzamiento» de la tienda con reemplazo de los cuatro colículos por una sola estructura de forma piramidal *(corchete).*

**PATOLOGÍA:** en la malformación de Arnold-Chiari, la porción caudal del vermis cerebeloso está herniado a través del agujero magno ensanchado y protruye dentro de la médula final dorsal cervical, pudiendo alcanzar C3 a C5 (fig. 32-106). El tejido herniado se mantiene en su posición por el engrosamiento de las meninges y muestra atrofia por compresión (es decir, pérdida de células de Purkinje y granulares). El tallo cerebral también está desplazado en dirección caudal. De manera característica, el desplazamiento es más notable en la parte dorsal que en la ventral, y los puntos de referencia, como el óbex del cuarto ventrículo, tienen una posición más caudal que las estructuras ventrales, como la oliva inferior. Desde una perspectiva lateral, la porción inferior del bulbo presenta una angulación en el segmento intermedio, creando una protrusión dorsal. Los agujeros de Magendie y Luschka están comprimidos por un reborde óseo del agujero magno que causa hidrocefalia. El cerebelo está aplanado, por lo que adopta una forma discoide, y la placa del cuadrigémino con frecuencia está deformada por la presencia de una protrusión dorsal en forma de pico a nivel de los colículos inferiores.

## Los defectos en la segmentación y la división ocasionan ausencia de estructuras fundamentales del SNC

### Holoprosencefalia

Este término se refiere al cerebro en el que hay ausencia de cisura interhemisférica o sólo está formada parcialmente como resultado de los fallos del telencéfalo para dividirse en dos hemisferios. Los diferentes defectos presentes en la holoprosencefalia representan un continuo: la completa ausencia da lugar a **holoprosencefalia alobular,** la falta de separación parcial produce **holoprosencefalia lobular** y la forma menos grave, y más sutil, es la ausencia de nervios olfatorios, que causa **arrinencefalia.** En la holoprosencefalia alobular hay un domo cortical bulboso en forma de herradura constituido por la fusión de los polos frontales, a través de los cuales la circunvolución muestra una orientación horizontal irregular (fig. 32-107). Hay formación de una cámara ventricular común por el desplazamiento lateral de las estructuras posteriores del telencéfalo. El núcleo caudado bilobulado y el tálamo son muy notables. En la holoprosencefalia lobular hay división parcial de la porción posterior del telencéfalo, pero sigue habiendo una sola cámara ventricular abierta.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1476 11/10/16 17:30

booksmedicos.org

**FIGURA 32-107. Holoprosencefalia.** El cerebro muestra la falta de separación de los hemisferios y un solo ventrículo de gran tamaño cuando se observa de frente. No hay cisura interhemisférica; por lo que se trata de una holoprosencefalia alobular.

La holoprosencefalia rara vez es compatible con la supervivencia más allá de unas cuantas semanas o meses, y se acompaña de retraso mental y crisis convulsivas graves.

**PATOGENIA MOLECULAR:** alrededor del 25-50% de los pacientes con holoprosencefalia presenta alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas. La holoprosencefalia monogénica se acompaña en algunos casos con mutaciones del gen para la *sonic hedgehog*, una importante molécula de señalización.

### Arrinencefalia

La ausencia de vías y bulbos olfatorios (rinencéfalo) es la variedad menos grave de los defectos por holoprosencefalia (fig. 32-108). Clínicamente se manifiesta por falta de sentido del olfato **(anosmia)** y puede acompañarse de retraso mental.

### Agenesia del cuerpo calloso

Esta malformación es una característica habitual en la holoprosencefalia, pero también puede presentarse de forma aislada. La falta de cuerpo calloso puede presentarse sin ninguna otra alteración de importancia en la coordinación funcional interhemisférica, pero puede producir crisis convulsivas. El cuerpo calloso sirve como sostén físico e interconexión funcional entre los hemisferios, de manera que su ausencia favorece que los ventrículos se desplacen libremente hacia fuera y hacia arriba, lo que radiológicamente se describe como ventrículos en «alas de murciélago» (fig. 32-109).

### Atresia congénita del acueducto de Silvio

Esta es la causa más común de hidrocefalia obstructiva congénita. Puede deberse a una alteración en el desarrollo del mesencéfalo y se presenta en 1 por cada 1000 nacidos vivos. El volumen del cerebro aumenta por un crecimiento exagerado de los ventrículos, con adelgazamiento de la corteza cerebral y tracción de los trayectos de sustancia blanca. El mesencéfalo puede presentar múltiples conductos atrésicos o estenosis del acueducto resultado de gliosis, la cual es resultado de fallo del desarrollo durante la segmentación o en una etapa posterior de la gestación por la transmisión transplacentaria de infecciones que ocasionan ependimitis.

**FIGURA 32-108. La arrinencefalia** es la forma menos grave de holoprosencefalia y consiste, a grandes rasgos, en la ausencia de bulbos y nervios olfatorios, de lo cual se origina su nombre («a», *sin* y «rinencefalia» nariz-cerebro). Suele haber otras anormalidades microscópicas más útiles y la mayoría de estos individuos tienen algún grado de retraso mental. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

## Las malformaciones corticales se originan a partir de defectos en la proliferación y la migración de la neuroglía

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la proliferación y la migración de la neuroglía es un proceso que sigue un patrón muy preciso que se inicia en el primer trimestre del desarrollo embrionario y continúa durante toda la etapa prenatal. Las células primitivas neuronales y de la vía se desplazan de forma centrífuga a partir de la matriz germinal periventricular para alcanzar la corteza. El número de neuronas y sus posiciones en la corteza determina la invaginación cortical que da lugar a la formación de los surcos y circunvoluciones.

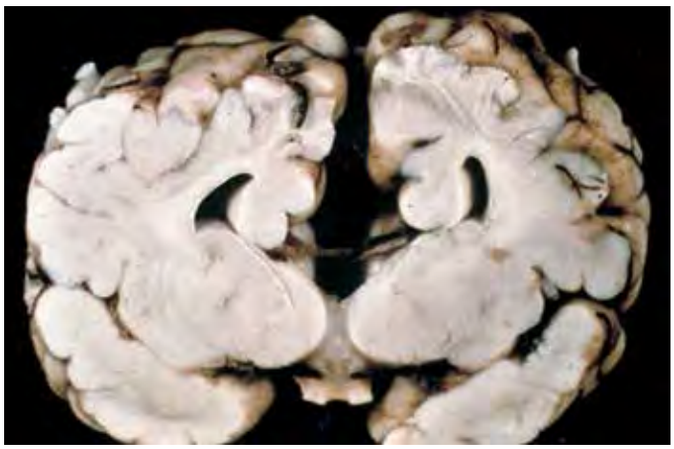


**FIGURA 32-109. Ausencia congénita del cuerpo calloso.** Corte coronal del cerebro a nivel del tálamo en el que se observa la ausencia del cuerpo calloso y el aspecto en «alas de murciélago» de los ventrículos laterales. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1477 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



Por tanto, estos trastornos del desarrollo cortical se describen de acuerdo con el tipo y la gravedad de la alteración del patrón de circunvoluciones. El defecto cortical puede ser generalizado o focal. Ciertas porciones de la matriz germinal propician la formación de regiones específicas sobre la corteza cerebral; esto es, que las células de la neuroglía tienen un destino espacial determinado en una determinada región de la matriz germinal. Si hay destrucción o daño de una región localizada de la matriz germinal, la zona de la corteza a la que corresponden dichas células reflejará esta lesión. El fallo en el desarrollo de una determinada región localizada de la corteza producida por daño de la matriz germinal origina **esquisencefalia,** caracterizada por la «ausencia» de un parche de la corteza cerebral. La corteza que se forma a partir de la matriz germinal conservada adopta una estructura normal. De manera más general, con frecuencia algunas enfermedades genéticas de la proliferación y la migración de la neuroglía dan como resultado un defecto más grave y extendido de la corteza cerebral denominado lisencefalia, que significa «cerebro liso».

- La **lisencefalia** es la malformación más grave del desarrollo cortical, en la que la superficie cortical de los hemisferios cerebrales está lisa y no hay adecuada formación de las circunvoluciones. Alrededor del 60% de los pacientes con lisencefalia presenta supresiones de la región del gen *LIS1* en el cromosoma 17p13.3, que codifica para la síntesis de una proteína relacionada con la dinámica del citoesqueleto que afecta a la proliferación y la movilidad celulares. La sustancia blanca contiene cúmulos de neuronas que no pudieron migrar con éxito hasta la corteza.
- Las **heterotopias** son alteraciones focales de la migración neuronal que dan lugar a la formación de nódulos de neuronas y células gliales ectópicas, por lo general en la sustancia blanca. Por lo general se acompañan de retraso mental y crisis convulsivas, y pueden estar causadas por alcoholismo materno.
- La **polimicrogiria** se refiere a la presencia de múltiples circunvoluciones de tamaño reducido (fig. 32-110). La superficie del cerebro adquiere un aspecto caracterizado por una textura con numerosas protuberancias de tamaño pequeño en la superficie.
- La **paquigiria** se caracteriza por una disminución en el número de circunvoluciones que son más anchas que lo habitual (fig. 32-111).

## Los factores de lesión en la etapa final del desarrollo y el período perinatal pueden ocasionar daño cerebral grave

En ocasiones, el sistema nervioso se desarrolla de forma exitosa, pero presenta algún acontecimiento catastrófico al final del embarazo o en la etapa perinatal. Si el cerebro sufre la falta de aporte de sangre u oxígeno, los hemisferios cerebrales pueden presentar licuefacción, dejando una cavidad craneana ocupada por el líquido, una situación denominada **hidranencefalia.** El perímetro cefálico está determinado por el tamaño máximo que alcanza el cerebro en el momento de sufrir daño, y el cráneo puede ser transiluminado debido a que no hay tejidos que impidan el paso de luz a través de la cavidad craneana. La sutura de los huesos del cráneo puede desaparecer conforme el cerebro inmaduro degenera.

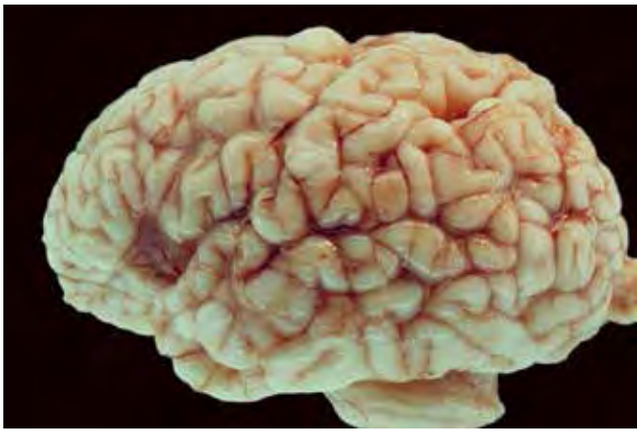


**FIGURA 32-110. Polimicrogiria.** La superficie cerebral presenta un número exagerado de pequeños pliegues cerebrales, de tamaño regular y distribución aleatoria.

**FIGURA 32-111. Paquigiria.** Ensanchamiento de las circunvoluciones en la región frontal superior del cerebro, lo que indica un defecto en la formación de la corteza cerebral. (Cortesía de Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

En casos menos graves, pero igualmente devastadores, la hipoxia/isquemia puede originar infartos cerebrales tardíos y perinatales. El cerebro en desarrollo difiere desde el punto de vista bioenergético respecto del adulto, en que la sustancia gris requiere un aporte de sangre y oxígeno tres veces mayor que la sustancia blanca. En el cerebro en formación, la matriz germinal periventricular y las corrientes de células de la neuroglía en proceso de migración requieren un aporte de energía similar, de manera que las estructuras más profundas y la corteza cerebral tienen el mismo requerimiento prodigioso de energía y nutrientes. La sustancia blanca periventricular profunda es una zona de perfusión sumergida con un elevado riesgo de infarto. Esto puede originar un aspecto blanquecino calcáreo, en ocasiones calcificado, llamado **leucomalacia periventricular,** como complicación de hipoxia e isquemia intrauterina o perinatal. Las zonas de infarto pueden ser reabsorbidas, dando lugar a **leucoencefalopatía multiquística**, que consiste en numerosas cavidades quísticas interconectadas situadas en la profundidad de la sustancia blanca cercana a los ventrículos.

La matriz germinal está activa durante las fases finales de la gestación, pero involuciona de forma gradual conforme se acerca el nacimiento. En caso de parto prematuro, el neonato llega al mundo con una matriz germinal muy activa desde el punto de vista metabólico irrigada por una delicada red capilar que se encuentra flotando en un mar de blastocitos y neuroglía recién formada. Estos niños se encuentran mal preparados para la regulación cerebrovascular. Estos vasos sanguíneos tan delicados pueden verse expuestos a cambios muy bruscos en la presión de perfusión, lo que puede originar una **hemorragia de la matriz germinal.** Este tipo de hemorragia puede permanecer limitada en una pequeña región de la matriz germinal o diseminarse de modo catastrófico, produciendo una hemorragia intraventricular. La hemorragia de la matriz germinal es uno de los principales retos del tratamiento clínico de los neonatos prematuros.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1478 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



### Las malformaciones congénitas pueden ser debidas a anormalidades cromosómicas

Las alteraciones de los principales autosomas, 1 a 12, son incompatibles con la vida intrauterina: los fetos afectados suelen ser abortados de forma espontánea. Las anormalidades estructurales y funcionales se relacionan con grandes alteraciones cromosómicas de los autosomas más pequeños (p. ej., trisomías de los cromosomas 13 a 15 y 21 [síndrome de Down]). Las trisomías 13 o 15 se presentan en 1 por cada 5 000 nacimientos, con un ligero predominio en el sexo femenino. Las malformaciones congénitas afectan al cerebro, a los rasgos faciales y a las extremidades: pueden observarse holoprosencefalia, arrinencefalia, microftalmía, ciclopía, pabellones auriculares de implantación baja o labio y paladar hendido. En las extremidades puede haber polidactilia y pies en «mecedora».

## NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los cánceres del SNC constituyen un 1,5 % de todos los tumores malignos primarios. Los tumores metastásicos del SNC son más frecuentes que los tumores primarios y son un problema clínico de gran importancia. El amplio espectro de componentes celulares presentes en el SNC, incluyendo todos los tipos de células del SNC, se refleja en la gran variedad de tipos de tumores que pueden originarse dentro del cerebro, la médula espinal y las meninges. Se conocen más de 130 tipos diferentes de neoplasias del SNC de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero la mayoría son raros. Los más comunes son los meningiomas y los gliomas, a cada uno de los cuales corresponde una tercera parte de todos los tumores del SNC (tabla 32-5). Aunque la mayor parte de los tumores cerebrales se presenta en adultos, algunos son más habituales en la niñez, entre los que destaca el meduloblastoma, el astrocitoma pilocítico y el astrocitoma pontino difuso. En conjunto, los tumores cerebrales primarios son la segunda neoplasia más habitual en la niñez después de la leucemia, y son los tumores sólidos pediátricos más comunes.

El diagnóstico de un tumor cerebral implica generar un diagnóstico diferencial preoperatorio de aquellos que son más probables en función de las características clínicas del paciente (tabla 32-6), posteriormente se obtiene una muestra de biopsia o se extirpa de la lesión para obtener tejido que sirve para el diagnóstico definitivo. En este enfoque se deben tener en cuenta las características de los diferentes tipos de tumores del cerebro y la médula espinal, así como otros tipos de enfermedades, además de la edad del paciente, la localización de la lesión, las características específicas de neuroimagen, el tipo y la duración de los signos y síntomas y los datos más importantes de la historia clínica, como la presencia de un tumor primario sistémico o algún síndrome con predisposición a tumores.

**TABLA 32-5**
**PRINCIPALES TIPOS DE TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)**

| |
|---|
| Meningioma |
| Gliomas (incluyendo astrocitomas difusos y circunscritos, oligodendroglioma, ependimoma, tumores del plexo coroideo, diversos subtipos de gliomas raros) |
| Meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos |
| Craneofaringioma |
| Túmores de células germinales |
| Hemangioblastoma |
| Tumores neuronales y mixtos glioneuronales |
| Tumores pineales |
| Linfoma primario del SNC |

**TABLA 32-6**
**INFORMACIÓN CLÍNICA ESENCIAL**

| |
|---|
| Edad y sexo del paciente |
| Localización anatómica y compartimento de la lesión |
| Características de neuroimagen (tomografía computarizada, resonancia magnética) |
| Características y duración de los signos y síntomas presentes |
| Antecedentes de importancia clínica |

***EDAD DEL PACIENTE***: los diferentes tumores cerebrales se presentan a edades particulares. De esta manera, los dos tumores cerebrales más frecuente en la niñez son el meduloblastoma y el astrocitoma pilocítico. Hay otros tumores más raros que también se pueden presentar en la niñez como el glioma pontino difuso, el tumor teratoide/rabdoide atípico y el carcinoma de plexo coloideo. De la misma manera, los carcinomas metastásicos de pulmón, mama y colon son más frecuentes en los adultos. Hay otros que tienen su mayor incidencia en la edad adulta temprana, como el ganglioglioma y el neurocitoma central. Algunos otros son más comunes en los adultos, pero se pueden presentar a cualquier edad, como es el caso del glioblastoma, que es el tumor maligno más habitual de tipo glioma.

***SEXO DEL PACIENTE:*** la mayor parte de los tumores primarios del cerebro son más habituales en los hombres, con dos notables excepciones para el adenoma hipofisario y el meningioma, que son más frecuentes en mujeres adultas jóvenes y maduras, respectivamente. La metástasis en el cerebro de tumores primarios originados en otros sitios sigue el mismo patrón de incidencia por sexo que los tumores primarios (p. ej., de mama, próstata).

***LOCALIZACIÓN ANATÓMICA Y COMPARTIMENTO DE LA LESIÓN:*** la localización anatómica de la lesión incluye dos componentes: la región en general del SNC involucrada, como en el cerebro, el cerebelo o la médula espinal, y el(los) compartimento(s) anatómico(s) que afecta, ya sea intraparenquimatoso (dentro de la sustancia cerebral), intraventricular o intradural-extraaxial (dentro de la duramadre espinal). Esta información facilita mucho el diagnóstico diferencial. Así, las masas intradural-extraaxial de la médula espinal se encontrarían en el meningioma y los tumores de la vaina de los nervios periféricos; masas localizadas dentro del ventrículo lateral cerebral tienen mayor probabilidad que los papilomas del plexo coroideo, el ependimoma u otros tumores que frecuentan estos sitios.

***CARACTERÍSTICAS DE NEUROIMAGEN:*** la evaluación preoperatoria de una lesión del SNC proporciona información fundamental de utilidad para el diagnóstico diferencial (tabla 32-7; fig. 32-112). Lo más obvio es el número y distribución de las lesiones, como se mencionó anteriormente. También es de importancia la naturaleza de la interfaz entre la lesión del parénquima circundante. Por ejemplo, el borde de los tumores altamente infiltrativos, como los astrocitomas fibrilares y los linfomas, es útil y difuso, pero la interfaz con el tejido cerebral circundante es mucho más discreta y bien delimitada en metástasis o de un



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1479 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



**TABLA 32-7**

**PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE NEUROIMAGEN (TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, RESONANCIA MAGNÉTICA)**

| |
|---|
| Localización anatómica y compartimento de la(s) lesión(es) |
| Tipo de interfaz entre la lesión y el parénquima circundante (p. ej., si está bien delimitado o es difuso) |
| Presencia o ausencia de reforzamiento después de administrar medio de contraste |
| Si hay reforzamiento con el medio de contraste, las característicasde esta imagen (p. ej., reforzamiento sólido uniforme, anillo de reforzamiento alrededor de una región central de necrosis, anillo de reforzamiento abierto en forma de C, reforzamiento de un nódulo ubicado dentro de la pared de un quiste) |

tumor primario con mínima infiltración, como el astrocitoma pilocítico o el ganglioglioma.

La vascularidad, cuando se administran agentes de contraste, también es de utilidad, ya que algunos tipos de tumores, como el glioblastoma, el meningioma, el meduloblastoma y los carcinomas metastásicos están más vascularizados, mientras que otros no lo están, como el astrocitoma fibrilar difuso de bajo grado. Algunos tipos de tumores suelen verse relativamente sólidos, incluso reforzados, como los meningiomas y el linfoma primario del SNC, pero para otros tipos es típico el reforzamiento en anillo alrededor de un área central de necrosis, como el glioblastoma. Otras enfermedades no tumorales, muchas de las cuales pueden tener semejanza radiológica con tumores, también tienen un patrón característico de reforzamiento en la imagen; por ejemplo, el seudotumor desmielinizante con frecuencia se presenta como una masa en forma de «anillo abierto» o «en forma de C», mientras que los abscesos cerebrales suelen presentar un anillo de reforzamiento de su pared mucho más uniforme (fig. 32-112).

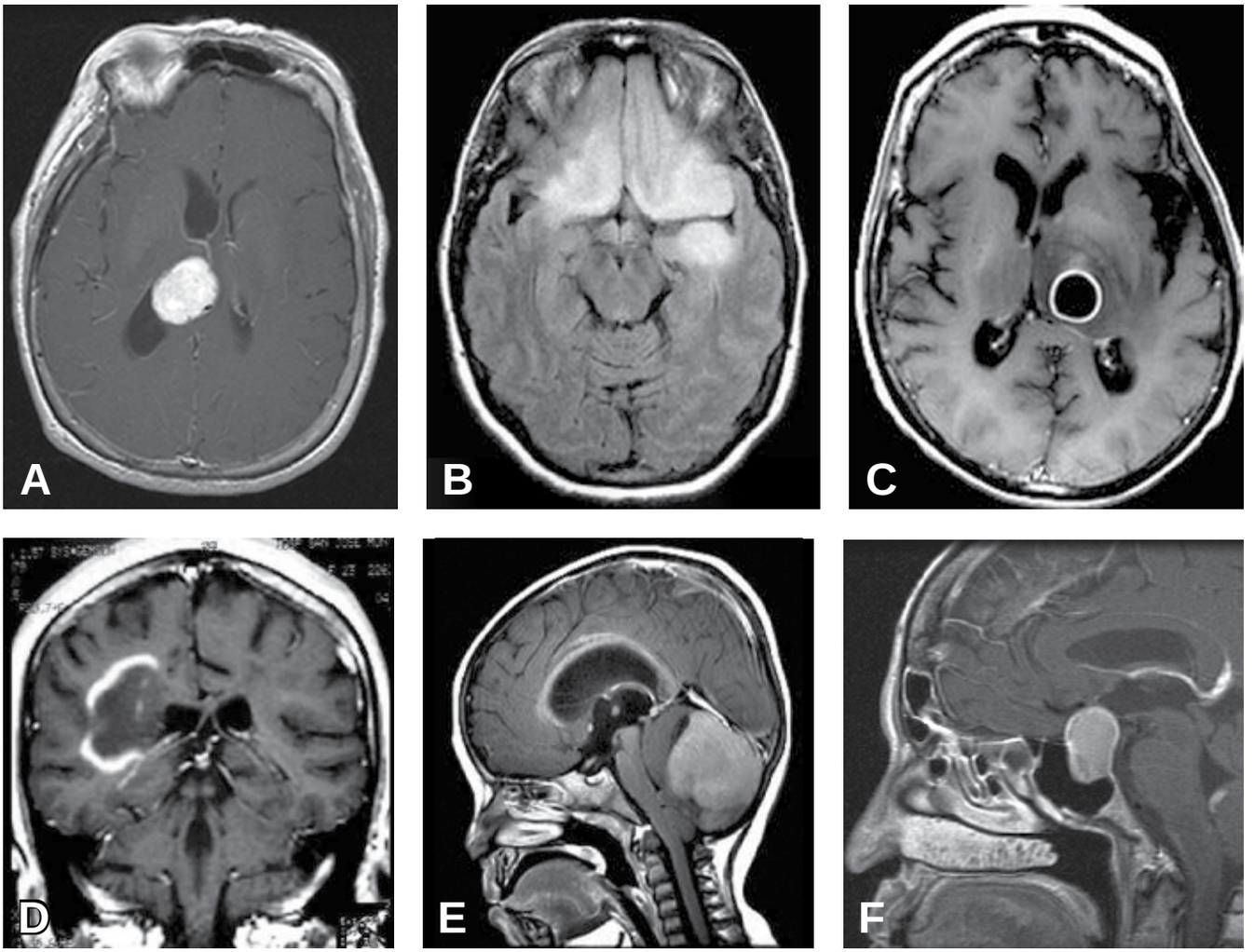



**FIGURA 32-112. Neuroimagen, el recurso del patólogo moderno para la inspección macroscópica.** Las técnicas contemporáneas de neuroimagen permiten contar con un primer acercamiento «macroscópico» de las lesiones del sistema nervioso central y constituyen una fuente de información muy rica, que puede ser utilizada por los patólogos para realizar un diagnóstico diferencial más preciso antes de la toma de biopsia quirúrgica y el estudio de los tejidos. Se muestran ejemplos representativos de imágenes de resonancia magnética que demuestran la gran utilidad de la información obtenida en seis lesiones cerebrales distintas. **A.** Masa bien delimitada localizada dentro del ventrículo lateral que se refuerza con el medio de contraste (meningioma de plexo coroideo). **B.** Hiperintensidad difusa de ambos lóbulos frontales y del lóbulo temporal izquierdo (glioma infiltrante). **C.** Masa con reforzamiento uniforme de la pared en forma de anillo en el tálamo izquierdo (absceso piógeno). **D.** Lesión en forma de anillo abierto o en forma de C en la sustancia blanca del lóbulo parietal derecho (seudotumor desmielinizante). **E.** Masa hiperintensa medial del vermis cerebeloso y el cuarto ventrículo (meduloblastoma). **F.** Masas medial de la región selar y supraselar (adenoma pituitario) con mejora de contraste.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1480 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



**TABLA 32-8**
**PRINCIPALES SÍNDROMES CON PREDISPOSICIÓN A TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO**

| Síndrome | Cromosoma | Locus genético (proteína) | Tumores asociados con el sistema nervioso |
|---|---|---|---|
| Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) | 17q11.2 | *NF1* (neurofibromina) | Neurofibromas (dérmicos y plexiformes) |
| | | | Tumor maligno de la vaina de nervios periféricos |
| | | | Astrocitoma pilocítico («glioma óptico») |
| | | | Astrocitoma difuso |
| | | | Glioblastoma |
| Neurofibromatosis tipo 2 (NF2) | 22q12 | *NF2* (merlina/ schwanomina) | Schwannomas vestibulares (bilaterales) |
| | | | Otros schwannomas |
| | | | Meningiomas (múltiples) |
| | | | Meningioangiomatosis |
| | | | Ependimoma de médula espinal |
| | | | Astrocitoma difuso |
| Schwanomatosis (en ocasiones referido como «NF3») | Desconocido | Desconocido | Schwannomas (múltiples, de raíces nerviosas, de nervios craneales, de piel, no vestibular) |
| Enfermedad de Von Hippel-Lindau (vHL) | 3p25-26 | *VHL* (pVHL) | Hemangioblastomas (múltiples) del cerebelo, de médula espinal, de tallo cerebral, de retina, de raíces de nervios periféricos espinales |
| | | | Tumor del saco endolinfático |
| Complejo de esclerosis tuberosa | 9q34<br>16p13.3 | *TSC1* (hamartina)<br>*TSC2* (tuberina) | Astrocitoma subependimario de células gigantes |
| Síndrome de Li-Fraumeni | 17p13 | *TP53* (proteína TP53) | Astrocitomas difusos, incluyendo el glioblastoma |
| | | | Meduloblastoma |
| | | | Papiloma del plexo coroideo |
| | | | Ependimoma |
| | | | Oligodendroglioma |
| | | | Meningioma |
| Enfermedad de Cowden | 10q23 | *PTEN/MMAC1* (proteína PTEN) | Gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos) |
| Síndrome de Turcot tipo 1 (reparación de desacoplamiento [MMR]/cáncer no polipósico hereditario del colon [HNPCC]–asociado a Turcot) | 3p21.3<br>2p16<br>5q11-q13<br>2q32<br>7p22 | *MLH1*<br>*MSH2* and *MSH6 MSH3*<br>*PMS1*<br>*PMS2*<br>*APC* (proteína APC) | Glioblastoma |
| Síndrome de Turcot tipo 2 (poliposis adenomatosa familiar [PAF]– asociada a Turcot) | 5q21 | | Meduloblastoma |
| Síndrome de carcinoma nevoide de células basales (Gorlin) | 9q22.3 | *PTCH* (proteína Ptch) | Meduloblastoma |
| Síndrome de predisposición a tumor rabdoide | 22q11.2 | *INI1* (proteína INI1) | Tumor teratoide/rabdoide atípico |

***CARACTERÍSTICAS Y DURACIÓN DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS:*** en general, una evolución más prolongada, como puede ser la presencia de crisis convulsivas mal controladas durante varios años, indica un tumor de bajo grado o una evolución más lenta, mientras que una evolución más breve, como puede ser el antecedente de cefalalgia de 2 semanas de duración acompañada de náusea y vómito, además de signos de focalización debe hacer pensar en un tumor expansivo mucho más agresivo y de alto grado.

***ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA CLÍNICA:*** también es útil conocer los antecedentes clínicos; por ejemplo, un tumor sistémico previo, antecedentes de cirugía o quimioterapia o la presencia de algún síndrome que predisponga a tumores (tabla 32-8).



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1481 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



***CLASIFICACIÓN EN GRADOS DE LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:*** los tumores del cerebro y la médula espinal suelen clasificarse de acuerdo con criterios establecidos por un grupo de neuropatólogos y neurocientíficos convocados por la OMS (Clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS). De acuerdo esta clasificación, los tumores se ordenan por grados que varían del I al IV, en que el grado más bajo es el I y el IV el más maligno. El término «benigno», de carácter subjetivo y definido en función de la enfermedad, debe ser utilizado con mucho cuidado, como en todos los casos de tumores del SNC, ya que incluso los tumores de grado I de acuerdo con la OMS, dada su localización anatómica, su patrón de crecimiento y otros factores, pueden tener una considerable morbimortalidad. Por ejemplo, la mayoría de los meningiomas son de grado I, pero aquellos que se desarrollan en placa (son aplanados y en forma de placa) a lo largo de la base del cráneo y rodean los nervios craneales y los vasos sanguíneos que entran y salen de la cavidad craneana son muy difíciles de tratar mediante cirugía y tienen mala respuesta a la radioterapia y la quimioterapia. Además, la gran mayoría de los gliomas difusos de bajo grado (grado II de la OMS) finalmente son mortales, a pesar de que son el grado más bajo para este subtipo de glioma.

## Los meningiomas son los tumores más comunes del SNC

Los meningiomas se derivan de las células de la capa media de la aracnoides (meningoteliales) que forman el límite exterior del espacio subaracnoideo. De esta manera, la localización anatómica en la que los meningiomas se originan sigue la distribución de la membrana aracnoides, y estos tumores se pueden desarrollar en cualquier sitio del SNC donde haya células aracnoideas, incluyendo los senos venosos durales (como el seno sagital superior), en la convexidad cerebral, la base del cráneo, alrededor del nervio óptico, de la médula espinal, incluso del plexo coroideo de los ventrículos cerebrales, como se mencionó antes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los meningiomas se presentan en tres formas:

- **Esporádicos:** ***la gran mayoría de los meningiomas son esporádicos.*** Muchos de estos tumores presentan pérdida, supresión parcial o mutación del locus *NF2* (22q12), lo que indica que hay alteraciones en este gen supresor tumoral, involucrado no sólo en los tumores asociados a NF2, sino también en el origen de muchos meningiomas esporádicos (así como schwannomas).
- **Yatrógenos:** la inducción de meningiomas por radiación en general involucra un período de latencia de una década o más, y se relaciona de forma directa con la dosis de radiación. Alrededor de 1960 se utilizaban bajas dosis de radiación del cuero cabelludo para tratar la tiña capitis. El intervalo promedio entre el tratamiento y la detección del meningioma en estos pacientes era de 35 años. Con dosis de radiación más altas, como las utilizadas en cánceres de cabeza y cuello, el intervalo se acorta a 5 años.
- **Síndrome de predisposición tumoral:** los meningiomas también se presentan junto con otros síndromes genéticos, entre los que destaca la NF2. Se han descrito otros síndromes de meningiomas múltiples raros.

**PATOLOGÍA:** en la RM y la inspección macroscópica, la mayoría de los meningiomas se observan como masas originadas en la duramadre, bien delimitadas, de tamaño variable, que comprimen, pero no invaden, el tejido cerebral subyacente (fig. 32-113 A y B). La supercie de corte tiene un aspecto carnoso y de color café. La característica histológica clásica de los meningiomas es el patrón marmolado, con frecuencia asociado a cuerpos de psamoma (esferas calcáreas, laminadas) (fig. 32-113 C y D). Sin embargo, los meningiomas pueden presentar diferentes patrones morfológicos, y hay 13 subtipos reconocidos por la OMS (tabla 32-9). La mayor parte corresponden al grado I de la OMS, pero hay dos variantes, de células claras y coroideas, que son los más agresivos (grado II de la OMS), y las otras dos variantes, papilar y rabdoide, son francamente anaplásicos (grado III de la OMS). Los meningiomas por lo general son positivos para el antígeno de membrana epitelial (fig. 32-113 C), y su origen a partir de la capa de células de la barrera aracnoideas se refleja en el gran número de uniones intercelulares (fig. 32-113 E).

**TABLA 32-9**
**SUBTIPOS DE MENINGIOMAS**

| |
|---|
| **Grado I de la Organización Mundial de la Salud (OMS): meningioma benigno** |
| Meningotelial |
| Fibroso |
| Transicional |
| Psamomatoso |
| Angiomatoso |
| Microquístico |
| Secretor |
| Rico en linfoplasmocitos |
| Metaplásico |
| **Grado II de la OMS: meningioma atípico** |
| Cordoide |
| De células claras |
| **Grado III de la OMS: meningioma anaplásico (maligno)** |
| Rabdoide |
| Papilar |

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** el patrón de crecimiento lento de la mayoría de los meningiomas permite que crezcan de manera progresiva durante varios años antes de que aparezcan síntomas, tiempo durante el cual desplazan al cerebro pero no lo infiltran (fig. 32-114 A y B). Con frecuencia los pacientes presentan crisis convulsivas, en particular con tumores de localización parasagital sobre la convexidad de los hemisferios. En otras localizaciones, los meningiomas comprimen diversas estructuras funcionales. Así, los tumores de la cavidad olfatoria producen anosmia; los de la región supraselar condicionan déficit visual por compresión del quiasma óptico; los meningiomas del ángulo del cerebelo pontino causan disfunción de los nervios craneales, y aquellos localizados en la médula espinal comprometen las raíces nerviosas medulares y el funcionamiento de la médula espinal. La invasión de los huesos del cráneo, con frecuencia acompañada de hiperostosis detectada en la TC, es relativamente habitual, mientras que el crecimiento a través de la calota puede dar origen a una masa tumoral debajo del cuero cabelludo. Por el contrario, la invasión del tejido cerebral subyacente por los meningiomas es una situación rara, que en caso de presentarse es un patrón agresivo que obliga a reclasificar el tumor como grado II de la OMS (atípico). Los tumores que no son extirpados por completo tienden a recurrir, y algunos presentan transformación anaplásica con el tiempo. Los meningiomas anaplásicos (malignos) (grado III de la OMS) rara vez se desarrollan *de novo.*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1482 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



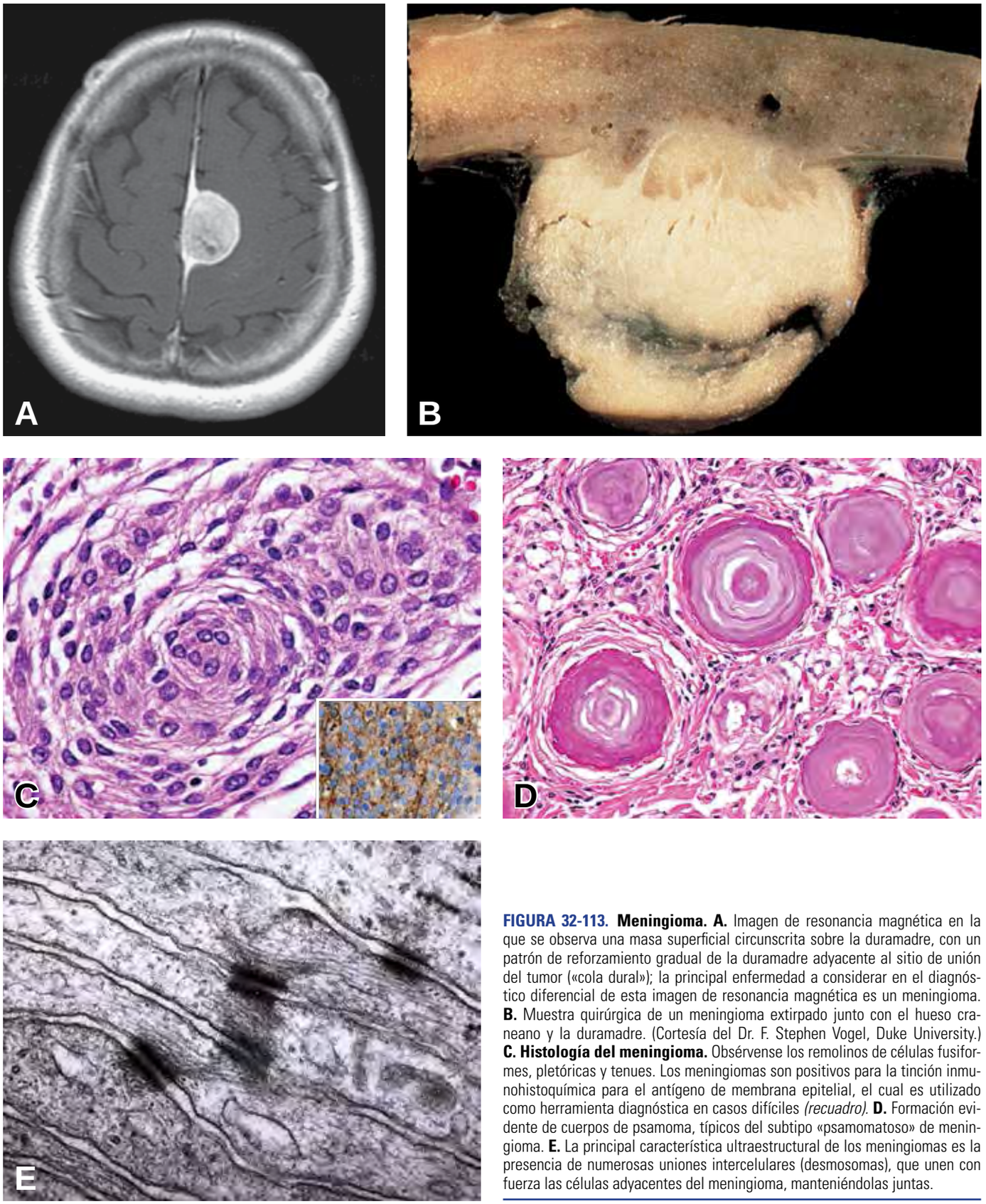



**FIGURA 32-113. Meningioma. A.** Imagen de resonancia magnética en la que se observa una masa superficial circunscrita sobre la duramadre, con un patrón de reforzamiento gradual de la duramadre adyacente al sitio de unión del tumor («cola dural»); la principal enfermedad a considerar en el diagnóstico diferencial de esta imagen de resonancia magnética es un meningioma. **B.** Muestra quirúrgica de un meningioma extirpado junto con el hueso craneano y la duramadre. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.) **C. Histología del meningioma.** Obsérvense los remolinos de células fusiformes, pletóricas y tenues. Los meningiomas son positivos para la tinción inmunohistoquímica para el antígeno de membrana epitelial, el cual es utilizado como herramienta diagnóstica en casos difíciles *(recuadro).* **D.** Formación evidente de cuerpos de psamoma, típicos del subtipo «psamomatoso» de meningioma. **E.** La principal característica ultraestructural de los meningiomas es la presencia de numerosas uniones intercelulares (desmosomas), que unen con fuerza las células adyacentes del meningioma, manteniéndolas juntas.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1483 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



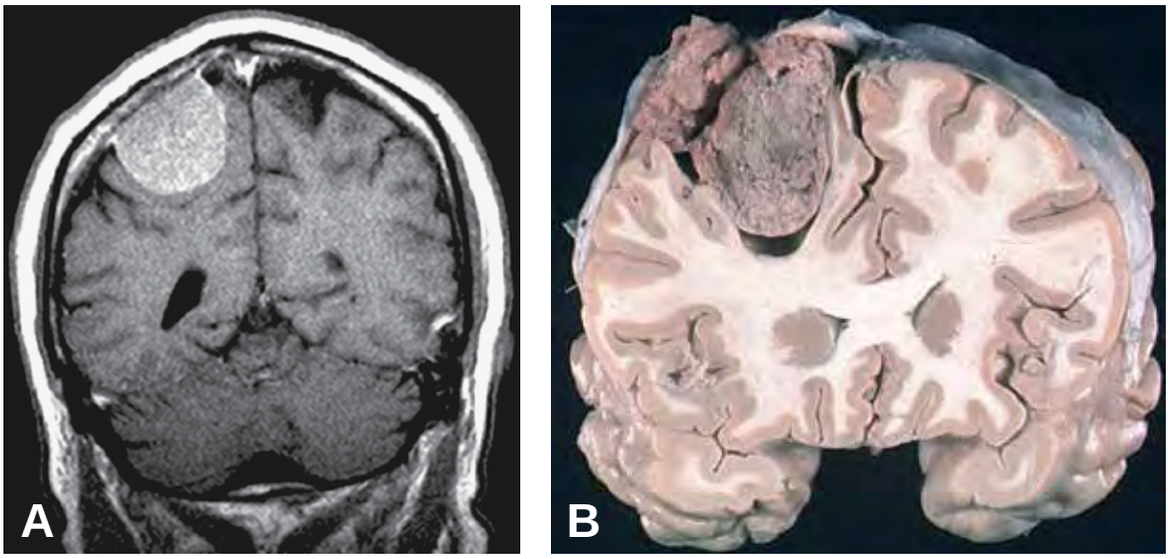



**FIGURA 32-114. Meningioma.** Los meningiomas comprimen, pero no suelen invadir, el tejido cerebral subyacente. **A.** Imagen por resonancia magnética. **B.** Muestra macroscópica. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

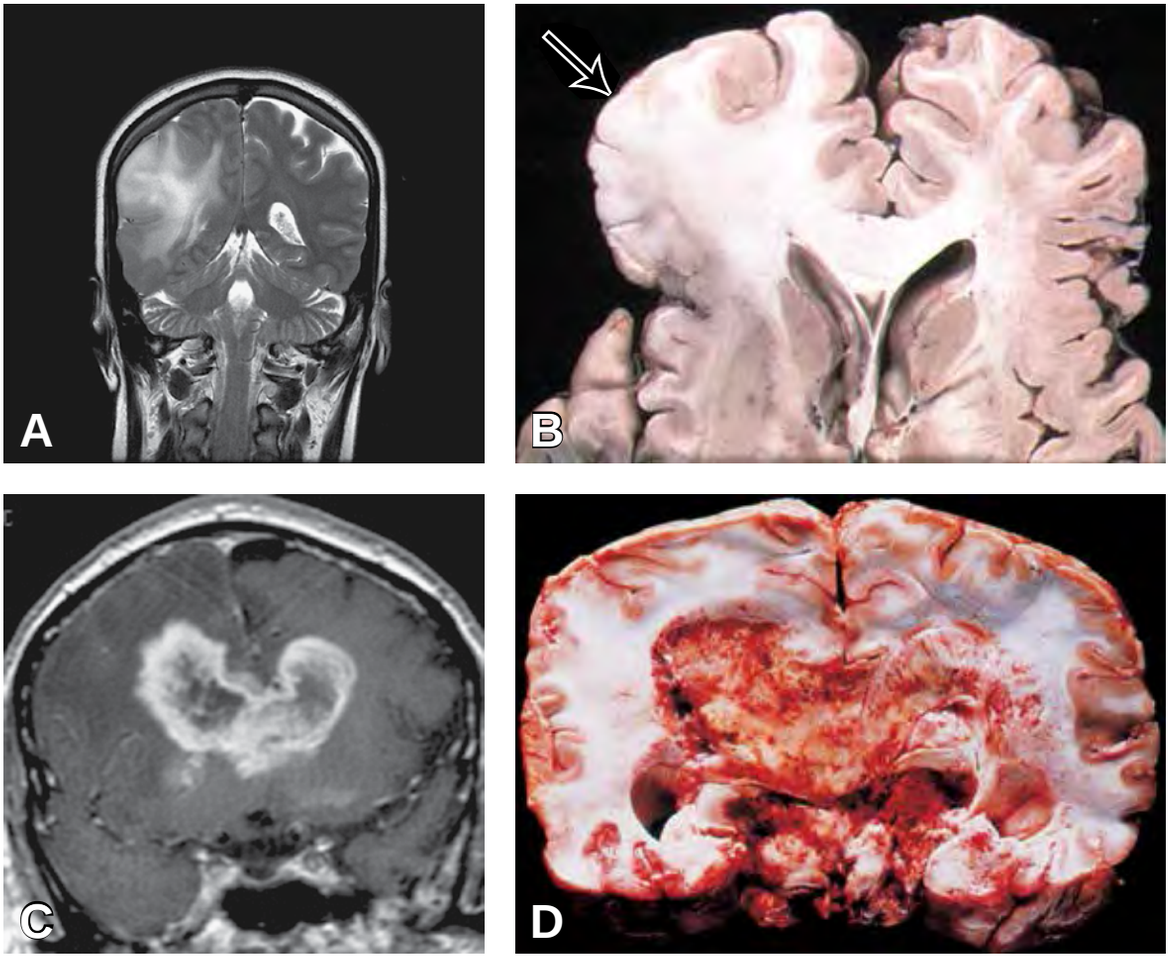



**FIGURA 32-115. Gliomas. A.** Los **astrocitomas infiltrantes** se observan en la resonancia magnética como un borde difuso y borroso junto al tejido cerebral adyacente que está siendo invadido. **B.** Una de las manifestaciones de la infiltración difusa es el «borramiento» del borde emitido normal que existe entre la materia gris y blanca conforme las células del astrocitoma invaden la corteza, como se observa en esta muestra macroscópica *(flecha).* (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.) **C.** En contraste con los astrocitomas difusos de bajo grado, los **glioblastomas** presentan un anillo irregular prominente al administrar medio de contraste y con frecuencia infiltran el cuerpo calloso hasta llegar al hemisferio contralateral (glioblastoma en «mariposa»), como se observa en esta imagen de resonancia magnética preoperatoria. **D.** Espécimen macroscópico de autopsia. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1484 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



## Los astrocitomas son los tumores cerebrales primarios más comunes

Estos tumores se pueden dividir en dos grupos principales en función de la manera en que infiltran el parénquima cerebral. Los ***astrocitomas difusos*** infiltran con amplitud el cerebro e incluyen al astrocitoma fibrilar de bajo grado, al astrocitoma anaplásico y al tumor astrocítico más maligno, el glioblastoma. Los miembros del otro grupo de astrocitomas se caracterizan porque no infiltran al SNC, debido a que tienen un crecimiento lento, por lo que son masas compactas que producen síntomas comprensivos de las estructuras adyacentes. Entre estos se encuentran el astrocitoma pilocítico, el xantoastrocitoma pleomórfico y los astrocitomas subependimarios de células gigantes.

### Astrocitoma difuso

La característica biológica más sobresaliente del astrocitoma difuso, como su nombre indica, es la capacidad de las células tumorales individuales para infiltrar todo el parénquima del cerebro y la médula espinal (fig. 32-115). Esta característica es más notable en la **gliomatosis cerebri (grado III de la OMS),** en que las células infiltrativas provenientes del glioma (habitualmente astrocitos, pero en ocasiones oligodendroglía) afectan cuando menos a tres lóbulos cerebrales, y con frecuencia más, con infiltración dentro de ambos hemisferios, el tallo cerebral, el cerebelo e incluso la médula espinal. La infiltración difusa del cerebro y la médula espinal por el tumor es una de las principales razones por las cuales se carece de un tratamiento efectivo para este tipo de tumores cerebrales.

El glioblastoma suele presentarse como una masa de gran tamaño, con un patrón de reforzamiento en anillo en el estudio de neuroimagen con una zona irregular de necrosis central e importante edema de la sustancia blanca circundante. El componente infiltrativo del glioblastoma con frecuencia atraviesa hacia el hemisferio contralateral a través del cuerpo calloso; estos casos son conocidos como glioblastomas en «mariposa» según el aspecto que presentan en el corte coronal de la RM (fig. 32-115).

**PATOLOGÍA:** los **astrocitomas fibrilares de bajo grado (grado II de la OMS)** presentan células tumorales astrocíticas bien diferenciadas con escasa atipia nuclear y muy baja proliferación celular. El astrocitoma gemistocítico es un subtipo característico de astrocitoma de bajo grado en el que la población celular principal presenta un citoplasma globular ocupado por filamentos intermedios gliales (fig. 32-116). A pesar de una apariencia morfológica engañosamente benigna, los astrocitomas difusos con frecuencia presentan transformación anaplásica con el tiempo, por lo general después de varios años, dando lugar a un astrocitoma de alto grado (astrocitoma anaplásico, grado III de la OMS) y, finalmente, a un glioblastoma (grado IV de la OMS). Esta tendencia hacia la transformación anaplásica es aún más evidente en la variante

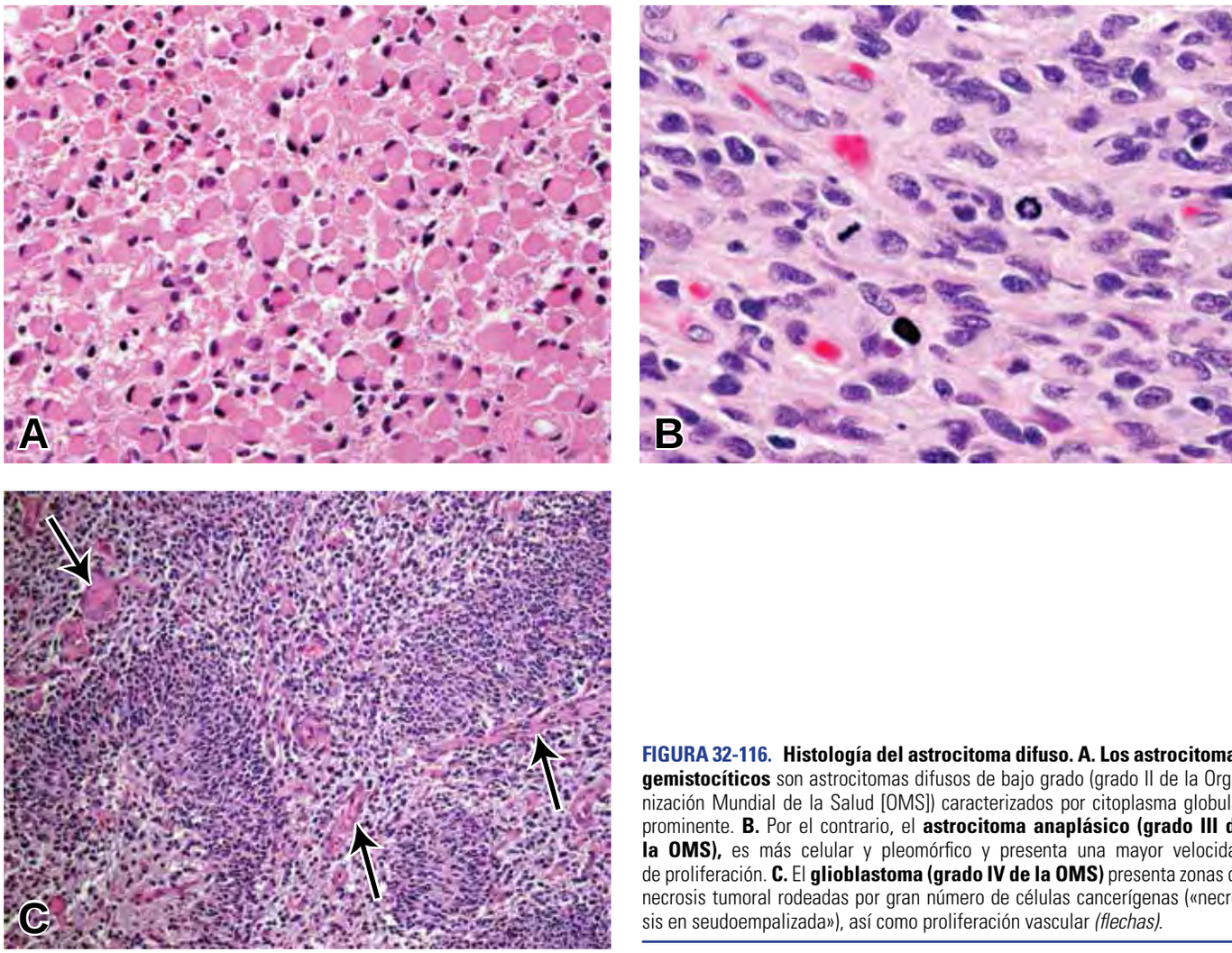



**FIGURA 32-116. Histología del astrocitoma difuso. A. Los astrocitomas gemistocíticos** son astrocitomas difusos de bajo grado (grado II de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) caracterizados por citoplasma globular prominente. **B.** Por el contrario, el **astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS),** es más celular y pleomórfico y presenta una mayor velocidad de proliferación. **C.** El **glioblastoma (grado IV de la OMS)** presenta zonas de necrosis tumoral rodeadas por gran número de células cancerígenas («necrosis en seudoempalizada»), así como proliferación vascular *(flechas).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1485 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



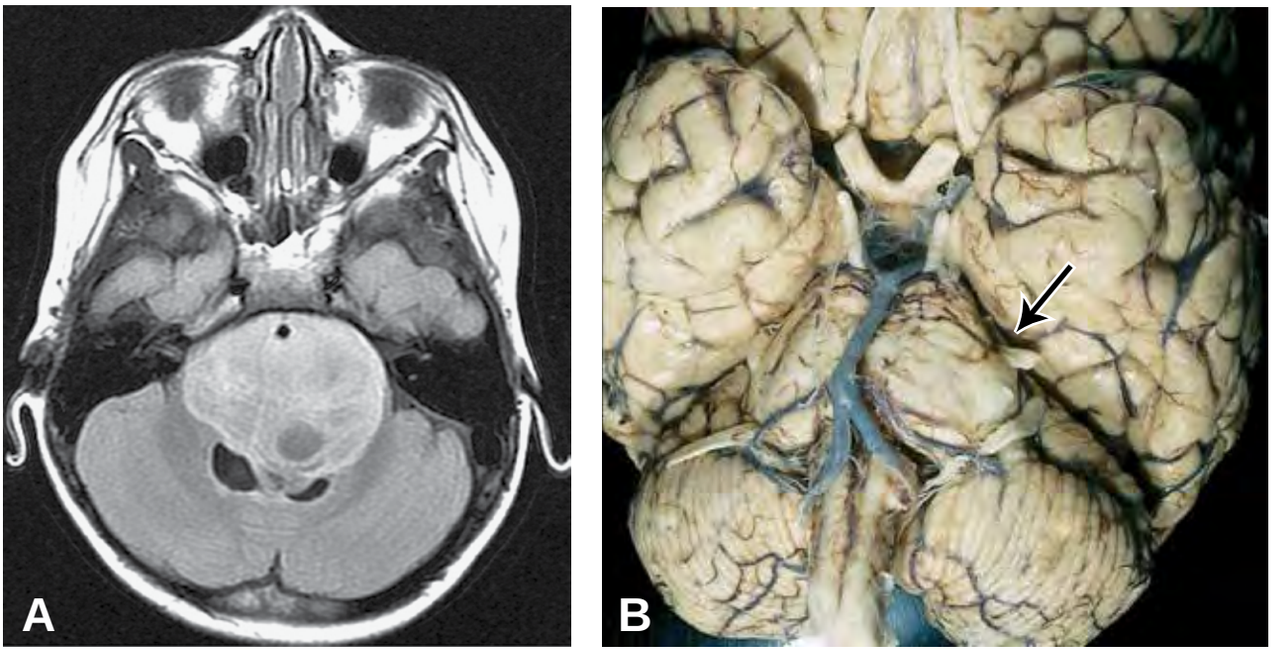



**FIGURA 32-117. Astrocitoma pontino difuso («glioma pontino»).** Los astrocitomas pontinos difusos, comunes en la niñez, infiltran y expanden el puente en el tallo cerebral hasta el punto de rodear la arteria basilar. **A.** Imagen por resonancia magnética. **B.** Muestra macroscópica en la autopsia.

gemistocítica. El **astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS)** es más celular que el astrocitoma fibrilar de bajo grado, y las células tumorales individuales tienden a ser más pleomórficas (variables en su tamaño y forma) (fig. 32-116). Hay abundante proliferación celular y pueden identificarse imágenes mitóticas con facilidad. Los astrocitomas anaplásicos tienden a evolucionar hacia glioblastomas en un lapso de pocos años.

El **glioblastoma multiforme (GBM; grado IV de la OMS)** es el tumor cerebral primario maligno único más habitual, y constituye un 20% de todos los tumores del SNC. Los GBM son muy pleomórficos, pues sus células varían mucho en tamaño y forma, incluyendo aquellas con grandes núcleos muy deformados y células multinucleadas. Pueden desarrollarse por evolución anaplásica de un astrocitoma difuso de bajo grado (glioblastoma secundario; 5% de todos los GBM) o bien, lo que es mucho más común, *de novo* (glioblastoma primario; 95% de todos los GBM). Aunque suelen ser solitarios, en casos raros se presentan como dos epicentros con zona de reforzamiento separadas dentro del cerebro. Estos casos pueden parecer metástasis en los estudios radiológicos, pero el diagnóstico definitivo se logra mediante el estudio de biopsia. La actividad mitótica de los GBM es muy elevada; otras características son la proliferación vascular y los focos de necrosis tumoral rodeados por una pared densa de células tumorales («necrosis en seudoempalizada») (fig. 32-116 C).

El **astrocitoma pontino difuso (glioma pontino intrínseco difuso; grados II a IV de la OMS)** es un astrocitoma infiltrativo difuso que se origina en el puente del tallo cerebral, ensanchándolo, habitual en niños pequeños (fig. 32-117). Los hallazgos en la RM junto a las manifestaciones clínicas son tan característicos que el tratamiento suele iniciarse sin necesidad de confirmación del diagnóstico mediante biopsia. Su grado varía de II a IV, pero a pesar del tratamiento agresivo todos los casos presentan crecimiento mortal, infiltración y compromiso de estructuras vitales del tallo cerebral.

**PATOGENIA MOLECULAR:** *la gran mayoría de los GBM son esporádicos*, pero hay un pequeño número que se origina por un síndrome de predisposición genética a tumores (tabla 32-8). Los GBM esporádicos pueden surgir *de novo* o por la progresión de un proceso anaplásico de un astrocitoma de bajo grado (v. más arriba). La caracterización molecular muestra diferencias en las mutaciones de estas dos clases principales. Es más frecuente que los GBM primarios tengan una amplificación del gen del factor de crecimiento epidérmico *(EGFR)* y una mutación del gen *PTEN*, pero es más frecuente que el gen *TP53* muestre mutaciones en los GBM secundarios. Los estudios de perfiles moleculares y genómicos más recientes han identificado una mutación en los genes de isocitrato deshidrogenasa 1 o 2 *(IDH1, IDH2)*, y especialmente en *IDH1*, una característica muy habitual de los gliomas difusos de bajo grado (grado II) y anaplásico (grado III) y también de la mayoría de los GBM secundarios que surgen de estos tumores de bajo grado (v. cap. 5). Los GBM primarios generalmente no tienen mutaciones en *IDH*. Otras mutaciones en subtipos moleculares específicos en el GBM incluyen a las deleciones o mutaciones en el gen *NF1* y la amplificación del gen *ERBB2*.

Del mismo modo, se están comenzando a comprender los aspectos moleculares como base para la resistencia al tratamiento. Los GBM pueden estar clasificados en dos grupos en base a la metilación del promotor del gen *MGMT* para la reparación de ADN. Con la metilación se inactiva, pero si no lo está, es capaz de reparar el daño causado por los agentes alquilantes usados en la quimioterapia. Los pacientes con metilación del promotor *MGMT* (inactivación) responden mucho mejor al tratamiento. Los gliomas con la mutación IDH y la codeleción del brazo completo 1p/19q tienen un pronóstico más favorable y responden al tratamiento; esta característica molecular se considera un marcador molecular predictivo favorable.

### Astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS)

Los astrocitomas pilocíticos son gliomas circunscritos que se desarrollan en niños y adultos jóvenes y aumentan de tamaño de forma muy lenta. A diferencia de los astrocitomas difusos, los astrocitomas pilocíticos no infiltran de forma difusa al cerebro ni al parénquima de la médula espinal ni presentan transformación anaplásica hacia tumores de alto grado. Los sitios de

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1486 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



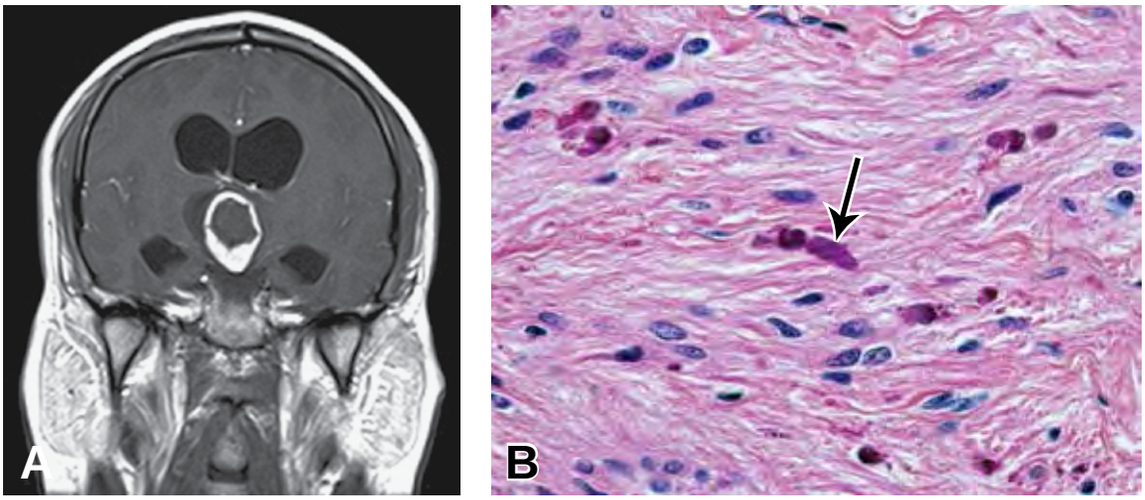



**FIGURA 32-118. Astrocitoma pilocítico (grado I de la Organización Mundial de la Salud). A.** Los astrocitomas pilocíticos son gliomas de muy bajo grado, bien delimitados, cuya imagen se refuerza con medio de contraste en los estudios de imagen. **B.** Desde el punto vista histológico, los pilocitos neoplásicos («células vellosas») presentan procesos citoplasmáticos bipolares muy alargados que tienden a la formación de fibras de Rosenthal *(flecha).*

localización anatómica más habituales son el cerebelo, el tallo cerebral, los nervios ópticos y la región del tercer ventrículo. En los estudios de imagen preoperatorios, los astrocitomas pilocíticos se identifican por presentar un reforzamiento con medio de contraste, pueden tener un componente quístico y están bien delimitados (fig. 32-118).

**PATOLOGÍA:** los astrocitomas pilocíticos presentan un patrón estructural bifásico compuesto por zonas compactas de células tumorales con procesos citoplasmáticos bipolares alargados (pilocitos) separados por microquistes prominentes. Estas zonas compactas presentan gran cantidad de **fibras de Rosenthal,** una de las características histológicas del astrocitoma pilocítico. Es típica la proliferación vascular, que tiene correlación con el reforzamiento que se observa al administrar medio de contraste en el estudio de RM preoperatoria. La presencia de actividad mitótica, proliferación vascular y focos de necrosis en las regiones pilocíticas no implican un pronóstico negativo como en los astrocitomas difusos. En caso de una localización anatómica favorable, como en el cerebelo, la extirpación quirúrgica es curativa. El **astrocitoma pilomixoide** (grado II de la OMS) es una variante de astrocitoma pilocítico recientemente identificada, que se desarrolla sobre todo en la región hipotalámica y que muestra una evolución clínica más agresiva.

### Xantoastrocitoma pleomórfico (grado II de la OMS)

El xantoastrocitoma pleomórfico es otro astrocitoma circunscrito presente en niños y adultos jóvenes (fig. 32-119 A). Suele existir un antecedente de crisis convulsivas mal controladas durante varios años; la localización más habitual es el lóbulo temporal. Cuando se ubica en un sitio anatómico favorable, el xantoastrocitoma pleomórfico, al igual que el astrocitoma pilocítico, puede ser extirpado quirúrgicamente, aunque los tumores que no son extirpados por completo con frecuencia recurren, y alrededor

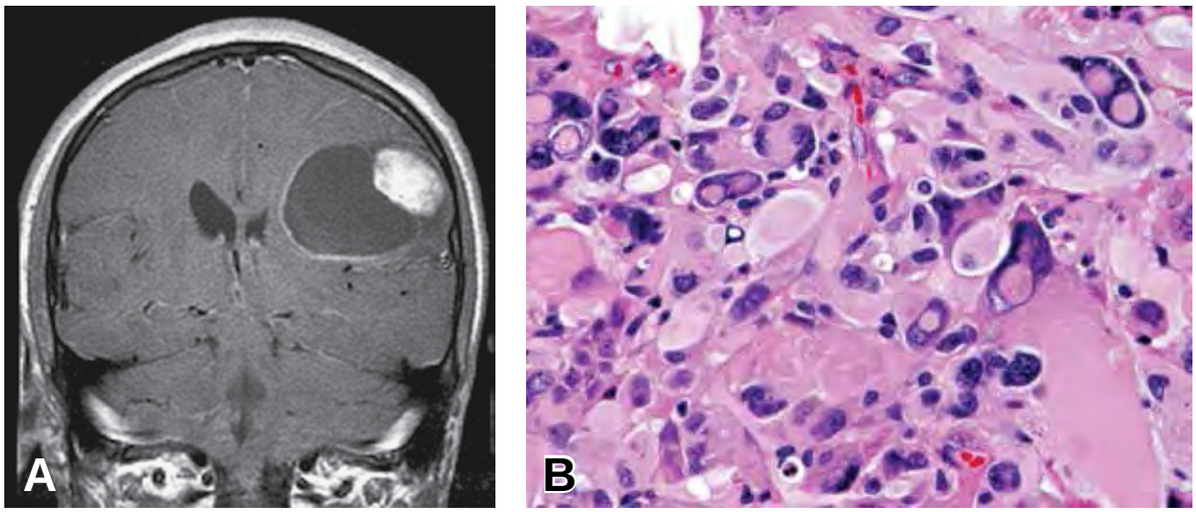



**FIGURA 32-119. Xantoastrocitoma pleomorfo (XAP). A.** Los XAP son astrocitomas circunscritos de bajo grado (OMS grado II) que muestran típicamente un «quiste con un nódulo mural que refuerza», similar a otros tumores de bajo grado como el astrocitoma pilocítico y el ganglioglioma en estudios de imagen. **B.** Microscópicamente, los XAP recuerdan vagamente al glioblastoma de células gigantes, con células gigantes abigarradas (B), pero con curso clínico mucho más indolente.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1487 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



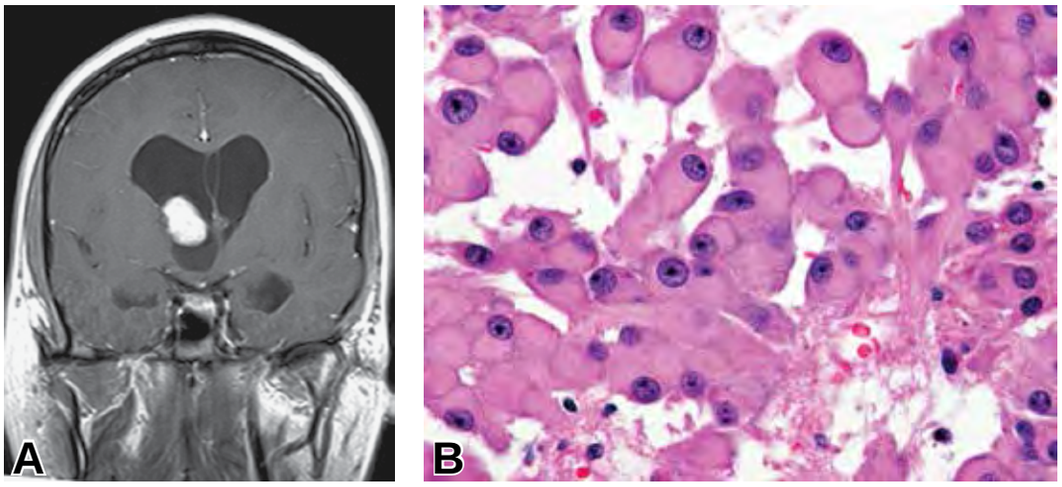



**FIGURA 32-120. El astrocitoma subependimario de células gigantes. A.** Estos astrocitomas (grado I de la Organización Mundial de la Salud) se desarrollan dentro del ventrículo lateral, en donde suelen obstruir el orificio interventricular de Monro, lo que da como resultado una hidrocefalia obstructiva. **B.** Al microscopio, el astrocitoma subependimario de células gigantes presenta células con citoplasma eosinófilo globular y un solo nucléolo prominente, similar al astrocitoma gemistocítico o al tumor de células ganglionares. Sin embargo, la localización anatómica dentro del ventrículo cerebral evita hacer un diagnóstico equivocado.

del 15% de estos presentan transformación anaplásica hacia astrocitomas difusos de alto grado. Más del 66% de los xantoastrocitomas pleomórficos albergan una mutación *BRAF* V600E, que puede indicar mayor susceptibilidad a la progresión.

**PATOLOGÍA:** el xantoastrocitoma pleomórfico guarda semejanza con el glioblastoma de células gigantes por el hecho de presentar células tumorales extremadamente pleomórficas (fig. 32-119 B). Sin embargo, a diferencia del glioblastoma, la actividad mitótica es muy baja y la proliferación vascular y la necrosis suelen estar ausentes. Presenta cuerpos granulares eosinófilos característicos, que también se observan en otros tumores circunscritos de bajo grado como el astrocitoma pilocítico y el ganglioglioma.

### Astrocitoma subependimario de células gigantes (grado I de la OMS)

El astrocitoma subependimario de células gigantes es un glioma de bajo grado de evolución muy lenta que se origina en la pared del ventrículo lateral. Crece de forma lenta dentro de la cavidad ventricular hasta que invade el agujero interventricular de Monro, causando hidrocefalia obstructiva que se acompaña de signos y síntomas de hipertensión intracraneana (fig. 32-120 A). Los astrocitomas subependimarios de células gigantes son una mezcla muy compacta de células epitelioides muy pletóricas, acompañadas con frecuencia por un componente de células fusiformes alargadas (fig. 32-120 B). Teniendo en cuenta sólo el estudio histológico, el astrocitoma subependimario de células gigantes puede ser mal diagnosticado como astrocitoma gemistocítico o ganglioglioma, pero la localización intraventricular mediante estudios de imagen preoperatorios y la juventud del paciente hace que el diagnóstico equivocado por un patólogo bien entrenado sea muy poco probable. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes se relacionan con **esclerosis tuberosa** que puede ser el cuadro clínico inicial en niños con otras evidencias desapercibidas de esta enfermedad. Dada la clasificación de grado I de la OMS y su localización anatómica favorable dentro del ventrículo lateral, la extirpación quirúrgica de este tumor es curativa. La esclerosis tuberosa conlleva la pérdida de la inhibición de TSC1 o TSC2 del objetivo de la rapamicina en células de mamífero (mTOR). Por lo tanto, los inhibidores farmacológicos de la vía mTOR pueden encoger a los astrocitomas subependimarios de células gigantes y constituir una opción médica en el tratamiento de estos pacientes.

### Los oligodendrogliomas (grado I de la OMS) tienen una evolución más lenta que los astrocitomas difusos

Al igual que los astrocitomas difusos, los oligodendrogliomas (ODG) son muy infiltrativos. Sin embargo, su respuesta al tratamiento y la sobrevida general que le acompaña son mucho más favorables que los astrocitomas difusos del mismo grado, por lo que es crucial diferenciar estos dos tipos de gliomas difusos, por lo que los ODG deben distinguirse de los tumores astrocíticos difusos relacionados.

**PATOGENIA MOLECULAR:** la patogenia de los ODG es desconocida, pero una característica molecular muy notable es la translocación entre los cromosomas 1 y 19. Esta alteración cromosómica da como resultado la pérdida absoluta del brazo corto del cromosoma 1 (1p) y del brazo largo del cromosoma 19 (19q). ***La detección combinada de 1p y 19q es un marcador genético favorable en los gliomas difusos que tiene una estrecha correlación con las características morfológicas clásicas del ODG.***

**PATOLOGÍA:** la mayor parte de los ODG se presentan en adultos entre la cuarta y quinta década de la vida, sobre todo en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. En los ODG es muy común la infiltración de la corteza cerebral que los recubre. Están formados por una población homogénea de células con núcleos redondos, regulares, rodeados por un reborde de citoplasma de color más claro (referido como «halo perinuclear» o aspecto de «huevo estrellado») similar a la oligodendroglía normal (fig. 32-121 A). El halo perinuclear es un artefacto útil para el diagnóstico que se produce en las muestras fijadas con formalina y preparadas con parafina. Otras características histológicas de los ODG son la presencia de una delicada red de vasos sanguíneos ramificados (patrón en «malla de gallinero») y microcalcificaciones diseminadas. En las zonas de infiltración cortical, las células del ODG tienden a agruparse alrededor de los cuerpos de las células neuronales (satélites perineuronales) y de los vasos sanguíneos (satélites perivasculares), y también forman una capa infiltrativa situada justo por debajo de la piamadre (crecimiento subpial). Estas

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1488 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



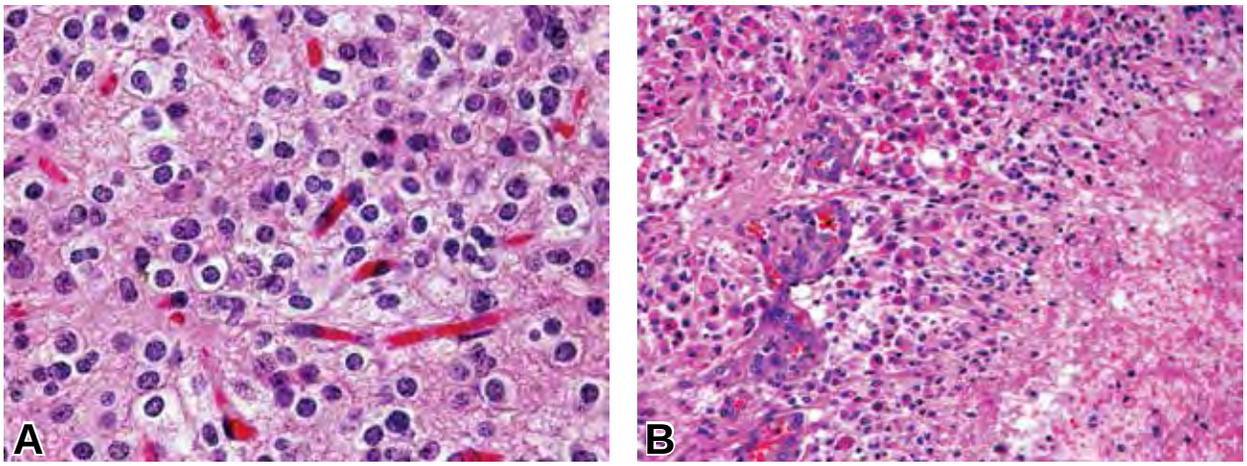



**FIGURA 32-121. Oligodendroglioma. A.** Las células de **oligodendroglioma de bajo grado** (Organización Mundial de la Salud de grado II) se parecen mucho a los oligodendrocitos normales, con núcleos regulares redondos rodeados de halos perinucleares. **B. Oligodendroglioma anaplásico** (OA) muestra una mayor celularidad y actividad mitótica enérgica, con algunos tumores también el desarrollo de focos de necrosis con células tumorales en seudoempalizada.

características, escritas por Scherer en 1938, siguen siendo referidas como «estructuras secundarias de Scherer». La actividad mitótica es insignificante en los OGD de bajo grado (grado II de la OMS), pero estos tumores suelen recurrir y finalmente sufren transformación anaplásica.

### Oligodendroglioma anaplásico (grado III de la OMS)

El oligodendroglioma anaplásico se distingue de los ODG de grado II de la OMS por tener mayor actividad mitótica y la presencia de proliferación capilar, en ocasiones acompañados por focos de necrosis tumoral (fig. 32-121 B).

## Los ependimomas (grado II de la OMS) se originan a partir de las células de recubrimiento ependimario

Son neoplasias de crecimiento lento presentes en niños y adultos jóvenes que se originan a partir del recubrimiento ependimario de los ventrículos cerebrales o del conducto central de la médula espinal. En niños, la localización más habitual es la fosa posterior del cuarto ventrículo, mientras que en los adultos es más frecuente que aparezcan en el compartimento supratentorial de cualquiera de los ventrículos o en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. Los ependimomas del cuarto ventrículo tienden a ocuparlo en su totalidad y crecen hacia las cavidades laterales, e incluso en algunas ocasiones atraviesan los agujeros laterales de Luschka para entrar hasta el espacio subaracnoideo (fig. 32-122 A y B). En la médula espinal, los ependimomas son los tumores intraaxiales más habituales, seguidos por el astrocitoma difuso.

**PATOLOGÍA:** los ependimomas crecen como masas relativamente bien delimitadas que pueden ser extirpadas de forma quirúrgica. La principal característica histológica es la seudorroseta perivascular, un brazalete perivascular de procesos citoplasmáticos de las células tumorales con patrón radiante (fig. 32-122 C). También se pueden observar rosetas ependimarias verdaderas, en las que las células tumorales rodean la luz central, pero esto es raro. Los ependimomas expresan el antígeno de membrana epitelial (fig. 32-122 C, *recuadro*) y proteína acídica fibrilar glial (fig. 32-122 D, *recuadro*). La reactividad a la proteína acídica fibrilar glial con frecuencia es más intensa en las seudorrosetas perivasculares y, a diferencia del patrón membranoso de expresión del antígeno de membrana epitelial de los meningiomas, la positividad del ependimoma para el antígeno de membrana epitelial se caracteriza por tener una distribución citoplasmática puntiforme y en anillos. Este patrón se correlaciona con la presencia de cilios y microvellosidades en el espacio intercelular, sellado por complejos de unión intercelulares a nivel ultraestructural. El **ependimoma anaplásico (grado III de la OMS)** presenta mayor actividad mitótica y proliferación de capilares.

### Ependimoma mixopapilar (grado I de la OMS)

El ependimoma mixopapilar es una variante única de bajo grado del ependimoma que se desarrolla casi exclusivamente en la médula espinal de adultos a partir de remanentes ependimarios situados en el cono medular o el filum terminal (fig. 32-123 A). Este tumor crece de forma lenta, originando una masa discreta, bien delimitada y alargada, localizada en la cisterna lumbar ocupada por LCR y que está cubierta por una capa externa de leptomeninges. Hay presencia de nidos y listones de células epitelioides y tumorales ependimarias fusiformes intercaladas con quistes mixoides, además de rodetes perivasculares de material mixoide muy evidentes (fig. 32-123 B). El inmunofenotipo es similar a otros ependimomas, y está caracterizado por una respuesta positiva a ambos marcadores gliales (proteína S-100, proteína acídica fibrilar glial) y a marcadores epiteliales (antígeno de membrana epitelial). Debido a que están bien delimitados y a su localización anatómica favorable en la cisterna lumbar, la extirpación quirúrgica total es el tratamiento de elección. En algunos tumores, pueden haberse producido roturas microscópicas de la «cápsula» glial antes de la cirugía, lo que da como resultado la diseminación local del tumor en desarrollo alrededor de las raíces nerviosas de la cola equina. Estos casos son difíciles de tratar con radioterapia o quimioterapia convencionales, ya que el crecimiento lento del tumor los hace relativamente resistentes a los medicamentos inhibidores del ciclo celular.

### Subependimoma (grado I de la OMS)

El subependimoma es otro glioma intraventricular de crecimiento lento que se presenta en adultos (algunos casos raros se pueden originar en la médula espinal). Estos tumores son en general pequeños y asintomáticos, y se identifican de manera accidental en estudios de imagen o durante la autopsia. No obstante, en algunas ocasiones crecen obstruyendo el agujero interventricular de Monro o el agujero externo del cuarto ventrículo, lo que origina una hidrocefalia obstructiva (fig. 32-124 A). Los subependimomas presentan cúmulos de pequeños núcleos celulares



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1489 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



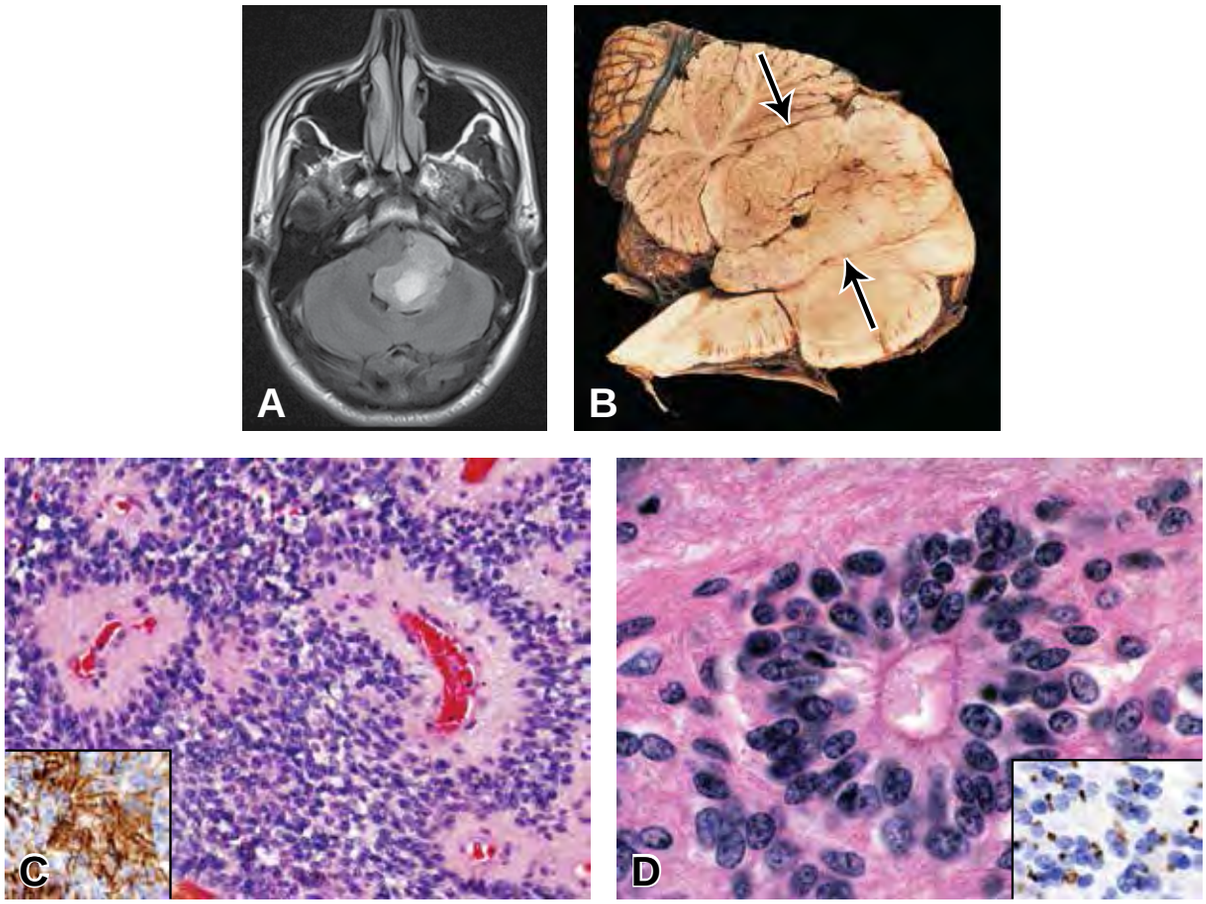



**FIGURA 32-122. Ependimoma. A.** Los ependimomas se pueden desarrollar en los ventrículos, el hemisferio cerebral o la médula espinal. Aquellos que se localizan dentro de la fosa posterior tienden a crecer a través del agujero externo ventricular (agujero medial de Magendie y el agujero lateral de Luschka) hasta alcanzar el espacio subaracnoideo, como se observa en esta imagen de resonancia magnética. **B.** Muestra macroscópica de autopsia. La zona del tumor está señalada con ambas flechas. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.) **C.** Al microscopio, la principal característica de los ependimomas es la seudorroseta perivascular. El inmunofenotipo del ependimoma incluye un patrón puntiforme y anular secundario a reacción positiva contra antígeno de membrana epitelial *(recuadro)*. **D.** Roseta ependimaria verdadera completamente formada con respuesta inmunorreactiva al marcador de proteína acídica fibrilar glial *(recuadro)*.

gliales uniformes separados por grandes zonas de matriz fibrilar, formada por los procesos citoplasmáticos de las células tumorales (fig. 32-124 B). La extirpación quirúrgica es curativa.

## Los tumores del plexo coroideo se originan a partir del epitelio del plexo

A diferencia de otros tumores cerebrales habituales de la niñez, que se presentan principalmente en la fosa posterior (cerebelo, cuarto ventrículo y tallo cerebral), los **papilomas del plexo coroideo (PPC; grado I de la OMS)** afectan con mayor frecuencia a los ventrículos laterales (fig. 32-125 A). En los adultos son más comunes en el cuarto ventrículo. Los PPC son benignos y, debido a su localización dentro de los ventrículos, son curables mediante cirugía; sin embargo, puede presentarse diseminación hacia el LCR, lo cual empeora el pronóstico de estos casos.

**PATOLOGÍA:** el PPC presenta la mayoría de las características estructurales papilares del plexo coroideo normal, pero las células tumorales tienden a estar más apiñadas y suelen presentar un patrón columnar más que cuboidal (fig. 32-125 B). El inmunofenotipo del PPC incluye la reactividad para marcadores gliales (proteína S-100, proteína acídica fibrilar glial) y para transtiretina (prealbúmina). Se conocen dos tipos de tumor de plexo coroideo de alto grado: **PPC atípico (grado II de la OMS),** el cual presenta mayor actividad mitótica en comparación con los tumores grado I, y el **carcinoma de plexo coroideo (grado III de la OMS),** en el que, además del aumento de la actividad mitótica, el tumor presenta pérdida de la arquitectura papilar, reemplazada por un patrón de tumor sólido acompañado con frecuencia de atipia nuclear y pleomorfismo celular (fig. 32-125 C). Este último tipo de tumor puede invadir el tejido cerebral adyacente y tiene potencial de diseminación a través de las vías LCR.

El plexo coroideo puede ser también el sitio de alojamiento de otros tipos de masas tanto neoplásicas como no neoplásicas, entre las que se incluyen el meningioma «intraventricular», el carcinoma metastásico (en especial el carcinoma de células renales) y el xantogranuloma (un tipo de masa reactiva secundaria a microhemorragia que presenta abundantes cristales de colesterol y se acompaña de una reacción con células gigantes multinucleadas).

## El meduloblastoma y otros tumores neuroectodérmicos primitivos (grado IV de la OMS) son muy frecuentes en los niños

Existen diferentes tipos de tumores neuroectodérmicos primitivos incluidos en la clasificación de la OMS, pero el meduloblastoma (MB) es con mucho el más común y por definición se

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1490 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



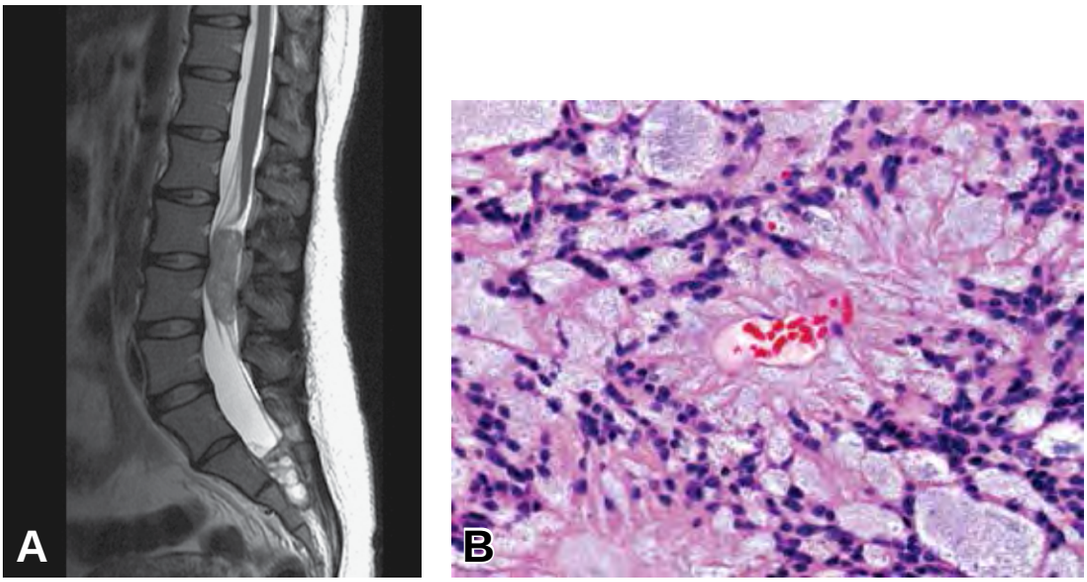



**FIGURA 32-123. Ependimoma mixopapilar. A.** Los ependimomas mixopapilares son tumores ependimarios de muy bajo grado (grado I de la OMS) que se desarrollan en los restos del canal central dentro del cono medular de la médula espinal y el filum terminal dentro de la cisterna lumbar. **B.** Desde el punto de vista histológico, hay presencia de microquistes mixoides y manguitos perivasculares mixoides separados por nidos y cordones de células ependimarias.

origina en el cerebelo. Su máxima incidencia es a los 7 años de edad, pero también se puede presentar en adultos entre los 20 y los 45 años de edad. Los MB de los niños suelen crecer en la línea media del vermis, y por lo general se extienden hasta ocupar el cuarto ventrículo (fig. 32-126 A). En los tumores del adulto se suelen presentar en los hemisferios cerebelosos, aunque hay muchas excepciones tanto en niños como en adultos. Alrededor de una tercera parte de los pacientes muestra invasión a leptomeninges en el momento del diagnóstico, lo cual es un factor pronóstico negativo. Algunos indicadores de mal pronóstico son la extirpación quirúrgica parcial, la presencia de células de gran tamaño o la morfología anaplásica y la amplificación del oncogén *MYCN*.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** además del subtipo clásico más habitual, hay cuatro variantes reconocidas de MB; dos de ellas, el MB desmoplásico/nodular y el MB muy nodular, tienen un mejor pronóstico que el subtipo habitual; las otras dos variantes, anaplásico y de células grandes, son los subtipos más agresivos y tienen el peor pronóstico. La diseminación en el LCR es común y puede ser la característica de presentación del tumor. A veces, los MB metastatizan a los nódulos linfáticos regionales, los pulmones o el hueso y pueden diseminarse, si hubiera la oportunidad, a través de las derivaciones ventrículo-peritoneales.

**PATOLOGÍA:** los MB están formados por hojas de pequeñas células malignas muy compactas con aumento de la relación núcleo:citoplasma (fig. 32-126 B). Hay presencia de rosetas neuroblásticas (tipo Homer Wright) en un 40% de los casos. Hay gran proliferación celular. El MB desmoplásico/nodular presenta un patrón morfológico que observado de manera superficial se parece al tejido de nódulos linfáticos, con islotes neurocíticos libres de reticulina («islotes

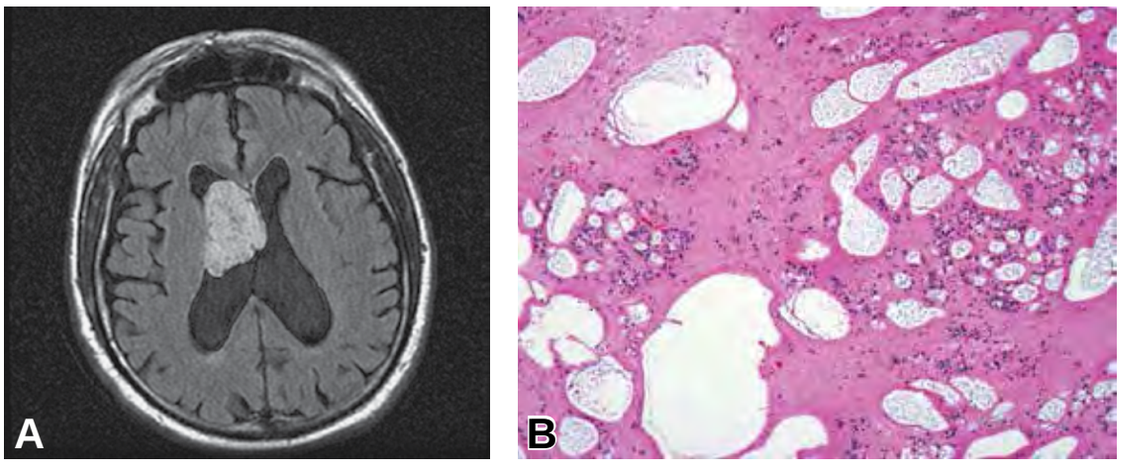



**FIGURA 32-124. Subependimoma. A.** El subependimoma es otro tumor ependimario de muy bajo grado (grado I de la OMS) que crece dentro de los ventrículos cerebrales (como se observa en esta imagen de resonancia magnética) o en casos muy raros en el interior de la médula espinal (no mostrado). **B.** Al microscopio el subependimoma está constituido por conos de núcleos gliales pequeños y uniformes rodeados por abundante matriz fibrilar fina compuesta por los procesos de las células tumorales. Aquellos que se localizan en los ventrículos laterales tienden a presentar degeneración microquística conforme crecen.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1491 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



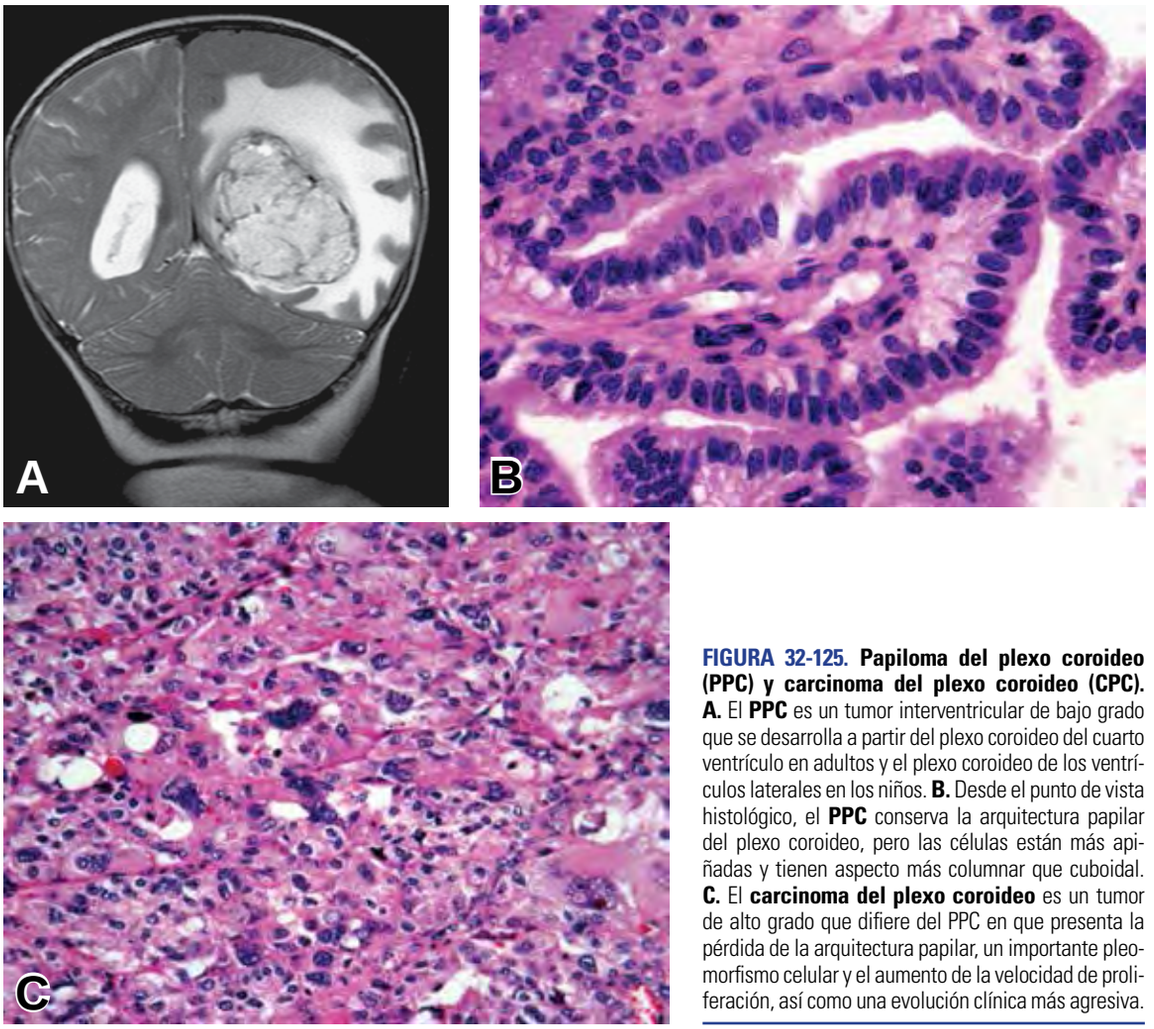



**FIGURA 32-125. Papiloma del plexo coroideo (PPC) y carcinoma del plexo coroideo (CPC). A.** El **PPC** es un tumor interventricular de bajo grado que se desarrolla a partir del plexo coroideo del cuarto ventrículo en adultos y el plexo coroideo de los ventrículos laterales en los niños. **B.** Desde el punto de vista histológico, el **PPC** conserva la arquitectura papilar del plexo coroideo, pero las células están más apiñadas y tienen aspecto más columnar que cuboidal. **C.** El **carcinoma del plexo coroideo** es un tumor de alto grado que difiere del PPC en que presenta la pérdida de la arquitectura papilar, un importante pleomorfismo celular y el aumento de la velocidad de proliferación, así como una evolución clínica más agresiva.

pálidos») que parecen centros germinales (fig. 32-126 C y D). Esta variedad se desarrolla sobre todo en los hemisferios cerebelosos de los adultos. El MB estrechamente relacionado con abundante nodularidad es el tumor de la lactancia y se caracteriza por un aspecto multinodular particular tanto en los estilos de imagen como histológicos.

El **MB anaplásico** y el **MB de células grandes** son variantes agresivas cuyas características morfológicas se sobreponen (fig. 32-126 E). El MB anaplásico se caracteriza por un importante pleomorfismo nuclear, el moldeamiento de núcleos y el envolvimiento entre células. En contraste, la variante de células grandes se caracteriza por una población monomórfica de células de gran tamaño cuyos núcleos contienen un nucléolo prominente. Ambas variantes se caracterizan por una elevada actividad proliferativa y abundante apoptosis. La mayor parte de los MB muestran diferenciación neuronal en forma de sinaptofisina en el estudio inmunoquímico; algunos también presentan diferenciación glial focal (inmunopositivos para proteína acídica fibrilar glial). Casos raros se acompañan de diferenciación miógena o melanótica.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se considera que el MB se origina a partir de los blastocitos de la capa granular externa fetal y/o la matriz germinal periventricular. Los estudios moleculares muestran dos vías principales implicadas, *Wnt* y *sonic hedgehog (SHH),* en la génesis de este tumor. Las diferencias en la activación de estas guías quizás expliquen los diferentes subtipos fenotípicos, de manera que la vía SHH está relacionada con el MB desmoplásico/nodular y el MB con abundante nodularidad, mientras que la vía Wnt sería la que da lugar a las variantes clásica común y anaplásica de células grandes.

## El tumor teratoide/rabdoide atípico (grado IV de la OMS) se caracteriza por su diferenciación a múltiples estirpes

El tumor teratoide/rabdoide atípico (TTRA) es un tumor maligno de niños pequeños que se caracteriza por su diferenciación divergente en estirpes rabdoide, epitelial, mesenquimatosa, neuronal y glial. Es más común en la fosa posterior (75%), seguido del compartimento supratentorial (25%). Las células rabdoides, con núcleos de localización excéntrica y citoplasma globular eosinófilo, rara vez constituyen todo el tumor (referido como «tumor rabdoide del SNC»), pero con mayor frecuencia son uno de los componentes de esta neoplasia maligna heterogénea (fig. 32-127). ***La inactivación del gen supresor tumoral INI-1 (hSNF5/SMARCB1) a través de una mutación o supresión es la característica molecular más importante del TTRA,*** que sólo se detecta mediante la tinción inmunohistoquímica de la proteína INI-1 (fig. 32-127). Los tumores rabdoides de riñón comparten la misma alteración genética que el TTRA, y las mutaciones de la línea germinal de *INI-1* dan como resultado el **síndrome de predisposición a tumor rabdoide,** con tendencia a la presentación de tumores rabdoides del SNC y sistémicos en la niñez.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1492 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



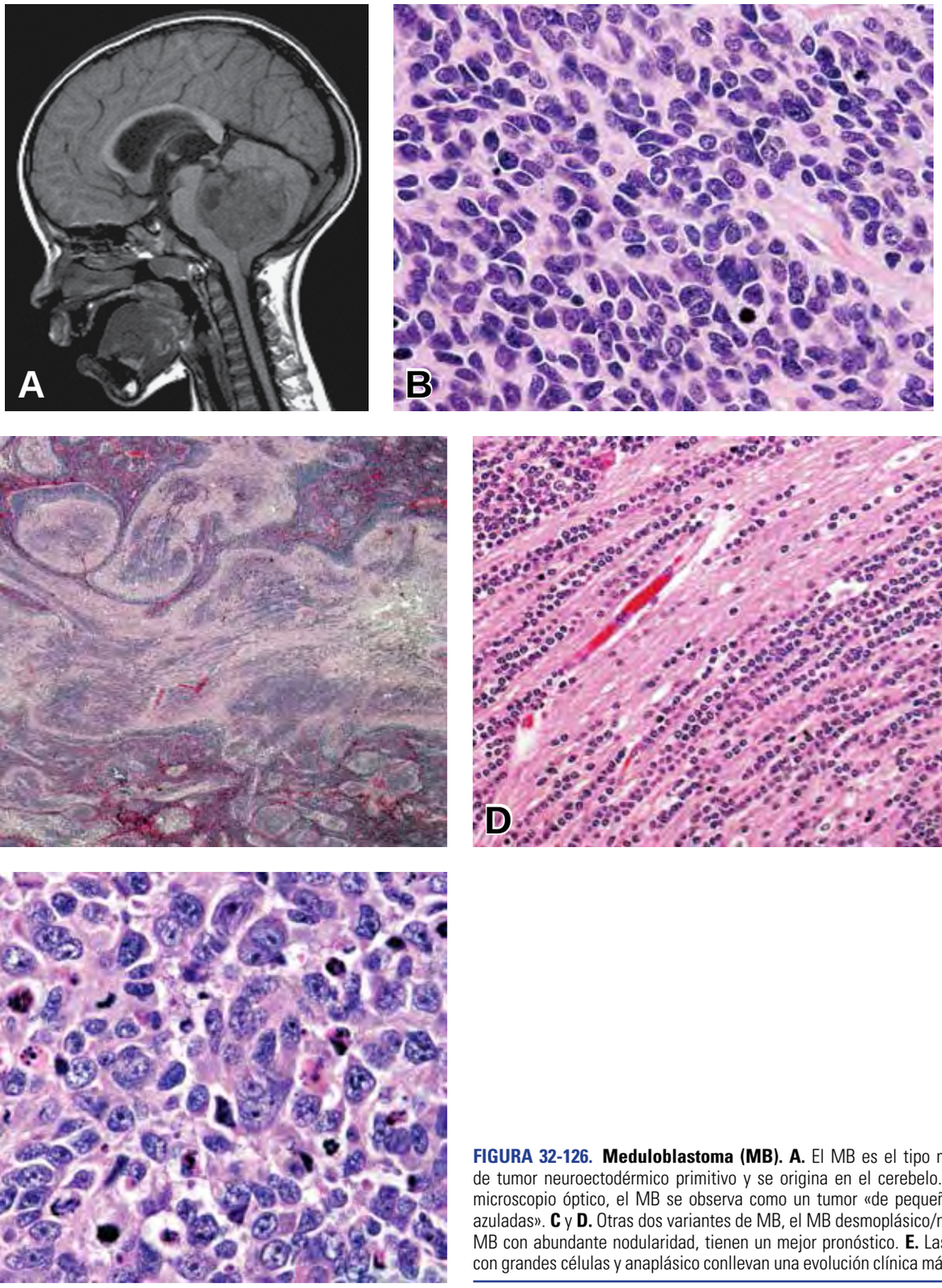



**FIGURA 32-126. Meduloblastoma (MB). A.** El MB es el tipo más común de tumor neuroectodérmico primitivo y se origina en el cerebelo. **B.** Con el microscopio óptico, el MB se observa como un tumor «de pequeñas células azuladas». **C** y **D.** Otras dos variantes de MB, el MB desmoplásico/nodular y el MB con abundante nodularidad, tienen un mejor pronóstico. **E.** Las variantes con grandes células y anaplásico conllevan una evolución clínica más agresiva.

### Los craneofaringiomas (grado I de la OMS) se originan en la silla turca y la región supraselar

El craneofaringioma es un tumor epitelial circunscrito, que se supone que deriva de restos de la bolsa de Rathke. Es más común en niños, pero puede presentarse en adultos. Estos tumores suelen presentar un aspecto heterogéneo complejo sólido y quístico en los estudios de imagen (fig. 32-128 A). Dado su origen y tendencia a extenderse en la región selar/supraselar, el craneofaringioma por lo general se manifiesta mediante una mezcla de alteraciones endocrinas y visuales, referidas como compresión debajo de la hipófisis y encima del quiasma óptico. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica; sin em-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1493 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



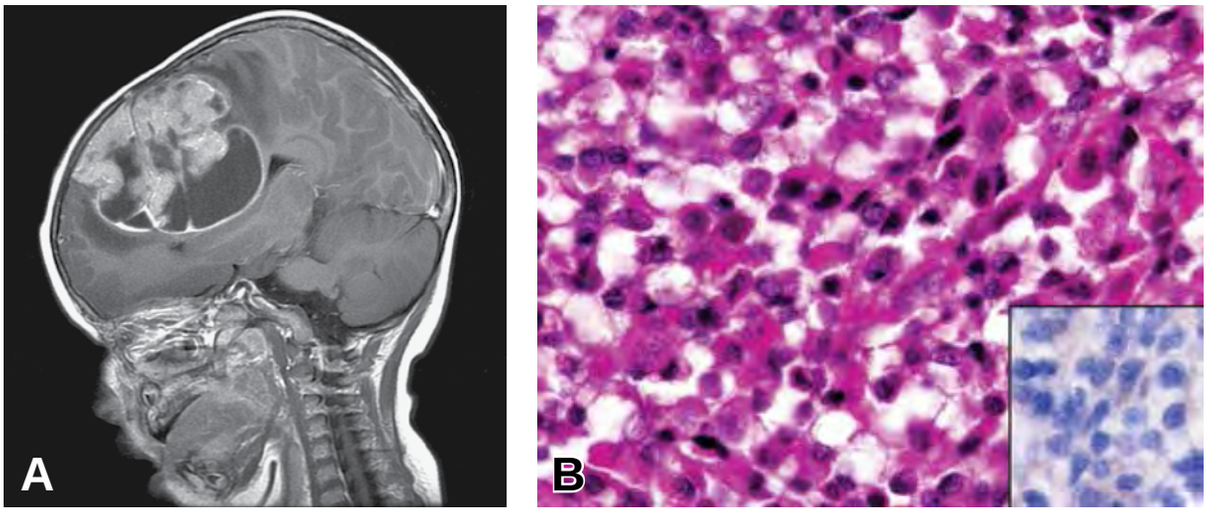



**FIGURA 32-127. Tumor teratoide/rabdoide atípico (TTRA). A.** El TTRA es una neoplasia muy maligna (grado IV de la OMS) presente en la niñez que se desarrolla en el cerebelo o, como se muestra en la imagen, en el cerebro. **B.** Las características histológicas varían, pero por lo general incluyen un componente de células rabdoides con muy abundante citoplasma hipereosinófilo. La característica molecular del TTRA es la mutación o supresión del gen *INI-1*, que puede ser detectada por la falta de reacción a la tinción inmunohistoquímica del núcleo celular tumoral *(recuadro);* las células huésped normales, como aquellas del endotelio vascular, sirven como control positivo interno para esta técnica de tinción inmunohistoquímica.

bargo, dada la existencia de un gran número de estructuras vitales en esta región anatómica, incluyendo nervios craneales y vasos sanguíneos, es imposible extirparlo por completo y los restos del tumor recurren de manera inevitable.

**PATOLOGÍA:** hay dos subtipos morfológicos: **adamantinomatoso,** que es el más frecuente y se presenta tanto en niños como en adultos, y el **papilar,** que es mucho más raro y se desarrolla de forma casi exclusiva en adul-

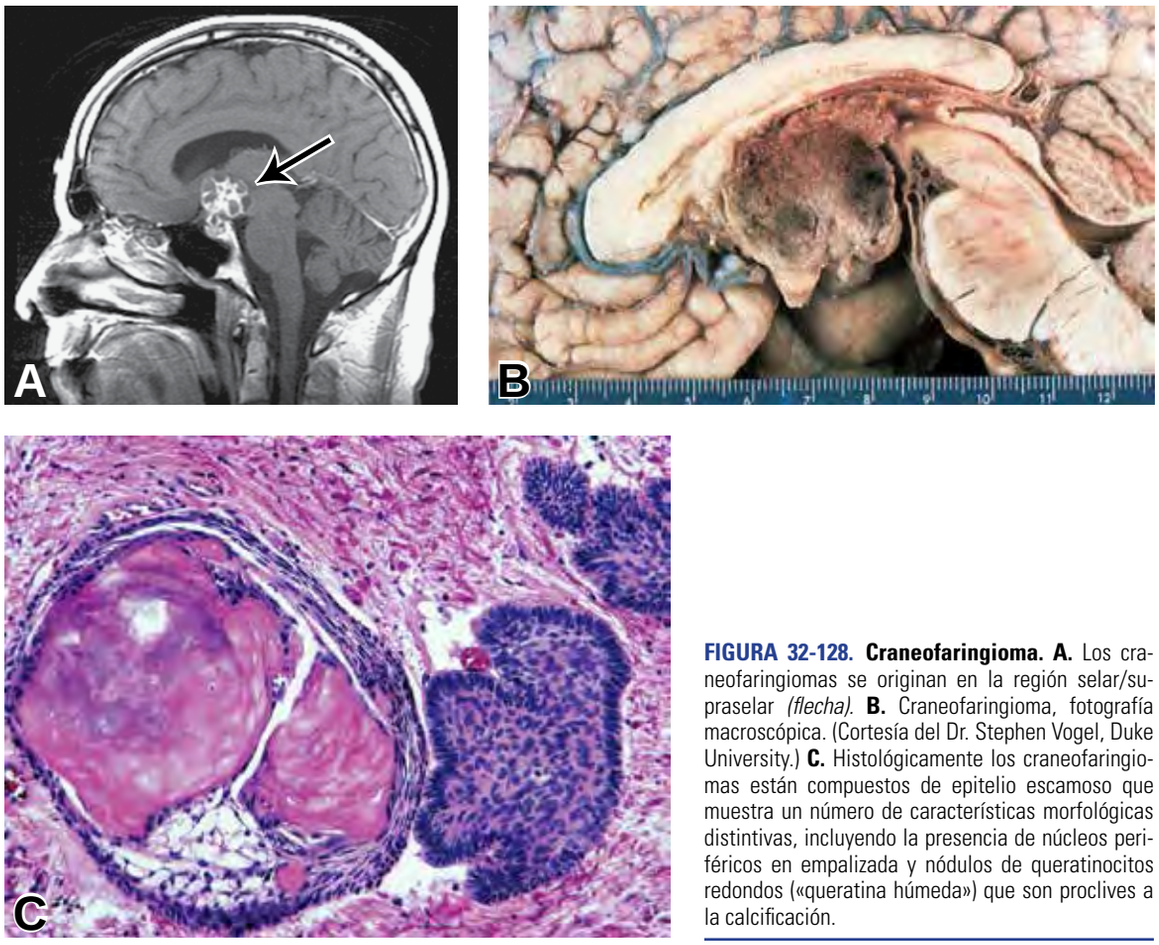



**FIGURA 32-128. Craneofaringioma. A.** Los craneofaringiomas se originan en la región selar/supraselar *(flecha).* **B.** Craneofaringioma, fotografía macroscópica. (Cortesía del Dr. Stephen Vogel, Duke University.) **C.** Histológicamente los craneofaringiomas están compuestos de epitelio escamoso que muestra un número de características morfológicas distintivas, incluyendo la presencia de núcleos periféricos en empalizada y nódulos de queratinocitos redondos («queratina húmeda») que son proclives a la calcificación.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1494 11/10/16 17:30

booksmedicos.org



tos. El primero se caracteriza desde el punto de vista morfológico por la presencia de capas del epitelio escamoso con empalizada periférica prominente, degeneración hidrópica de las zonas centrales del epitelio (referidas como «retículo estrellado») y cúmulos nodulares de queratinocitos redondos («queratina húmeda») que tienden a calcificarse (fig. 32-128 B). La compresión a largo plazo del parénquima cerebral circundante da como resultado una astrocitosis piloide reactiva característica, con formación de abundantes fibras de Rosenthal. El craneofaringioma papilar está constituido de forma casi exclusiva por epitelio escamoso no queratinizado. Su aspecto histológico es muy uniforme en comparación con la morfología jaspeada del subtipo adamantinomatoso.

## El germinoma (grado III de la OMS) y otros tumores de células germinales del SNC suelen invadir la glándula pineal

Los tumores de células germinales (TCG) del SNC suelen originarse en las estructuras de la línea media, en especial de la glándula pineal y la región del tercer ventrículo (fig. 32-129 A). Los **germinomas** se caracterizan por un patrón bifásico de su población celular, con grandes células malignas intercaladas con grupos de pequeños linfocitos reactivos (fig. 32-129 B). En algunos casos puede predominar una respuesta granulomatosa que puede ocultar el componente de células germinales neoplásicas. Estos tumores se caracterizan por una intensa reactividad inmunohistoquímica para OCT3/4 y c-kit, con respuesta positiva focal para la fosfatasa alcalina placentaria (fig. 32-129 C). En algunos casos, la respuesta positiva a gonadotropina coriónica humana β (β-hCG) permite identificar a células aisladas del sincitiotrofoblasto. El germinoma suele ser muy radiosensible y los pacientes pueden ser tratados con radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas. Otros tumores de células germinales provenientes de la región pineal y de otros sitios del SNC incluyen el **teratoma** (maduro e inmaduro), el **tumor de saco vitelino,** el **carcinoma embrionario** y el **coriocarcinoma.**

Tras el germinoma, el teratoma es el más frecuente de este grupo que se presenta como un tumor puro (sin mezcla). Los restantes tumores de células germinales se encuentran principalmente en **tumores mixtos de células germinales.** El pronóstico para los tumores de células germinales no germinomatosos es menos favorable que para los germinomas puros y depende en gran medida de la extensión de la resección quirúrgica.

## El hemangioblastoma (grado I de la OMS) se presenta con más frecuencia en el cerebelo

Los hemangioblastomas (HB) son tumores altamente vascularizados que se originan sobre todo en el cerebelo, pero también se pueden presentar en la médula espinal y en el tallo cerebral, especialmente en la enfermedad de Von Hippel-Lindau. El HB es uno de una serie de tumores del SNC circunscritos y de bajo grado que se presentan en los estudios de imagen preoperatorios

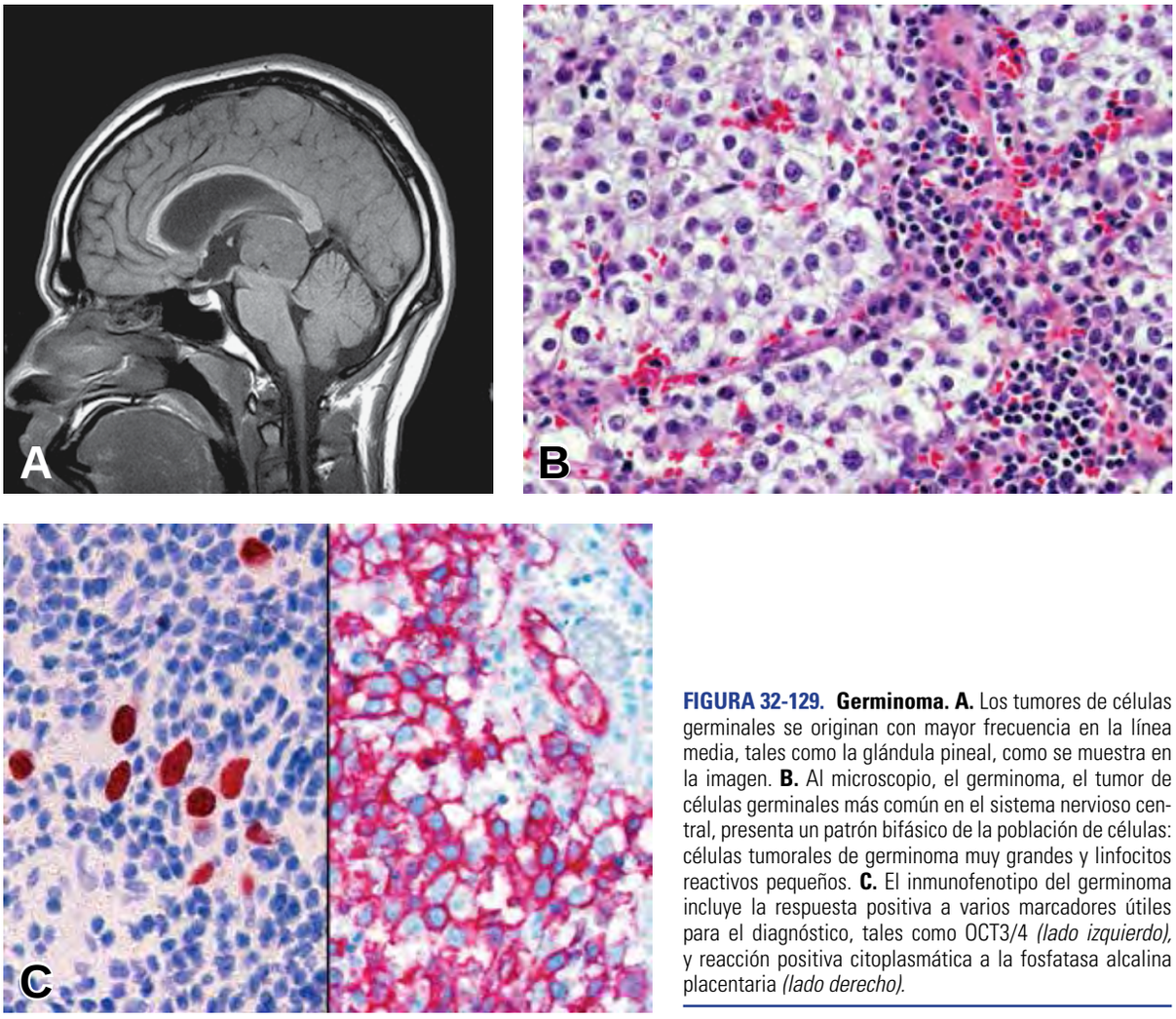



**FIGURA 32-129. Germinoma. A.** Los tumores de células germinales se originan con mayor frecuencia en la línea media, tales como la glándula pineal, como se muestra en la imagen. **B.** Al microscopio, el germinoma, el tumor de células germinales más común en el sistema nervioso central, presenta un patrón bifásico de la población de células: células tumorales de germinoma muy grandes y linfocitos reactivos pequeños. **C.** El inmunofenotipo del germinoma incluye la respuesta positiva a varios marcadores útiles para el diagnóstico, tales como OCT3/4 *(lado izquierdo),* y reacción positiva citoplasmática a la fosfatasa alcalina placentaria *(lado derecho).*



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1495 11/10/16 17:31

booksmedicos.org



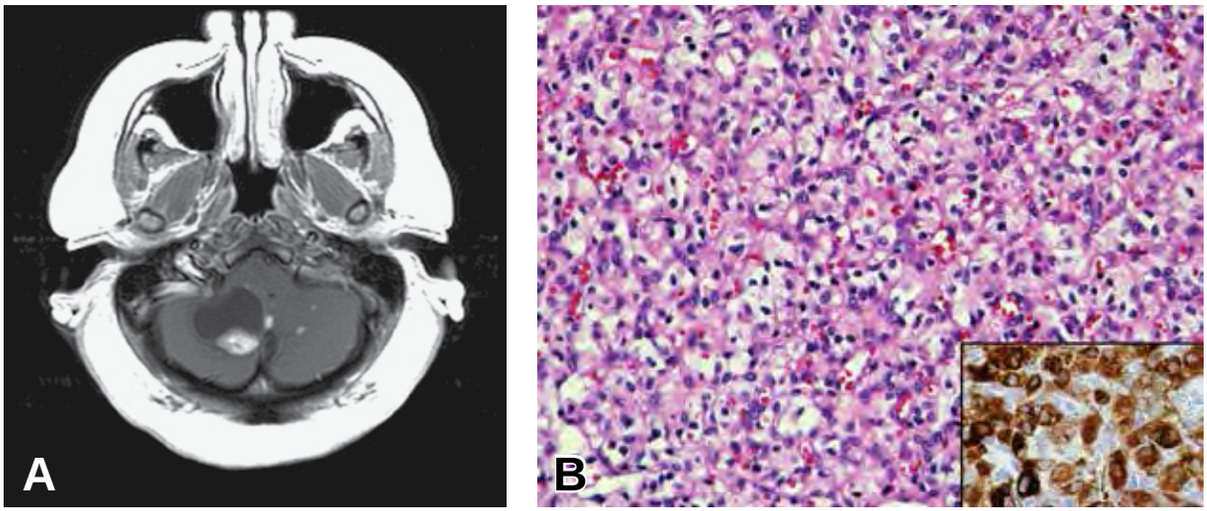



**FIGURA 32-130. Hemangioblastoma (HB). A.** El HB se origina con mayor frecuencia en el cerebelo, de manera esporádica o como parte de la enfermedad de Von Hippel-Lindau. Una presentación común en los estudios de imagen se forma de quiste con un nódulo de pared. **B.** Al microscopio, el HB se caracteriza por ser una neoplasia altamente vascularizada, con células del estroma neoplásicas dentro de una red capilar densa. Las células tumorales del HB presentan una respuesta positiva intensa en el citoplasma para la inhibina α *(recuadro).*

como un quiste con un nódulo moral resaltado (fig. 32-130 A). De manera característica se hacen aparentes clínicamente como masas en expansión en pacientes de 20-40 años de edad, las células HB secretan eritropoyetina e inducen una policitemia secundaria. El HB a menudo es curable mediante la resección quirúrgica.

**PATOLOGÍA:** las células estromales vacuoladas características del HB se encuentran en medio de una densa vasculatura capilar (fig. 32-130 B). Las células estromales son el elemento neoplásico y son inmunorreactivas para la inhibina α.

## Los tumores que sólo muestran diferenciación neuronal son raros

Todos estos tumores son de bajo grado (grados I y II de la OMS). El **gangliocitoma (grado I de la OMS)** es un tumor circunscrito, muy bien diferenciado, que se compone en su totalidad de células ganglionares maduras dismórficas. Su ubicación preferida es el lóbulo temporal. El **gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos; grado I de la OMS)** es una entidad clinicopatológica distintiva del cerebelo, se caracteriza por un importante crecimiento de la folia que se puede observar fácilmente en la RM y por su histología cortical cerebelosa desorganizada, donde predominan grandes células ganglionares (derivadas de neuronas conocidas como células granulares). Una capa de axones mielinizados en la parte más externa de la lámina molecular, subyacente a la pía, es una característica distintiva. Se observa una asociación con el **síndrome de Cowden** en el 50% de los pacientes (v. cap. 5). La resección quirúrgica completa es curativa.

El **neurocitoma central (CN; grado II de la OMS)** y **el neurocitoma extraventricular (grado II de la OMS)** son tumores de bajo grado que se presentan en adultos jóvenes, se originan del septo pelúcido y crecen en los ventrículos laterales y con frecuencia se extienden hacia el tercer ventrículo (fig. 32-131 A). Los CN contienen **células redondas monomorfas que parecen** oligodendrocitos (fig. 32-131 B), pero, al igual que las neuronas, expresan fuertemente la sinaptofisina. Los neurocitomas extraventriculares muestran patología y conducta similares, pero se localizan en el parénquima cerebral en lugar del ventrículo. La cirugía puede ser curativa para los tumores pequeños, sin embargo los tumores con resección parcial pueden recurrir, y los neurocitomas centrales pueden tener el potencial para la diseminación por el LCR.

El **paraganglioma del filum terminal (PFT; grado I de la OMS)** es un tumor neuroendocrino poco común que, al igual que el ependimoma mixopapilar, se origina en la cisterna lumbar a partir del cono medular o del filum terminal de la médula espinal (fig. 32-131 C). Al igual que otros paragangliomas que se forman en otros sitios del cuerpo, el paraganglioma del filum terminal presenta una estructura acinar compacta *(zellballen)* (fig. 32-131 D) con una respuesta inmunohistoquímica muy intensa para marcadores neuronales como la sinaptofisina y la cromogranina, y por lo general presentan diferenciación a células ganglionares. La mayoría de los tumores están «encapsulados» por una capa de leptomeninges y se tratan mediante extirpación quirúrgica.

## Tumores glioneuronales mixtos

El **ganglioglioma (grados I y III de la OMS)** es un tumor bien diferenciado, bien delimitado, formado por células ganglionares neoplásicas, con un componente gliomatoso. El sitio más habitual es el lóbulo temporal. El ganglioglioma es el tumor que se relaciona con mayor frecuencia con la epilepsia del lóbulo temporal (40% de los casos de epilepsia por lesión del lóbulo temporal). Las células ganglionares atípicas se encuentran entremezcladas con elementos del glioma, por lo general astrocitoma. Aunque de bajo grado (grado I de la OMS), el ganglioglioma puede evolucionar a **ganglioglioma anaplásico (grado III de la OMS).** Independientemente del grado, el pronóstico depende del alcance de la extirpación quirúrgica.

El **tumor disembrioplásico neuroepitelial (grado I de la OMS)** es un tumor neuronal de bajo grado que se origina en la superficie de la corteza cerebral de los niños (fig. 32-132 A). Su localización intracortical se correlaciona con el cuadro clínico habitual de crisis convulsivas de larga evolución. Otro sitio habitual de presentación es la porción anterior del cuerno frontal del ventrículo lateral en relación con el núcleo caudado y el septo pelúcido. Tiene una estructura multinodular caracterizada por grupos nodulares prominentes formados por pequeñas células redondas similares a oligodendroglía intercaladas con neuronas que parecen estar «flotando» dentro de espacios quísticos situados en el parénquima cortical (fig. 32-132 B). El

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1496 11/10/16 17:31

booksmedicos.org



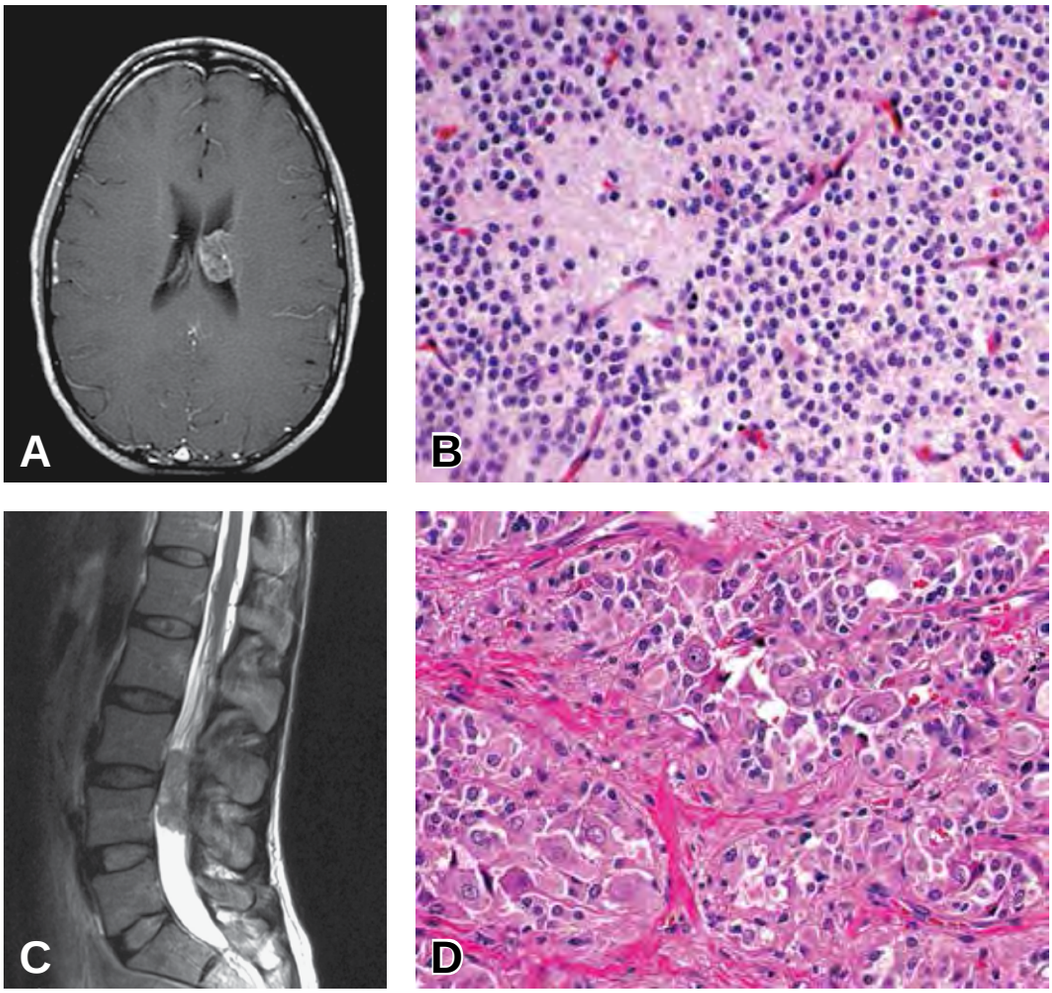



**FIGURA 32-131. Tumores neuronales y neuroendocrinos. A.** Las neoplasias del sistema nervioso central que presentan diferenciación exclusivamente neuronal/neuroendocrina son muy raras, y la gran mayoría son de bajo grado. El **neurocitoma central** es un tumor neuronal de bajo grado presente en adultos jóvenes que se desarrolla dentro del ventrículo lateral. **B.** Las células del neurocitoma central tienen semejanza con el oligodendroglioma (compárese con la figura 32-121 A) pero presentan un inmunofenotipo neuronal distinto, incluyendo inmunorreactividad para la sinaptofisina. **C.** El **paraganglioma del filum terminal** se origina, como su nombre lo indica, en la porción más distal de la médula espinal dentro de la cisterna lumbar. **D.** Las células tumorales del paraganglioma muestran un fenotipo neuroendocrino, con intensa reacción para sinaptofisina y cromogranina, y franca diferenciación a células ganglionares en el 25 % de los casos.

tumor disembrioplásico neuroepitelial se parece al oligodendroglioma de bajo grado, pero carece de las características de translocación de este último. Pueden observarse focos de displasia cortical en la corteza peritumoral adyacente. La resección quirúrgica es curativa.

## Los tumores del parénquima pineal se acompañan de diversas alteraciones de la conducta

Los tumores del parénquima pinea varían desde el **pineocitoma** de muy bajo grado **(grado I de la OMS)** hasta el **pineoblastoma,** que es altamente maligno **(grado IV de la OMS).** Entre estos dos extremos se encuentran los **tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia (grado II o III de la OMS).** Estos se describen en el capítulo 27.

## Los linfomas primarios del SNC más comunes son neoplasias de linfocitos B

Los linfomas sistémicos suelen diseminarse al SNC, pero los linfomas también pueden originarse en este. Los linfomas primarios del SNC son tumores comunes en los adultos cuya incidencia ha aumentado en las últimas décadas tanto en individuos inmunodeprimidos como en ancianos inmunocompetentes. Los linfomas primarios del SNC pueden presentar una gran variedad de patrones en la imagen de RM, incluyendo la superficie cortical, en la profundidad periventricular o de localización cerebelosa, tanto como lesiones únicas o múltiples (fig. 32-133 A).

El diagnóstico patológico definitivo suele realizarse mediante biopsia estereotáxica; la extirpación quirúrgica no mejora la supervivencia o la respuesta al tratamiento. El linfoma primario del SNC está formado por linfocitos neoplásicos muy infiltrativos que muestran gran tendencia a invadir y extenderse hacia las paredes de los vasos sanguíneos (fig. 32-133 B). La gran mayoría corresponde a grandes tumores de linfocitos B y expresa CD20 y otros marcadores de linfocitos B (fig. 32-133 B). En personas inmundeprimidas, los linfomas primarios del SNC pueden estar desencadenados por el virus Epstein-Barr, que puede ser detectado mediante inmunohistoquímica. Son muy sensibles al tratamiento con corticoesteroides, a menudo disminuyen dramáticamente después del tratamiento con glu-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1497 11/10/16 17:31

booksmedicos.org



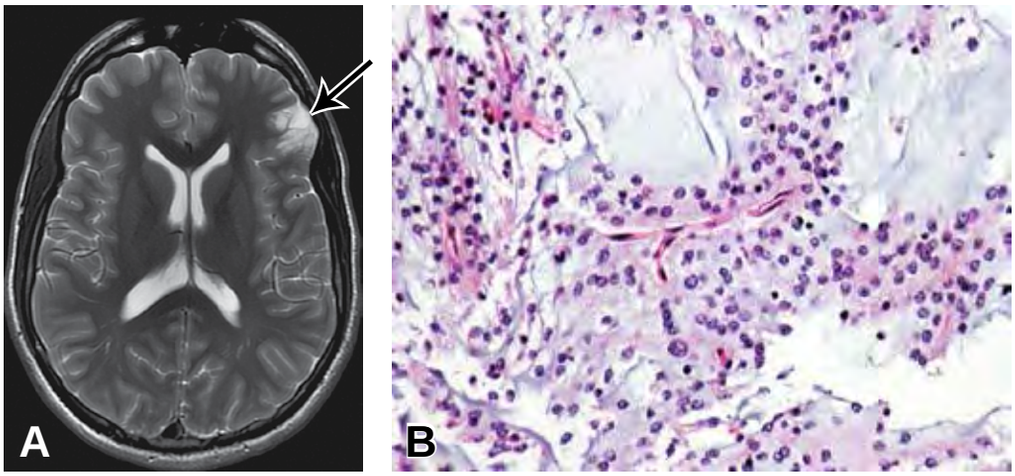



**FIGURA 32-132. Tumor disembrioplásico neuroepitelial. A.** El tumor disembrioplásico neuroepitelial es un tumor neuronal de muy bajo grado que produce crisis convulsivas en la niñez y se origina en la superficie de la corteza cerebral. **B.** El tumor disembrioplásico neuroepitelial está formado por células redondas homogéneas que semejan oligodendroglía (B), pero no es infiltrativo y puede curarse mediante extirpación quirúrgica.

cocorticoides, pero esta respuesta es temporal. Además, el tratamiento con esteroides puede hacer que el diagnóstico histológico del linfoma primario del SNC sea muy difícil, ya que las biopsias obtenidas tras el tratamiento pueden presentar sólo gliosis y cambios reactivos. La radioterapia y/o quimioterapia tienen una supervivencia promedio del 70% a 2 años y de hasta el 45% a 5 años en pacientes inmunocompetentes.

## Muchos quistes (no neoplásicos) aparecen en el SNC

Estos quistes se enumeran en la tabla 32-10. Algunos son de naturaleza degenerativa, por lo general identificados de forma incidental en estudios de neuroimagen realizados por alguna otra indicación o en estudios de autopsia, y muy rara vez causan síntomas de importancia clínica, como los **quistes del plexo coroideo** y los **quistes de la glándula pineal.** Otros como los **quistes aracnoideos** y los **quistes ependimarios** suelen ser asintomáticos, pero en ocasiones requieren perforación quirúrgica de la pared quística para aliviar la presión y el efecto de masa que ocasionan en las estructuras circundantes. El último grupo se origina principalmente durante el desarrollo y relativamente a menudo puede causar un efecto de masa que requiere cirugía simple como tratamiento definitivo.

El diagnóstico del tipo de quiste específico está basado en una combinación de la localización anatómica y la histología del revestimiento de la pared quística. Por ejemplo, tres quistes del SNC, el **quiste de Rathke,** el **quiste coloide** y el **quiste neuroentérico,** comparten un revestimiento epitelial virtualmente idéntico (es decir, epitelio columnar seudoestratificado ciliado con células caliciformes) pero son diagnosticados fácil y de forma fiable, basándose en la localización anatómica: los quistes de Rathke surgen en la región selar/supraselar, los quistes coloides en el techo del tercer ventrículo cerca del agujero de Monro y los quistes neuroentéricos en el espacio subaracnoideo anterior a la médula del tronco encefálico o la espina dorsal cervical (fig. 32-134). Los **quistes de inclusión epitelial** (quistes epidermoides y dermoides) se distinguen por su revestimiento y su contenido quístico, mostrando los epidermoides sólo epitelio escamoso estratificado queratinizante y contenido de láminas de escamas aplanadas anucleadas, y los dermoides muestran una pared que incluye apéndices dérmicos, como glándulas sebáceas y folículos pilosos, contenido que incluye no sólo escamas anucleadas sino también cabello enmarañado (fig. 32-134).

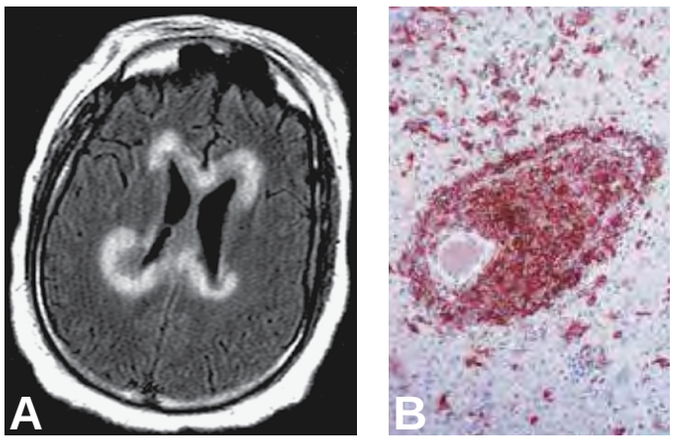



**FIGURA 32-133. Linfoma primario del sistema nervioso central. A.** Un cuadro clínico común del linfoma primario del SNC es un tumor periventricular difuso que recubre los ventrículos laterales. **B.** La gran mayoría de los linfomas primarios del SNC son de fenotipo difuso de grandes linfocitos B, por lo que expresan con intensidad marcadores de linfocitos B como el CD20. (Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.)

**TABLA 32-10**
**QUISTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

| |
|---|
| Quiste del plexo coroideo |
| Quiste pineal |
| Quiste epidermoide |
| Quiste dermoide |
| Quiste aracnoideo |
| Quiste ependimario |
| Quiste neuroentérico (enterógeno) |
| Quiste de Rathke |
| Quiste coloide |

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1498 11/10/16 17:31

booksmedicos.org



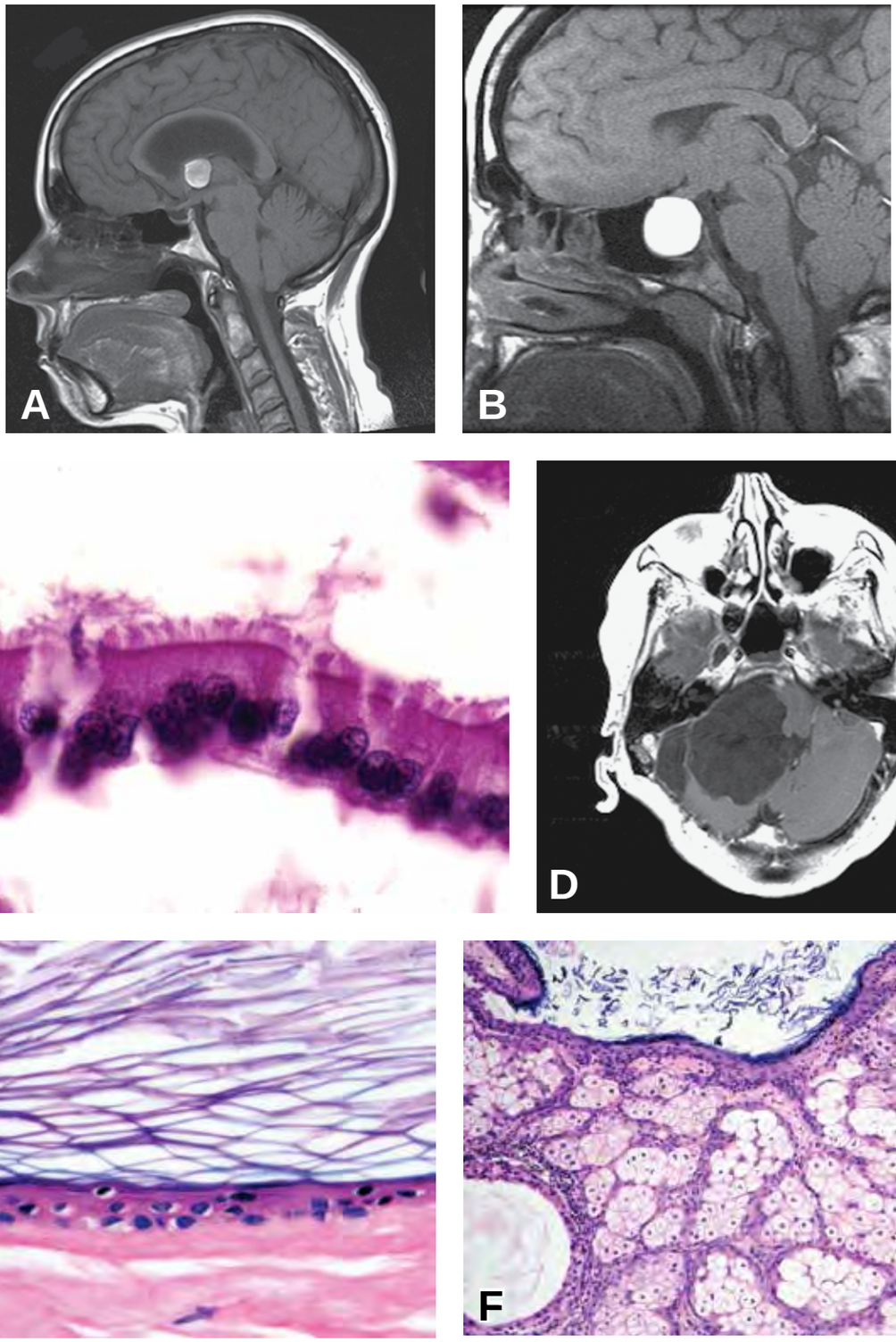



**FIGURA 32-134. Quistes del sistema nervioso central. A.** Los **quistes coloides** surgen en el techo rostral del tercer ventrículo. **B.** Los **quistes de Rathke** están localizados en la región selar/supraselar. **C.** Ambos quistes muestran un revestimiento epitelial muy similar, consistente en epitelio columnar seudoestratificado ciliado con células caliciformes. **D.** Un sitio anatómico favorecido por los **quistes epidermoides** es el ángulo pontocerebeloso. **E.** Los quistes epidermoides difieren de los quistes dermoides en que el revestimiento de los epidermoides está compuesto sólo por epitelio escamoso queratinizante. **F.** Los dermoides también incluyen apéndices anexiales, tales como glándulas sebáceas y folículos pilosos.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1499 11/10/16 17:31

booksmedicos.org



## Los tumores más frecuentes en el SNC son metástasis de otros sitios

Los tumores metastásicos rebasan por mucho en número a los tumores primarios del SNC, y la enfermedad metastásica del SNC es uno de los principales problemas clínicos. Las series de autopsias muestran que hasta un 25% de los pacientes con cáncer sistémico tienen metástasis del SNC. El sitio más habitual para la metástasis cerebral es la unión de las sustancias gris y blanca de la corteza cerebral, pero cualquier región del SNC puede ser afectada, incluyendo el plexo coroideo, la glándula pineal y la hipófisis.

Los tumores primarios más frecuentes que involucran el SNC son los de pulmón (tanto en hombres como en mujeres), el cáncer de mama, el melanoma, el renal y el del aparato digestivo. En más de la mitad de los casos, las metástasis son múltiples (fig. 32-135 A), y los patrones metastásicos pueden reflejar el tipo de tumor. Por ejemplo, las metástasis del SNC desde los cánceres gastrointestinales, de mama, de próstata y uterinos son a menudo solitarias, mientras que aquellas provenientes de un carcinoma pulmonar y un melanoma son en general múltiples. Una forma muy rara de metástasis múltiple, llamada metástasis miliar («encefalitis carcinomatosa»), en la cual numerosas metástasis minúsculas se encuentran dispersas en todo el cerebro, se relaciona con frecuencia con el adenocarcinoma de pulmón. La metástasis a los huesos craneales y las vértebras generalmente se originan en la próstata, la mama, el riñón, la glándula tiroides, el pulmón o un linfoma/leucemia (fig. 32-135 B). Las metástasis durales aisladas representan con mayor frecuencia la diseminación de los cánceres mamarios, mientras que las metástasis aisladas en las leptomeninges y el espacio subaracnoideo suelen presentarse en los adenocarcinomas pulmonares, mamarios y gástricos; los tumores hematopoyéticos y los melanomas. El carcinoma de próstata frecuentemente se disemina al cráneo y a la columna, pero rara vez involucra el parénquima cerebral. Algunos cánceres muy habituales, como el carcinoma cervicouterino, rara vez producen metástasis al SNC.

El efecto masivo dañino en el parénquima del SNC circundante causado por la enfermedad metastásica tiene varios componentes etiológicos subyacentes: *1)* el crecimiento tumoral en sí mismo; *2)* el edema vasógeno suscitado relativo en el tejido cerebral circundante; *3)* la hemorragia intratumoral, la cual puede ser considerable (especialmente con melanomas, carcinomas de célula renal y coriocarcinomas), y *4)* dependiendo del sitio anatómico exacto de la metástasis, el hidrocéfalo obstructivo puede ser un contribuyente temprano al efecto masivo, como cuando las metástasis al cerebro medio causan oclusión del acueducto cerebral.

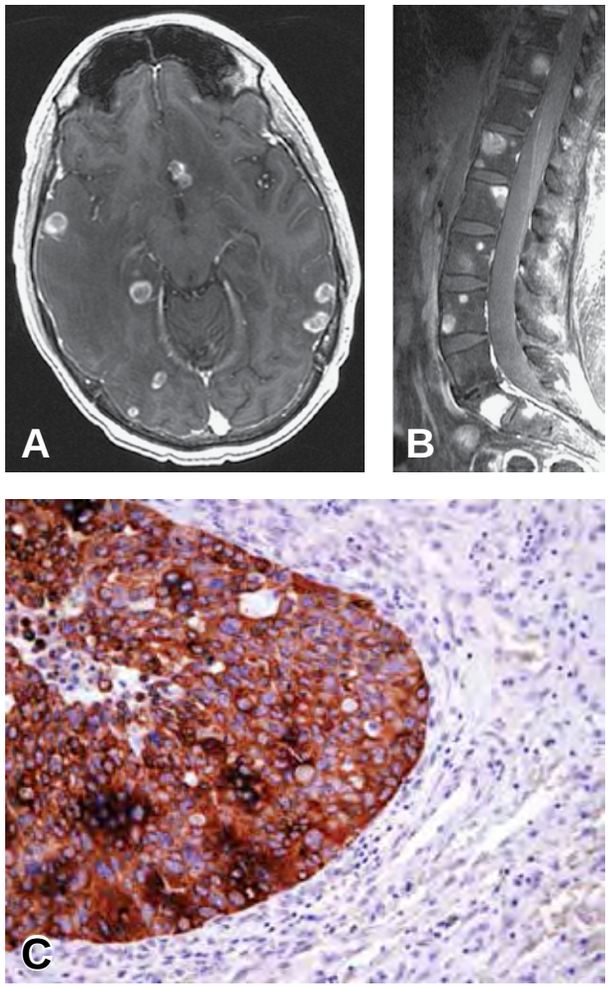



**FIGURA 32-135. Metástasis.** Las metástasis del sistema nervioso central por lo general ocasionan múltiples lesiones tanto en el cerebro **(A)** como en la médula espinal **(B). C.** Las masas tumorales metastásicas virtualmente presentan bordes muy nítidos «en relieve», con el tejido cerebral adyacente, como se muestra en este carcinoma metastásico con tinción inmunohistoquímica para queratina.

## Las neoplasias intracraneanas hereditarias a menudo se asocian con tumores extracraneales

Los trastornos hereditarios graves asociados con tumores del SNC y las bases genéticas de los síndromes principales están enumerados en el tabla 32-8. En algunos, los neoplasmas de los órganos sistémicos son más prominentes, pero los tumores del sistema nervioso también pueden producirse. Por ello, los gliomas malignos se producen en el síndrome Li-Fraumeni, y los meduloblastomas están asociados con los tumores gastrointestinales del síndrome de Turcot.

### Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)

La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por hamartomas (tuberosidades) del cerebro, retina y víscera, así como diversas neoplasias. Es el resultado de la migración desordenada y el retraso en la maduración del neuroectodermo, lo que conlleva a la formación de «tuberosidades» en la corteza cerebral y de astrocitomas de células gigantes subependimarias (fig. 32-120). Las tuberosidades son pequeñas zonas corticales discretas formadas por células anormales con características gliales y neuronales. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes asemejan «gotas de parafina».

Además de las lesiones intracraneales, el síndrome incluye: *1)* angiofibromas faciales (adenoma sebáceo), *2)* rabdomiomas cardíacos y *3)* tumores del mesénquima del riñón (angiomiolipomas). La mayoría de los pacientes tiene crisis convulsivas y retraso mental. Las mutaciones en *TSC1* y *TSC2* son las responsables: *TSC1* (9q34), que codifica para la síntesis de una proteína llamada hamartina, y *TSC2* (16p13), que codifica para la tuberina, una proteína con homología con la proteína activadora de la guanosina trifosfatasa (GTPasa). Ambos, son genes supresores tumorales (v. cap. 5).

### Síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis encefalofacial)

El síndrome de Sturge-Weber es un trastorno congénito no familiar raro caracterizado por angiomas del cerebro y la cara. La lesión facial es usualmente unilateral y conocida como **mancha de vino de Oporto *(nevus flammeus).*** Las leptomeninges

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1500 11/10/16 17:31

booksmedicos.org



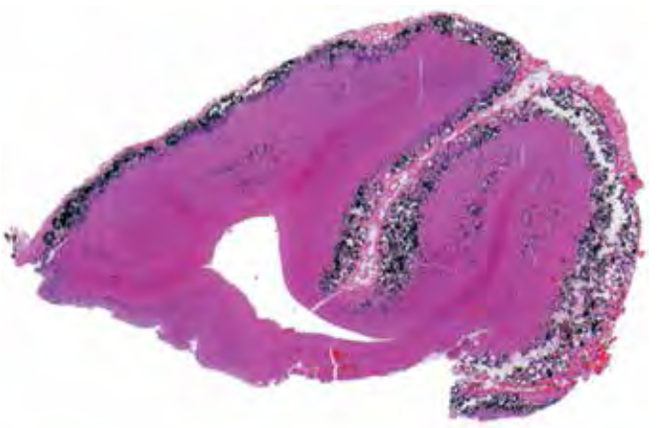


**FIGURA 32-136. Síndrome de Sturge-Weber.** Porción de la corteza cerebral recubierta por un angioma capilar que invade las leptomeninges acompañada de calcificación cortical *(en morado).*

muestran angiomas grandes, que en casos graves pueden ocupar todo un hemisferio. A menudo, la calcificación cerebral y la atrofia subyacen a los angiomas intracraneales (fig. 32-136). La relación entre los angiomas de la cara y el cerebro ha sido atribuida a la continuidad del suministro vascular durante el desarrollo embrionario del telencéfalo y la piel que lo recubre. En la mayoría de los casos, el síndrome de Sturge-Weber se relaciona con retraso mental.

# Síndromes paraneoplásicos que afectan al SNC

## SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS ASOCIADOS CON LOS TUMORES

Los tumores sistémicos benignos o malignos ocasionalmente pueden activar el ataque autoinmunitario en el sistema nervioso. Los trastornos neurológicos paraneoplásicos aparecen cuando una respuesta inmunitaria frente al antígeno tumoral reconoce un antígeno, por lo general una proteína en una célula del SNC **(antígenos onconeurales).** Los anticuerpos antionconeurales a menudo pueden ser identificados en el suero o el LCR del paciente. ***Las manifestaciones paraneoplásicas pueden aparecer antes de los signos clínicos del tumor primario,*** algunas veces hasta años, el tratamiento exitoso del cáncer a menudo causa la resolución del síndrome paraneoplásico asociado con este.

Los signos y síntomas clínicos de un síndrome dado dependen de la localización de las neuronas que expresan el antígeno onconeural particular. En algunos casos, se expresa ampliamente en poblaciones neuronales de todo el cerebro y la médula espinal, causando así una **encefalomielitis difusa.** Un ejemplo destacado es el antígeno Hu (v. más adelante), que está más asociado con el cáncer microcítico de pulmón. En otros casos, el antígeno está más restringido, como en la **degeneración cerebelosa** causada por el ataque inmunitario frente a los antígenos cerebelosos Yo o Ri, generalmente asociados con el cáncer mamario u ovárico, o la **encefalitis límbica** dirigida al antígeno Ma o Ma2, que a menudo está asociado con el cáncer microcítico de pulmón o el cáncer testicular.

Dos clases principales de proteínas neuronales son blanco del ataque autoinmunitario paraneoplásico: *1)* **antígenos intracelulares,** como Hu, Yo, Ri y Ma, y *2)* **antígenos de la superficie neuronal,** como las proteínas de los canales de potasio, y los receptores AMPA, GABA (B), glicina, glutamato y *N*-metil-D-ácido aspártico. Esto último ejemplifica la importancia del reconocimiento clínico y el diagnóstico preciso de los síndromes paraneoplásicos. ¡La encefalitis límbica por autoanticuerpos contra el receptor anti-NMDA es una enfermedad potencialmente mortal que puede curarse por completo con la simple extirpación quirúrgica de un teratoma ovárico benigno desencadenante!

### Manifestaciones de las enfermedades paraneoplásicas dirigidas al SNC

#### Encefalitis límbica

Este trastorno puede imitar a la encefalitis herpética, con convulsiones, deficiencia de la memoria y la afección preponderante del lóbulo temporal. Los anticuerpos anti-Hu en el cáncer microcítico de pulmón a menudo son los causantes, aunque otros autoanticuerpos que producen este síndrome pueden estar asociados con otros tumores (p. ej., cáncer testicular). Hay algunas formas que afectan a los canales de potasio dependientes de voltaje, donde la inmunosupresión, además de la quimioterapia antineoplásica, puede tratar los síntomas del SNC.

#### Degeneración cerebelosa progresiva

Este síndrome paraneoplásico puede ser la característica principal de una neoplasia subyacente y puede ser devastadora. Ocurre con mayor frecuencia asociado al cáncer mamario, y con menor frecuencia, con el linfoma de Hodgkin. La degeneración cerebelosa progresiva (DCP) a menudo está causada por un anticuerpo contra la proteína cremallera de leucina, Yo, aunque se han involucrado una variedad de otros anticuerpos. La respuesta al tratamiento de las personas afectadas por la DCP paraneoplásica varía mucho dependiendo de la función del autoanticuerpo particular involucrado.

#### Pérdida de la vista

La pérdida de la vista puede ocurrir como un síndrome paraneoplásico inusual, a menudo causado por la pérdida de los fotorreceptores en la retina. El cáncer microcítico de pulmón es el tumor responsable con mayor frecuencia, en virtud de producir un anticuerpo contra el antígeno fotorreceptor, la recoverina.



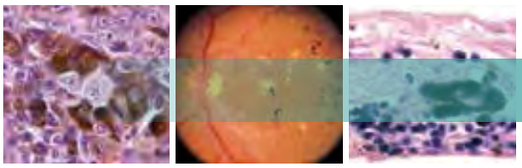
booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH032.indd 1501 11/10/16 17:31

booksmedicos.org

booksmedicos.org

booksmedicos.org



33

# El ojo

Gordon K. Klintworth

**Lesiones físicas y químicas**

**Los párpados**

**La órbita**
Exoftalmos
Exoftalmos del hipertiroidismo
Seudotumor inflamatorio

**La conjuntiva**
Hemorragia
Conjuntivitis

**La córnea**
Herpes simple
Oncocercosis
Arco lipoide
Queratopatía en banda
Distrofias corneales

**El cristalino**
Cataratas
Presbiopía
Endoftalmitis facoanafiláctica

**La úvea**
Enfermedades inflamatorias
Oftalmitis simpática
Sarcoidosis

**La retina**
Hemorragia retiniana
Enfermedad vascular obstructiva de la retina
Retinopatía hipertensiva
Retinopatía diabética
Desprendimiento de retina
Retinitis pigmentaria
Degeneración macular
Enfermedades por almacenamiento lisosómico
Estrías angioides
Retinopatía del prematuro

**El nervio óptico**
Edema de la cabeza del nervio óptico
Atrofia óptica

**Glaucoma**
Aumento de la presión acuosa y glaucoma
Tipos de glaucoma
Efectos del aumento de la presión intraocular

**Miopía**

**Tisis bulbar**

**Neoplasias oculares**
Melanoma maligno
Retinoblastoma
Metástasis intraoculares y neoplasias de la órbita

## LESIONES FÍSICAS Y QUÍMICAS

El traumatismo del ojo con frecuencia produce equimosis de los párpados, que se caracterizan por estar muy vascularizados (ojo morado); cuando esto sucede, otras regiones del ojo también pueden resultar dañadas. Las roturas superficiales del epitelio de la córnea se producen después de una abrasión traumática, el uso prolongado de lentes de contacto, la presencia de un cuerpo extraño en el ojo y la exposición a luz ultravioleta. El ojo con frecuencia es dañado por diversos factores químicos presentes tanto en el hogar como en la industria. El tipo de lesión depende de la naturaleza de las sustancias químicas.

El traumatismo romo aumenta la presión intraocular de manera momentánea y puede ocasionar que los huesos del suelo de la órbita se fracturen dentro del seno maxilar **(fractura estallada).** El músculo recto inferior puede quedar atrapado en este tipo de fractura, lo que causa que el ojo se hunda dentro de la órbita **(enoftalmos).**

Diversos materiales extraños pueden lesionar el ojo. Partículas de pequeño tamaño con frecuencia se alojan en la superficie de los tejidos oculares, y algunas penetran dentro o a través del ojo. Una partícula extraña puede dañar el ojo durante su entrada o debido a una infección secundaria después de la introducción de microorganismos. Algunos cuerpos extraños provocan una reacción inflamatoria aguda importante o de tipo granulomatoso. Otros, como aquellos que contienen hierro, causan degeneración retiniana e incluso descoloración de los tejidos oculares (siderosis bulbar), efecto que puede no ser evidente sino hasta después de varios años. Otras complicaciones por daño ocular incluyen las cataratas, el desprendimiento de retina y el glaucoma.

## LOS PÁRPADOS

Las principales enfermedades que afectan a los párpados son:

- La **blefaritis** es la inflamación de los párpados. Es común y en ocasiones produce una masa inflamatoria aguda, de color rojo y dolorosa.
- El **orzuelo («perrilla»)** hace referencia a una lesión aguda, focal e inflamatoria del párpado. La inflamación aguda afecta a las glándulas de Möebius y se denomina orzuelo interno, mientras que la foliculitis aguda de las glándulas de Zeis corresponde al orzuelo externo.
- El **chalazión** es la presencia de inflamación granulomatosa alrededor de las glándulas de Möebius o las glándulas de Zeis. Se considera que constituye una reacción a la extrusión de la secreción de lípidos y por lo general produce inflamación indolora de los párpados.
- El **xantelasma** es una placa de color amarillo que contiene macrófagos ricos en lípidos, que por lo general se presenta en la cara nasal de los párpados. Con frecuencia se presen-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1503 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



ta en personas mayores y pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos (p. ej., hipercolesterolemia familiar, cirrosis biliar primaria).

## LA ÓRBITA

### El exoftalmos o proptosis es la protrusión anómala del globo ocular

El término **exoftalmos** se utiliza principalmente cuando es bilateral; mientras que la **proptosis** se refiere a la protrusión unilateral del ojo. Numerosas enfermedades causan prominencia de los ojos. La causa más común son las enfermedades tiroideas, seguidas de los quistes dermoides y los hemangiomas orbitarios. Otras enfermedades de la órbita pueden causar proptosis: diversas lesiones inflamatorias, linfomas, anomalías del desarrollo, problemas vasculares y neoplasias. La proptosis también es resultado de lesiones de los senos paranasales y de la cavidad intracraneal.

### El exoftalmos por hipertiroidismo persiste a pesar del tratamiento

El exoftalmos causado por la enfermedad de Graves puede persistir o continuar después de otras manifestaciones de disfunción tiroidea. El exoftalmos es resultado de la enfermedad tiroidea y por lo general se presenta en la edad adulta temprana, en especial en mujeres (relación mujeres respecto a hombres de 4:1). Puede ser grave y progresiva, en particular en la edad promedio de la vida, cuando el exoftalmos no tiene correlación con el estado de la función tiroidea. El exoftalmos por alteración de la función tiroidea puede estar relacionado con edema de los párpados, quemosis (edema de la conjuntiva) y limitación de los movimientos oculares. Las teorías sobre la patogenia del exoftalmos secundario a hipertiroidismo se describen en el capítulo 27.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** aunque el exoftalmos del hipertiroidismo es por lo general bilateral, puede afectar a un sólo ojo de forma más temprana o ser más notable en uno que en otro. Otras manifestaciones oculares de hipertiroidismo incluyen la retracción del párpado superior (debido al aumento del tono simpático) y la apariencia de mirada fija característica o proptosis aparente, resultado de la exposición de la conjuntiva encima del limbo córneo esclerótico.

Las complicaciones graves del exoftalmos incluyen diversas complicaciones que pueden ocasionar ceguera: exposición de la córnea al medio ambiente que puede ocasionar úlcera y compresión del nervio óptico. De forma paradójica, la tiroidectomía puede aumentar la incidencia y gravedad del exoftalmos secundario al hipertiroidismo.

### El seudotumor inflamatorio es una enfermedad inflamatoria crónica idiopática

El seudotumor inflamatorio se relaciona con diversos grados de fibrosis. Es una causa frecuente de proptosis y de limitación parcial de los movimientos del globo ocular.

## LA CONJUNTIVA

### La hemorragia conjuntival puede presentarse después de un traumatismo romo, anoxia o tos intensa

Las hemorragias de la conjuntiva también se presentan de forma espontánea, y frecuentemente se notan al despertar. No se extienden hasta la córnea debido a la barrera que constituye la aposición cercana del epitelio corneal a la sustancia propia subyacente.

### La conjuntivitis puede ser infecciosa o alérgica

Los microorganismos que se alojan en la superficie del ojo con frecuencia producen conjuntivitis, queratitis (inflamación corneal) o úlcera corneal. La conjuntiva, así como otras partes del ojo, también puede infectarse por diseminación hematógena a partir de un foco infeccioso situado en otros sitios. Las infecciones yatrógenas del ojo (p. ej., con adenovirus) pueden presentarse después de la manipulación oftálmica, como en los casos de injertos corneales, la implantación intraocular de lentes protésicas o el uso de gotas oculares o instrumentos diagnósticos infectados.

En algún momento de la vida, casi todo el mundo presenta conjuntivitis viral o bacteriana. Esta enfermedad ocular extremadamente común está caracterizada por una hiperemia de los vasos sanguíneos de la conjuntiva (ojo rojo). El exudado inflamatorio que se acumula en el saco conjuntival con frecuencia se reseca, produciendo la adherencia de los párpados por la mañana. El líquido que fluye de la conjuntiva puede ser purulento, fibrinoso, seroso o hemorrágico. Las células inflamatorias involucradas varían de acuerdo con el agente etiológico. Debido a que muchos alérgenos son estacionales, la conjuntivitis alérgica tiende a presentarse en determinados momentos del año.

#### Tracoma

El tracoma es una conjuntivitis crónica, contagiosa, causada por *Chlamydia trachomatis*. Diversos tipos de *C. trachomatis* causan infecciones oculares, genitales y sistémicas (tracoma, conjuntivitis por inclusiones, linfogranuloma venéreo; v. cap. 9).

**EPIDEMIOLOGÍA:** cerca de 500 millones de personas presentan tracoma, una enfermedad aguda, infecciosa, caracterizada por una queratoconjuntivitis fibrosante ocasionada por *C. trachomatis* (serotipos A, B y C). ***Esta infección es la causa más común de ceguera en el mundo, y es especialmente prevalente en países asiáticos, en Medio Oriente y algunas zonas de África.*** La enfermedad ha sido erradicada en EE.UU. y otros países desarrollados. El tracoma no es muy contagioso, pero situaciones de hacinamiento y malas condiciones de higiene son propicias para su transmisión a través de los dedos, los fómites y las moscas. La curación espontánea es común en los niños; en los adultos, la enfermedad evoluciona con rapidez y rara vez se cura sin tratamiento.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** se genera una reacción inflamatoria por el sistema inmunitario en respuesta a *C. trachomatis*. La reacción inflamatoria en serie o repetida con diferentes cepas del patógeno se considera que es la causa de complicaciones cicatriciales graves.

**PATOLOGÍA:** el tracoma es casi siempre bilateral y afecta a la mitad superior de la conjuntiva con mayor frecuencia que a la inferior (fig. 33-1). Es característico el predominio de linfocitos en el infiltrado celular, mientras que los folículos linfoideos conjuntivales muestran centros germinales necróticos. En algunos casos los linfocitos y los vasos sanguíneos invaden la porción superior de la córnea entre el epitelio y la zona de Bowman **(paño tracomatoso).** La cicatrización de la conjuntiva y los párpados altera la estructura de estos últimos. Al examen microscópico, el epitelio conjuntival descamado muestra incluso cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1504 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



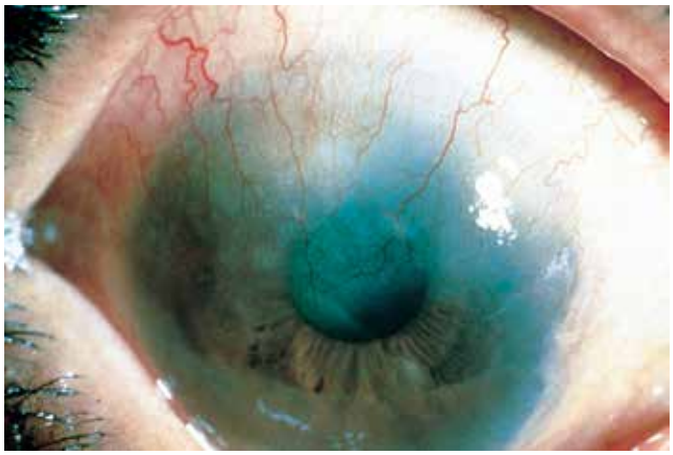


**FIGURA 33-1. Tracoma.** Córnea de un paciente con tracoma grave en el que se observa una importante opacidad fibrovascular **(paño)** en la parte superior de la córnea.

ricos en glucógeno y macrófagos aumentados de volumen que contienen fragmentos nucleares (células de Leber). Son comunes las infecciones bacterianas secundarias.

### Otras infecciones por clamidia

*Chlamydia* es responsable de la conjuntivitis purulenta **(blenorrea de inclusión)** que se presenta en los recién nacidos, que se infectan al pasar a través del canal del parto. La infección también puede ser adquirida al nadar en piscinas no cloradas (conjuntivitis de piscinas) o por contacto con secreciones uretrales o del cuello uterino infectadas.

En los adultos y los niños mayores, *Chlamydia* causa conjuntivitis folicular crónica con hiperplasia linfoidea focal **(conjuntivitis de inclusión).** A diferencia del tracoma, afecta a la porción inferior tarsal de la conjuntiva. No hay cicatrización ni necrosis, y la queratitis es rara y leve.

### Oftalmía neonatal

***La oftalmía neonatal es una conjuntivitis aguda y grave con abundante secreción purulenta, especialmente en recién nacidos, causada por*** **Neisseria gonorrhoeae.** La infección, que es causa común de ceguera en algunas partes del mundo, se complica con úlceras corneales, perforación y cicatrización con panoftalmitis. Los lactantes suelen infectarse al pasar a través del canal del parto de la madre infectada. Otros microorganismos causantes de oftalmía neonatal incluyen otras bacterias piógenas y *C. trachomatis*. En la actualidad, los recién nacidos reciben de forma rutinaria tratamiento con gotas oculares con povidona yodada al 5%.

### Pingüécula y terigión

***La pingüécula es un crecimiento conjuntival de color amarillento por lo general localizado en la porción nasal del limbo córneo escleral.*** Es el crecimiento conjuntival más común. Consiste en tejido conjuntivo dañado por el sol, idéntico a la piel dañada por el mismo mecanismo (elastosis actínica; v. cap. 28).

***El terigión es un pliegue de la conjuntiva vascularizada que crece en sentido horizontal en la córnea adoptando la forma de un ala de insecto (de ahí el nombre).*** A menudo se relaciona con la pingüécula y recurre con frecuencia después de ser extirpado.

## LA CÓRNEA

### El virus del herpes simple causa úlceras corneales

El virus del herpes simple (VHS) afecta preferentemente al epitelio de la córnea, donde produce queratitis, pero puede invadir el estroma corneal y en ocasiones otros tejidos oculares.

***INFECCIÓN PRIMARIA POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1:*** Las lesiones causadas por el VHS tipo 1 en la infancia localizadas en el ojo pueden permanecer sin diagnosticarse o en estado subclínico. Estas infecciones se acompañan por linfoadenopatía regional, infección sistémica y fiebre. Excepto en los recién nacidos infectados durante el paso a través del canal del parto de una madre infectada, el VHS tipo 2 rara vez causa infección ocular. Cuando lo hace, produce lesiones diseminadas en la córnea y la retina. Casi todas lesiones corneales debidas al VHS son placas asintomáticas de células epiteliales que contienen el virus en replicación. Por lo general se curan sin ulceración, pero puede presentarse conjuntivitis folicular unilateral aguda. Las úlceras corneales se producen después del aumento de anticuerpos en suero.

***REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE:*** El VHS que persiste latente en el ganglio del trigémino puede desplazarse hacia los nervios y reactivar la infección. A diferencia de la infección primaria, la enfermedad por reactivación se caracteriza por úlceras corneales y una reacción inflamatoria más grave. La recurrencia de úlceras de la córnea debidas al VHS puede ser desencadenada por la luz ultravioleta, un traumatismo, la menstruación, el estrés emocional y físico, la exposición a la luz o a la luz solar, una vacunación y otros factores.

**PATOLOGÍA:** el VHS produce múltiples úlceras diminutas y discretas en la porción intraepitelial de la córnea (queratopatía superficial puntiforme). Aunque algunas de estas lesiones se curan, otras crecen y en ocasiones confluyen para formar fisuras lineales o ramificadas (úlceras dendríticas, del griego dendron, 'árbol'). El epitelio situado entre las fisuras descamadas favorece la formación de úlceras, muy bien delimitadas, irregulares y con un patrón geográfico. Las úlceras corneales se pueden visualizar con facilidad después de teñir la córnea con fluoresceína. Las células epiteliales afectadas, que pueden tornarse multinucleadas, contienen cuerpos de inclusión eosinófilos en el núcleo (cuerpos de Lipschütz).

Las lesiones del estroma de la córnea varían en la infección por reactivación del VHS. De manera característica, se desarrolla una opacidad corneal central en forma de discos entre el epitelio, que da lugar a edema y a una mínima inflamación **(queratitis disciforme).** El estroma corneal puede adelgazarse de manera importante y la membrana de Descemet puede protruir al interior (descemetocele). Puede presentarse también perforación corneal.

### La oncocercosis produce ceguera en las regiones tropicales

El nematodo *Onchocerca volvulus*, que se transmite por picadura de moscas infectadas, es la infección por helmintos más importante a nivel ocular (v. cap. 9). ***Este parásito produce ceguera en al menos medio millón de personas en regiones de África y Latinoamérica, donde es endémico.*** El parásito adulto femenino libera microfilarias que migran hasta la superficie corneal, la porción bulbar de la conjuntiva, el humor acuoso y otros tejidos oculares. La microfilaria intracorneal muere y desencadena una respuesta inflamatoria, que ocasiona opacidad corneal y dificultad para la visión **(ceguera de los ríos).** Con menor frecuencia, pueden presentarse endoftalmitis, lesiones retinianas y atrofia óptica. El tratamiento con ivermectina es altamente efectivo.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1505 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



### Los arcos lipoideos son estructuras de color blanco secundarias a depósito de lípidos en la zona periférica de la córnea

Llamadas con anterioridad **arcos seniles** debido a su elevada frecuencia en los ancianos, los arcos lipoideos pueden formar un anillo completo, en cuyo caso se denomina **anillo lipoideo** por ser más apropiado. Aunque no está necesariamente relacionado con un aumento de lípidos en suero, los arcos lipoideos se presentan en ciertas enfermedades del metabolismo de los lípidos y su presencia debe alertar al clínico sobre alguna enfermedad sistémica.

### La queratopatía es una opacidad horizontal en banda que atraviesa la córnea

La opacificación por la queratopatía en banda puede ser resultado de la presencia de fosfato de calcio **(queratopatía en banda calcificada)** o una proteína no calcificada **(queratopatía actínica crónica).**

En la **queratopatía en banda calcificada** hay depósitos de fosfato de calcio en una banda horizontal que atraviesa la superficie central de la córnea en enfermedades que se acompañan por hipercalciemia. Sin embargo, la enfermedad se produce con mayor frecuencia en ausencia de hipercalciemia, como una uveítis crónica.

La **queratopatía actínica crónica** se presenta en todo el mundo, pero es más grave en regiones donde la población permanece un tiempo considerable en exteriores, sin protección ocular, por lo que recibe una mayor exposición a la luz ultravioleta que se refleja en el desierto, el agua o la nieve.

### Las enfermedades corneales genéticas no inflamatorias son diversas

La mayor parte de las distrofias corneales tienen un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo, pero hay casos raros de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X. Algunas de estas enfermedades afectan a otras partes del cuerpo (p. ej., enfermedad de Fabry, cistinosis, ciertos tipos de mucopolisacaridosis e ictiosis). Otras enfermedades que afectan sobre todo a la córnea fueron llamadas tradicionalmente distrofias corneales, antes del advenimiento de la genética molecular que permite clasificarlas de acuerdo con la capa corneal primaria que está involucrada: *1)* la capa externa de epitelio, la membrana basal y capa de Bowman; *2)* el estroma, y *3)* el endotelio y la membrana de Descemet, la membrana basal del endotelio corneal. Sin embargo, esta clasificación es considerada en la actualidad hasta cierto punto artificial, porque muchas distrofias corneales se presentan en más de una capa.

***DISTROFIAS EPITELIALES:*** las diferentes distrofias epiteliales se caracterizan por diversas anomalías, entre las que se incluyen microquistes o acumulaciones de material anómalo dentro del citoplasma del epitelio corneal, defectos en la membrana basal epitelial y depósito de una sustancia fibrilar muy fina en la capa de Bowman. En algunas distrofias epiteliales, la presencia de desmosomas anómalos propicia que las células epiteliales adyacentes se separen, lo cual da lugar a la acumulación de microquistes que contienen líquidos. La pérdida de hemidesmosomas entre el epitelio y la capa de Bowman da lugar a úlceras recurrentes y dolorosas que tienen su inicio en la niñez temprana. Aunque puede haber una disminución paulatina de la agudeza visual, las distrofias epiteliales no suelen ocasionar ceguera.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los pacientes con alguno de los trastornos del epitelio corneal *(distrofia de Meesmann)* tienen alguna de las mutaciones dominantes en los genes *KRT3* o *KRT12,* que codifican para la queratina 3 y la queratina 12, respectivamente. Las mutaciones dan como resultado conglomerados de filamentos anómalos de citoqueratina y una grave disfunción citoesquelética en las células afectadas. En los casos raros bilaterales, la enfermedad corneal autosómica recesiva *distrofia corneal subepitelial familiar,* en la que hay mutación del gen *TACSTD2,* hay presencia de amiloide entre el epitelio corneal a modo de depósitos gelatinosos en forma de gotas.

***DISTROFIAS DEL ESTROMA:*** Las distrofias del estroma corneal son un grupo de enfermedades bien definidas en las que diferentes sustancias (amiloide, glucosaminglucanos, proteínas o diversos lípidos) se acumulan dentro del estroma corneal debido a enfermedades metabólicas hereditarias. Cada distrofia del estroma causa una forma característica de opacificación corneal. La edad de inicio y la velocidad de avance varían según cada enfermedad en particular. Aunque las manifestaciones clínicas pueden estar limitadas a la córnea, también pueden afectar a otros tejidos en algunas variantes.

**PATOGENIA MOLECULAR:** diferentes enfermedades corneales hereditarias con características clínicas e histopatológicas también distintas, incluyendo las distrofias corneales granulares y la mayoría de las distrofias corneales reticulares, se deben a diferentes mutaciones características en el mismo gen, principalmente el gen *TFGBI.* Otra distrofia corneal de predominio en el estroma (distrofia corneal macular) se debe a un defecto en el gen *CHST6,* el cual codifica para la síntesis de una sulfotransferasa que cataliza la sulfatación *N*-acetil glucosamina y galactosa en el sulfato de queratano. Otras enfermedades del estroma corneal son causadas por mutaciones en los genes *PIP5K3* (distrofia corneal puntiforme), *DCN* (distrofia congénita del estroma corneal) y *UBIAD1* (distrofia corneal de Schnyder).

**PATOGENIA MOLECULAR**

***DISTROFIAS ENDOTELIALES:*** se conocen diferentes distrofias endoteliales, las cuales suelen estar acompañadas por anomalías en la membrana de Descemet. En la *distrofia corneal endotelial de Fuchs* se forman lesiones exofíticas parecidas a verrugas en la membrana de Descemet (en gotas) y existe una pérdida progresiva de la visión después de producirse edema de la córnea y degeneración de células endoteliales. Se han identificado mutaciones sin sentido en el gen *COL8A2,* el que codifica para la síntesis de la cadena $\alpha_2$ del colágeno tipo VIII, en pacientes con distrofia de Fuchs de inicio temprano y en la ***distrofia corneal polimórfica posterior,*** las cuales afectan al endotelio corneal y a la membrana de Descemet.

## EL CRISTALINO

### Las cataratas son opacidades del cristalino

***Las cataratas son la principal causa de disminución de la agudeza visual y ceguera en todo el mundo y son resultado de diferentes enfermedades.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la causa más habitual de cataratas en EE.UU. es el envejecimiento (catarata senil). Otros tipos de cataratas son causados por diabetes, deficiencias nutricionales (p. ej., deficiencias de riboflavina y triptófano), toxinas (p. ej., dinitrofenol, naftaleno, derivados de la ergotamina), medicamentos (p. ej., corticoesteroides, yoduros de ecotiofato tópico (yoduro de fosfolinas, fenotiazinas) o agentes físicos (p. ej., calor, rayos ultravioleta, traumatismo, cirugía intraocular y ultrasonidos).

Las cataratas se pueden desarrollar en algunas enfermedades oculares como la uveítis, las neoplasias intraoculares,

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1506 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



el glaucoma, la retinitis pigmentaria y el desprendimiento de retina. Las cataratas también pueden relacionarse con infección congénita por el virus de la rubéola, algunas enfermedades cutáneas (p. ej., dermatitis atópica, esclerodermia) y diversas enfermedades sistémicas.

**PATOGENIA MOLECULAR:** una gran variedad de cataratas son resultado de enfermedades genéticas, y algunas ellas están relacionadas con otras alteraciones oculares o sistémicas. Las cataratas pueden deberse a mutaciones en el gen para el factor 4 de transcripción de choque de calor *(HSF4)*, genes que codifican para proteínas específicas del cristalino como conexinas *(GJA3, GJA8)*, cristalinas (una familia de genes *CRY*), proteína 2 estructural de filamentos en cuentas de rosario *(BFSP2)*, proteína de unión celular putativa *(LIM2)* y acuaporina 0 *(MIP)*. También pueden deberse a mutaciones genéticas y anomalías cromosómicas que causan enfermedades sistémicas y síndromes diversos.

**PATOLOGÍA:** en el desarrollo de las cataratas aparecen hendiduras entre las fibras del cristalino y se acumula material de desechos de esta estructura en estos espacios (corpúsculos de Morgagni, catarata incipiente). El material degenerativo del cristalino ejerce una presión osmótica que causa mayor daño a la estructura al aumentar la cantidad de agua y favorecer el edema. El edema del cristalino obstruye la pupila y produce glaucoma (glaucoma facomórico).

En la *catarata madura* (fig. 33-2) hay degeneración total del cristalino, y los restos lenticulares escapan hacia el humor acuoso a través de la cápsula disminuyendo el volumen (catarata hipermadura). Después de ser ingerido por macrófagos, el material lenticular eliminado puede obstruir el flujo y producir glaucoma (glaucoma facolítico). Las fibras de las lentes comprimidas en el centro de la estructura normalmente se endurecen con la edad (catarata esclerótica nuclear simple) y pueden adquirir un color café o negro. Si la porción periférica del cristalino (corteza de la lente) sufre un proceso de licuefacción (catarata de Morgagni), el núcleo esclerótico puede sumirse dentro del cristalino por el efecto de la gravedad.

Por fortuna, las cataratas pueden ser extirpadas mediante cirugía, y el uso de un dispositivo óptico puede permitir realizar la función de enfoque de la luz sobre la retina (anteojos, lentes de contacto o implantes de cristalino protésico).

### La presbiopía es una incapacidad para la acomodación como resultado del envejecimiento

Con esta limitación de la visión, el punto más cercano de la visión se localiza más allá del ojo. En la línea ecuatorial del cristalino, las células cuboidales subcapsulares en condiciones normales se diferencian a fibras cristalinas alargadas durante la vida. Una vez formadas, estas fibras persisten de manera indefinida. Las más antiguas son desplazadas hacia el centro del cristalino, ocasionando su alargamiento con la edad. Cuando se produce este proceso durante muchos años, el cristalino pierde su elasticidad. Este efecto interfiere con la tendencia normal del cristalino a adoptar una forma esférica y, por lo tanto, disminuye su capacidad de acomodación. Como resultado, la mayoría de las personas mayores de 40 años comienzan a presentar dificultad para leer y requieren gafas para la visión cercana.

**FIGURA 33-2. Catarata.** El aspecto blanquecino de la pupila en este ojo es secundario a la completa opacificación del cristalino («catarata madura»).

### La endoftalmitis facoanafiláctica es una reacción granulomatosa autoinmunitaria contra las proteínas del cristalino

En esta enfermedad se produce daño inflamatorio alrededor y dentro de cristalino (o sus restos) en un ojo que ha sufrido traumatismos o cataratas y en algunas ocasiones después de la extirpación quirúrgica del cristalino con cataratas. Puede presentarse una reacción similar de forma espontánea en el ojo contrario meses o años después. Esta reacción autoinmunitaria contra proteínas específicas del cristalino, que en condiciones normales se encuentran aisladas del sistema inmunitario, puede ser provocada de forma experimental mediante inmunización con material autólogo proveniente del cristalino.

## LA ÚVEA

### Diversas enfermedades inflamatorias afectan a la úvea

La inflamación úvea **(uveítis)** también suele acompañarse de inflamación del iris **(iritis),** del cuerpo ciliar **(ciclitis)** y del iris junto con el cuerpo ciliar **(iridociclitis).** La inflamación del iris del cuerpo ciliar suele causar enrojecimiento ocular, fotofobia, dolor ocular moderado, visión borrosa, halo alrededor de la córnea, congestión ciliar y miosis leve. En la biomicroscopia con lámpara de hendidura de la cámara anterior es habitual observar una estructura en forma de flama, y precipitaciones queratíticas o un **hipopión** (exudado de leucocitos en la cámara anterior).

**Sinequia anterior periférica** son adherencias entre la porción periférica del iris y el ángulo de la cámara anterior. Las **sinequias posteriores** son adherencias que se desarrollan entre el iris y el cristalino. Ambos tipos de sinequias son complicaciones de la iritis, y ambas pueden ser causadas por glaucoma.

### La oftalmitis simpática es una uveítis autoinmunitaria

***En la oftalmitis simpática, la totalidad de la úvea desarrolla inflamación granulomatosa después de un período de latencia, en respuesta a una lesión en otro sitio del ojo.*** Las lesiones perforantes del ojo y el colapso del tejido de la úvea con frecuencia producen inflamación granulomatosa progresiva, bilateral y difusa de la úvea. Esta uveítis se desarrolla en el ojo con la lesión inicial (ojo desencadenante) después de un período de latencia de 4 a 8 semanas. Sin embargo, este período puede ser tan corto como 10 días o tan largo como varios años. El ojo sin lesión (ojo simpático) está afectado al mismo tiempo que el ojo con la lesión original o poco tiempo después. La uveítis en ocasiones se acompaña de vitíligo o coloración grisácea de las pestañas. Es común encontrar nódulos con epitelio reactivo de la retina pigmentada, macrófagos y células epitelioides entre la membrana de Bruch **(lámina vítrea)** y el epitelio de la retina pigmentada **(nódulos de Dalen-Fuchs).** Hay estudios experimentales que indican que el antígeno responsable de la oftalmitis simpática se localiza en los fotorreceptores de la retina **(arrestina).**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1507 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



### La sarcoidosis por lo general afecta al ojo

En una cuarta a tercera parte de los pacientes con sarcoidosis hay lesiones oculares y con frecuencia es la primera manifestación clínica. Por lo general afecta a ambos ojos, con mayor frecuencia como uveítis granulomatosa. Aunque puede presentarse en cualquiera de los tejidos oculares y orbitarios, esta enfermedad granulomatosa tiene predilección por el segmento anterior del ojo. Otras manifestaciones oculares de sarcoidosis incluyen queratopatía en banda calcificada, cataratas, vascularización retiniana, hemorragia del vítreo y aumento bilateral de las glándulas lagrimal y salival **(síndrome de Mikulicz)**.

## LA RETINA

### La hemorragia de la retina puede presentarse tanto en enfermedades locales como sistémicas

***Las principales causas de hemorragia de la retina son hipertensión, diabetes mellitus, obstrucción de la vena retiniana central, diátesis hemorrágica y traumatismo, incluyendo el «síndrome de niño sacudido».*** El aspecto varía de acuerdo con la causa y la localización. Las hemorragias en la capa de fibras nerviosas entre los axones produce el patrón en flamas a la inspección del fondo de ojo, mientras que las hemorragias profundas de la re-

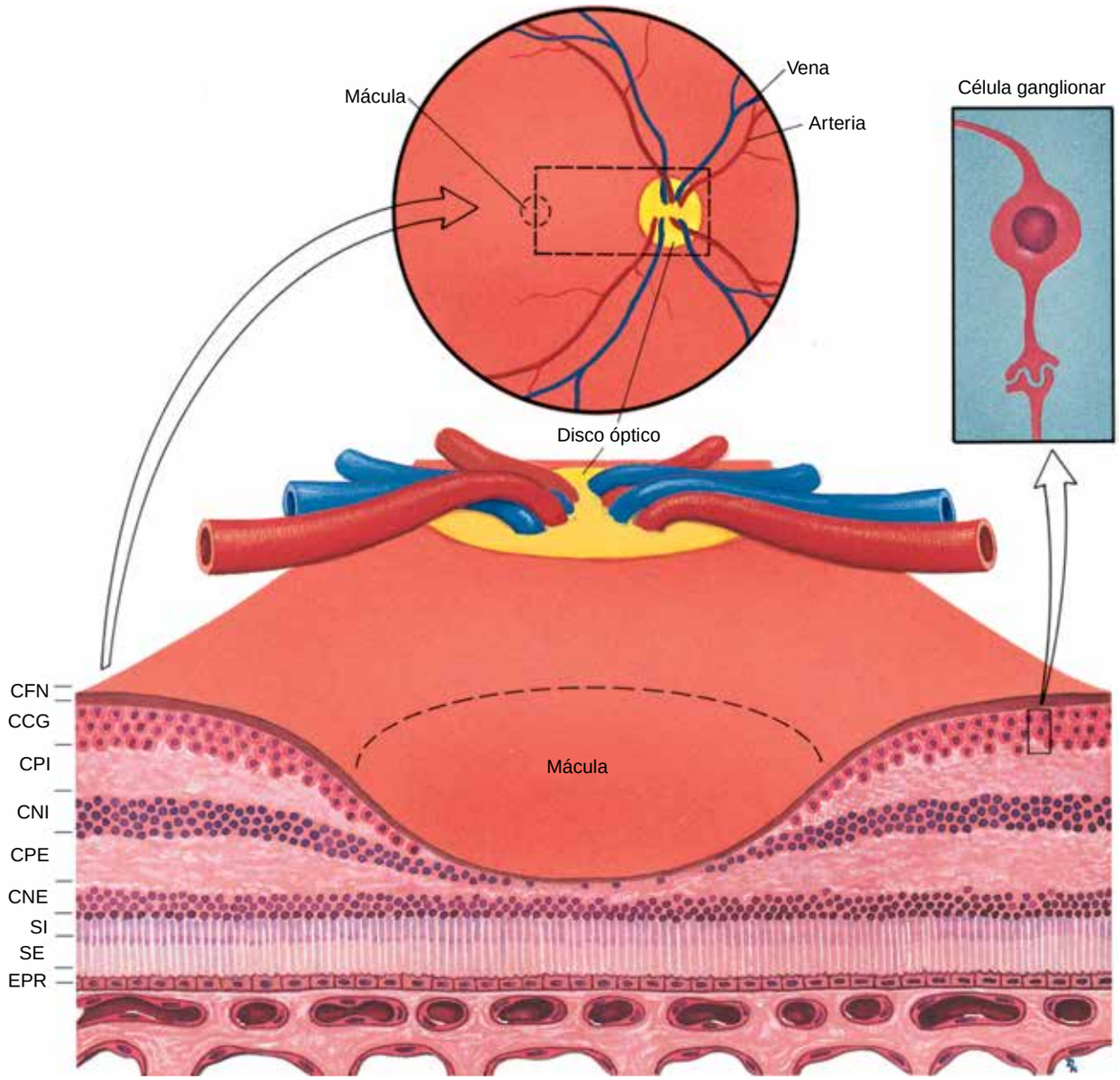



**FIGURA 33-3. La retina normal.** Componentes de la retina normal distribuidos en diversas capas. Entre estas se encuentran la capa de fibras nerviosas (CFN), capa de células ganglionares (CCG), capa plexiforme interna (CPI), capa nuclear interna (CNI), capa plexiforme externa (CPE), capa nuclear externa (CNE), segmentos internos (SI) y segmentos externos (SE) de los receptores y epitelio pigmentado de la retina (EPR). Los axones de las células ganglionares penetran la capa de fibras nerviosas y confluyen hacia la cabeza del nervio óptico. La retina interna contiene arterias y venas. La retina es más delgada en el centro de la mácula, donde contiene los fotorreceptores que se encuentran en el epitelio pigmentado de la retina. Con un grosor de tan sólo una célula en la mayor parte de la retina, la capa de células ganglionares está formada por múltiples capas en la mácula.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1508 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



tina tienden a ser redondeadas. Cuando son localizadas entre el epitelio pigmentado de la retina y la membrana de Bruch, la sangre adquiere el aspecto de masas oscuras, las cuales pueden tener cierta semejanza con el melanoma.

Después de la perforación accidental o quirúrgica del globo ocular, la presencia de hemorragias puede ocasionar el desprendimiento de la coroides y el desplazamiento de la retina, el cuerpo vítreo y el cristalino a través de la herida.

## La enfermedad vascular oclusiva de la retina es una importante causa de ceguera

La oclusión vascular produce trombosis, embolismo, estenosis (como en la ateroesclerosis), compresión vascular, estasis intravascular o coagulación o vasoconstricción (p. ej., en la retinopatía hipertensiva o en la migraña). La trombosis de los vasos sanguíneos oculares puede ser resultado de una enfermedad primaria de estos, como sucede en la arteritis de células gigantes.

Ciertas enfermedades del corazón y los grandes vasos, como las arterias carótidas, predisponen a la aparición de émbolos que pueden alojarse en la retina y son evidentes a la inspección del fondo de ojo en los puntos de bifurcación vascular. Dentro del nervio óptico, los trombos en la arteria central de la retina con frecuencia se localizan en la porción del vaso que atraviesa las perforaciones de la esclerótica **(lámina cribosa).**

**PATOLOGÍA:** el efecto de la obstrucción vascular depende del calibre de los vasos involucrados, el grado de la isquemia resultante y el tipo de trombo de que se trate. Los trombos más pequeños por lo general no interfieren con el funcionamiento de la retina, mientras que los émbolos sépticos pueden originar focos de infección ocular. La isquemia de la retina de cualquier causa ocasiona con frecuencia la presencia de parches algodonosos de color blanco a la exploración con el oftalmoscopio **(exudados algodonosos).** Estas manchas de forma redonda, que rara vez son más anchas que la cabeza del nervio óptico, están constituidas por conjuntos de axones edematosos en la capa de fibras nerviosas de la retina. En los axones afectados hay numerosas mitocondrias destruidas, así como cuerpos densos relacionados con el sistema lisosómico, los cuales se acumulan debido a la falta de transporte axoplasmático. Desde el punto de vista histológico, en el corte transversal, cada uno de los axones inflamados parecen células (cuerpos cistoides). Los exudados algodonosos desaparecen si se recupera la circulación a tiempo.

## Obstrucción de la arteria central de la retina

Al igual que las neuronas del resto del sistema nervioso, aquellas situadas en la retina (fig. 33-3) son extremadamente susceptibles a la hipoxia. La obstrucción de la arteria central de la retina (figs. 33-4 y 33-5) puede ser secundaria a una trombosis de la arteria retiniana, como en la arterioesclerosis o la arteritis de células gigantes, o la presencia de un émbolo en el vaso sanguíneo. El edema intracelular, que se manifiesta por palidez de la retina, es importante, en especial en la mácula, en la que hay numerosas células ganglionares. La fóvea, en el centro de la mácula, destaca por tener un notable contraste a manera de **mancha rojo cereza,** debido a la vascularización subyacente de la coroides. La falta de circulación en la retina disminuye el calibre de las arteriolas retinianas hasta observarse como delgados hilos (fig. 33-5).

***La obstrucción de la arteria central de la retina produce ceguera permanente, a menos que la isquemia sea de corta duración.*** Puede presentarse visión borrosa unilateral, de pocos minutos de duración, en presencia de microémbolos en la retina **(amaurosis fugaz).**

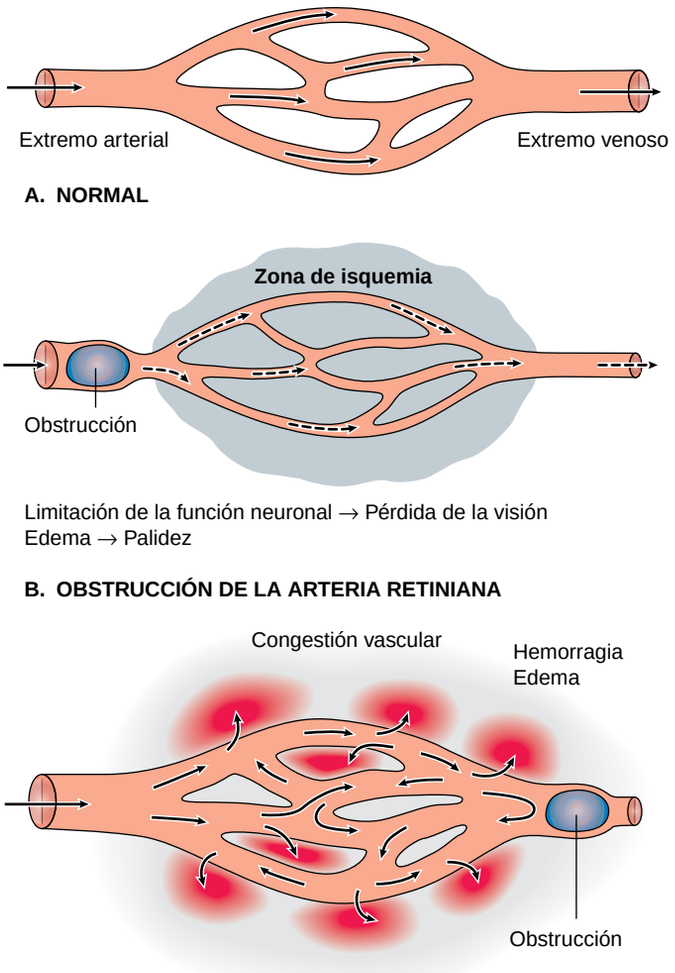



**FIGURA 33-4. Obstrucción de la arteria y la vena de la retina. A.** En la retina, como en otras partes del cuerpo, la sangre fluye en condiciones normales a través de lechos capilares. **B.** Cuando las arterias de la retina se obstruyen (p. ej., con un émbolo), se produce una zona de isquemia retiniana. Esta se acompaña de una limitación de la función neuronal y la pérdida de la vista, al mismo tiempo que la retina isquémica adquiere un aspecto pálido. Debido a que la presión intravascular dentro del tejido isquémico está disminuida, la hemorragia es poco evidente. **C.** En caso de obstrucción de la vena retiniana, la congestión vascular, la hemorragia y el edema son más evidentes, mientras que la isquemia es leve y la función nerviosa se mantiene íntegra.

## Obstrucción de la vena central de la retina

La obstrucción de la vena central de la retina produce hemorragias en flama en la capa de fibras nerviosas de la retina, en especial alrededor de la cabeza del nervio óptico. Las hemorragias se deben al aumento de la presión intravascular, que dilata y produce la rotura de las venas y los vasos colaterales (fig. 33-6). El edema del nervio óptico y la retina se debe a la falta de absorción del líquido intersticial.

Existe disminución de la visión, pero puede recuperarse sorprendentemente bien, considerando la gravedad de los hallazgos en el estudio del fondo de ojo. Después de la obstrucción de la vena central de la retina puede presentarse un glaucoma de ángulo cerrado, intratable, acompañado de dolor intenso y múltiples hemorragias, por lo general 2 a 3 meses después (también llamado glaucoma de los 100 días, glaucoma trombótico o



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1509 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



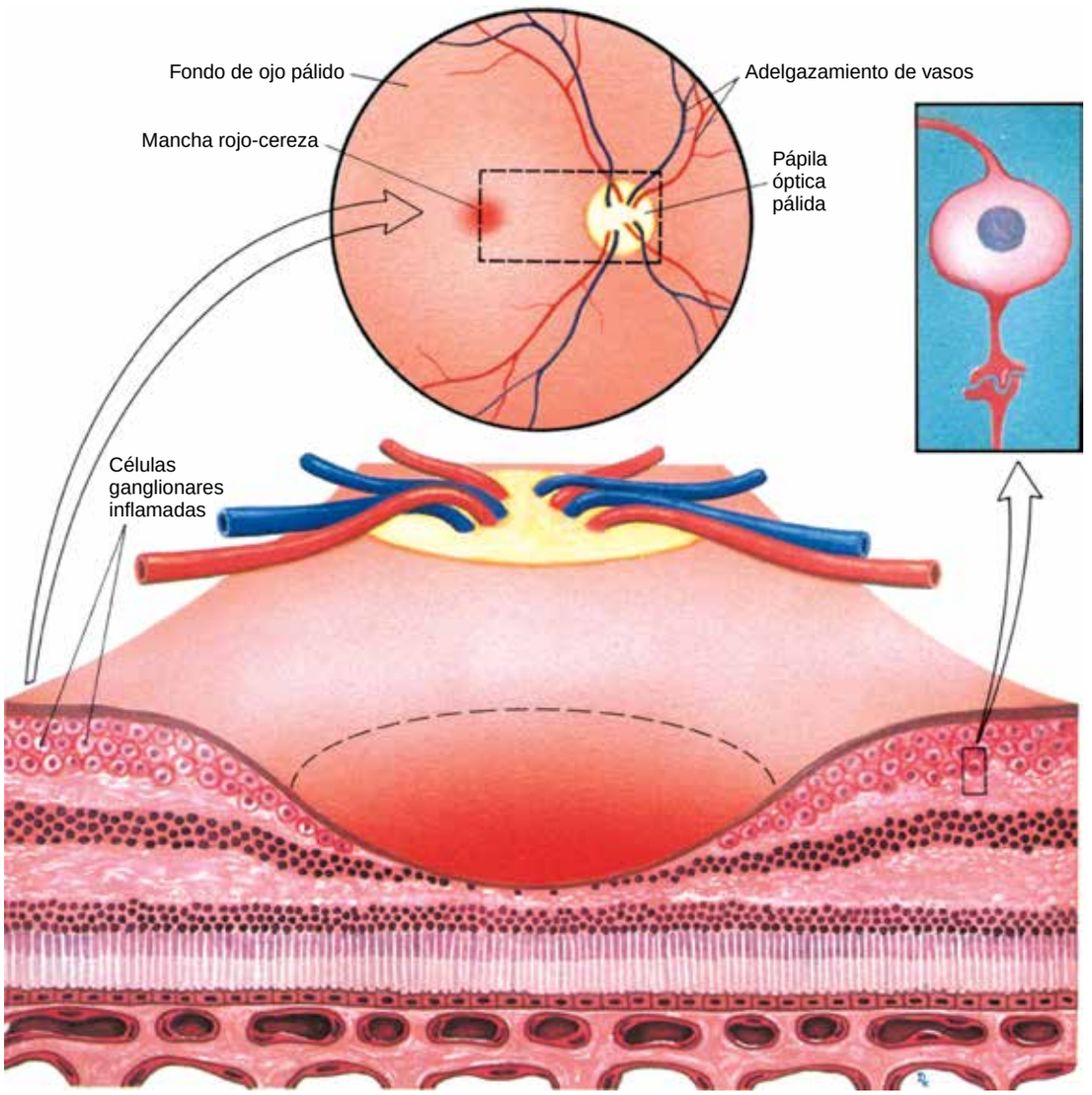



**FIGURA 33-5. Obstrucción de la arteria central de la retina.** Cuando la arteria central de la retina se obstruye (p. ej., con un émbolo), la totalidad de la retina presenta edema y coloración pálida. La disminución del flujo sanguíneo hace menos evidentes los vasos sanguíneos de la retina en el examen del fondo de ojo. La mácula adquiere un aspecto en rojo-cereza debido a los prominentes vasos sanguíneos normales de la coroides que se encuentran por debajo.

glaucoma neovascular). Esta importante complicación está causada por la formación de nuevos vasos sanguíneos en el iris y adherencias entre este y el ángulo de la cámara anterior **(sinequia anterior periférica).**

## La retinopatía hipertensiva se relaciona con hipertensión grave

El aumento de la presión sanguínea suele afectar a la retina, ocasionando cambios fácilmente identificables en la exploración con el oftalmoscopio (figs. 33-7 y 33-8).

**PATOLOGÍA:** entre las características de la retinopatía hipertensiva se encuentran:

- **Estenosis arteriolar.**
- **Hemorragias** de la capa de fibras nerviosas de la retina (hemorragias en forma de flama).
- **Exudados,** incluyendo algunos que siguen un patrón radial respecto al centro de la mácula (estrella macular).
- Cuerpos algodonosos de color blanquecino en la superficie de la retina **(manchas algodonosas).**
- **Microaneurismas.**

En el ojo, la arterioloesclerosis acompaña a casos con hipertensión de larga evolución y por lo general afecta a los vasos coroideos y retinianos. La luz de las arteriolas retinianas engrosadas se estrecha, aumenta su tortuosidad y presenta un calibre irregular. En los sitios donde las arteriolas atraviesan las venas, estas últimas se observan hendidas **(muescas arteriovenosas).** Sin embargo, el diámetro de la vena antes del sitio de la compresión no es mayor que el de localización distal. El aspecto en muesca de la vena es resultado de la esclerosis dentro de las paredes venosas, ya que las arterias y las venas retinianas comparten la adventicia en los sitios de entrecruzamiento arteriovenoso, en lugar de la compresión por una arteria esclerótica a tensión.

En la exploración del fondo de ojo, las arteriolas anómalas de la retina se observan como líneas blanquecinas paralelas a los sitios de entrecruzamiento **(vascular revestimiento)**. En principio, la disminución de la luz de los vasos de la retina hace

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1510 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



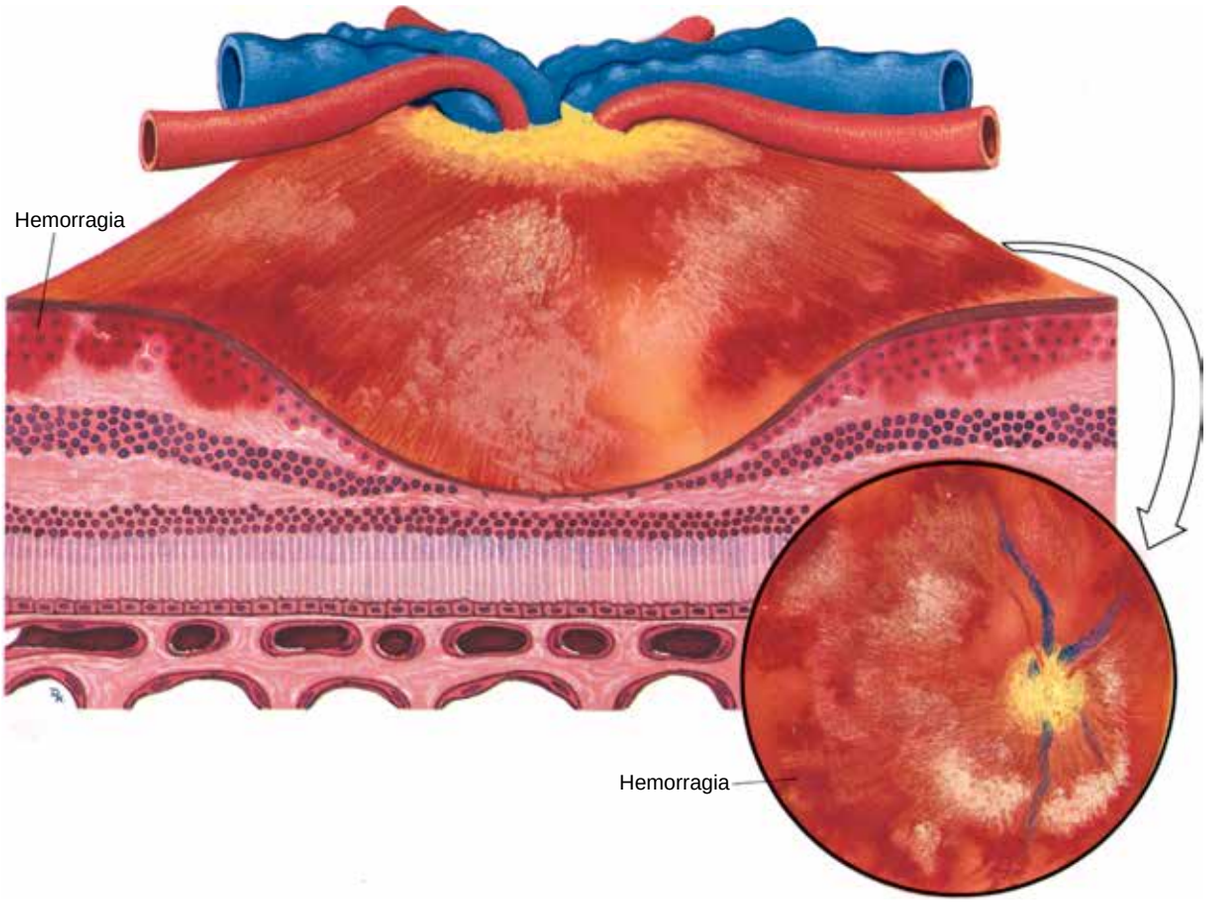



**FIGURA 33-6. Obstrucción de la vena central de la retina.** A diferencia de la obstrucción de la arteria central retiniana, la oclusión de la vena ocasiona una importante ingurgitación vascular y una hemorragia retiniana como consecuencia del aumento de la presión intravascular.

menos visible la columna de sangre, dando una coloración anaranjada a la exploración oftalmoscópica **(alambre de cobre).** Sin embargo, conforme la columna de sangre se oscurece por completo, la luz que se refleja en los vasos de la esclerótica da como resultado un aspecto de estrías de alambre de color plateado **(hilo de plata).**

La arterioloesclerosis retiniana suele acompañarse de hemorragias de la retina tanto pequeñas como grandes. La **hipertensión maligna** se caracteriza por la presencia de arteriolitis necrosante, con necrosis fibrinoide y trombosis de las arteriolas precapilares de la retina.

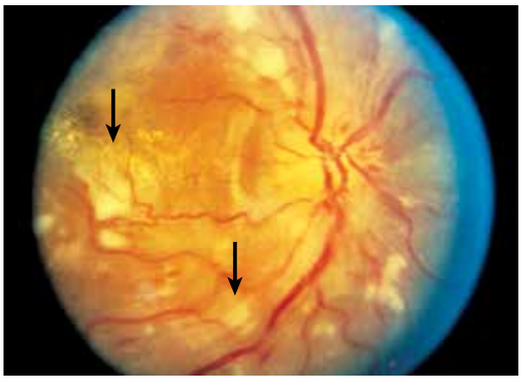


**FIGURA 33-7. Retinopatía hipertensiva.** Fotografía del fondo de ojo de un paciente con importante retinopatía. La cabeza del nervio óptico se observa edematosa; la retina contiene numerosas «manchas algodonosas» *(flechas).*

## La retinopatía diabética es principalmente una enfermedad vascular

La diabetes mellitus afecta con frecuencia al ojo. Los síntomas oculares se presentan en el 20-40% de los diabéticos, y pueden estar presentes en el momento mismo del diagnóstico de la diabetes. Prácticamente todos los pacientes con diabetes tipo 1 (insulinodependiente) y muchos de aquellos con diabetes tipo 2 (no insulinodependiente) desarrollan algún grado de retinopatía (v. a continuación) al cabo de 5-15 años de iniciada la diabetes (figs. 33-9 a 33-11). La forma más peligrosa de **retinopatía proliferativa** se suele presentar al menos 10 años después de iniciada la enfermedad, después de los cuales la incidencia aumenta de forma rápida y se mantiene elevada durante muchos años. ***En la diabetes tipo 1, la frecuencia de retinopatía proliferativa tiene correlación con el grado de control de la glucemia; aquellos pacientes con mayor control de su diabetes presentan retinopatía con menor frecuencia.*** La relación entre la enfermedad microvascular retiniana y la glucemia en la diabetes tipo 2 es menos clara, y otros parámetros (p. ej., nivel de colesterol en sangre, presión arterial) quizás tengan mayor relevancia que la concentración de glucosa en sangre.

La isquemia de la retina es la principal causa que explica las manifestaciones de la retinopatía diabética, incluyendo las manchas algodonosas, la obstrucción de capilares, los microaneurismas y la neoformación de vasos en la retina. La isquemia es resultado del estrechamiento u obstrucción de las arteriolas retinianas (así como con la arterioloesclerosis o formación de trombos de plaquetas y lípidos) o de la ateroesclerosis de las arterias retiniana central u oftálmica.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1511 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



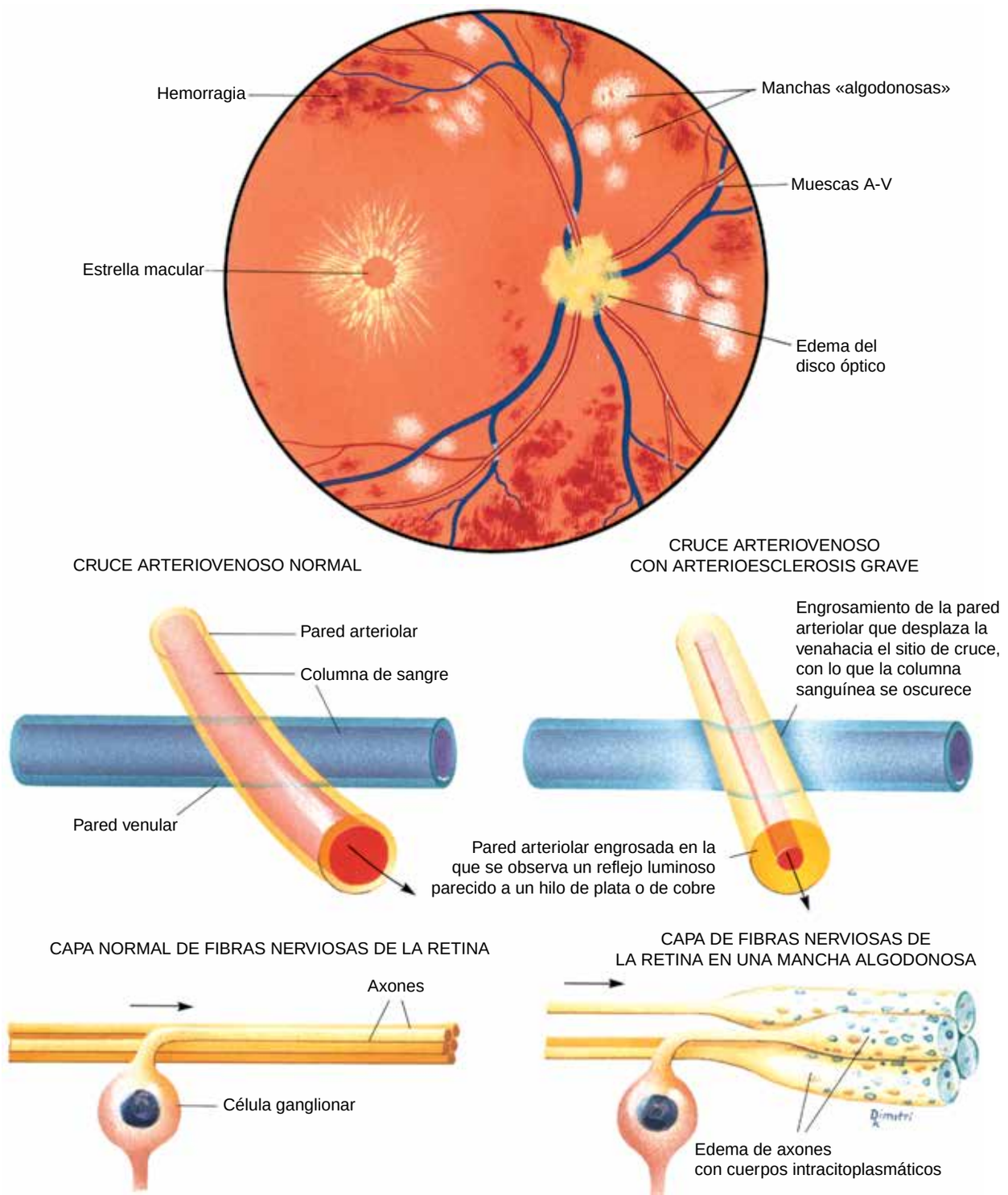



**FIGURA 33-8. Retinopatía hipertensiva.** La hipertensión ocasiona diversas alteraciones en la retina. La arterioesclerosis que suele acompañarla altera el aspecto de la microcirculación retiniana. La luz que se refleja en las paredes arteriolares engrosadas parece hilos de plata o cobre. El flujo sanguíneo a través de las vénulas retinianas no se observa adecuadamente en los sitios de cruce arteriolovenular. Este efecto se debe al engrosamiento de la pared venular hasta el grado de impedir el flujo sanguíneo por compresión; el segmento de la columna de sangre proximal al sitio de compresión no es tan ancho como la porción distal al lugar de cruce. La falta de flujo axoplasmático dentro de la capa de fibras nerviosas, debido a la isquemia, da como resultado un edema axonal y la presencia de cuerpos citoplasmáticos. Dichas estructuras tienen un aspecto de algodón en el estudio del fondo de ojo (manchas algodonosas). Es habitual la presencia de hemorragias retinianas y exudados en forma de estrella alrededor de la mácula.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1512 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



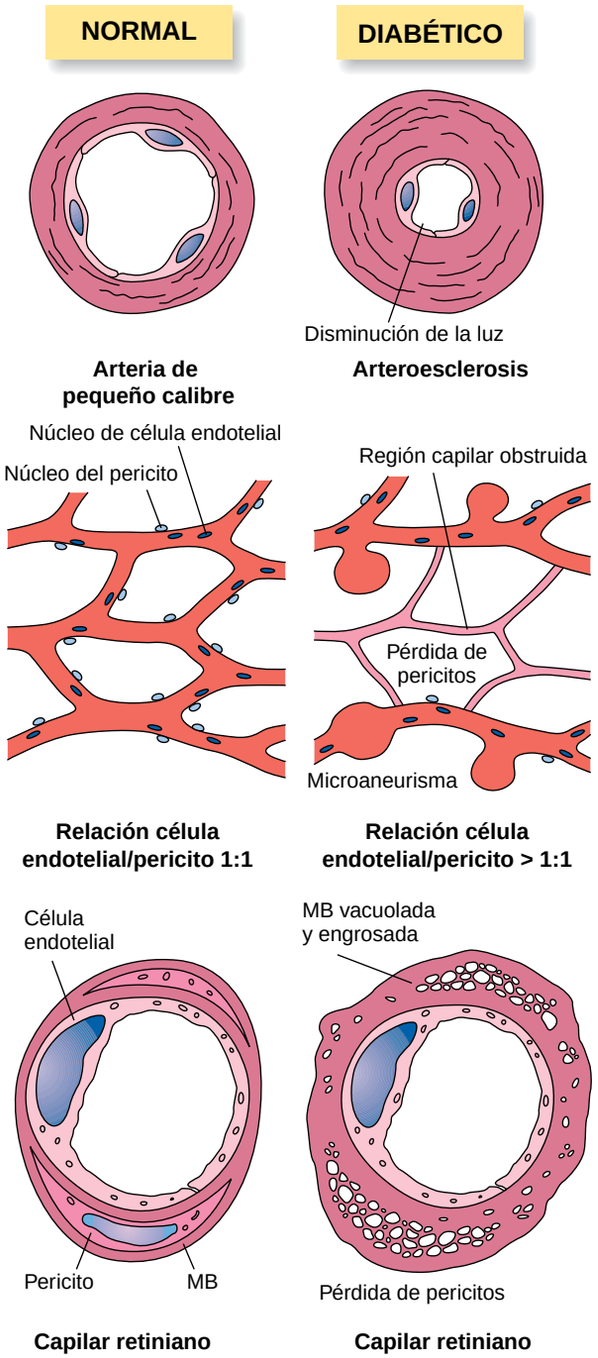



**FIGURA 33-9. Retinopatía diabética.** En la retinopatía diabética, la microcirculación es anómala. La arterioesclerosis disminuye el calibre de las pequeñas arterias. Hay pérdida de pericitos, por lo que la relación entre pericitos y células endoteliales es mayor de 1. Hay abundantes microaneurismas capilares, y algunas partes del lecho capilar se vuelven acelulares con ausencia de flujo sanguíneo. La membrana basal (MB) de los capilares retinianos está engrosada y vacuolada.

**PATOLOGÍA:** la retinopatía diabética se clasifica en etapas temprana [no proliferativa] y proliferativa. ***RETINOPATÍA DIABÉTICA TEMPRANA (NO PROLIFERATIVA):*** En esta etapa se observan ingurgitación venosa, pequeñas hemorragias (hemorragias en puntos y manchas), microaneurismas capilares y exudados. Estas lesiones por lo general no impiden la visión a menos que estén acompañadas de edema macular. La retinopatía se inicia en el polo posterior, pero en ocasiones puede incluir toda la retina.

En la inspección del fondo del ojo, la primera anomalía identificable desde el punto de vista clínico en la retinopatía diabética temprana es la presencia de trayectos venosos tortuosos, con zonas localizadas en forma de prolongaciones, serpentinas y bucles. Posteriormente aparecen pequeñas hemorragias en las mismas zonas, sobre todo en las capas nuclear interna y plexiforme externa. Con el tiempo, se produce la acumulación de exudados «cerosos», sobre todo cerca de los microaneurismas. La retinopatía de los pacientes diabéticos ancianos se caracteriza por la presencia de múltiples exudados **(retinopatía diabética exudativa),** que no se observan en la diabetes tipo 1. Debido a que los diabéticos cursan con hiperlipoproteinemia, los exudados son ricos en lípidos y, por tanto, tienen una coloración amarillenta **(exudados cerosos).**

***RETINOPATÍA PROLIFERATIVA:*** después de varios años, la retinopatía diabética se vuelve proliferativa. Se forman nuevos vasos sanguíneos muy delgados junto con tejido fibroso y glial a través del cuerpo vítreo. La formación de la porción de nuevos vasos sanguíneos retinianos es una de las características más importantes de la retinopatía diabética y otras enfermedades que se acompañan de isquemia de la retina. Los nuevos vasos sanguíneos de aspecto tortuoso aparecen primero en la superficie de la retina y la cabeza del nervio óptico, para posteriormente crecer hacia la cavidad del vítreo. Los vasos recién formados son frágiles, por lo que sangran con facilidad, de manera que producen hemorragias en el vítreo, que a su vez impiden la visión. La formación de nuevos vasos sanguíneos se relaciona con la proliferación y la migración de astrocitos, los cuales crecen alrededor de los vasos para formar estructuras delgadas, blanquecinas y con aspecto de velo (gliosis). La proliferación fibrovascular y del tejido glial se contrae, con frecuencia hasta causar desprendimiento retiniano y, por lo tanto, ceguera. En general, se observan características de retinopatía arterioloesclerótica en asociación con retinopatía diabética.

***La retinopatía diabética, el glaucoma y la degeneración macular senil son las principales causas de ceguera permanente en EE.UU.*** La pérdida de la visión en la retinopatía diabética se produce cuando está involucrada la mácula, pero también se presenta después de una hemorragia del vítreo, un desprendimiento de retina y un glaucoma. Una vez establecida la ceguera, conlleva un mal pronóstico para la vida futura del paciente, porque con frecuencia se presenta más adelante muerte por cardiopatía isquémica o insuficiencia renal. De hecho, la expectativa de vida promedio en estos casos es menor a 6 años, y sólo una quinta parte de los diabéticos con pérdida de la vista sobrevive después de 10 años. La fototerapia con láser y el control estricto de la glucemia en una etapa temprana de la retinopatía proliferativa son métodos efectivos para controlar esta complicación.

## Iridopatía diabética

En diabéticos con retinopatía grave suele crecer una capa fibrovascular sobre la cara anterior del iris y el ángulo de la cámara anterior. Debido a la proliferación de capilares en el iris **(rubeosis del iris)**, se presenta en diferentes enfermedades que se acompañan de isquemia retiniana, y se cree que es ocasionada por un factor angiógeno producido en la retina isquémica.

**PATOLOGÍA:** una membrana fibrovascular propicia la formación de adherencias entre el iris y la córnea **(sinequia periférica anterior)** y entre el iris y el cristalino **(sinequia posterior),** favoreciendo la tracción del epitelio pigmentado del iris alrededor del borde pupilar **(ectropión de la úvea).** Los frágiles vasos sanguíneos recién formados en el iris tienden a sangrar ocasionando **hipema** (hemorragia dentro de la cámara anterior del ojo). La proliferación de nuevos vasos sanguíneos en el iris es de importancia porque en la mayoría de



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1513 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



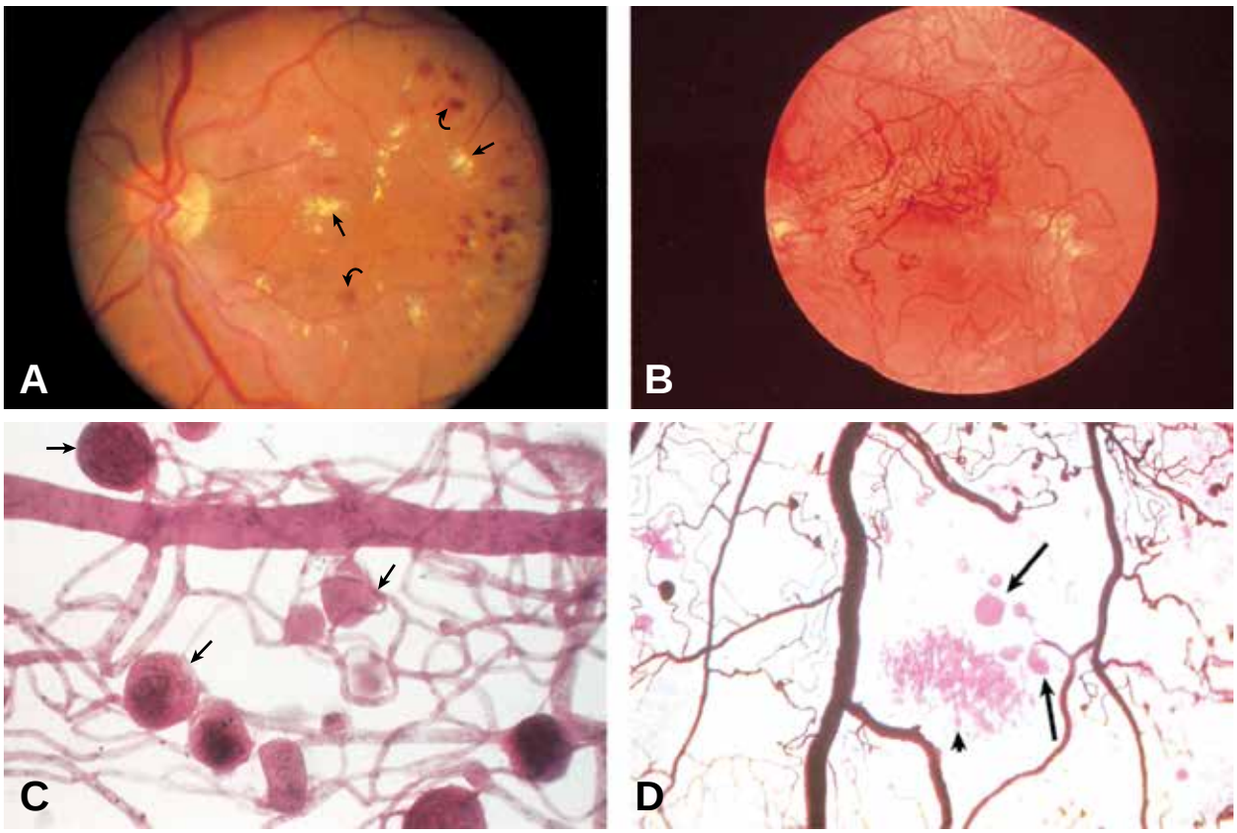



**FIGURA 33-10. Retinopatía diabética. A.** Fondo de ojo de un paciente con retinopatía diabética temprana o no proliferativa. Se observan varias zonas de exudado «duras» de color amarillento *(flechas rectas)*, ricas en lípidos, junto con algunas hemorragias retinianas relativamente pequeñas *(flechas curvas)*. **B.** Lecho vascular de aspecto frondoso (mitad superior) que se extiende en dirección anterior a la retina en el ojo con retinopatía diabética. **C.** Numerosos microaneurismas *(flechas)* presentes en este corte plano de la retina de un paciente diabético. **D.** Esta preparación plana del tejido de un diabético fue teñida con ácido peryódico de Schiff (PAS) después de perfundir los vasos retinianos con tinta china. Se aprecian microaneurismas *(flechas)* y una zona de exudado *(punta de flecha)* en la región retiniana sin irrigación.

los casos conduce a ceguera y dolor ocular, debido al glaucoma secundario **(glaucoma neovascular).**

La hiperglucemia favorece el almacenamiento de glucógeno en el epitelio pigmentado del iris, un fenómeno similar al que se produce en los túbulos renales por glucosuria. Cuando se procesan cortes de tejido de ojos de pacientes diabéticos con la técnica habitual, el epitelio pigmentado del iris en ocasiones presenta numerosas vacuolas que le dan un aspecto similar al encaje. Las vacuolas son producidas por la pérdida del glucógeno durante la preparación de los cortes de tejido. Se piensa que la acumulación de glucógeno en el epitelio pigmentado del iris explica el aspecto pigmentado difuso del iris que se observa clínicamente en los pacientes diabéticos.

## Cataratas diabéticas

Los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollan con frecuencia cataratas bilaterales en «copo de nieve», caracterizadas por una cortina de opacidades blanquecinas en forma de agujas situadas en el cristalino inmediatamente por debajo de la cápsula anterior y posterior del cristalino. Al cabo de unas semanas, estas opacidades confluyen en los adolescentes, en el transcurso de días en los niños, hasta que todo el cristalino está opaco. Las cataratas en copo de nieve pueden ser producidas de forma experimental en animales jóvenes mediante el efecto osmótico producido por la acumulación de sorbitol, el alcohol derivado de la glucosa (v. cap. 13). El aumento de la cantidad de sorbitol en el cristalino inhibe su capacidad para humedecerse y, por lo tanto, de modificar su tamaño.

La catarata senil puede presentarse en los pacientes diabéticos a una edad más temprana que la población general y evoluciona a la madurez con mayor rapidez. Algunos casos de diabetes tienen como manifestación clínica inicial la presencia de miopía temporal súbita como consecuencia de un aumento en el poder de refracción del cristalino.

## Otras manifestaciones oftalmológicas de la diabetes

Las personas con diabetes poseen mayor riesgo de inflamación del segmento anterior del ojo, ficomicosis (mucormicosis) de la órbita y glaucoma primario de ángulo abierto. También son más propensas a presentar **pupila de Argyll-Robertson** (pupilas desiguales y de forma irregular que mantienen respuesta de acomodación pero no a la luz). Es común la presencia de parálisis de nervios craneales, en especial del nervio oculomotor. Algunos pacientes con diabetes de larga evolución desarrollan úlceras corneales recurrentes, debidas a defectos de inervación de la córnea.

En la figura 33-11 se resumen los efectos oculares de la diabetes mellitus.

## El desprendimiento de retina separa la retina sensorial del epitelio pigmentado

Durante el desarrollo fetal, el espacio entre la retina sensorial y el epitelio pigmentado de la retina se cierra cuando estas dos capas se superponen. Sin embargo, la capa sensitiva de la retina

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1514 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



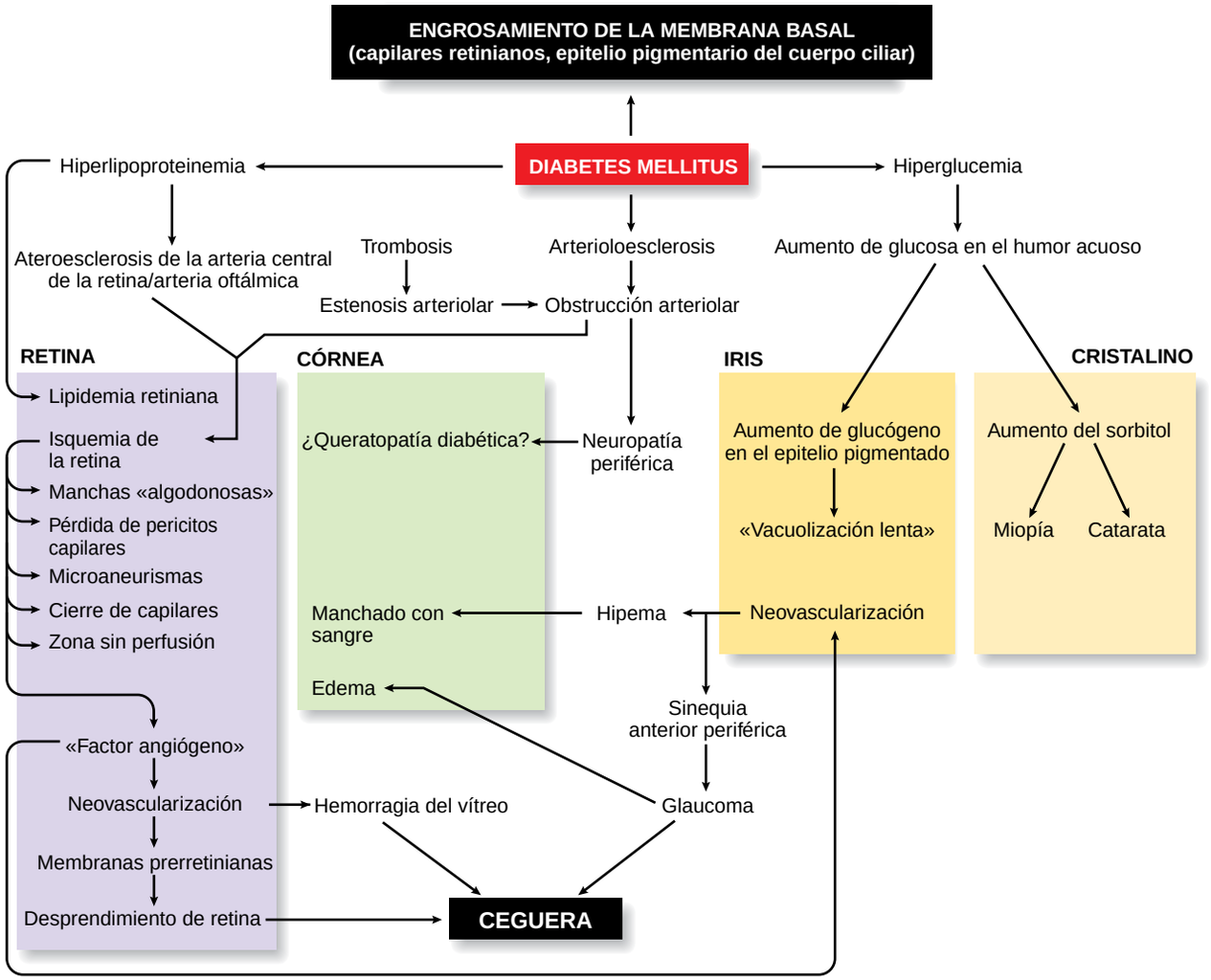



**FIGURA 33-11. Efectos oculares de la diabetes.**

puede separarse con facilidad del epitelio pigmentado por la entrada de algún líquido (humor vítreo, hemorragia o exudado) acumulado en el espacio potencial entre estas dos estructuras. Este tipo de desprendimiento es una causa habitual de disminución de la agudeza visual y de ceguera. El tratamiento con láser y cirugía ha mejorado mucho el pronóstico de los pacientes con desprendimiento retiniano.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** el desprendimiento de la retina se presenta después de una hemorragia intraocular (p. ej., posterior a un traumatismo) y es una posible complicación de la cirugía de extracción de cataratas y otros tipos de intervenciones oculares. Entre los factores de riesgo para el desprendimiento de retina se encuentran los defectos de la retina (por traumatismo o procesos degenerativos), la tracción del vítreo, la disminución de la presión sobre la retina (p. ej., posterior a pérdida del vítreo) y el debilitamiento de los puntos de fijación de la retina. La presencia de perforaciones de todo el grosor de la retina no se suele complicar con el desprendimiento a menos que haya entrada de humor vítreo en el espacio virtual entre las dos capas retinianas. Aun en estos casos se requiere cierto grado de tracción vitreorretiniana para que tenga lugar el desprendimiento.

En condiciones normales, los fotorreceptores y el epitelio pigmentado de la retina son una unidad funcional. Posterior a su separación por desprendimiento, el oxígeno y los nutrientes que habitualmente alcanzan la cara externa de la retina desde la coroides deben difundir a través de una distancia mayor. Esta situación causa degeneración de los fotorreceptores, después de lo cual aparecen espacios extracelulares de aspecto quístico en la retina.

**PATOLOGÍA:** hay tres variedades de desprendimiento de la retina: hematógeno, por tracción y exudativo.

***DESPRENDIMIENTO REGMATÓGENO DE RETINA:*** este tipo de desprendimiento de retina se relaciona con el desgarro retiniano, así como con cambios degenerativos en el cuerpo vítreo o la periferia de la retina.

***DESPRENDIMIENTO DE RETINA POR TRACCIÓN:*** en algunos casos de desprendimiento, la retina es empujada hacia el centro del ojo por adherencias vitreorretinianas, como sucede en la retinopatía diabética proliferativa, en la retinopatía del prematuro y después de una infección ocular.

***DESPRENDIMIENTO EXUDATIVO DE LA RETINA:*** la acumulación de líquido en el espacio virtual entre la retina sensorial y el epitelio pigmentado de la retina causa desprendimiento retiniano en enfermedades como la coroiditis, el hemangioma y el melanoma.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1515 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



## La retinitis pigmentaria es una causa hereditaria de ceguera

***La retinitis pigmentaria (retinopatía pigmentaria) es un término genérico usado para referirse a una variedad bilateral y progresiva de retinopatías degenerativas caracterizadas desde el punto de vista clínico por ceguera nocturna y reducción del campo visual y desde el punto de vista patológico por pérdida de fotorreceptores retinianos (conos y bastones), además de acumulación de pigmento dentro de la retina.***

El término «retinitis» es incorrecto, puesto que en este caso no hay inflamación de la retina.

**PATOGENIA MOLECULAR:** un gran número de enfermedades de la retina, incluyendo la retinitis pigmentaria, son ocasionadas por mutaciones en diferentes genes (en la actualidad se conocen más de 200; http://www.sph.uth.tmc.edu/retnet). Algunas son enfermedades exclusivas del ojo con patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Otras retinopatías pigmentarias se acompañan de manifestaciones neurológicas y sistémicas.

Mutaciones en al menos 48 diferentes genes y loci están asociadas con la retinitis pigmentaria no sindrómica. Algunos de los genes mutados responsables codifican para la síntesis de componentes de la cascada de fototransducción de los bastones, como son la rodopsina *(RHO)* y 3',5'-monofosfato de guanosina (GMPc) cíclico de bastones receptores, subunidades α y β de la fosfodiesterasa *(PDE6A, PDE6B)* y componentes estructurales de los fotorreceptores como la periferina. Se desconoce la manera en que estas proteínas defectuosas en los bastones producen retinitis pigmentaria y llevan, en algunos casos, a pérdida de los conos, pero se cree que todas estas mutaciones finalmente causan mutaciones que provocan la muerte de los fotorreceptores por la convergencia en un punto en común final de vías metabólicas clave.

**PATOLOGÍA:** en la retinitis pigmentaria, la destrucción de los bastones, y posteriormente de los conos, es seguida por la migración de las células pigmentadas de la retina hacia el interior de la retina sensorial (fig. 33-12). La melanina se localiza en el interior de los procesos finos de las células aracnoides y se acumula principalmente alrededor de las ramas más pequeñas de los vasos sanguíneos retinianos (en especial sobre la porción ecuatorial de la retina), como espículas óseas. Posteriormente, los vasos sanguíneos de la retina desaparecen de forma gradual, y la papila del nervio óptico se torna pálida.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** las manifestaciones clínicas de la retinitis pigmentaria, incluyendo el aspecto y distribución de las lesiones pigmentadas de la retina, varían de acuerdo con la causa de la retinopatía. La mitad de estos pacientes tienen antecedente familiar de la enfermedad. Los casos más graves son aquellos con las variantes autosómica recesiva y ligada al cromosoma X, los cuales desarrollan ceguera nocturna y defectos en los campos visuales periféricos desde la niñez. Los casos autosómicos dominantes de retinitis pigmentaria tienden a ser menos graves y los síntomas se presentan en una etapa más tardía de la vida. Conforme la enfermedad avanza, la disminución de los campos visuales puede ocasionar el fenómeno de visión en túnel. La visión central suele conservarse hasta una etapa tardía de la enfermedad. En algunos casos, puede presentarse ceguera posterior a una lesión macular.

## La degeneración macular es una causa común de pérdida de la visión en los ancianos

El centro de la mácula, es decir, la fóvea, es el sitio de mayor agudeza visual. En esta zona hay una elevada concentración de conos en el epitelio pigmentado de la retina. Alrededor de la mácula, la retina posee una alta concentración de células ganglionares distribuidas en múltiples capas. Como resultado del envejecimiento, la toxicidad de ciertos medicamentos (p. ej., cloroquina) y en diversas enfermedades hereditarias, se observa un proceso de degeneración macular que ocasiona la pérdida de la visión central.

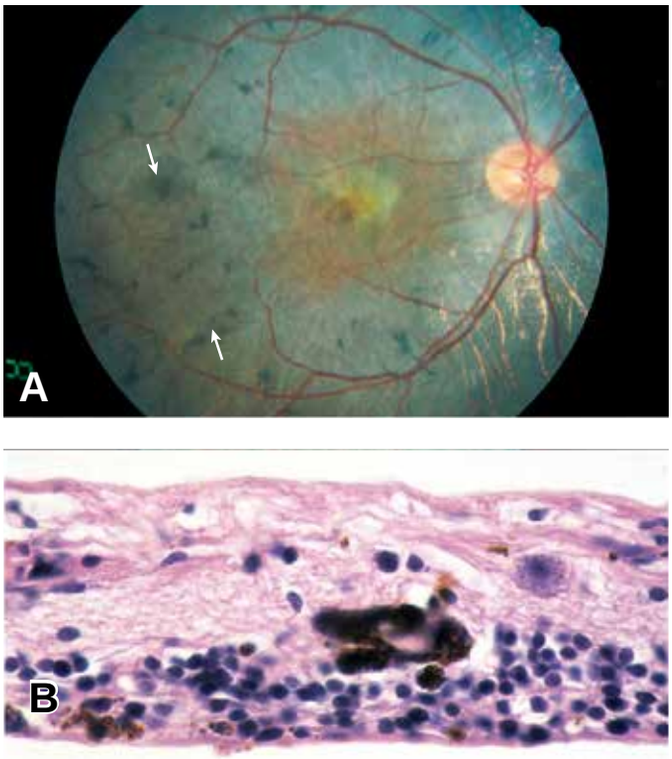



**FIGURA 33-12. Retinitis pigmentaria. A.** Fotografía del fondo de ojo de un paciente con retinitis pigmentaria en la que se muestran los vasos retinianos y los focos de pigmentación de la retina *(flechas).* **B.** Aspecto al microscopio de una retina con intensa degeneración secundaria a una retinopatía pigmentaria. Obsérvese la acumulación local de células pigmentadas de color café oscuro (provenientes del epitelio pigmentado de la retina).

***La degeneración macular senil afecta a unos 15 millones de personas en EE.UU., y es la causa más frecuente de ceguera en individuos de origen europeo mayores de 65 años de edad.*** La degeneración macular relacionada con la edad tiene dos variantes: seca y húmeda. La variedad húmeda se presenta en el 20% de los casos y se relaciona con la presencia de tejido fibrovascular retiniano y, en ocasiones, con una hemorragia en el espacio subretiniano. En esta enfermedad son útiles la fotocoagulación con láser y otros tratamientos antiangiógenos intraoculares.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** hay un consenso general de que la etiología de la maculopatía senil es multifactorial, y que se debe tanto a factores ambientales como genéticos. Entre los factores de riesgo para la enfermedad se encuentran la edad, el tabaquismo, las enfermedades carotídeas/cardiovasculares y la hipercolesterolemia.

**PATOGENIA MOLECULAR:** una variante común de una secuencia sin sentido del gen *CFH* que codifica para el factor H del complemento es el factor de riesgo en un 50% de los casos de degeneración macular senil. También se ha relacionado la susceptibilidad a la degeneración macular con mutaciones o polimorfismos de un solo nucleótido

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1516 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



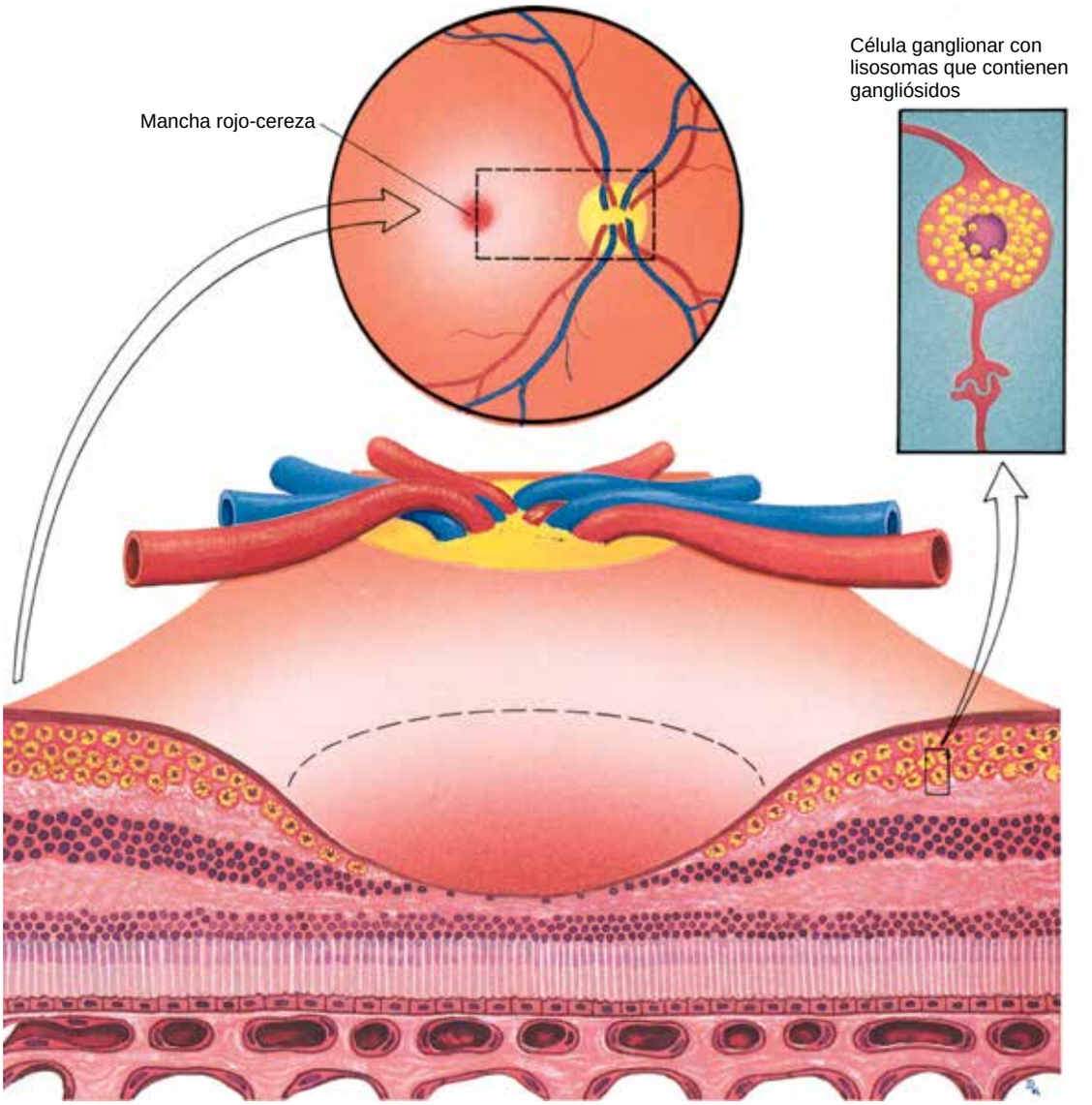



**FIGURA 33-13. Mácula rojo-cereza.** Las manchas rojo-cereza en la mácula se presentan en diversas enfermedades por almacenamiento lisosómico, en las que hay cúmulos dentro del citoplasma de las células ganglionares de la retina, como en pacientes con enfermedad de Tay-Sachs, en la que se acumula un tipo particular de ganglósido (gangliósido-$GM_2$). La mácula presenta este aspecto debido a que la palidez creada por los depósitos dentro de las múltiples capas de células ganglionares resalta la visibilidad de los vasos sanguíneos coroideos normales que se encuentra por debajo.

en los genes *ABCA4* (antes llamado *ABCR*), *FBLN5*, *FBLN6*, *C3*, *CST3*, *LOC387715*, *TLR4*, *ERCC6*, *RAXL1*, *HTRA1*, *CX3CR1* y *ESR1*, así como en un gen mitocondrial *(MTTL1*). *ABCA4* codifica para una proteína de los bastones (proteína rim) la cual se considera relacionada en procesos de reciclado molecular. Las mutaciones en este gen podrían permitir que material degradado **(drusas)** se acumule e interfiera con el funcionamiento normal de la retina.

## Las enfermedades por depósito lisosómico se caracterizan por la presencia de manchas en rojo-cereza en la mácula

En las enfermedades por depósito lisosómico, como las gangliosidosis, la abundancia de inclusiones intracitoplasmáticas lisosómicas dentro de la capa de múltiples células ganglionares en la mácula produce una importante palidez en la región afectada de la retina. Como resultado, la porción central de la fóvea se observa de color rojo brillante debido a los vasos sanguíneos coroideos subyacentes (fig. 33-13). Como se mencionó antes, también se presenta una mancha rojo-cereza en la mácula después de la obstrucción de la arteria central de la retina debido a que el aspecto pálido y edematoso de la retina contrasta con los vasos sanguíneos coroideos situados debajo de la fóvea.

## Las estrías angioides son fracturas en forma de vasos presentes en la membrana de Bruch

***Las estrías angioides se observan en el segmento posterior del ojo en la exploración clínica.*** Se deben a roturas en la membrana de Bruch, que producen líneas irregulares de forma característica, que se irradian debajo de la retina partiendo de la papila del nervio óptico **(estrías angioides).** Esto sucede de manera espontánea en diversas enfermedades sistémicas, por lo general en el seudoxantoma elástico, la anemia de células falciformes y la osteopatía de Paget.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1517 11/10/16 17:33

booksmedicos.org

**FIGURA 33-14. Retinopatía del prematuro.** Corte horizontal a través de un ojo con retinopatía del prematuro avanzada (fibroplasia retrolenticular) en el que se observa la retina completamente desprendida adherida a una masa fibrovascular detrás del cristalino.

### La retinopatía del prematuro se debe a una toxicidad por oxígeno

***La retinopatía del prematuro se caracteriza por ser bilateral, yatrógena y, más frecuente, en niños prematuros que recibieron tratamiento con oxígeno suplementario después del nacimiento.*** La enfermedad se llamó en un principio **fibroplasia retrolenticular** por la presencia de una masa de tejido cicatricial detrás del cristalino en casos avanzados (fig. 33-14). Hace más de medio siglo, la retinopatía del prematuro fue una de las principales causas de ceguera en lactantes en EE.UU. y muchos otros países desarrollados. La retinopatía del prematuro es casi exclusiva de lactantes prematuros que han recibido oxígeno en altas concentraciones. En estos casos, los vasos sanguíneos de la retina aún en formación están obstruidos, y la retina periférica, que en condiciones normales carece de vasos sanguíneos hasta el final del desarrollo fetal, no se vasculariza. Conforme la retina madura, es menor el efecto obstructivo de los vasos sanguíneos ocasionado por la hiperoxia. Cuando el lactante retorna al aire ambiente, se inicia una intensa proliferación del endotelio vascular y las células de la glía en la unión de las porciones avascular y vascularizada de la retina. Esto se hace evidente 5-10 semanas después de retirar al recién nacido de la incubadora, y al igual que en la retinopatía diabética, se considera que es resultado de la liberación de un factor angiógeno producido en la retina periférica avascular que sufre isquemia. Se considera que este factor angiógeno también es causa de la neovascularización del iris que algunas veces se observa en la retinopatía del prematuro. En el 25% de los casos, la retinopatía evoluciona a una fase cicatrización, caracterizada por el desprendimiento de retina, la presencia de una masa fibrovascular detrás del cristalino (retrolenticular) y ceguera.

## EL NERVIO ÓPTICO

### El edema de papila del nervio óptico es reflejo del aumento de la presión intracraneal

***El edema de la cabeza del nervio óptico (disco óptico) consiste en la inflamación de la papila del nervio óptico, que es donde los axones retinianos salen del globo ocular. Puede tener diversas causas, la más importante de las cuales es el aumento de la presión intracraneal.*** El término **papiledema,** todavía muy utilizado, es inexacto debido a que no existe una papila óptica propiamente dicha. Otras causas importantes de edema de la cabeza del nervio óptico son la obstrucción del drenaje venoso del ojo (como sucede en lesiones compresivas de la órbita), el infarto del nervio óptico (neuropatía óptica isquémica), la inflamación del nervio óptico cerca del globo ocular (neuritis óptica, papilitis) y la esclerosis múltiple.

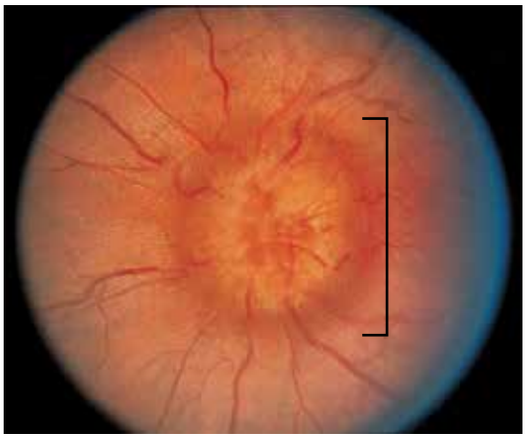


**FIGURA 33-15. Papiledema crónico.** La cabeza del nervio óptico *(en corchete)* se observa congestiva y protruye en dirección anterior en el interior del ojo. Los bordes están mal definidos y los vasos sanguíneos en su interior no son fácilmente observables. En contraste con el papiledema agudo, las venas no están congestivas, y no hay presencia de hemorragia.

El edema de la cabeza del nervio óptico se caracteriza desde el punto de vista clínico por la inflamación de la cabeza del nervio, cuyos bordes se observan borrados además de producirse dilatación de vasos (fig. 33-15). Con frecuencia se observan hemorragias (fig. 33-16), exudados y manchas algodonosas, así como pliegues concéntricos de la coroides y la retina que pueden rodear la cabeza del nervio. En una etapa aguda, el edema

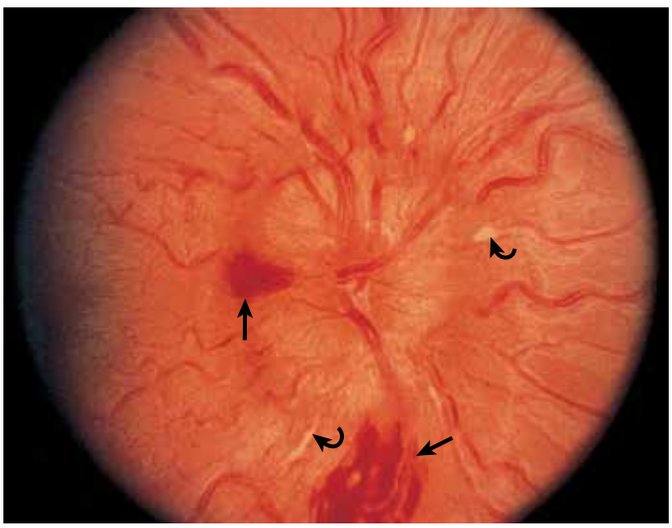


**FIGURA 33-16. Hemorragia en el papiledema.** La cabeza del nervio óptico se observa muy congestiva, con dilatación de las venas y desvanecimiento de sus bordes. Se observa una pequeña hemorragia dentro de la cabeza del nervio óptico en el sitio de unión con la retina *(flechas rectas).* En la porción adyacente de la retina se observan varias «manchas algodonosas» pequeñas *(flechas curvas).*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1518 11/10/16 17:33

booksmedicos.org

**FIGURA 33-17. Atrofia óptica.** El borde de la cabeza del nervio óptico se observa muy bien delimitado respecto a la retina adyacente. Debido a que los axones mielinizados en el nervio óptico están muy disminuidos, la cabeza del nervio tiene un color mucho más blanco de lo normal.

de la cabeza del nervio óptico produce nulos o escasos síntomas visuales. Conforme la enfermedad se establece, la inflamación de la cabeza del nervio óptico aumenta el tamaño del punto ciego normal. Después de muchos meses, los cambios atróficos llevan a la pérdida de la agudeza visual.

### La atrofia del nervio óptico se caracteriza por un adelgazamiento del nervio ocasionado por pérdida de axones

Los axones dentro del nervio óptico se pierden por diferentes situaciones, entre las que se cuentan el edema prolongado de la cabeza del nervio óptico, la neuritis óptica, la compresión del nervio óptico, el glaucoma y la degeneración retiniana.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la atrofia del nervio óptico también puede estar ocasionada por algunos medicamentos, como el etambutol y la isoniazida. En la atrofia óptica, la cabeza del nervio óptico está por lo general aplanada y es de color pálido (fig. 33-17), pero cuando se relaciona con el glaucoma, se observa una excavación en el sitio de la cabeza del nervio **(excavación glaucomatosa).**

**PATOGENIA MOLECULAR:** la atrofia del nervio óptico puede ser resultado de mutaciones en los genes *OPA1, OPA3* y *WFS1.* Múltiples mutaciones puntuales en el genoma mitocondrial se relacionan con la **neuropatía óptica hereditaria de Leber** y tres de ellas explican más del 90% de los casos (*MTND1-3460, MTND4-11778* y *MTND6-14484*).

## GLAUCOMA

***Por glaucoma se entiende un conjunto de enfermedades oculares que se caracterizan por una neuropatía óptica acompañada por la pérdida progresiva característica de la sensibilidad del campo visual y en algunos casos excavación de la cabeza del nervio óptico.*** En la mayoría de los casos, el glaucoma es producido por un aumento de la presión intraocular **(hipertensión ocular);** sin embargo, el aumento de la presión intraocular no siempre produce glaucoma, y no todos los pacientes con glaucoma presentan un aumento de la presión interna del ojo.

Después de ser producido por el cuerpo ciliar, el humor acuoso entra en la cámara posterior (el espacio situado entre el

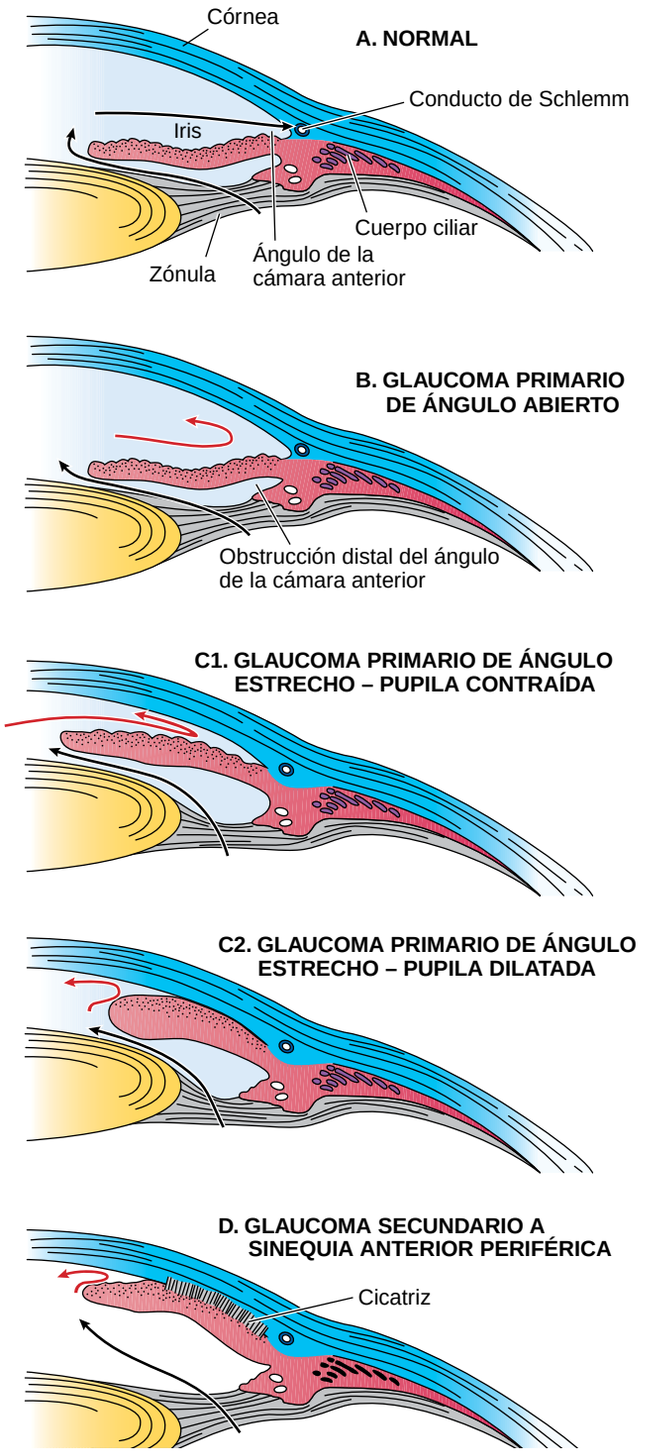



**FIGURA 33-18. Patogenia del glaucoma.** El segmento anterior del ojo está afectado de diversas maneras en diferentes tipos de glaucoma. **A.** Estructura del ojo normal. **B.** En el glaucoma primario de ángulo abierto, la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso es distal al ángulo de la cámara anterior, y el segmento anterior se parece al del ojo normal. **C.** En el glaucoma primario de ángulo estrecho, el ángulo de la cámara anterior está abierto, pero es más estrecho de lo normal cuando la pupila está contraída. **(C1)** Cuando la pupila se dilata en el ojo enfermo, el iris engrosado obstruye el ángulo de la cámara anterior **(C2),** causando el aumento de la presión intraocular. **D.** El ángulo de la cámara puede obstruirse por una variedad de procesos patológicos, incluyendo la presencia de adherencias entre el iris y la cara posterior de la córnea **(sinequia anterior periférica).**



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1519 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



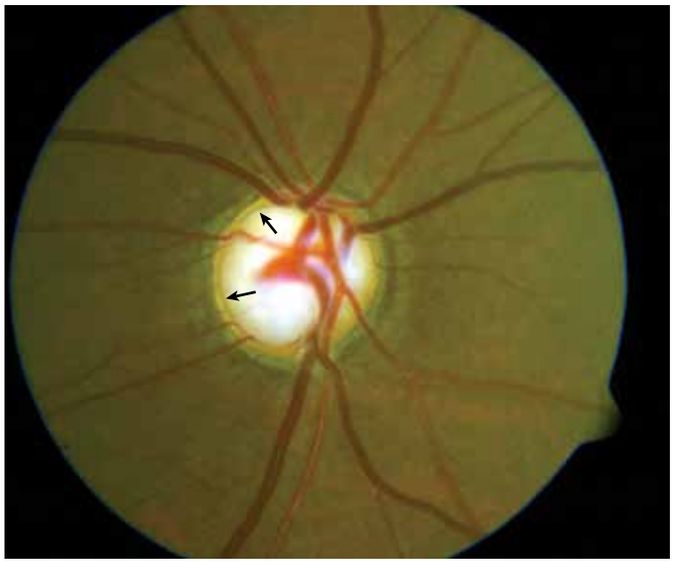


**FIGURA 33-19. Papila del nervio óptico y glaucoma.** La porción anterior del nervio óptico está hundida («excavación óptica»; *flechas*), y los vasos sanguíneos que atraviesan el borde de la papilla del nervio óptico se encuentran desplazados hacia la porción nasal. El fondo de ojo se observa oscuro debido a que se trata del ojo de un paciente afroamericano cuya coroides contiene numerosos melanocitos pigmentados.

iris y las zónulas) antes de pasar a través de la pupila para llegar a la cámara anterior (entre el iris y la córnea). A partir de este sitio, es drenado a través de las venas que corren por la red trabecular y el conducto de Schlemm (fig. 33-18). Hay un delicado equilibrio entre la producción y drenaje del humor acuoso que mantiene la presión intraocular en un rango fisiológico (10-20 mm Hg). En ciertos estados patológicos, el drenaje normal del humor acuoso está impedido, por lo que la presión dentro del ojo aumenta. La pérdida temporal o permanente de la visión se debe a cambios degenerativos en la retina y la cabeza del nervio óptico inducidos por la presión (fig. 33-19) y por edema y opacificación de la córnea.

## El glaucoma está causado por la obstrucción del sistema de drenaje del humor acuoso

***El glaucoma, una de las causas más habituales de ceguera prevenible en EE.UU., se debe casi siempre a una lesión, congénita o adquirida, del segmento anterior del ojo que propicia una obstrucción mecánica de la salida de humor acuoso.*** La obstrucción puede estar localizada entre el iris y el cristalino, el ángulo y la cámara anterior, en la red trabecular, en el conducto de Schlemm o en el sistema de drenaje venoso del ojo.

## Existen varios tipos de glaucoma

### Glaucoma congénito (glaucoma infantil, buftalmos)

***El glaucoma congénito está ocasionado por la del drenaje de humor acuoso secundaria a malformaciones ocurridas durante el desarrollo intrauterino.*** Este tipo de glaucoma se presenta incluso aunque la presión intraocular no aumente hasta la etapa de lactancia o la infancia. La mayoría de casos de glaucoma congénito se presentan en chicos (65%), y es común una variante recesiva ligada al cromosoma X. Esta malformación suele involucrar a ambos ojos, y aunque con mayor frecuencia sólo afecta al ángulo de la cámara anterior, puede acompañarse de otras alteraciones oculares diversas. El glaucoma congénito se relaciona con una cámara anterior profunda, opacidades corneales, sensibilidad a la luz brillante **(fotofobia),** lagrimeo excesivo y buftalmos. El término **buftalmos** (del griego *bous,* 'buey'; *oftalmos,* 'ojo') hace referencia al crecimiento del ojo que se observa en pacientes con glaucoma congénito como resultado de aumento de la presión intraocular debajo de la porción distensible de la esclerótica.

**PATOGENIA MOLECULAR:** se han identificado varios genes relacionados con el glaucoma congénito primario. Las mutaciones del gen para el citocromo P4501B1 *(CYP1B1)* explican algunos casos autosómicos recesivos de glaucoma infantil primario. El glaucoma congénito relacionado con anomalías en el desarrollo ocular (glaucoma congénito secundario) es el resultado de mutaciones en el gen para el factor de transcripción cabeza de tenedor *(FOXC1),* gen homeosecuencial hipofisario 2 *(PITX2)* o el gen pareado secuencial 6 *(PAX6).*

### Glaucoma primario del adulto

El glaucoma primario de inicio en la edad adulta se desarrolla en personas con ojos al parecer sanos. Se clasifica en **glaucoma primario de ángulo abierto** (en el que el ángulo de la cámara anterior está abierto y aparentemente normal) y **glaucoma primario de ángulo cerrado** (en el que la cámara anterior es menos profunda de lo normal, y el ángulo es por lo tanto más estrecho de lo habitual) (v. fig. 33-18).

#### Glaucoma primario de ángulo abierto

***El glaucoma primario de ángulo abierto es el tipo más frecuente de glaucoma y una de las principales causas de pérdida de la visión en EE.UU.*** Se presentan en el 1-3% de la población mayor de 40 años, principalmente en la sexta década de la vida. El ángulo de la cámara anterior está abierto y parece normal, pero hay un aumento de la resistencia del flujo de salida del humor acuoso en el entorno del conducto de Schlemm. La presión intraocular aumenta de forma gradual y asintomática, y aunque es casi siempre bilateral, un ojo puede estar más afectado que el otro. Con el tiempo, el daño a la retina y el nervio óptico provoca la pérdida irreversible de la visión.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** las personas con diabetes mellitus y miopía tienen mayor riesgo de glaucoma primario de ángulo abierto.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el glaucoma primario de ángulo abierto se ha localizado en al menos 13 loci de los cromosomas 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 20, y se han identificado tres genes. Algunos casos de glaucoma primario de ángulo abierto se deben a numerosas mutaciones diferentes en el gen *MYOC (TGRR)* en el cromosoma 1(1q21-q31). El glaucoma primario de ángulo abierto puede ser una manifestación del síndrome de uña-rótula, relacionado con mutaciones en el gen para el factor de transcripción-1 Lim homeosecuencia *(LMX1B).* El glaucoma primario de ángulo abierto de inicio en la juventud puede ser el resultado de mutaciones en los genes *CRYP1B1, FKHL7, MYOC* y *OPTN.*

#### Glaucoma primario de ángulo cerrado

El glaucoma primario de ángulo cerrado, diferente del glaucoma de ángulo abierto mencionado arriba, se presenta después de los 40 años de edad. ***Es la forma predominante de glaucoma primario en adultos que viven en países asiáticos.***

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** la enfermedad se observa en personas en quienes la periferia del iris se encuentra desplazada en dirección anterior a través

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1520 11/10/16 17:33

booksmedicos.org



de la red trabecular, lo que da lugar a un ángulo de la cámara anterior anómalamente estrecho. Cuando la pupila se contrae (miosis), el iris permanece estrecho, de manera que el ángulo de la cámara no es obstruido. Sin embargo, cuando la pupila se dilata (midriasis), el iris obstruye el drenaje de humor acuoso del ojo, lo que da como resultado episodios súbitos de hipertensión intraocular. Esto se acompaña de dolor ocular y presencia de halos o anillos alrededor de las luces. En estas personas, la presión intraocular también puede aumentar si la pupila es obstruida (p. ej., por inflamación del cristalino) y el humor acuoso se acumula en la cámara posterior.

**PATOGENIA MOLECULAR:** el glaucoma primario de ángulo cerrado tiene una predisposición familiar pero, a diferencia del glaucoma primario de ángulo abierto, aún no se ha identificado algún loci genético asociado.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** ***el glaucoma agudo de ángulo cerrado es una emergencia ocular en la que resulta esencial iniciar un tratamiento encaminado a disminuir la presión intraocular dentro de las primeras 24-48 h con el fin de conservar la visión.*** El glaucoma primario de ángulo cerrado afecta a ambos ojos, pero puede aparecer primero en uno solo 2-5 años antes de que se manifieste en el contralateral. La presión intraocular es normal entre un ataque y otro, pero después de múltiples episodios, pueden formarse adherencias entre el iris y la red trabecular o la córnea **(sinequia anterior periférica)** y con ello agravar la obstrucción al flujo de salida del humor acuoso.

### Glaucoma de baja presión

***En el glaucoma de baja presión se presentan los mismos defectos visuales y signos oftalmoscópicos característicos del glaucoma crónico de ángulo abierto, pero sin aumento de la presión intraocular.*** Dichos hallazgos son habituales en el glaucoma simple de ángulo abierto en ancianos que no se acompaña de aumento de la presión intraocular.

**FACTORES ETIOLÓGICOS:** aunque algunos ojos pueden presentar hipersensibilidad aun con presión intraocular normal, muchos casos de glaucoma de baja presión quizás se deben a infarto de la cabeza del nervio óptico. La susceptibilidad al glaucoma de presión normal se relaciona con un polimorfismo intrónico del gen *OPA1,* así como con una mutación del gen *OPTN.*

### Glaucoma secundario

En el glaucoma secundario, los ángulos de la cámara anterior pueden estar abiertos o cerrados. Debido a que la enfermedad suele estar ocasionada por algún padecimiento presente en un ojo, el glaucoma secundario es por lo general unilateral. Hay numerosas causas de glaucoma secundario, incluyendo inflamación, hemorragia, neovascularización del iris y adherencias.

### Efectos del aumento de la presión intraocular

La hipertensión ocular prolongada tiene varios efectos graves en el ojo:

- En adultos, el aumento de la presión intraocular produce un patrón característico de excavación del sitio donde se ubica la papila del nervio óptico (excavación glaucomatosa), acompañada de desplazamiento de los vasos retinianos hacia el lado nasal. En lactantes, la excavación de la papila del nervio óptico tiende a ser menos prominente (fig. 33-19).
- La córnea o la esclerótica protruyen en zonas débiles, como sitios con cicatrices en la cubierta externa del ojo.
- Después de la degeneración de la retina y el daño a las fibras nerviosas de la papila del nervio óptico se desarrolla atrofia óptica con pérdida de axones, gliosis y engrosamiento del tabique pial.
- La degeneración de células ganglionares y de las capas de células nerviosas de la retina impide la visión. La porción externa de la retina, que recibe riego nutricional de la coroides subyacente, se mantiene intacta.
- Cuando la presión intraocular aumenta en un niño menor de 3 años de edad, la porción distensible del globo ocular crece significativamente (buftalmos). Después de los primeros años de vida, la rigidez de la esclerótica evita que los ojos glaucomatosos aumenten de volumen cuando se incrementa la presión intraocular.

## MIOPÍA

***La miopía (también llamada «visión corta») es una alteración de la refracción ocular en la que la luz reflejada en el objeto visualizado tiene su punto de enfoque por delante de la retina debido a que el diámetro anteroposterior del ojo es mayor de lo normal.*** La miopía afecta a más de 70 millones de personas en EE.UU. y es la enfermedad ocular de importancia clínica más habitual. En el continente asiático afecta a un porcentaje elevado de la población. El tratamiento consiste en la corrección del defecto en la refracción. Además de gafas y lentes de contacto, son cada vez más utilizadas técnicas de cirugía correctiva utilizando láser de excímeros, como la queratomileusis *in situ* asistida con láser y la queratomileusis epitelial con láser. La miopía por lo general se inicia en personas jóvenes y varía en su gravedad. Hay una forma leve (estacionaria o miopía simple) que por lo general no sigue evolucionando al concluir la etapa de crecimiento corporal, mientras que hay otra variante genética denominada «miopía progresiva» que es más grave.

### FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENIA MOLECULAR

Hay pruebas sólidas para sostener que en la patogenia de la miopía está implicado el uso excesivo de la acomodación ocular para leer y otras actividades similares desde la infancia. En la niñez, la gran mayoría de los ojos humanos con miopía ajustan su longitud axial para la refracción a expensas del segmento anterior **(emetropización),** y los estudios en modelos animales indican que los mecanismos de emetropización finalmente conducen a un alargamiento del globo ocular. Algunos tipos hereditarios no sindrómicos han sido localizados en 14 loci diferentes en varios cromosomas. La miopía es también una característica presente en diversas enfermedades sistémicas como algunos trastornos de la fibrilina (síndrome de Marfan), del colágeno (síndrome de Stickler, síndrome de Knobloch) y perlecano [proteoglucano de sulfato de heparano] (síndrome de Schwartz-Jampel tipo I).

## TISIS BULBAR

***Por tisis bulbar se entiende una enfermedad ocular inespecífica y terminal caracterizada por desorganización y atrofia.*** Es más habitual (fig. 33-20) después de traumatismo o inflamación del ojo. Los ojos con tisis bulbar con frecuencia deben ser enucleados. El ojo suele ser pequeño y a menudo es de consistencia muy dura debido a la osificación intraocular. La coroides y el cuerpo ciliar están separados de la esclerótica, que está engrosada, fruncida y arrugada debido a la pérdida de la presión intraocular. La córnea se encuentra aplanada, apergaminada y opaca. En todos



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1521 11/10/16 17:33

booksmedicos.org

**FIGURA 33-20. Tisis bulbar.** Corte transversal de un ojo con tisis bulbar, en el que se puede observar la gran desorganización de las estructuras intraoculares dentro del globo ocular atrófico.

los casos, el contenido intraocular se observa desordenado y reemplazado con tejido de cicatrización difuso y hay desprendimiento de la retina sensorial. Cuando está presente, el cristalino está desplazado y con frecuencia calcificado. Un hallazgo característico en la tisis bulbar es la formación intraocular de hueso, que puede derivarse del epitelio pigmentado hiperplásico.

## NEOPLASIAS OCULARES

El ojo y las estructuras adyacentes contienen muchos tipos de células y, como puede esperarse, pueden dar lugar a neoplasias tanto benignas como malignas. ***Las neoplasias intraoculares se originan principalmente de neuronas retinianas inmaduras (retinoblastoma) y de melanocitos de la úvea (melanoma).*** Aunque el epitelio pigmentado de la retina con frecuencia presenta reacción proliferativa, rara vez es de tipo neoplásico.

### El melanoma maligno se origina a partir de los melanocitos localizados en la úvea

El melanoma maligno es el tumor maligno intraocular primario más común. Puede originarse a partir de melanocitos presentes en cualquier parte del ojo, siendo más frecuente en la coroides.

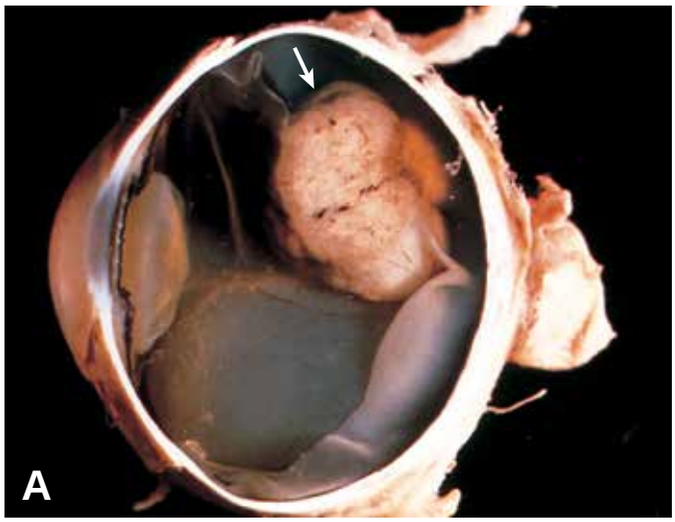
**PATOLOGÍA:** los melanomas coroideos están casi siempre bien delimitados y por lo general invaden la membrana de Bruch, lo que produce una masa en forma de hongo (fungiforme) (fig. 33-21). Por otro lado, algunos tumores son planos (melanoma difuso) y causan pérdida gradual de la vista en el transcurso de muchos años. Algunos no son evidentes hasta que se produce la diseminación extraocular. En ocasiones, hay pigmento de lipofuscina color naranja en la superficie de algunos melanomas coroideos.

Desde el punto de vista microscópico, los melanomas uveales pueden estar formados principalmente por un número variable de células fusiformes carentes de nucléolo (células fusiformes tipo A), células fusiformes con nucléolo prominente (células fusiformes tipo B), células poligonales con distintos bordes celulares y nucléolo prominente (células epitelioides) o un cuarto tipo de células que es similar a las células epitelioides pero más pequeñas, con bordes mal definidos.

Los melanomas del cuerpo ciliar y el iris pueden extenderse siguiendo un patrón circunferencial alrededor del globo ocular (melanoma anular). Los melanomas del iris suelen ser diagnosticados clínicamente una o dos décadas antes que aquellos localizados en la coroides y el cuerpo ciliar, quizás porque son más visibles y en muchos casos son identificados por el propio paciente.

No hay diseminación linfática, pues el ojo carece de vasos de este tipo. Además de la diseminación hematógena, los melanomas uveales se extienden atravesando la esclerótica para alcanzar los tejidos orbitarios, de preferencia en los sitios donde pasan los vasos sanguíneos y los nervios a través de la esclerótica. El hígado es un sitio común de metástasis, y se dice que el diagnóstico de melanoma ocular metastásico puede estar hecho por el clínico sagaz que descubre hepatomegalia en un paciente con «ojo de cristal».

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** los melanomas intraoculares pueden causar catarata, glaucoma, desprendimiento de retina, inflamación y hemorragia.



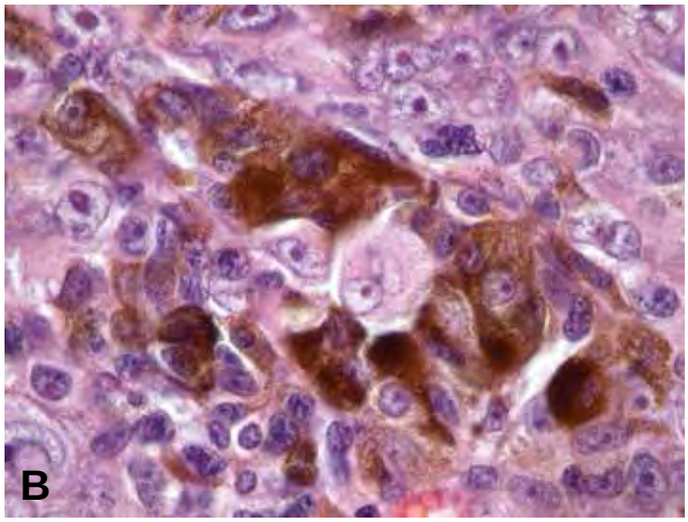




**FIGURA 33-21. Melanoma maligno. A.** Presencia de melanoma fungiforme en la coroides de un ojo *(flecha).* Los melanomas coroideos por lo general invaden atravesando la membrana de Bruch, lo que da como resultado este aspecto. **B.** Microfotografía de un melanoma intensamente pigmentado de la coroides en el que se observan células tumorales epitelioides con nucléolo prominente.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1522 11/10/16 17:34

booksmedicos.org



Entre las opciones de tratamiento de los melanomas de la úvea se encuentran la enucleación del globo ocular, la radioterapia y la extirpación local. Más de la mitad de los pacientes con melanomas uveales sobreviven durante 15 años después de la enucleación. Entre los factores pronóstico se encuentran el tamaño del tumor, su localización y el tipo celular. Entre las características de mal pronóstico se encuentran la hiperploidía tumoral, la alta actividad mitótica, la elevada densidad capilar, el recuento elevado de linfocitos infiltrantes, la monosomía del cromosoma 3 y la concentración elevada de proteína con actividad inhibidora de melanoma en el suero. Se han reportado casos de muerte en los primeros 5 años con melanomas fusiformes A, pero los tumores constituidos exclusivamente por células epitelioides son los de peor pronóstico.

## El retinoblastoma es un tumor que se origina en neuronas inmaduras

El retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más habitual en la infancia, con una frecuencia de 1:20 000 a 1:34 000 niños. Es más común en los primeros 2 años de vida e incluso se diagnostica al nacer. La mayor parte de los retinoblastomas se producen de manera esporádica y son unilaterales. Entre el 6% y el 8% de los retinoblastomas es hereditario. Hasta el 25% de los retinoblastomas esporádicos y la mayoría de los hereditarios son bilaterales.

**PATOGENIA MOLECULAR:** los retinoblastomas se relacionan con supresiones o mutaciones, hereditarias o adquiridas, del gen supresor tumoral del retinoblastoma *(Rb),* localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14) (v. cap. 5). Algunos pacientes con retinoblastoma tienen mutaciones genómicas homólogas en el gen *Rb.* Otros presentan una mutación genómica única, pero los tumores poseen una adicional.

**PATOLOGÍA:** algunos retinoblastomas crecen hacia el cuerpo vítreo y son visibles con el oftalmoscopio **(retinoblastoma endofítico).** Otros se extienden entre la retina sensorial y el epitelio pigmentado, propiciando el desprendimiento de retina **(retinoblastoma exofítico).** Unos pocos retinoblastomas son tanto endofíticos como exofíticos. Rara vez, se disemina de manera difusa dentro de la retina sin formar una masa evidente **(retinoblastoma difuso)**. Con frecuencia, el tumor se encuentra distribuido en varios focos en la retina en un mismo ojo, algunos de los cuales tienen un origen multifocal, mientras que otros son implantes del tumor provenientes de la diseminación a través del vítreo.

El retinoblastoma es un tumor de color crema que contiene manchas calcificadas, diseminadas, de color blanco calcáreo dentro de zonas de necrosis de color amarillo (fig. 33-22), que puede ser identificado mediante estudios radiográficos. Estos tumores contienen gran cantidad de células y diferentes patrones morfológicos. En algunos casos, se observan grupos compactos de células neoplásicas redondas distribuidas aleatoriamente. En otros retinoblastomas, las células se distribuyen en posición radial alrededor de una cavidad central **(rosetas de Flexner-Wintersteiner),** conforme se diferencian en fotorreceptores. En algunos casos, las células se encuentran distribuidas en un patrón en flor de lis **(ramillete).** Las células tumorales viables se ubican por sí mismas alrededor de los vasos sanguíneos y se observan regiones de necrosis con calcificación cerca de las zonas vascularizadas. El retinoblastoma se disemina por diferentes vías. Por lo general, se extiende a través del nervio óptico y posteriormente a la región intracraneal. También invade los vasos sanguíneos, en especial de la coroides, que es una región

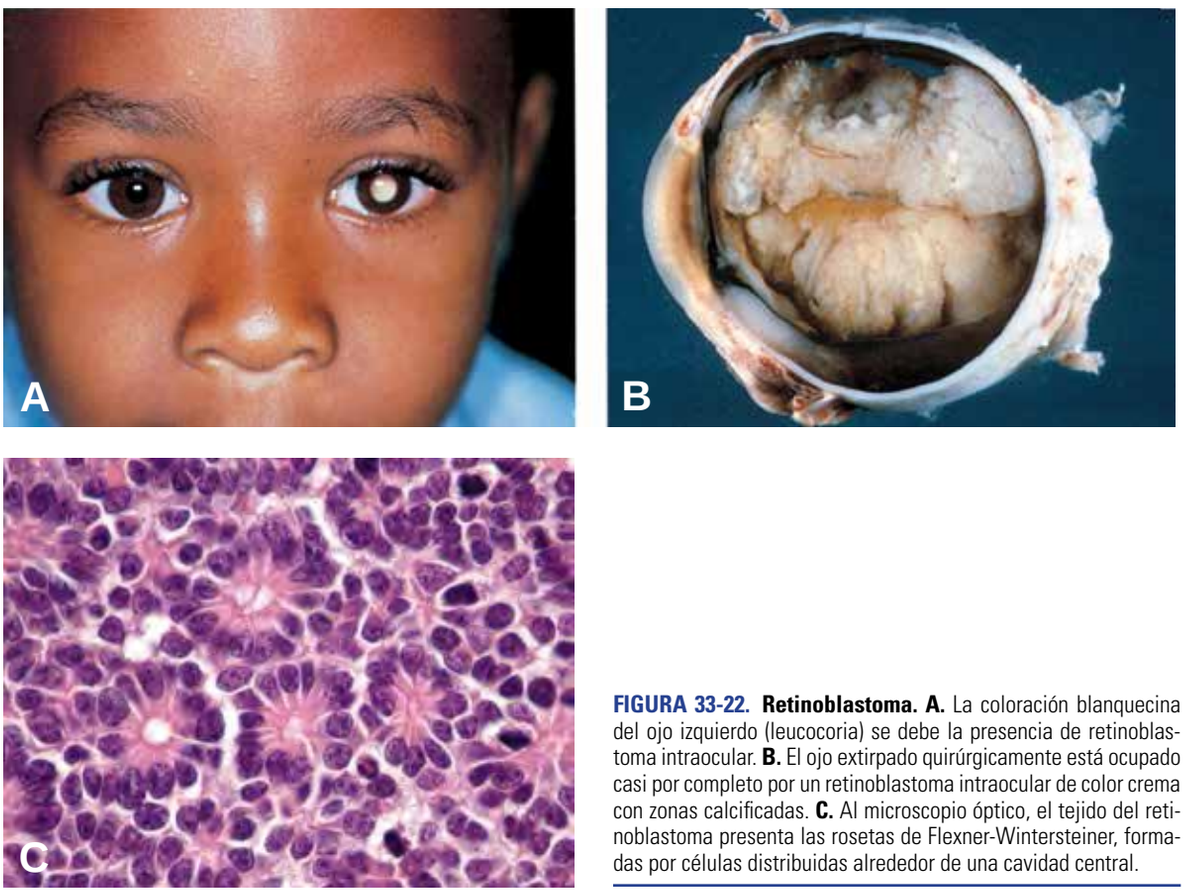



**FIGURA 33-22. Retinoblastoma. A.** La coloración blanquecina del ojo izquierdo (leucocoria) se debe la presencia de retinoblastoma intraocular. **B.** El ojo extirpado quirúrgicamente está ocupado casi por completo por un retinoblastoma intraocular de color crema con zonas calcificadas. **C.** Al microscopio óptico, el tejido del retinoblastoma presenta las rosetas de Flexner-Wintersteiner, formadas por células distribuidas alrededor de una cavidad central.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1523 11/10/16 17:34

booksmedicos.org



muy vascularizada, antes de producir metástasis a otras regiones del cuerpo por vía hematógena. La médula ósea es un sitio habitual de metástasis de este tipo, pero resulta sorprendente que los pulmones rara vez están involucrados.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** entre los signos de presentación se encuentran la coloración blanquecina de la pupila (leucocoria), el estrabismo, la disminución de la agudeza visual, el hipema espontáneo o la hiperemia ocular acompañada de dolor. Una complicación frecuente es el glaucoma secundario. La entrada de luz al ojo por lo general produce un reflejo de color amarillo, similar a lo que sucede con ciertos animales como los gatos (signo de reflejo de ojo de gato).

Sin tratamiento, casi todos los retinoblastomas producen la muerte. Sin embargo, con el diagnóstico oportuno y las opciones terapéuticas más modernas, la supervivencia es alta (alrededor del 90%). En casos raros, el tumor puede involucionar de manera espontánea por razones hasta ahora desconocidas. Los pacientes con retinoblastoma hereditario, como consecuencia de la pérdida de la función del gen Rb, tienen mayor susceptibilidad a otros tumores malignos, incluyendo el sarcoma osteogénico, el sarcoma de Ewing y el pineoblastoma.

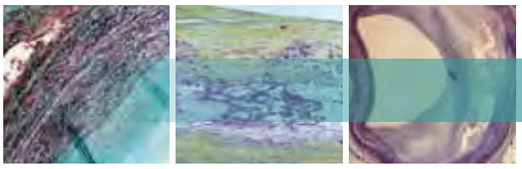
### Los tumores metastásicos del ojo son más comunes que las neoplasias primarias

En algunas ocasiones las metástasis oculares pueden ser la primera manifestación de un cáncer, aunque la mayor parte se diagnostica post-mórtem. Las leucemias y cánceres de mama y pulmón suelen producir metástasis a la coroides posterior y son la causa principal de metástasis intraoculares. El neuroblastoma con frecuencia produce metástasis hacia la órbita en la infancia temprana y tardía. La órbita puede ser invadida por neoplasias malignas originadas en los párpados, la conjuntiva, los senos paranasales, la nariz, la nasofaringe y la cavidad intracraneal.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH033.indd 1524 11/10/16 17:34

booksmedicos.org



34

# Patología forense

Marc S. Micozzi

**La manera de morir**
La causa de la muerte frente al mecanismo de la muerte

**La evidencia analizada por el patólogo forense**
Lesiones traumáticas
Fuerzas penetrantes y heridas por incisión
Traumatismos por fuerzas contundentes
La muerte que ocurre antes de un accidente mortal
Determinación del momento y el orden en que ocurrieron las lesiones
Asfixia

**Accidente frente a homicidio frente a suicidio**
Cortes
Vehículos motorizados
Heridas por arma de fuego
Sobredosis farmacológica
Ahorcamiento
Intoxicaciones
Lesión eléctrica y rayos

**Momento de la muerte**
Temperatura corporal
Lividez
Rigor
Descomposición
Desarticulación

*La patología forense es la especialidad en la que la exploración patológica y las investigaciones relacionadas se llevan a cabo con el propósito de clasificar la causa y la manera de la muerte. Un objetivo relacionado es establecer el tiempo transcurrido desde la muerte, que puede variar desde minutos a días o años.*

Hay muchas observaciones de un cádaver que se realizan a nivel macroscópico y que no pueden ser documentadas con un examen microscópico. Ejemplo de ello son la naturaleza de las lesiones traumáticas y la presencia, localización, tamaño y extensión de una embolia pulmonar. Mientras que la patología macroscópica siempre forma parte de la autopsia, el patólogo forense puede o no realizar el examen microscópico, dependiendo de la naturaleza del caso y la evidencia. Este capítulo presenta un resumen de los problemas frecuentes en la práctica de la patología forense.

## LA MANERA DE MORIR

Las causas de la muerte son múltiples, pero la manera se clasifica sólo en cinco categorías: *1)* accidente, *2)* homicidio, *3)* suicidio, *4)* natural y *5)* indeterminada/no clasificada.

La mayoría de los casos que se encuentran bajo la jurisdicción forense en realidad apoyan áreas más allá o fuera de la seguridad pública. Sólo un 20% de los casos son **homicidios.** La regla de oro es que la tasa de **suicidio** duplica a la tasa de homicidios (excepto en las jurisdicciones sumamente violentas, con altas tasas de criminalidad). En la mayoría de los lugares, cerca del 50% de los **accidentes** se relacionan con vehículos motorizados y muertes de tráfico, mientras que el 50% restante se debe a accidentes laborales y del hogar o en sitios recreativos. En términos de causas **naturales** de muerte que se producen sin la presencia de un médico, estas investigaciones a menudo son importantes para identificar las amenazas agudas o crónicas a la salud pública, como los brotes de enfermedades infecciosas, las fuentes de agua contaminada, las intoxicaciones accidentales y otras exposiciones a tóxicos.

### Causa de la muerte frente al mecanismo de la muerte

Tanto los médicos residentes como los médicos en prácticas a menudo llenan el certificado de defunción de forma incorrecta, señalando la parada «cardiopulmonar» como la causa de la muerte. Sin embargo, esta no es la causa de la muerte sino la vía final común por la que el proceso de la enfermedad subyacente, finalmente, conduce al cese de los signos vitales. El mecanismo de la parada cardiopulmonar puede ser precipitado por: *1)* un episodio que causa la parada respiratoria, que evoluciona rápidamente a la parada cardíaca; *2)* una situación mortal que causa la parada cardíaca, que con rapidez provoca la parada respiratoria, o *3)* una lesión mortal en el sistema nervioso central (SNC) que rápidamente provoca el cese de las funciones vitales tanto en el corazón como en los pulmones. Mediante la intervención con la terapia de ventilación respiratoria y la cardioversión eléctrica, un episodio fatal en el SNC que puede provocar la «muerte cerebral» podría no causar la muerte fisiológica de manera inmediata.

Las causas de muerte súbita verdadera, donde una persona ambulatoria por lo demás sana de repente «cae fulminada», son relativamente pocas. En el contexto forense, una herida súbita por arma de fuego en la base del cerebro producirá el cese inmediato de las funciones vitales; una herida similar en el corazón puede inmovilizar el órgano. Desde el punto de vista médico, una embolia pulmonar puede causar la muerte súbita (v. cap. 7). Un infarto masivo de miocardio causado por una oclusión coronaria repentina (v. cap. 7) puede inactivar el sistema de conducción y provocar una arritmia.

## LA EVIDENCIA ANALIZADA POR EL PATÓLOGO FORENSE

### Lesiones traumáticas

Las lesiones traumáticas son el resultado de incidentes como ataques violentos de una persona a otra, por la colisión con ma-



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH034.indd 1525 11/10/16 17:35

booksmedicos.org

**FIGURA 34-1.** Heridas de entrada **(A)** y de salida **(B)** en el lado derecho e izquierdo de la cara, respectivamente, en un hombre de 39 años con múltiples heridas por arma de fuego. Las entradas más pequeñas muestran un defecto redondo ovalado en la piel rodeado por anillos de abrasión. Las heridas de salida son laceraciones irregulares, generalmente más grandes que las de entrada, que carecen de una abrasión circundante.

quinaria a gran velocidad o por fuerzas físicas aleatorias y la gravedad. Los ataques mortales generalmente se llevan a cabo por armas como: *1)* armas de fuego, cuchillos y otras armas blancas; *2)* objetos contundentes de varios tipos, y *3)* en ocasiones sólo los puños y otras superficies corporales como los pies, las rodillas, los codos e incluso la frente. El contacto duro contra una superficie dura como el hormigón en ocasiones es mortal.

### Heridas por armas de fuego

Las heridas por armas de fuego representan en realidad sólo una pequeña proporción del trabajo de un patólogo forense. En las áreas más densamente pobladas, la mayoría de los ataques mortales con armas de fuego se llevan a cabo con pistolas o armas cortas. Estas armas sólo son útiles a corto alcance, y gran parte del trabajo forense implica identificar la distancia entre la boca del arma de fuego y la entrada de la herida.

Hay básicamente dos tipos de heridas por armas de fuego: *1)* heridas penetrantes, donde el proyectil entra en el cuerpo pero no sale y *2)* heridas perforantes, donde el proyectil pasa a través del cuerpo, creando orificios de entrada y de salida (fig. 34-1). Se han descrito casos en los que un hombre supuestamente murió por causas naturales y fue enterrado sin una autopsia. Una radiografía posterior del cuerpo exhumado señaló la presencia de un proyectil en la cavidad torácica.

### Estriado

Los cañones de las armas modernas son estriados y las marcas o estrías a los lados del eje de un proyectil redondo pueden ser comparadas con el arma utilizada para el asalto. Se realizan disparos de prueba en un tanque de agua y se comparan con las estrías de un proyectil recuperado del cuerpo. Después, estas marcas pueden compararse con precisión.

Se pueden recuperar residuos de pólvora del asaltante si sus manos se recoge la muestra en el momento oportuno. En el caso de un presunto suicidio por un arma de fuego pequeña, se espera encontrar pólvora en la mano dominante del fallecido.

### Calibre

Las heridas por calibre pequeño (p. ej., calibre 0,22) pueden ser mortales, especialmente en el caso de las heridas en la cabeza. Un proyectil de pequeño calibre con frecuencia penetra el cráneo, pero si no tiene la fuerza para perforar la parte posterior del cráneo, puede rebotar o «repicar» dentro del cráneo, causando una lesión cerebral extensa. Del mismo modo, la capacidad de un proyectil de atravesar y salir del cuerpo depende en parte de si se encuentra o no con hueso, sobre todo el hueso denso cortical, como el de la mandíbula.

A pesar de las consideraciones anteriores, la cantidad de daño causado por el proyectil se relaciona directamente con el calibre (masa) y su velocidad, es decir, con el impulso. Cuanto más grande y pesado sea el proyectil, mayor será la potencia. Por su trayectoria a gran velocidad, una bala transfiere la fuerza a los tejidos del organismo, causando la disrupción del tejido. En la cabeza, además de la lesión focal en la trayectoria del proyectil, hay una lesión difusa por todo el cerebro debida a compresión, estiramiento y desgarro a nivel microscópico por una «onda de choque» dentro de un espacio cerrado. En las heridas perforante, las heridas de salida son más grandes e irregulares que las de entrada, que son más pequeñas y redondas.

### Alcance

A una distancia sumamente corta (herida por contacto), con la boca del cañón presionada contra la piel, puede haber lesiones estelares, con lesiones estrelladas que se extienden desde los bordes de la herida debido a la expansión de los gases calientes que provienen del cañón atrapados en un espacio cerrado. También puede haber una marca de la quemadura por la boca del cañón alrededor del perímetro de la herida debido al calor del metal (fig. 34-2).

A corto alcance, donde la boca del cañón se encuentra separada de la superficie de la piel, suele haber un punteado en el perímetro de la herida (fig. 34-3). En este caso, las partículas calientes que salen del cañón junto con el proyectil alcanzan la superficie de la piel. Estas partículas se expanden fuera del cañón del arma de fuego siguiendo la ley del cuadrado inverso para las partículas en expansión desde una fuente determinada; el perímetro del punteado aumenta conforme aumenta el cuadrado de la distancia desde el cañón de la pistola. En última instancia, llega un punto en el que las partículas no llegan en absoluto a la superficie de la piel en una herida de mediana o larga distancia.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH034.indd 1526 11/10/16 17:35

booksmedicos.org

**FIGURA 34-2.** La huella de la boca del cañón rodea la herida de entrada debajo de la barbilla en una herida autoinflingida en la cabeza.

**FIGURA 34-4.** Un corte único y profundo utilizando una espada samurái en el lado derecho de la cara de esta mujer de 34 años.

Las heridas causadas por un disparo (sobre todo con un cañón «recortado» o acortado intencionadamente) también siguen un patrón dictado por la ley del cuadrado inverso. Los perdigones de la escopeta provocan heridas de entrada con un perímetro más grande a medida que la distancia del cañón aumenta, debido a la dispersión de los perdigones del cañón de la escopeta.

### Heridas de bala en la cabeza

Las heridas de bala en la cabeza son un caso especial porque los proyectiles entran en un espacio cerrado. La energía, el calor y los gases se expanden rápidamente dentro del cráneo, causando grandes daños más allá del trayecto real del proyectil. La expansión provoca la eyección de sangre y tejido a través de ambos orificios de entrada y de salida. Otra fuerza que también se debe al traumatismo cerrado en el cráneo, o cuando no hay una herida de salida, es la lesión por «contragolpe» en el lado contralateral del «es golpe» (ataque). Esto provoca la lesión del cerebro contra el cráneo opuesto al sitio del golpe o de entrada. Dentro del espacio cerrado dentro del cráneo, la hemorragia puede ser intracraneal, epidural o subdural. La médula espinal también está dentro de un espacio cerrado en el SNC y está limitada por las vértebras óseas de la columna vertebral.

**FIGURA 34-3.** Herida de entrada a causa de una bala a corta distancia con un punteado circundante.

### Fuerzas penetrantes y heridas por incisión

Las heridas por incisión son causadas por objetos afilados como cuchillos (fig. 34-4). Las características de las heridas de entrada hechas por un cuchillo se pueden distinguir determinando si la hoja es simple o de doble filo. La primera se distingue por una incisión afilada en el borde de la herida y un borde romo en el lado opuesto. Si el cuchillo entra en el cuerpo hasta la empuñadura, puede quedar una marca en la piel donde la empuñadura chocó contra esta. Cuando la hoja se inserta en un ángulo oblicuo causa una herida cuyas dimensiones son mayores que la anchura máxima del cuchillo.

Una herida causada por una fuerza aguda también incluye a las heridas por incisión provocadas por objetos puntiagudos, agujas de tejer, palos o huesos afilados, o incluso un témpano (cuya característica es hacer que la evidencia desaparezca rápidamente). Aunque tienen un diámetro pequeño, estas heridas pueden ser mortales.

### Traumatismos por fuerzas contundentes

El traumatismo por fuerzas contundentes puede estar causado por un objeto con suficiente dureza, masa e impulso para dañar los tejidos. Dichos ataques causan lesiones que pueden o no dañar la superficie de la piel, lo que puede causar hemorragia externa o interna. Debido a la fuerza y la resistencia de la piel, se puede transmitir la fuerza suficiente a los tejidos y órganos subyacentes como para causar un daño extenso, incluso aunque la piel permanezca intacta.

Cuando la superficie de la piel pierde su continuidad por un traumatismo contundente, se puede manifestar como un pinchazo, abrasión, laceración, maceración o avulsión. Si la piel no ha perdido su continuidad, la hemorragia interna todavía puede ser extensa. El desangramiento puede estar causado por el sangrado fuera del cuerpo o en las cavidades internas.

### Heridas con patrones

Algunas veces, los patrones distintivos de la piel pueden ser cotejados con la superficie de un objeto contundente («heridas con patrones»). Estos patrones incluyen la forma de una plancha para hacer panqueques (waffles), la suela del zapato e incluso



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH034.indd 1527 11/10/16 17:35

booksmedicos.org

**FIGURA 34-5.** En este hombre de 35 años están presentes cuatro punciones con un patrón de apuñalamiento con un destornillador de cabeza tipo Phillips.

las marcas únicas distintivas que relacionan el arma («marca de herramienta») con el tipo de herramienta utilizada (fig. 34-5). Aunque la superficie del objeto contundente sea firme y dura, la piel es elástica y se puede estirar hasta tomar otra forma debido a la aplicación de una fuerza que deja un patrón «distorsionado», que, sin embargo, todavía puede relacionarse correctamente. El cuero cabelludo mantiene el patrón de la herida relativamente bien, pues la piel cubre a la superficie firme del hueso.

### Abrasiones, avulsiones, contusiones, incisiones, laceraciones y punciones

Otras lesiones por fuerzas contundentes pueden aparecer por el encuentro del cuerpo con las superficies duras de una maquinaria, con las superficies de un vehículo motorizado (fig. 34-6) o con el suelo.

Las heridas que causan la pérdida de continuidad de la superficie la piel pueden ser punciones, avulsiones, abrasiones e incisiones.

### Contusiones

Ya sea que la piel pierda o no su continuidad por el contacto con una fuerza contundente, se puede presentar una contusión (hematoma) en los tejidos subyacentes. Las contusiones son el resultado del sangrado en los tejidos circundantes por la rotura de los vasos sanguíneos. Debido a que la hemorragia se presenta en un espacio cerrado (p. ej., en un compartimento muscular o articular, o en los tejidos conjuntivos), se produce inflamación, aumenta la presión y la contrapresión ayuda a detener el flujo adicional de sangre mientras se produce la coagulación. Dado que la hemoglobina de los eritrocitos se descompone con el tiempo, las contusiones presentan varios pigmentos de coloración desde negro-azul, verde y amarillo (fig. 34-7). Estas variaciones ayudan a determinar el tiempo transcurrido de la contusión en una víctima que sobrevive a la lesión.

### Desangramiento

Cuando la superficie de la piel y los vasos sanguíneos subyacentes pierden su continuidad, el cuerpo puede desangrarse rápidamente porque el corazón continúa bombeando grandes cantidades de sangre a través de las heridas. Las lesiones más profundas afectan a las arterias con una presión arterial alta que también son capaces de causar desangramiento. No es probable que las heridas más superficiales que afectan sólo a las venas con baja presión sanguínea causen desangramiento, a menos que la lesión afecte a áreas extensas de la piel o que la pérdida de sangre sea prolongada.

**FIGURA 34-6.** Este individuo fue rescatado de un camión que conducía después de chocar contra un árbol. Se le encontró tendido en el suelo del camión con los pies hacia el asiento del conductor y su cara contra uno de los pedales. El lado derecho de la cara se ha congestionado de forma difusa con una contusión sobre la mejilla y un abrasión con patrón (marca del pedal del camión) en la parte inferior de la cara.

**FIGURA 34-7.** Una laceración suturada presente en el borde orbitario está rodeada por una contusión en proceso de cicatrización (con matices rojos, azules, amarillos y verdes) en un paciente con esclerosis múltiple que sufrió una caída 10 días antes de ser declarada muerta.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH034.indd 1528 11/10/16 17:35

booksmedicos.org



### Hemorragia interna

Aunque la superficie de la piel esté íntegra, aún puede presentarse la hemorragia interna. Incluso ante una escena de muerte relativamente «libre de sangre», las cavidades corporales pueden albergar grandes cantidades de sangre, lo que causa desangramiento.

## La muerte que ocurre antes de un accidente «mortal»

Cuando una víctima sucumbe ante una muerte súbita antes de que ocurra una lesión por una fuerza contundente, el sangrado es mínimo porque el corazón ha dejado de bombear antes de la aparición de las heridas. Por ejemplo, cuando el conductor de un vehículo sucumbe ante una muerte súbita por un ataque cardíaco o una embolia pulmonar mientras se encuentra al volante y luego sufre un accidente de tráfico, las múltiples lesiones contundentes afectan a lo que es esencialmente un cádaver. Esto puede provocar una escena libre de sangre a pesar de las lesiones extensas.

## Determinación del momento y el orden en que ocurrieron las heridas

Una cuestión importante es determinar si las lesiones contribuyeron a la muerte (homicidio) o si fueron inflingidas en el cuerpo después de la muerte (mutilación). Las heridas post-mórtem se asocian con un sangrado mínimo, pues el corazón ha dejado de bombear sangre. En un cuerpo sin vida, la sangre no coagula normalmente y la sangre «muerta» permanece en estado líquido. Las lesiones post-mórtem por sí mismas también son relativamente secas, duras y correosas en comparación con las heridas inflingidas en un cuerpo aún con vida. Es importante determinar el orden y la fatalidad de las heridas cuando hay varios atacantes, además de determinar si fue el primer atacante quien cometió el homicidio en una víctima viva mientas que otro solamente realizó la mutilación de un cuerpo fallecido.

## Asfixia

La muerte por asfixia es un proceso relativamente lento. Durante la asfixia, el cerebro mantiene la conciencia unos 2-3 min, momento en que se espera que la víctima deje de luchar. Después de 2-3 min de asfixia adicional, el cerebro muere por anoxia.

### Estrangulación: ligadura y manual

El cuello es una estructura estrecha que lleva aproximadamente un tercio del volumen total de sangre en un momento dado para satisfacer las altas demandas metabólicas del cerebro. Por lo tanto, representa una localización conveniente y eficiente para inducir la asfixia por estrangulación, ya sea aplicando fuerza con las manos (manual) o mediante una ligadura alrededor del cuello. En el homicidio por estrangulación puede haber marcas del lazo alrededor del cuello; el hueso hioides, el cartílago tiroides, el cartílago cricoides y los anillos traqueales pueden (o no) estar rotos. Es posible que aparezcan hemorragias petequiales en los ojos o en otros sitios.

Además de cerrar la vía aérea y causar la asfixia, la estrangulación puede comprimir las arterias carótidas, cortando directamente el flujo sanguíneo hacia el cerebro. El estrés excesivo y la estimulación en la arteria carótida también pueden provocar un reflejo que induce una arritmia cardíaca.

Para estrangular las estructuras del cuello se requieren alrededor de 3,2 kg de presión. Frente a una presión sanguínea normal de 120/80 mm Hg, la arteria carótida se comprime con unos 5,0-5,9 kg de presión. La laringe se aplasta con unos 13,6 kg de presión. Estas fuerzas pueden ser administradas con las manos (a una persona delgada) o con el codo, rodilla o pie.

Si se produce una sola herida cerrada al golpear el cuello con suficiente fuerza para aplastar y colapsar la laringe, la sofocación y la asfixia progresarán inexorablemente, se aplique o no una fuerza continua, porque la vía aérea ha sido interrumpida.

La asfixia por estrangulación del cuello también ocurre en los ahorcamientos judiciales, los suicidas y los accidentales en la asfixia autoerótica. En el ahorcamiento judicial, el cuello puede romperse, causando la muerte instantánea por la lesión a la columna cervical y al SNC. Si el ahorcamiento no se lleva a cabo de forma «humanitaria», el cuello puede permanecer intacto, y finalmente la muerte ocurre por asfixia.

### Hemorragias petequiales

Con la asfixia (estrangulación, ahogamiento, inhalación de fuego/humo), aunque los pulmones continúan ventilando moviéndose, no hay entrada oxígeno. Por lo tanto, el corazón continúa latiendo durante varios minutos y circula sangre no oxigenada. Las células sensitivas en los vasos sanguíneos periféricos comienzan a morir por la falta de oxígeno, pero el corazón latiente bombea sangre durante un corto período, lo que causa la rotura de los capilares dañados, hasta que el propio corazón deja de latir. El sangrado de los vasos sanguíneos dañados causa hemorragias petequiales. En el caso de la estrangulación manual o la sofocación, la presión retrógrada que se genera al cortar la circulación en el cuello también contribuye a las petequias. Dichas hemorragias suelen observarse en las conjuntivas de los ojos y en el pericardio.

### Ahogamiento: asfixia e hipotermia

A pesar de las medidas de seguridad generalizadas en EE.UU., cientos de ahogamientos todavía ocurren cada año en las piscinas y en las bañeras. La industria pesquera tiene las tasas más altas de muerte laboral en general, a menudo por ahogamiento e hipotermia. En el agua, el cuerpo pierde rápidamente calor, causando la muerte por hipotermia en minutos en el agua helada y en unas cuantas horas si la temperatura del agua es de 4-10 °C. La muerte también puede sobrevenir en el agua tibia (21-27 °C) si la exposición es lo suficientemente prolongada.

Un cuerpo humano normal inmerso en agua fría pasará por las siguientes etapas de reacción:

- **0-2 min:**
  **Shock por frío:** reacción inicial, lo más probable es que se recupere rápidamente.
- **5-15 min:**
  **Incapacidad motora:** se mantienen los movimientos musculares normales.
- **Más de 30 min:**
  **Inicio de la hipotermia:** las percepciones y las sensaciones continúan.
- **Más de 1 h; hasta 2 h o más:** pérdida de la conciencia.

### Tasas y efectos de la hipotermia por inmersión

La capacidad de mantener la conciencia, de sobrevivir y mantener las funciones corporales en la hipotermia está relacionada con el tiempo de inmersión y la temperatura del agua.

En los casos de ahogamiento mortal, el agua generalmente está presente en los pulmones. Sin embargo, en una minoría de los casos puede presentarse el «ahogamiento seco», debido al espasmo laríngeo que cierra el sistema respiratorio inferior, provocando la asfixia con pulmones secos. El agua entra en los senos, y la presencia de agua en el seno esfenoidal es un signo clásico de ahogamiento.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH034.indd 1529 11/10/16 17:35

booksmedicos.org



**TABLA 34-1**
**EFECTOS DE LA INTOXICACIÓN POR MONÓXIDO DE CARBONO**

El monóxido de carbono (CO) se une preferentemente a la hemoglobina, desplazando el oxígeno y provocando la asfixia química

| Nivel de CO en sangre (concentraciones de hemoglobina) | Exposición | Efectos |
|---|---|---|
| <10 % | Consumo de tabaco | Ninguno |
| 10-30 % | Humo/gases del escape | Cefalea, disnea |
| 30-50 % | | Confusión, letargo |
| 50-60 % | | Convulsiones, coma |
| >60 % | | Muerte |

### Fuego

La asfixia es una causa frecuente de muerte en las víctimas de incendios por inhalación de monóxido de carbono (tabla 34-1) y otros gases nocivos de combustión. La muerte por inhalación de humo generalmente se presenta antes de que aparezcan las heridas térmicas o se vuelvan mortales. La presencia de hollín en las vías respiratorias de un cuerpo con quemaduras externas es una señal de que la víctima estaba viva y respiraba en el momento del incendio. El nivel de monóxido de carbono en la sangre también es una señal de inhalación de humo (tabla 34-1).

Cuando los cuerpos están muy dañados por el fuego, los tejidos se contraen y el cuerpo asume una postura defensiva o «pugilística», con un patrón hacia dentro. Esto no constituye una postura defensiva consciente, sino un artefacto post-mórtem. El fuego también esteriliza el cuerpo, reduciendo o deteniendo la descomposición post-mórtem y preservando los restos de los tejidos del organismo, si bien están quemados.

## ACCIDENTE FRENTE A HOMICIDIO FRENTE A SUICIDIO

En general, la tasa de suicidios duplica a la de homicidios. Los suicidios se presentan por heridas autoinflingidas con armas de fuego, asfixia por ahorcamiento (o rara vez por ahogamiento), sobredosis intencional por fármacos y una variedad de otros medios menos frecuentes.

### Cortes

El desangramiento mortal tras cortarse las venas de las muñecas es poco habitual a pesar de muchos intentos y es más habitual en mujeres que en hombres. Si los cortes se realizan a lo largo de las muñecas, varios tendones fuertes impiden que la incisión alcance los vasos sanguíneos más grandes, mientras que el vasoespasmo periférico y la coagulación minimizan la pérdida de sangre. Para ser efectivo, como con los antiguos romanos, se debe consumir alcohol para dilatar los vasos sanguíneos periféricos, cortar longitudinal y profundamente a través de los tendones y sumergirse en un baño caliente para retrasar la coagulación de la sangre; así se tiene más éxito con este método. Las incisiones a lo largo del cuello o la garganta también son efectivas por las mismas razones descritas anteriormente en la sección de estrangulación (fig. 34-8). Las incisiones mortales en el cuello a menudo forman parte de los homicidios; sin embargo, en una víctima determinada, también pueden ser por suicidio.

### Vehículos motorizados

El suicidio en vehículos motorizados puede ocurrir cuando un conductor intencionalmente provoca un accidente de tráfico, como estrellarse contra un árbol o un poste de teléfono. El homicidio por conducción también puede ocurrir cuando una víctima es asaltada a propósito, usando un vehículo con la intención de matar. La muerte en un vehículo también puede ser por causas naturales sin tratarse necesariamente de un accidente. Como ejemplo, un conductor puede sufrir un ataque cardíaco mortal al volante, que luego da lugar a un accidente de tráfico.

### Heridas por armas de fuego

Entre los varones caucásicos, el método preferido de suicidio son las heridas autoinflingidas por armas de fuego en la cabeza. Las heridas suicidas por armas de fuego en otras partes del cuerpo son raras, y el suicidio por este método en las mujeres suelen ser raros. Las mujeres habitualmente prefieren el suicidio por una sobredosis intencionada de fármacos. Los hombres de raza negra e hispanos son menos propensos a cometer el suicidio que los caucásicos.

### Sobredosis farmacológica

En la sobredosis intencionada, la presencia o ausencia del frasco(s) en la escena de la muerte no es determinante. Las víctimas generalmente transfieren el medicamento a otro frasco antes de tomar una sobredosis mortal. La presencia o ausencia de las píldoras en el estómago tampoco es necesariamente determinante, dependiendo de la dosis, forma y metabolismo del fármaco(s) mortal(es).

### Ahorcamiento

Con respecto a la asfixia manual, el ahorcamiento suicida puede ocurrir en vigas, accesorios, puertas o incluso barras horizontales para colgar la ropa en el armario. No es necesario que los pies se separen del suelo para que haya un ahorcamiento. Circunstancias que alguna vez fueron confusas en la asfixia se-

**FIGURA 34-8.** Múltiples heridas lineales, paralelas y superficiales por corte (heridas por vacilación) en el lado derecho de la cara y el cuello en un hombre de 20 años que murió por heridas autoinflingidas con un instrumento cortante. Se encontraron heridas por apuñalamiento y corte en el tórax, el abdomen y las muñecas.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH034.indd 1530 11/10/16 17:35

booksmedicos.org



**TABLA 34-2**
**INTOXICACIONES AGUDAS MORTALES POR SUSTANCIAS QUÍMICAS**

| Producto químico | Exposiciones | Toxicidad |
|---|---|---|
| Benceno | Laboral-industrial, fabricación química, uso de disolventes, gasolina (3 %) | Insuficiencia aguda del SNC y respiratoria |
| Cloroformo y tetracloruro de carbono | Disolventes de limpieza | Efectos depresores del SNC y el corazón<br>Necrosis hepática, hígado graso, insuficiencia hepática |
| Cianuro/ácido prúsico (HCN) | Trazas en nueces y semillas de frutas como pesticidas naturales (p. ej., almendra amarga *[Prunus amygdalus]*) | Anoxia global aguda; se une a la oxidasa de citocromo mitocondrial, detiene la respiración celular |
| Etilenglicol | Anticongelante (sustituto del etanol) | Depresión del SNC y acidosis metabólica<br>Cristales urinarios de oxalato e insuficiencia renal |
| Gasolina y queroseno | Ingesta accidental<br>Inhalación de los productos de combustión | Gastrointestinal<br>Asfixia, intoxicación por monóxido de carbono (v. tabla 34-1) |
| Metanol | Sustituto del etanol | Se metaboliza a formaldehído, luego a ácido fórmico; ceguera, convulsiones y coma |
| Tricloroetileno | Disolvente industrial | Depresión del SNC; mínima toxicidad hepática |

xual ahora se comprenden bien. Los hombres (y menos las mujeres) pueden concebir diversos métodos para restringir temporalmente el suministro de sangre al cerebro para aumentar su experiencia autoerótica (la anoxia resultante aparentemente aumenta la sensación sexual). En ocasiones, si el dispositivo utilizado implica estar suspendido en una especie de horca, la víctima puede perder la conciencia mientras se masturba y luego proceder de manera imperceptible a sufrir un estrangulamiento mayor y una asfixia mortal.

### Intoxicaciones

Existen muchas sustancias naturales y procesadas que pueden causar intoxicación, mortal o no (tabla 34-2). Las intoxicaciones pueden estar causadas por productos químicos, fármacos, plantas u otras toxinas biológicas. En la medicina forense, es importante determinar si las sobredosis mortales de fármacos son accidentales, homicidas o suicidas.

Tanto los fármacos ilícitos como los de prescripción pueden ser objeto de consumo a través de una inyección intravenosa. La heroína (acetil morfina sintética) es un opioide sintético y es el prototipo de droga de consumo intravenoso. La cocaína y las anfetaminas también pueden inyectarse. Estas sustancias pueden causar constricción de los vasos sanguíneos, especialmente en la circulación cerebral, causando lesión cerebral anóxica. Los abscesos cerebrales mortales pueden originarse por la introducción de contaminantes infecciosos.

El talco es un contaminante no infeccioso que a menudo se introduce a través de las drogas intravenosas ilícitas. Este es un relleno no activo utilizado para «cortar» (diluir con eficacia) la droga. Los granulomas por talco en los pulmones muestran una apariencia característica (v. cap. 8).

La intoxicación por plantas suelen producirse con efecto irritante de la piel y el sistema respiratorio. En raras ocasiones, la ingesta de plantas venenosas puede ser mortal en una dosis suficiente, especialmente en bebés o niños que pueden no conocer el peligro y para quienes una dosis pequeña puede ser mortal. Las toxinas biológicas creadas por bacterias y hongos son responsables de intoxicaciones gastrointestinales, lo que causa deshidratación mortal en circunstancias donde la atención médica avanzada no está disponible (p. ej., cólera). Otras toxinas causan necrosis hepatocelular de forma aguda y cáncer hepático de forma crónica, como en el caso de las aflatoxinas en Asia y África (v. cap. 14). Las llamadas micotoxinas están de actualidad en la seudociencia por causar un gran número de enfermedades, desde el síndrome del edificio enfermo hasta las infecciones micóticas mortales del SNC. La ciencia detrás de tales afirmaciones no es aceptada por los tribunales como una prueba admisible.

Las intoxicaciones químicas son la forma más habitual de intoxicaciones mortales agudas y se resumen en la tabla 34-2.

### Lesión eléctrica y rayos

La exposición al voltaje de la casa, o alto voltaje, que a menudo se presenta en el ámbito laboral o durante una tormenta que causa el fallo de las líneas eléctricas puede ser mortal, pero deja pruebas apenas perceptibles. Las corrientes eléctricas pueden provocar arritmias cardíacas y muerte súbita. Cuando la corriente sale del cuerpo puede haber un rastro de lesión térmica en la superficie de la piel, que tiene una apariencia seca y correosa (como se observa en las heridas post-mórtem, v. más adelante). La ropa también puede mostrar desgarros sutiles y quemaduras.

Generalmente, una descarga eléctrica mortal es instantánea, pues la víctima se separa o cae lejos de la fuente. Cuando los voltajes son muy altos y el contacto es prolongado, suele haber una lesión más extensa debido al calor generado por la resistencia de la corriente en el cuerpo. La caída de rayos es un tipo extremo de descarga eléctrica mortal.

## MOMENTO DE LA MUERTE

Debido a que el patólogo forense invariablemente llega después del momento de la muerte, intenta establecer el intervalo entre la muerte y la exploración del cuerpo. Durante unas horas, el médico forense depende del *algor mortis* (temperatura corporal), *livor mortis* (lividez post-mórtem) y *rigor mortis* (rigidez post-mórtem), todas ellas influidas por la temperatura ambiente y otros factores.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH034.indd 1531 11/10/16 17:35

booksmedicos.org



## Temperatura corporal

Después de la muerte, la temperatura corporal normal disminuye en una tasa predecible, si se tiene en cuenta el tamaño del cuerpo y la temperatura externa. La capacidad del cuerpo de retener calor generalmente varía de forma directa con el aumento de tamaño, ya que la superficie corporal (a través de la que se produce la pérdida de calor) es proporcional al cuadrado de la estatura. La masa o el peso corporal, donde se retiene el calor, varía según el cubo de la estatura. Los factores que aumentan la temperatura corporal en el momento de la muerte requieren la calibración para estimar el tiempo transcurrido desde la muerte, por ejemplo, en las personas que mueren por fiebre o por la intoxicación aguda por cocaína.

## Lividez

La lividez post-mórtem es el resultado de la acumulación pasiva de sangre en áreas de pendiente debido a los efectos de la gravedad. Se presenta como una decoloración rojiza a violácea distintiva, a diferencia de cualquier cosa vista en vida. El patrón de la lividez indica la posición del cadáver y, dependiendo de la presencia de los patrones cambiantes, si un cuerpo ha sido movido con ciertos intervalos después de la muerte. Tras un período de 1-2 h, la lividez puede ser desplazada con una presión manual (lividez cambiante), y la piel adquirirá un color blanco pálido. Después de 3-4 h, la lividez se vuelve fija y no puede ser desplazada por la presión manual.

## Rigor

La rigidez post-mórtem *(rigor mortis)* es el resultado de una reacción química en la que los tejidos musculares irreversiblemente atraviesan un proceso de contracción, haciendo que el cuerpo y los apéndices se vuelvan rígidos. Después de unas cuantas horas iniciales, la rigidez sobreviene. A lo largo de varias horas más, la rigidez cede y el cuerpo se vuelve flácido. Una vez que el rigor pasa, no vuelve. Dado que es un proceso químico, se ve acelerado por temperaturas elevadas y retrasado por temperaturas más bajas. El *rigor mortis* empieza de arriba hacia abajo, es decir, se extiende desde la cabeza y el cuello hasta los brazos y luego a las piernas.

## Descomposición

La descomposición post-mórtem es esencialmente una competencia entre la decadencia desde fuera y la putrefacción desde el interior. El proceso comprende la actividad de descomposición de los organismos aerobios, como las bacterias y los hongos, además de los insectos. La putrefacción resulta de la actividad de las bacterias internas del tracto gastrointestinal que crecen de forma anaerobia después de la muerte. Si el ambiente externo es muy caluroso, la decadencia perceptible puede ocurrir desde el exterior. Pero en general, considerando el mantenimiento de la temperatura corporal en el momento de la muerte, predomina la putrefacción, haciendo que prevalezca la descomposición desde el interior.

La propia descomposición también compite en el tiempo contra la desecación y la decadencia/putrefacción. En un ambiente muy cálido y árido, como en las arenas de Egipto, un cuerpo realmente puede secarse antes que las bacterias internas puedan causar la descomposición. Una vez que el cuerpo se ha desecado, no es un medio fértil para el crecimiento bacteriano, y el cuerpo es preservado posiblemente durante un período largo de tiempo. El «secreto» antiguo de la momificación egipcia estaba en la extracción de los órganos internos que albergaban bacterias, junto con la exposición del cuerpo a la desecación.

Conforme la descomposición se presenta, la sangre posmórtem representa un medio fértil para el crecimiento bacteriano. Dondequiera que los tejidos estén lesionados, la descomposición bacteriana se acelera por la presencia de sangre en las heridas. Inicialmente, debajo de la piel se produce la decoloración a lo largo de la distribución de los vasos sanguíneos, conforme las bacterias metabolizan los pigmentos respiratorios en productos químicos de diversos colores, que se muestran azul verdosos, amarillos y violáceos a negros. Otro producto del metabolismo bacteriano post-mórtem es la producción de gases de descomposición, que se acumulan debajo de la piel. Esto expande áreas de tejido conjuntivo subdérmico, especialmente en los tejidos areolares laxos alrededor de ojos, cara y tronco. Estos gases también pueden expulsar fluidos de descomposición (que pueden parecer «sangrientos») de los orificios del cuerpo.

## Desarticulación

A medida que los tejidos blandos se descomponen, tras un período de semanas o meses (dependiendo de la estación, las temperaturas ambientales y las exposiciones), el esqueleto queda expuesto a la decadencia. Aunque los elementos esqueléticos en general se preservan (y con el tiempo, finalmente la matriz mineralizada se fosiliza), hay un patrón para la desarticulación de los elementos esqueléticos entre sí después de que los tejidos blandos se han desintegrado.

El primer hueso en desarticularse del esqueleto es la mandíbula. Además de ser fácilmente reconocible como un hueso humano, a menudo puede identificarse información específica sobre la identidad del fallecido reconociendo los dientes. Aunque el hueso cortical denso y los dientes son muy duraderos, pueden no encontrarse junto al esqueleto. La siguiente articulación que se separa del esqueleto es el cráneo de la columna vertebral (que aún se mantiene en su lugar por las costillas). La separación del cráneo del esqueleto también puede evitar los problemas de identificación de los restos del esqueleto. Después, varios huesos de los brazos y las piernas, además de las manos y los pies se desarticulan en una secuencia predecible.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-CH034.indd 1532 11/10/16 17:35

booksmedicos.org

# AGRADECIMIENTOS FIGURAS

Se agradecen de manera especial los permisos para el uso de las siguientes figuras:

**Capítulo 1, Figura 17.** De Okazaki H, Scheithauer BW. Atlas of Neuropathology. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Con autorización del autor.

**Capítulo 3, Figura 17.** De Okazaki H, Scheithauer BW. Atlas of Neuropathology. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Con autorización del autor.

**Capítulo 5, Figura 1 C.** De Bullough PG, Vigorita VJ. Atlas of Orthopaedic Pathology. New York: Gower Medical Publishing, 1984.

**Capítulo 5, Figura 10.** De Bullough PG, Boachie-Adjei O. Atlas of Spinal Diseases. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.

**Capítulo 5, Figura 63.** De US Mortality Data, 1960 to 2005, US Mortality Volumes, 1930 to 1959. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.

**Capítulo 6, Figura 31.** De Bullough PG, Vigorita VJ. Atlas of Orthopaedic Pathology. New York: Gower Medical Publishing, 1984.

**Capítulo 7, Figuras 4 y 34.** Cortesía de UBC Pulmonary Registry, St. Paul's Hospital.

**Capítulo 7, Figura 6.** Cortesía del Dr. Charles Lee, University of British Columbia, Department of Pathology and Laboratory Medicine.

**Capítulo 7, Figuras 7 y 16.** Cortesía del Dr. Greg J. Davis, Department of Pathology, University of Kentucky College of Medicine.

**Capítulo 7, Figura 21.** Cortesía del Dr. Sean Kelly, Office of Chief Medical Examiner of the City of New York.

**Capítulo 7, Figura 27.** Cortesía del Dr. Ken Berry, Department of Pathology, St. Paul's Hospital.

**Capítulo 7, Figura 39.** Cortesía del Dr. Alex Magil, Department of Pathology, St. Paul's Hospital.

**Capítulo 8, Figuras 2 y 8.** U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Servces, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.

**Capítulo 8, Figura 13.** De Okazaki H, Scheithauer BW. Atlas of Neuropathology. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Con autorización del autor.

**Capítulo 8, Figura 15.** De McKee PH. Pathology of the Skin. New York: Gower Medical Publishing, 1989. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.

**Capítulo 8, Figura 29.** De Shils ME, Shike M, Ross AC, et al., eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: Fig. 38-1 C.

**Capítulo 8, Figura 33.** De Shils ME, Shike M, Ross AC, et al., eds. Modern Nutrition in Health and Disease, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: Fig. 38-2 C.

**Capítulo 9, Figuras 21 A, 21 B, 28, 55 A, 73, 87, 93, 94, 102 A y 102 B.** De Farrar WE, Wood MJ, Innes JA, Tubbs H. Infectious Diseases Text and Color Atlas, 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing, 1992.

**Capítulo 10, Figura 5.** Utilizado con autorización de Hisama FM, Bohr VA, Oshima J. WRN's Tenth Anniversary. Sci. Aging Knowl. Environ. 2006 (10), p18 (2006).

**Capítulo 10, Figura 7.** Cortesía del Dr. Richard Miller.

**Capítulo 13, Figura 3.** Adaptado con autorización de Wu X, Williams KJ. NOX4 pathway as a source of selective insulin resistance and responsiveness. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:1236-1245.

**Capítulo 13, Figura 8.** Adaptado de Kendall DM, Bergenstal RM. © 2005 International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis, MN. All rights reserved. Utilizado con autorización.

**Capítulo 13, Figura 9.** Redibujado de Pfeifer MA, Halter JB, Porte D. Insulin secretion in diabetes mellitus. Am. J. Med. 1981;70:579-588.

**Capítulo 13, Figura 16.** Cortesía de The American Diabetes Association.

**Capítulo 14, Figura 37.** Reimpreso con autorización de Stanley J. Robboy, MD, and Gynecologic Pathology Associates, Durham and Chapel Hill, North Carolina.

**Capítulo 18, Figura 40.** De Travis WB, Colby TV, Koss MN, et al. Nonneoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2002.

**Capítulo 18, Figura 55.** Cortesía de The Armed Forces Institute of Pathology.

**Capítulo 18, Figura 70.** Los autores quieren agradecer al Dr. Anthony Gal su contribución a la Figura 18-70.

**Capítulo 19, Figura 15.** Cortesía del Dr. Cecilia M. Fenoglio-Preiser.

**Capítulo 19, Figuras 61 B y 66.** De Mitros FA. Atlas of Gastrointestinal Pathology. New York: Gower Medical Publishing, 1988. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.

**Capítulo 20, Figura 1.** De Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 636.

**Capítulo 23, Figuras 4 y 10.** De Weiss MA, Mills SE. Atlas of Genitourinary Tract Diseases. New York: Gower Medical Publishers, 1988.

**Capítulo 23, Figura 17.** De Bulock BA, Henze RL. Focus on Pathophysiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

**Capítulo 24, Figuras 4, 5, 16, 29, 31, 38A, 50, 76 y 77.** Reimpreso con autorización de Stanley J. Robboy, MD, and Gynecologic Pathology Associates, Durham and Chapel Hill, North Carolina.



booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-FC.indd 1533 11/10/16 17:36

booksmedicos.org



**Capítulo 24, Figuras 13, 18, 27 y 30 A.** De Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, eds. Pathology of the Female Reproductive Tract. London: Churchill-Livingstone, 2002: 111-112, 147, 167, 140, 203, 248, 322, 354.

**Capítulo 27, Figura 13.** Sandoz Pharmaceutical Corporation.

**Capítulo 28, Figuras 9 A, 22 A, 25 A (cortesía de W. Witmer), 26, 32 A, 34 A, 36 A, 38 A, 42, 43 A, 44, 45, 46, 69 A, 70, 71, 72, 79 A y 87 A.** De Elder AD, Elenitsas R, Johnson BL, et al. Synopsis and Atlas of Lever's Histopathology of the Skin. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: p. 2, clin. fig. IA1; p. 163, clin. fig. IVE3; p. 167, clin. fig. IVE4.b; p. 124, clin. fig. IIIH1.a; p. 105, clin. fig. IIIF1.a; p. 115, clin. fig. IIIG1.a; p. 85, clin. fig. IIIB1a.a; p. 219, clin. fig. VE3.a; clin. fig. IVA2.b; p. 7, clin. fig. IC1; p. 212, fig. VD1.d; p. 51, clin. fig. IIE1.f and IIE1.1; p. 226, clin. fig. VE5.f; p. 283, clin. fig. VIB3.g; p. 280, clin. fig. VIB3.q and VIB3.s; p. 10, clin. fig. ID1.b; p. 31, clin. fig. IIC1.a; clin. fig. IIF2.a; p. 96, clin. fig. IIID1.d.

**Capítulo 30, Figuras 18, 39 B, 54 B, 59 y 74 A.** De Bullough PG. Atlas of Orthopaedic Pathology, 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing, 1992. Copyright Lippincott Williams & Wilkins.

**Capítulo 31, Figura 1.** De Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

**Capítulo 31, Figura 6.** Redibujado de Karpati G. Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. Basel: ISN Neuropath Press, 2002: 8, Fig. 2.

**Capítulo 32, Figuras 12, 17, 19 A, 19 B, 21 C, 22 B, 24, 25, 26 B, 27 A, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 48, 49, 50, 51, 56, 65 A, 69, 72, 78 A, 78 B, 79, 80, 82 A, 86A, 86 B, 87, 94, 103, 108, 109, 111, 113B, 114 B, 115 B, 115 D, 122 B, 128 B y 133 B.** Cortesía del Dr. F. Stephen Vogel, Duke University.

**Capítulo 34, Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8.** De Troncoso JC, Rubio A, Fowler DR. Essential Forensic Neuropathy. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-FC.indd 1534 11/10/16 17:36

booksmedicos.org

# ÍNDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS

Los números de página seguidos por una f y una t indican figura y tabla, respectivamente.


**A**
AAA. *V.* aneurisma de la aorta abdominal (AAA)
ABCB4. *V.* Casete transportador B4 de ATP (ABCB4)
Aberraciones numéricas, 255
  cromosoma, 260
  cromosoma Y, 259
  de los cromosomas sexuales, 259, 260f
  efectos, 255
  génesis, 255
  mujeres con múltiples cromosomas X, 262
  nomenclatura, 255-256, 256t
  síndrome de Klinefelter, 260-261, 261f
  síndrome de Turner, 261-262, 262f X
  varón XYY, 261
Aberturas de fosas nasales, 1284
Abetalipoproteinemia, 598t
Aborto, 550
  anomalía cromosómica y, 255
  espontáneo, 550
  habitual, 550
ABPA. *V.* aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
Abrasión, 353
Absceso/s, 34, 34f, 88
  amebianos, del hígado, 870-871, 870f
  cerebrales, 1438f
    en el usuario de drogas intravenosas, 338, 338f
  colangíticos, 870
  de Brodie, 1324
  de las criptas, 401
  del psoas, 1327
  en burbujas de jabón criptocócico, 1441f
  formación, 1001
  frío, 1327
  hepáticos amebianos, 450, 450f
  paravertebral, 1325
  pericolestásicos, 883
  peritonsilares, 1291
  pileflebíticos, del hígado, 870, 870f
  piógenos hepáticos, 870
  pulmonares, 688, 696-699, 699f
  tuboováricos, 996
Absidia, 435
Absorción
  de calcio y vitamina D, osteoporosis primaria, 1331
  de D-xilosa, 782
  de glucosa
    en células cancerosas, 219-220
    en células normales, 219
Abultamiento de Calabar, 458
Abuso
  de drogas, 336
    agentes en, 336
    alucinógenos, 337
    anfetaminas, 337
    cocaína, 337
    definición, 336
    heroína, 337
    intravenosa, y complicaciones, 337-338, 337f, 338f
    materna, 338
    solventes orgánicos, 337
  de etanol, crónico, 1460f
Acalasia, 754
Acantocitos, 1095, 1095f
Acantosis nigricans, 1274
Accidente cerebrovascular
  isquémico, 328
    tabaquismo como factor de riesgo para, 328
  trombótico, uso de anticonceptivos orales y, 339
Accidentes
  ahorcamiento, 1530-1531
  caída de rayos, 1531
  corte, 1530
  heridas por arma de fuego, 1530
  homicidio contra suicidio, 1530
  intoxicaciones, 1531
  lesión eléctrica, 1531
  sobredosis de drogas, 1530
  vehículos motorizados, 1530
Acetato, 220
Acetazolamida para el mal de montaña agudo, 352
Acetilación de histonas, 216, 217
Acetil-coenzima A (CoA), 217, 219
Acetilcolina (ACh), secreción, 509
Aciclovir, en infecciones por VHS, 382
Ácido/s
  acetilsalicílico, 713
    antiinflamatorios, 66
  γ-aminobutírico (GABA), 336
    en encefalopatía hepática, 837
  araquidónico, 65
    en la inflamación, papel, 65-67, 65f, 65t
    factores de contracción, 72
    factores de relajación, 72
    metabolitos biológicamente activos, 66-67, 66f
  ascórbico, 364, 364f. *V. también* Vitamina C
  etilendiaminotetraacético (EDTA), 347
  fólico (B9), 363, 1089
  grasos de cadena corta en el cerebro, 337
  hipocloroso, muerte bacteriana por, 83
  homovanillíco (AHV), 1214
  ligero, 425
  lisérgico, dietilamida del (LSD), 337
  nicotínico, 361
  *N*-metil-D-aspártico (NMDA), 336
  pantoténico (B5), 362
  peryódico de Schiff (PAS), 275, 432, 762, 1005, 1384
    membrana basal, 98
  prúsico (HCN), 343
  retinoico, 360
  transretinoico total, 1129
  vanillilmandélico, 1213, 1214
Ácinos, 680, 827
Acné vulgar, 1250, 1251f
  desarrollo, 1250
  neuromas acústicos, 270
  síntomas, 1219
Acoplamiento en respuesta a los estímulos, 84
Acrocefalosindactilia. *V.* Síndrome de Apert
Acrodermatitis crónica atrófica, 417
Acromegalia, 1178
Acroosteólisis, 500
ACTH. *V.* Corticotropina (ACTH)
Actina específica del músculo, 173t
Actinomicosis, 411, 412f, 693, 1278
  abdominal, 411
  cervicofacial, 411
  del aparato genital, 1001
  genital, 1001
  pélvica, 411
  torácica, 411
*Actinomyces*, 795
  *bovis*, 1278
  *israelii*, 411, 693, 1001, 1278
Activación
  de ERK inducida por insulina, 519
  inhibición de ciclinas, 179f
    disponibilidad, 179
    regulación, 178-179
  partenogenética de ovocitos, 982
  policlonal
    de linfocitos B, 143, 157
    y autoinmunidad, 490
Activador
  del plasminógeno
    tipo urocinasa (u-PA), 1104
    hístico (t-PA), 593, 1104
Actividad
  física, 1065
    efecto sobre el desarrollo del cáncer, 238
    y ateroesclerosis, 595
  hidroxilasa 1α, 1331
    α-L-iduronidasa (IDUA), 278
    macroglobulina $\alpha_2$, 82
    racemasa de α-metilacil-CoA, 994
    talasemia α, 271t, 1093-1094
  respuesta del huésped que favorecen la actividad inflamatoria durante la sepsis, 508f
  mitótica de tumores malignos, 171
  osteoclástica, etapa resortiva, 1339
  termogénica, 516
Acumulación
  de la matriz, en la curación, 113
  de lípidos, 588-589
  de líquido, en las cavidades corporales
  espacio pleural, 319
  pericardio, 319-320
  peritoneo, 320
ADAM, 82, 105, 106
  con motivos de trombospondina (ADAMTS), 105
Adenoacantomas, 1025
Adenocarcinoma/s, 737, 760-761, 761f, 792, 792f
  colorrectales
    características clínicas, 818
    factores de riesgo para, 816
    patogenia molecular, 817
    patología, 817-818
  de células acinares, 1299-1300, 1299f
  de células claras, 1006, 1026, 1042
    de la vagina, 1006f
    del ovario, 1042-1043, 1042f
    del útero, 1026
  de ampolla de Vater, 885
  de colon, con obstrucción intestinal, 175f
  ductal infiltrante, del páncreas, 893-895, 895f
    complicaciones, 896f
  endocervical, 1016, 1017f
  endometrial del útero, 1023-1026, 1024f
    características clínicas, 1026




booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1535 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Adenocarcinoma *(cont.)*
endometrioide, 1042
con diferenciación escamosa, 1025
del endometrio, 1025
de ovario, 1041-1042, 1041f
tipo secretor, 1025
*in situ* (AIS), 737-738, 1016
invasivos, 739-741, 740f, 1016
mínimamente invasivo (AMI), 738-739, 739f
mucinoso, 1040
pélvico seroso de alto grado, 1031
prostático, 990-994
características
citológicas, 992
clínicas, 992-994
histológicas del carcinoma invasivo, 991-992
epidemiología, 990
invasión y metástasis, 992
patogenia molecular, 990-991
patología, 991-992
sistema de clasificación de Gleason, 992, 992f
vesículas seminales en, 992
serosos, 1026
de alto grado, 1040, 1040f
de bajo grado, 1040, 1040f
del ovario, 1039-1040, 1040f
del útero, 1026
tumores de la vesícula biliar, 884
de la vejiga urinaria, 967, 972
Adenoides, 1290, 1291
Adenoma/s, 773, 773f
folicular, de tiroides, 1191-1192, 1191f
renal papilar, 954
tóxico, 1188
acidófilos de blastocitos, 1179
atípicos, 1192
coloides, 1192
de células de Hürthle, 1192
de células nulas, 1179
de intestino delgado, 792
de las glándulas ceruminosas, 1301
dentados tradicionales, 812, 813f
embrionarios, 1192
fetales, 1192
gonadótropos, 1177
hepáticos benignos, uso de anticonceptivos orales y, 339
hepatocelulares, 868, 873, 873f
hipofisarios no funcionales, 1177
monomórficos, 1297-1298
paratiroideos, 1198
características clínicas, 1297
patogenia molecular, 1296
patología, 1296-1297
plurihormonales, 1180
productores de PRL, 1177
sebáceos, 1270, 1271f
secretores de aldosterona, 1210
sésiles dentados, 812
tubulares, 813-814, 1060
de la mama, 1062, 1063f
vellosos, 815
Adenomiosis del útero, 1019, 1020f
Adenopatía mediastinal, 1140
Adenosis
esclerosante, 1058, 1058f
fibroadenomas, 1062f
vaginal, 1006-1007
pólipo fibroepitelial, 1006
tumores mesenquimatosos benignos, 1007
Adenovirus, 377, 377f, 683-684, 696, 698f
Adherencias
en cuerda de violín, 394
fibrosas intrauterinas, 1019
intraabdominales, 123
intrauterinas, 1019
Adhesión
intercelular, moléculas de (ICAM), 76, 322f, 323
plaquetaria, 584
Adictos a drogas intravenosas, 337-338, 656
Adipocitos, 198
ADN, 232
circular cerrado covalente (ADNccc), 845
cuerpos tipo Döhle, 1106
daño
inducido por radiación, 354
por el radical hidroxilo, 8
defectos en, 482-483
deleciones grandes, 263
desmetilación, 214
DNMT1, 214
DNMT3A, 214
escisión y reparación de nucleótidos, 183
hipermetilación, 214
hipometilación, 214
histonas modificadas y, 216
mecanismos, 214
metilación del ADN, 213-214, 217
metiltransferasas (DNMT), 214
mitocondrial (ADNmit)
enfermedades, 1397
mutación en, 285
ploidía de ADN, 1215
procesos, 182, 182f
recambio de ADN, y gota secundaria, 1367
reparación, 182
por escisión de bases, 183, 183t
por mal apareamiento de bases, 182-183, 182f
respuesta al daño en el ADN (DDR), 190, 204
rotura de cadena doble (DSB), 183-184, 183t
virus de ADN, 233-234
ADNccc. *V.* ADN circular cerrado covalente (ADNccc)
células C, 1179, 1181
convertasa C3, 63
ADP. *V.* Difosfato de adenosina (ADP)
Adrenalitis autoinmunitaria, 1205f
Adrenoleucodistrofia, 1455
características clínicas, 1456
patogenia molecular, 1455
patología, 1455-1456
Adresinas, 78, 134
de los nódulos linfáticos periféricos, 141
Afinidad al oxígeno
anómala, 1099
aumentada, 1099
disminuida, 1099
Aflatoxina, 236, 349
Afta, 433, 433t, 1278
Agammaglobulinemia de Bruton ligada al X, 152-153, 1290
Agenesia, 246, 1018-1019
anal, 799
anorrectal, 799
pancreática, 889
pelvis renal y uréteres, 962
renal, bilateral, 907, 907f
tiroidea, 1182
útero, 1018-1019
vagina, 1006
Agentes
alquilantes, 236
biológicos, en la guerra y el bioterrorismo, 472-473, 472t
Aglutinación de los glóbulos rojos, 1100f
Agotamiento de los factores de coagulación, 1114
Agranulocitosis, 1115
genética infantil, 1116
Agrecano, 104
Agregación
plaquetaria, 584, 1102, 1103
de proteína, 27
depósito extracelular, 33
tóxicos, 32-33, 32f
Agregados proteicos tóxicos, 32-33, 32f
Agrupación de tipo fibroso, 1399
Agua, en el cuerpo, 315
Agujero oval permeable, 632
AINE. *V.* Antiinflamatorios no esteroideos
AIRE, proteína (regulador autoinmunitario), 1204
AIS. *V.* Adenocarcinoma *in situ*
Akt, 48, 219
papel en la atrofia, 20
papel en la autofagia, 26, 26f
vías, 1259f
Alarminas, 510
Albinismo, 10, 11f, 265, 282
oculocutáneo, 271t, 282
negativo a la tirosinasa, 282
positivo a la tirosinasa, 282
Albino, 265
Albúmina, 828
Alcaptonuria, 271t, 281, 281f
Alcohol
abuso, 334
accidentes automovilísticos y, 334
cardiomiopatía dilatada y, 665
complicaciones, 335f
corazón, 335
depresores del SNC y, 334
deshidrogenasa (ADH), 854
en el embarazo, 336
hígado, 334
hueso, 336
lesión celular por, mecanismos, 336
músculo esquelético, 335
neoplasias y, 336
órganos y tejidos, efecto en
páncreas, 334
sangre, 335-336
sistema
endocrino, 335
inmunitario, 336
nervioso, 336
tubo digestivo, 335
Alcoholismo, 334, 1333, 1460f. *V. también* Alcohol
crónico, 889, 1460f
pancreatitis aguda, 889
pancreatitis crónica, 889-890
Aldosterona, 317, 319, 323
Aldosteronismo
primario, 1209-1210
sensible a glucocorticoides, 602-603
Aldrina, 342
Alelo, 243
Aliento hepático, 837
Almacenamiento
de cobre, 12
de colesterol, 10, 11f
de glucógeno, en las células, 10
de grasa, en las células, 10
de plomo, 12
intracelular, 9-12, 11f
Alopecia, 1225
androgénica, 1225


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1536 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




areata, 1225
común. *V.* Alopecia androgénica
universal, 1225
Alopurinol, 1369
Alquitrán de los cigarrillos, 329
Alteración/es
en la arquitectura y atipia citológica, combinación, 1256
sensorial periférica, 534
del crecimiento, marasmo y, 358
del desarrollo sexual masculino, alcoholismo y, 335
endocrinas, 837f
Alucinógenos, 337
Alveolitis alérgica extrínseca, 719
Alvéolos, 680, 681f
células tipo I, 680
células tipo II, 680
*Amanita phalloides*, 866
Ambliopía (alteración de la visión), 336
Amebiasis intestinal, 449-450, 449f
Ameboma, 449
Amelia, 248
Ameloblastoma metastatizante, 1284
Ameloblastomas, 1284, 1284f
Amenorrea secundaria, 1033
*American Type Culture Collection*, 473
Amibas, 443
Amibiasis, 449, 870-871
hepáticos amebianos, 450, 450f
intestinal, 449-450, 449f
Amigdalitis, 1290-1291
Amilina, 517, 527
Amiloide, 563
cerebro y, 569
cerebrovascular, 571f
glomerular, 570f
glucosaminoglucanos relacionados con fibrillas, 564
miocárdico (tipo AL), 571f
cerebrovascular, 571f
clasificación, 567t
constituyentes, 563
glomerular, 570f
miocárdico, 571f
proteínas acumuladas como, 569-571
tipo AA, 565f, 571f, 922
tipo AL, 564f, 922
Amiloidosis, 563-573, 670, 670f, 922-923, 1326
AA, 567-568, 572
adquirida, 566-569
asociada con discrasias monoclonales de linfocitos B, 568
ATTR, 569
características morfológicas, 570-571, 570f, 571f
cardíaca senil, 670
cintigrafía seriada SAP, 572
clasificación clínica, 566-570
compromiso orgánico en, 571-572
constituyentes del amiloide, 563
de cadenas ligeras, 1407
de gelsolina, 569
depósito de amiloide, 563
endocrina, 569
hepática, 571f
hereditaria, 267t, 569-571
del fibrinógeno de la cadena Aα, 570
variantes no neuropáticas, 570
localizada, 568-569
microglobulina β2, 569, 572-573
organización general, 564
patogenia molecular, 563-566
por cistatina C, 569
por β2-microglobulina, 569, 572-573
reactiva sistémica, 567-568
relacionada con la diálisis, 568, 569
senil por transtiretina, 569
sistémica, 563, 1407
tóxica, 665-666
trasplante hepático, 573
tratamiento, 572-573
Amilopectina, 279
Aminas aromáticas, 236
Aminoácidos, 366, 366f
esenciales, 366
no esenciales, 366
síntesis, 219
Amniocentesis, 288
Amnios, 535
Amoníaco, 684
durante la encefalopatía hepática, 837
AMPK, 221
Amplificación/es
de la respuesta inflamatoria, 57
ERBB2, en neoplasias humanas, 225, 225f
genéticas, 225, 225f
génica, 222
Ampolla, 795f, 1031
anatomía, 794-795
eoplasias, 795
Ampollas
del pénfigo vulgar, 1279
por fiebre, 381f, 382
Anaerobios facultativos, 385
Anafilotoxinas, 62, 63
actividad biológica, 63f
Anágeno, 1225
Anamnesis, 131
Anaplasia, 171
*Anaplasma phagocytophilum*, 471t
Anaplasmosis granulocítica humana, 471t
Anasarca, 314
ANCA. *V.* Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA)
Anclajes fibrilares, 102
Androblastoma, 1047
Andrógenos, en cáncer de próstata, 188, 189
Anemia, 642, 1085-1101
ácido fólico en, 1089-1090
aguda, 1087
aplásica, 1118, 1118t
exposición ANCA a benceno y, 342
asociada con la infiltración medular, 1088
características clínicas, 1087, 1091
clasificación
fisiopatológica, 1085, 1087t
morfológica, 1085, 1087t
de células falciformes, 271t, 1096-1098, 1165
características clínicas, 1096-1098
complicaciones vasculares, 1097f
crisis aplásica en, 1097
crisis de secuestro en, 1097
epidemiología, 1096
patogenia molecular, 1096
patología, 1096
de Cooley, 1091, 1092
de Fanconi (AF), 207t, 1108, 1118-1119
aplasia pura de los glóbulos rojos, 1119
células hematopoyéticas y linfoides, 134-136, 135f
hemoglobinuria paroxística nocturna, 1119
pluripotencial, 134
trasplante, 134
defectos en la membrana del eritrocito, 1094-1095
defectos enzimáticos, 1095-1096
deficiencia de hierro, 1087-1088
en enfermedad crónica, 1088
en enfermedad renal, 1088
en intoxicación por plomo, 1088
epidemiología, 1091-1092
factores etiológicos, 1089-1090
fisiopatología, 1089-1090
hemoglobinopatías, 1096-1099
hemolítica, 336, 1094-1101
acantocitosis, 1095
aloinmunitaria, 1100
anemia de células falciformes, 1096-1098
autoinmunitaria, 1099-1101, 1169
anticuerpos fríos, 1099-1100
anticuerpos calientes, 1099
enfermedad de hemolisinas frías, 1100
enfermedad hemolítica del recién nacido, 1100-1101, 1100f
mecanismo de autoanticuerpos, 1099
mecanismo de complejos inmunitarios, 1099
mecanismo de hapteno, 1099
reacciones hemolíticas a la transfusión, 1100
Coombs-negativa, 1169
defectos de la membrana eritrocitaria, 1094-1095
defectos enzimáticos, 1095-1096
eliptocitosis hereditaria, 1095, 1095f
enfermedad
HgbC, 1098
HgbE, 1098-1099
esferocitosis hereditaria, 1094-1095, 1094f
hemoglobinopatías, 1096-1099
hiperesplenismo, 1101
inmunitaria y autoinmunitaria 1099-1101
microangiopática, 938, 1101, 1101f, 1114
relacionada con el cáncer (CRMAHA), 1169
no inmunitaria, 1101
rasgo de células falciformes, 1098
hereditaria no esferocítica, 1095
hiperesplenismo, 1101
infección por anquilostoma y, 460
inmunitaria y autoinmunitaria, 1099-1101
intoxicación por plomo y, 346
megaloblástica, 1089-1091, 1091f
ácido fólico en, 1089-1090
características clínicas, 1091
deficiencia de vitamina B12 y, 363
en alcohólicos, 334, 335
factores etiológicos, 1089-1090
fisiopatología, 1089-1090
patología, 1091
vitamina B12 en, 1089
microangiopática, 1101
microcítica hipocrómica, 1088f
mieloptísica, 1088
no inmunitaria, 1101
patogenia molecular, 1092
patología, 1091
perniciosa, 765, 1089
por deficiencia de hierro, 348, 818, 819, 1087-1088
sensible a la piridoxina, 363
talasemia, 1091-1094, 1092f
α, 1093-1094
β, 1092-1093
vitamina B12 en, 1089
Anencefalia, 248, 1474, 1474f
factores genéticos, 1474
Aneuploide, 255
Aneuploidia, 222
Aneurisma, 610
aórtico
abdominal, 610-612, 611f
ateroesclerótico, 328
arterial, 610


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1537 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Aneurisma *(cont.)*
arteriovenoso, 610
ateroesclerosis y, 594
basilar, 1434
categorías, 610
cerebral, 612
de aorta abdominal (AAA), 610-612, 611f
de Charcot-Bouchard, 1431, 1431f
disecante, 610, 612-613, 613f
en arterias cerebrales, 612
fusiforme, 610
localizaciones, 611f
micótico, 614, 1434
saculares, 610
fisiopatología, 1433f
sifilítico, 613-614, 614f
Anfetaminas, 337
Anfíbolos, 237, 717
Anfotericina B, en aspergilosis invasiva, 435
Angitis por hipersensibilidad, 606
Angina
de Ludwig, 1277
de Vincent, 1291. *V.* Gingivitis necrosante y ulcerativa aguda
Angina intestinal (abdominal), 788, 809
Angiodisplasia (ectasia vascular), 810
Angioedema, 1245
hereditario, 1245
Angioestatina, 205
Angiofibroma nasofaríngeo, 1291-1292, 1291f
juvenil, 1291-1292
Angiogenia, 20, 92, 184, 583
capilares en, crecimiento, 117
en reparación de heridas, 117-118
interacción entre los receptores y, 117-118
tumoral, 193-195
angiopoyetinas, 194
citocinas y quimiocinas inflamatorias, 195
inhibidores, 205
mediadores, 194
otros factores angiogénicos, 194-195
pasos en, 193-194
VEGF, 194, 194f
Angiomas en araña, 338
Angiomatosis bacilar, 410, 471t, 1273, 1274
Angiomiolipoma, 875, 875f
Angiopatía amiloide, 1432f
Angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), 594
Angiopoyetina
1 y 2, 580
2, 194
símil 4 (Anptl4), 199
Angiosarcoma, 617- 618, 618f
hepático, 617-618
Angiotensina
I, 600
II (AngII), 600, 626-627
Ángulo hepático, 797
Anillo
de fibrina, fiebre Q, 424
de Kayser-Fleischer, 864, 1457
de Schatzki, 753, 753f
de Waldeyer, 1130, 1290
lipoide, 1506
Anión superóxido, 6-7, 7t, 8f
en inflamación, 69, 69f
muerte bacteriana por, 83
Anisaquiasis, 371
Anisopoiquilocitosis, 1091
Ano
carcinoma de células escamosas, 820
condiloma acuminado, 820
enfermedad de Paget, 820
hemorroides, 819-820
imperforado, 799
Anoikis, 50, 50f, 193
Anomalía/s, 247, 247f
cardíacas, 249
congénitas del riñón, 906-911
cromosómica previa, 288
en defectos congénitos, 1478-1479
en tumores de tejidos blandos, 1354t
de complejo, 247, 247f
de remodelación ósea
displasia progresiva de la diáfisis, 1317
osteopetrosis, 1316-1317, 1317f
de May-Hegglin, 1106
de un solo gen, 262
de desarrollo, del pene, 972
disráficas, 247
genómicas, 1215
Anorexia, en pacientes con cáncer, 238
Anosmia, 1477
Anotia, 248
Anquilosis ósea, 1327, 1362
Anquilostomas, 460
americano, 460
braziliensis, 463
del viejo mundo, 460
duodenal, 459t, 460
Anquilostomosis, 460
*ANRIL,* ARN largo no codificante, 212
Ansocitosis, 1087
Antagonistas de la hipertrofia, 20
Antibióticos
aminoglucósidos, 1304
antituberculosos, 1190
candidiasis y, 433
Anticipación genética, 264, 284
Anticoagulación, papel del endotelio en, 1104f
Anticoagulantes, 72
lúpicos, 115
Anticonceptivos orales, 339
características clinicopatológicas, 1023t
tipos histológicos, 1023
útero, 1023-1024, 1026
beneficios, 340
cloasma, 340
colelitiasis, 340
complicaciones, 339, 339f
vasculares, 339
tabaquismo y, 328
Anticuerpos, 139-140
antiendomisio, 783
antifosfolipídicos, 496
anti-MBG, 914
antinucleares (ANA), 493
antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), 1190
antiproteínas citrulinadas (APC), 497
citófilos, 144
citotoxicidad celular dependiente, 137, 146, 853, 1189
contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), 605, 605f, 914, 933
de Donath-Landsteiner, 1100
heterófilo, en mononucleosis infecciosa, 382
naturales, inmunoglobulina M (IgM), 133t, 134
Antígeno/s
carcinoembrionario (CEA), 173t, 174, 1005, 1195
en carcinoma medular de tiroides, 1195-1196
nuclear de núcleo de la célula proliferante (PCNA), 204
canceroso (CA), 174, 895
central (HBcAg), 845, 846
común de la leucemia linfoblástica aguda (CD-10), 173
4 de linfocitos T citotóxicos, en cirrosis biliar primaria, 857
de diferenciación, 227
de Frei para el granuloma venéreo, 1249
de histocompatibilidad, 141
de membrana epitelial (EMA), 173t, 1070, 1196, 1482
de superficie
de hepatitis B (HBsAg), 845, 846
de células neuronales, 1501
del grupo sanguíneo ABO, 952
del grupo sanguíneo de Lewis, 895
e (HBeAg), 845, 846-848
leucocitario humano (HLA), 131, 141
B27, 783, 784f, 1131
en artritis reactiva, 976
1 (LFA-1), 156
nuclear asociado a artritis reumatoide, 497
nucleares de Epstein-Barr, 233
oncofetales, 227
onconeurales, 1501
oncospermatogoniales, 227
prostático específico, 173t, 174, 988
relacionados con el tumor (ART), 226, 227
tumorales, 174, 226
antígenos asociados al tumor, 226, 227
antígenos específicos del tumor, 226
virales, y vasculitis, 605
Antioxidantes, 480
oxidantes extracelulares y, 9
Antitiroglobulina, 1190
Antitrombina, 585
Antraciclinas, 666
Antracosilicosis, 716, 717f
Antracosis, 11, 11f
Ántrax, 409, 473
gastrointestinal, 409
por inhalación, 409
pulmonar, 409
septicémico, 409
Antro, 762
Aorta, 299, 577, 578f
aneurismas, 610. *V. también* Defecto aneurismático en el síndrome de Marfan, 268
en escopeta, 613
AP-1 (proteína de activación 1), 189, 189f
Aparato yuxtaglomerular, 906
Apariencia
en corteza de árbol, aortitis sifilítica, 415, 613, 614f
en piel de cebolla, 415
en queso suizo, cisticercos en el cerebro, 468, 468f
Apatita, en el riñón, 950
Apéndice
apendicitis, 795-796
neoplasias
tumores
epiteliales, 796-797
neuroendocrinos (carcinoides), 796
APGR. *V.* Aplasia pura de glóbulos rojos
Apendicitis granulomatosa, 796
Aplasia, 247
de células germinales, 680, 980
síndrome de células de Sertoli exclusivas, 980f
de médula ósea, 342
pura de glóbulos rojos
autolimitada aguda, 1118
crónica recidivante, 1119
Apnea obstructiva del sueño, 522
ApoB-100, ausencia, 598t


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1538 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Apolipoproteínas, 596t
E (apoE), 564, 599
Apo(a), 599
Apoplejía hipofisaria, 1175-1176
Apoptosis, 35, 35f, 40, 89, 495
autoinmunidad y, 491, 491f
características ultraestructurales, 35-36, 36f
células
apoptóticas
mutantes, deleción, 41
obsolescentes, eliminación, 40-41
como defensa contra la diseminación de la infección, 41
como inhibidor del cáncer, 193
de los miocitos cardíacos, 628
definición, 35
dependiente de caspasa 8, 248
eliminación, 36
en desarrollo y fisiología, 40, 41f
en hígado en la hepatitis viral, 36f
en piel en el eritema multiforme, 36f
en proceso de enfermedad, 48
excesiva, 48
extrínseca, 42, 43f
inducida por Myc, 204
insuficiente, 48
intrínseca, 42, 43, 44f
liberación de $Ca^{2+}$ del retículo endoplasmático y, 46-47
mediada por oncogenes, 193, 204
p53 en, papel, 45-46, 46f
papel en el lupus eritematoso sistémico, 495
papel en la sepsis, 509
proteínas mitocondriales en, papel, 47-48, 47f
regulación, vías, 48
vía/s
intrínseca, 42-45, 44f
señalización, 42
Apoptosoma, 47
APRIL, unión con linfocitos B, 488, 488f
AR. *V.* Artritis reumatoide
Aracnodactilia, 267, 267f
Arbovirus, 1445
Arco lipoide, 599
*Arcobacter*, especies, 470t
Arginina vasopresina (ADH), 1175, 1216
Argonauta (Ago), 215
ARN, 232
endógeno competitivo (ceARN), 211
largo no codificante (lncARN), 212, 216
en cáncer, 216, 217, 217t
mensajero de PrP (ARNm), 1450
Arrenoblastoma, 1047
Arrinencefalia, 1476, 1477f
Arrugas faciales, 102
Arsénico, exposición a, 348
ART. *V.* Antígenos relacionados con el tumor
Arteria/s, 577, 578f
coronarias, 623, 624, 638
descendente anterior izquierda (DAI), 623
elásticas, 577-578, 578f
aorta, 577
capas de la túnica adventicia, 578
pequeñas, 578
túnica íntima, 577
túnica media, 577-578
*vasa vasorum*, 578
flujo sanguíneo al corazón, 623-624
funciones, 299
hepática, 826
mesentérica superior, oclusión, 786
musculares, 578-580, 578f, 579f
pequeñas, 580
túnica media, 578, 580
nutricias, 1306
perforantes, hueso, 1306
retiniana, oclusión, 1509f
testiculares, 961
umbilicales, 535
uterinas, 535
Arteriola/s, 299-300 303, 323, 324, 580
eferente proximal, 906
espirales, 535-536, 537f
terminal aferente, 906
Arterioloesclerosis, 603, 603f, 604, 604f
Arteriolopatía, 954
nefrotoxicidad con ciclosporinas con, 954f
Arteriopatía crónica del trasplante , 953
Arterioesclerosis
benigna, 603, 603f
hialina, 603, 603f
maligna, 604
Arteritis, 1105
de células gigantes, 606-607, 607f, 936
de Takayasu, 608-609, 936
necrosante, 952, 953f
por ANCA, 935
temporal, 606-607, 607f
Articulación. *V.* Articulaciones
biartrodia. *V.* Articulación sinovial
biaxial, 1357
de Charcot, 1360
plana, 1357
uniaxial, 1357
Articulaciones
condromatosis sinovial, 1371, 1371f
definición, 1356
ganglios, 1371
poliaxiales, 1357
quiste de Baker, 1371
sinoviales, 1356
cartílago hialino articular, 1358, 1358f
clasificación, 1357
histología articular, 1358-1359
sinovio, 1358
tipos, 1356
tumores y lesiones parecidas a los tumores tenosinovial de células gigantes, 1371-1372, 1371f
Artritis
bacteriana, 387
aguda, 1326
definición, 1357
enfermedad de Paget y, 1341
enteropática, 1366
espondilitis anquilosante, 1365, 1366f
espondiloartropatía, 1365
formas, 1357-1358
gotosa aguda, 1368
inflamatoria, 1357
en niños, 1366
juvenil, 1366
no inflamatoria, 1357-1358
ocronótica, 281
pauciarticular, 1366
psoriásica, 1366
reactiva, 976, 1365, 1365, 1366
definición, 1365
reumatoide (AR), 497-498, 655, 1162, 1364f
afección orgánica en, 498, 498f
agentes infecciosos en, 497-498
características clínicas, 1364
definición, 1360
factores
genéticos en, 497
locales en, 498
formación de pannus, 1362
histogénesis, 1363f
inmunidad
celular mediada en, 497
humoral en, 497
nódulos reumatoides, 1362
patología de
pérdida de peso en, 21
prevalencia, 1362
seropositiva
tabaquismo y, 331
seronegativa, y psoriasis, 1230
seropositiva, 1366
seudorreumatoides, 1370
tuberculosa, 1327
Artropatía, 281
Asa de Henle, 906
Asbestos, y mesotelioma, 237
Asbestosis, 717, 718f
Ascariasis, 458-459, 458f, 871, 889
*Ascaris lumbricoides*, 458, 459t, 705, 871
Ascitis, 302, 314, 315, 320, 842, 843f
quilosa, 320
Asfixia, 1529
Asincronía nuclear-citoplasmática y, 1089
Asma, 713f
aspergilosis broncopulmonar alérgica y, 434
contaminación aérea, 713
extrínseca (alérgica), 711
factores emocionales, 713-714
inducida
por ejercicio, 713
por fármacos, 713
intrínseca (idiosincrática), 711-713
leucotrienos y, 66
ocupacional, 713
tabaquismo y, 331
Asociación del desarrollo, 248
Aspergiloma, 434-435, 692, 694-695, 695f
Aspergilosis, 434-435, 435f, 694-695, 1287
broncopulmonar alérgica, 434, 695, 695f
invasiva, 435, 435f, 694, 695f
pulmonar, 434-435, 435f
rinocerebral, 1287
*Aspergillus* spp., 684, 694, 729, 945
*flavus*, 236, 349
*fumigatus*, 434, 694, 1441
*niger*, 694
*parasiticus*, 349
Aspiración de líquido amniótico, 289
Asplenia, 1164
Asterixis, 838
Astrocitoma/s
anaplásico, 1485, 1485f
gemistocíticos, 1485f
pilocíticos, 1486, 1487f
pilomixoide, 1487
pontino difuso, 1486, 1486f
subependimario de célula gigante, 1488, 1488f
Ataque
de los anticuerpos circulantes, a los vasos sanguíneos, 605
isquémico transitorio (TIA), 1428
Ataxia, 360
de Friedreich (AF), 264-265, 1470, 1471f
espinocerebelar, 263t
telangiectasia, 207t, 1166
Atelectasias, 685-686, 685f
redondeadas, 718
Ateroesclerosis, 10, 11f, 532-533, 582, 587
ateroma en, desarrollo y crecimiento del, 587, 587t
células de músculo liso (CML), papel en, 590
complicaciones, 587, 592f, 593-594, 594f
estrías grasas, 588f, 591


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1539 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Ateroesclerosis *(cont.)*
factores de riesgo en, 595-596
hipótesis de la patogenia, 587-591, 587f
incidencia, 587
infección y, 596
interacciones celulares en la aterogénesis, 591, 593, 593f
lesión
característica, 589f, 591
inicial y, 591
masa celular íntima, 591
metabolismo de lípidos en, 596-600
placa
complicada, 591, 592f
fibrograsa, 589f, 591
lipídica fibroinflamatoria, 589f, 591
restenosis, 594-595
tabaquismo y, 328
trombosis arterial y, 304-305, 305f
Aterogénesis, 587, 587t. *V. también* Ateroesclerosis
Ateromas, 270, 587. *V. también* Ateroesclerosis vulnerable, 593
Aterosis
aguda, 553, 553f
decidual, 553
Atg (proteínas relacionadas con la autofagia), 27
Atipia
celular, grado, 171
citológica, 1256
epitelial plana, 1060-1062
ATPasa de miosina, 1384
Atresia, 247, 752, 962
biliar, 872-873
extrahepática, 833, 872-873
intrahepática, 873
bronquial, 681
esofágica, 247, 752
rectal, 799
tricúspide, 635-636
vaginal, 1006
Atrofia, 15-16, 16f, 16t
agrupada, 1399
amarilla aguda, 852
cerebral, 15-16, 16f
con hidrocefalia *ex vacuo,* 1463f
cortical, 1463f
grave, 1468f
de fibras tipo II, 1401-1402, 1402f
del endometrio, 17f
demanda funcional y, 16
desnutrición y, 16-17
enfermedades crónicas y, 16t, 17
envejecimiento y, 16t, 17
hipertrofia muscular y,
interrelación entre, 19f
interrupción de señales tróficas y, 16t, 17
isquemia y, 16
lesión celular persistente y, 17
mecanismos moleculares en, 20
muscular espinal, 1399, 1401, 1472
infantil, 1401
juvenil, 1401
ligada al X, 1401
óptica, 1519f
presión prolongada y, 17
proteína cinasa ATR (ATM y Rad-3 relacionada), 181
quística senil del endometrio, 1018
senil, 17
sistémica múltiple, 1469
tejido linfoide faríngeo, 1290
tubular de los testículos posradiación, 980f
Aurícula, 1300
Autoanticuerpos, 492-493, 1099
marcadores, 491
Autofagia, 24-26, 25f, 29, 48, 221, 481
agregados proteicos y, 27, 28f
en las células cancerosas, 221-222
enfermedad/es
de Crohn y, 29
infecciosas y, 29
neurodegenerativas y, 29
vínculos entre enfermedades y, 27-29
envejecimiento y, 29
estimulación e inhibición, 26f
importancia, 25-26
macroautofagia, 24, 25f, 26-27
mayor, 24
mediada por chaperonas, 24, 25f, 27
microautofagia, 24, 25f, 27
organelas celulares dañados y, manejo, 27, 28f
pancreatitis y, 29
relacionada con la inanición, 27
Autofagosoma, 27
Autoinfección, 460
Autoinmunidad, 156
activación policlonal, 490
de los linfocitos B, 157
apoptosis, 491, 491f
autoanticuerpos marcadores y, 491
autoantígenos inaccesibles, 156
causas, 489-491
ciclos de exacerbaciones y remisiones, 491-492
como inmunidad innata, 489, 489f
definición, 487
drogas y toxinas, 490-491
enfermedad injerto contra huésped (EICH), 491
formación de autoanticuerpos, por los linfocitos B normales, 487, 487f
función anómala de linfocitos T, 156-157
género, 491
genética, 491
humoral, 487-488, 488f
lesión del tejido autoinmunitario, 157
mecanismos, 487
mediada por linfocitos T, 488-489, 488f, 489f
mimetismo molecular, 157, 490, 490f
privilegio inmunitario, violación, 490, 490f
probabilidad, 491
sistema inmunitario adaptativo y, 487, 487f
teorías, 156
Autorregulación vascular, 324
Autosomas, 243
Axones
autónomos posganglionares, 1402
de los nervios periféricos, 1402
regeneración, 1409-1410
AZF (factor de azoospermia), 247
Azitromicina, en el tifus transmitido por piojos, 423
Azoospermia, 261
en criptorquidia bilateral, 978

**B**

B72.3 (asociado a tumor), 173t
Babesiosis, 444, 446
Babosa, 197
Bacilo, 385
ácido-alcohol resistente, 1000
de Calmette-Guérin, 964
de Koch, 425
*Bacillus anthracis,* 409, 691
*Bacillus fusiformis,* 418
*Back to sleep,* campaña, 295
Bacteremia transitoria, 656
Bacteria/s, 385
aerobias, 385
anaerobias, 385
citosol, 385
coliformes, 964
cuerpo nuclear, 385
enfermedades por, 386. *V.* también Infecciones bacterianas encapsuladas, 385
envoltura 385
gramnegativas, 385
grampositivas, 385, 507
*Legionella,* 369
microaerófilas, 385
no encapsuladas, 385
pared celular, 385
respuestas inflamatorios e inmunitarias por, 386
toxinas, 385-386
Bactericida/proteína promotora de la permeabilidad (BPI), 83
Bacteriemia, 507, 688
*Bacteroides*, 690, 789
Bagazosis, 719
*Balamuthia mandrillaris,* 471t
Balanitis, 975
circinada, 975
de células plasmáticas, 975
de Zoon, 975
xerótica obliterante, 975
Balanopostitis, 975
Banda/s
A, 1382
de Giemsa, 252
lúpica, 496
Q, 251
R, 251
Z, 1382
Bandeo cromosómico
bandas
G, 251
Q, 251
R, 251
tinciones para bandas, 251
Barrera
células aracnoidea, 1417
hematoencefálica, 1419
Bartonelosis, fases, 411
anémica aguda, 411
dérmica eruptiva, 411
*Bartonella*
bacilliformis, 411
henselae, 410, 471t
quintana, 410
*Basidiobolus haptosporus,* 435
Basofilia, 1117
causas principales, 1117t
Basófilos, 96, 1081
inflamación, papel, 73-74, 74f
Bastones, 385
Bazo, 139, 139f, 1163-1166
anatomía y función, 1163-1164
anemia de células falciformes, 1165
asplenia, 1164
causas principales, 1165t
congestión, 302
congestiva, 1165
eritrocitos, 1163-1164
esplenomegalia
estructura, 1164f
hiperesplenismo, 1164
hipoesplenismo, 1164
infartos, 312, 312f
infiltrativos, 1165
macrófagos esplénicos, 1163-1164
pulpa blanca, 1163
pulpa roja, 1163-1164


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1540 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




quistes y tumores, 1165-1166
reactivos, 1165
trastornos, 1164-1166
Bcl-1 y ciclina D1, 174t
gen fusionado BCR/ABL, 1121
BCR-ABL1 positivos, 1120
Beclin-1, 27, 221
Bejel, 413t, 416
Benceno, 337, 1531t
efectos tóxicos, 342
exposición industrial a, 342
Ber-Ep4, 173t
Beriberi, 335, 360, 360f
cardiopatía Beriberi (deficiencia de tiamina), 663
húmedo, 360, 361
seco, 360, 361
Beriliosis, 719, 719f
Bid, 42
Bifenilos policlorados (BCP), 343
Bilirrubina conjugada, 829
Bilirrubinato de calcio, 880
Bilis, 828
circulación enterohepática, 829
litógena, 881
Bim, 215
Bioenergética alterada en células cancerosas, 184
Biogénesis mitocondrial, 20
Biopsia
de vellosidades coriónicas, 288
muscular, 1384
Biotina ($B_7$), 363
Birt-Hogg-Dube (BHD), síndrome, 957
Blastocitos, 96, 119, 1081
adultos, 119, 120t
cancerosos, 227-228
células tumorales derivadas, 228
evolución clonal, 229f, 230
importancia, 231
modificación epigenética no hereditaria, 230-231, 230f
origen, 228, 229f
capacidad de regeneración, 119
cardíacos y regeneración miocárdica, 628
de la médula ósea, 121
embrionarias, 119
hematopoyéticos (HSC), 120, 120t, 134, 481, 1080
anemia aplásica, 1118, 1118t
leucemia mieloide aguda, 1127-1130
leucemias y síndromes mielodisplásicos, 1120-1130
médula ósea y sangre, 134
neoplasias mieloproliferativas, 1120-1126, 1121t
síndromes mielodisplásicos, 1126-1127
trastornos, 1118
benignos, 1118-1119
con alteraciones en los blastocitos hematopoyéticos, 1118-1119
influencia ambiental en, 121
médula ósea, 121
mesenquimatosos (MSC), 120-121
pluripotenciales, 120
potencial de diferenciación, 119-121
propiedades, 119
regeneración hepática, papel en, 121
unipotenciales, 121
Blastoma pulmonar, 745-746
Blastómeros, 246
Blastomicosis, 440, 440f, 441f, 694
cutánea, con ulceración, 440, 441f
pulmonar, 440-441
sudamericana. *V.* Paracoccidioidomicosis
*Blastomyces dermatitidis*, 440, 694, 1254, 1441
Bleomicina, 701
Bloqueador/es
del canal de calcio, para edema sistémico por altitud elevada, 352
del receptor de angiotensina (ECA), 918
$\alpha_1$-adrenérgicos
para cardiomiopatía hipertrófica, 669
para hiperplasia prostática nodular, 990
antiplasmina $\alpha_2$, 586
para hiperplasia nodular, 990
Bloqueo cardíaco congénito, 638
Bocio
de Riedel, 858
endémico, 1184
inducido
por fármacos antitiroideos, 1184-1185
por yoduro, 1185
multinodular tóxico, 1183
no tóxico, 1182-1183, 1183f
multinodular
no tóxico, 1182-1183
tóxico, 1183, 1188
no tóxico, 1182-1183, 1183f
características clínicas, 1183
difuso, 1182
fisiopatología, 1182
multinodular, 1182-1183
patogenia molecular, 1182
patología, 1182-1183
Bolsa de Rathke, 1174
Bomba de transporte de sales biliares, 832
*Bordetella pertussis*, 391, 684
*Borrelia*
*afzelii*, 416
*burgdorferi*, 413t, 471t, 1366
*garinii*, 416
*recurrentis*, 413t, 417
Bortezomib, 23
Botulismo, 371, 404, 406
en heridas, 406
infantil, 406
Bradicinina, 372
Bradizoítos, 446
Braquicefalia, 1276
Bronconeumonía, 392, 687, 687f
Bronquiectasias, 272, 686-687, 686f
cilíndricas, 686
generalizadas, 686
no obstructivas, 686
obstructivas, 686
saculares, 686
varicosas, 686
Bronquiolitis, 683
constrictiva, 685, 685f
crónica, 272
en niños, 373
obliterante, 685
respiratoria, 724-726, 725f
enfermedad pulmonar intersticial, 724
Bronquíolo/s, 680
terminal, 680
respiratorios, 680
Bronquios, 680
Bronquitis, 272
crónica, 705-707, 706f
tabaquismo y, 330, 330f
Brote, 59
meningitis fúngica, 470t
Brucelosis, 371, 407
*Brucella*
*abortus*, 407
*canis*, 407
*melitensis*, 407
*suis*, 407
*Brugia malayi*, 457, 705
Bubones, 395, 407, 408
Bucofaringe
anatomía, 1276f, 1290
infecciones, 1290-1291
Buftalmos, 1520
Bulas, 1141, 1237f, 1239, 1247f, 1251
Bulbos de cebolla, 1404, 1404f
*Burkholderia*
*cepacia*, 274
*pseudomallei*, 403

**C**

C1qrs, 134
C3, 134
C5a, 148f
CA125, 173t
componente del complemento C5a, 1245
CA19-9, 173t
Cabeza de medusa, 842
Cableado de cobre, 1511
Cadena
ligera κ, 174t
ligera λ, 174t
Cadherinas, 118, 205, 581
E, 197, 205
Cadmio, exposición a, 348
*Caenorhabditis elegans*, 478
Cajón de unión al ATP (ABCA3), 293
Calcificación, 12
del anillo valvular mitral, 658-659
distrófica, 12, 950, 1323
ectópica, 365
heterotópica, 1323
metastásica, 12, 950, 1323
vascular, 591
zona, 1314
Calcio, papel en la patogenia de la muerte celular, 37
Calcitonina, 173t, 1181
Cálculo/s
biliares de colesterol, 881-882, 881f
biliares, 888
de colesterol, 881-882, 881f
epidemiología, 881
fisiopatología, 881-882
patogenia, 881f
pancreatitis aguda y, 888
pigmentados, 880, 882-883, 882f
marrones, 882-883
negros, 882
coraliformes, 951, 951f
de calcio, 951
placa dental, 1284
renales, 951
Calicreína, 62
Caliectasia, 946
Calor, 55
Calretinina, 173t
Calvicie. *V.* Alopecia
*Calymmatobacterium granulomatis*, 395, 975
granuloma inguinal por, 998
Callos, 13
Cambio de Tenney-Parker, 553
Cambio/s
fibroquístico, 1057-1058, 1057f
no proliferativo, 1057f
sarcomatoso, en enfermedad de Paget, 1342
mamarios no proliferativos, 1057
Campos electromagnéticos, exposición a, 358
*Campylobacter*, 976
*jejuni*, 400-401, 790, 791, 795
cólera, 400
Canalículos, 1309f, 1310
biliares, 826, 827
contracción, 826
propiedades contráctiles alteradas, 834


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1541 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Canalización, 587
trombos arteriales, 304, 304f
Canalopatías, 31, 295
C-ANCA. *V.* Inmunofluorescencia citoplasmática
Cáncer, 89, 169-170. *V. también Tipos específicos de cáncer*
angiogenia tumoral, 193-195
inhibición, 205
aparato respiratorio, exposición de arsénico y, 348
ARN largo no codificantes, 216, 217t
atributos tumorales, inhibición, 202-203, 202f
autofagia y, 29
biología y patogenia molecular, 177-178
bloqueo de la invasión y metástasis, 205-206
características, 184
carcinógenos ocupacionales y, 344, 344t
ciclo celular, 178, 178f
colorrectal, incidencia, 239
control del ciclo celular, evasión, 185-190
crecimiento tumoral, procesos facilitadores, 184-185
cuello uterino
incidencia, 240
tabaquismo y, 330
vacunas, 1013
diferencias geográficas y étnicas 239-241
efectividad, compromiso, 206-213
efectos sistémicos, en el huésped, 238
epidemiología, 238-239
estadificación, 176-17, 177f
exposición al arsénico y, 348
fiebre en, 238
gástrico, 239
gastrointestinal, exposición a asbestos y, 237
ginecológico, incidencia en Estados Unidos, 1015t
hepático, 241, 471t
hemocromatosis y, 12
incidencia, 240
tabaquismo y, 330
incidencia, 239, 239t
inducido por radiación, 356-357, 357f
inestabilidad genética en, 222-226
influencias ambientales, 217-218
invasión y metástasis, 195-201
laríngeo, tabaquismo y, 330
mamario, 188, 207t, 1064-1074, 1071f
alto grado, 1067
asociados a *BRCA1*, 1066f
bajo grado, 1067
características clínicas, 1068-1069
carcinoma
ductal *in situ*, 1066-1069, 1068f
microinvasivo, 1068
papilar encapsulado, 1069
con comedonecrosis, 1067f
empleo de anticonceptivos orales y, 339
en personas con alcoholismo, 336
enfermedad de Paget del pezón, 1069-1071
epidemiología, 1064-1065
esporádico, 1065-1066
estadificación por metástasis distantes, 1074
estado de los nódulos linfáticos, 1074
factores de riesgo, 1065t
grado tumoral, 1074, 1075f
HER2, 1077
índice proliferativo y ploidia, 1075-1076
invasión linfovascular, 1074-1075, 1075f
neoplasias de tipo basal, 1077
pruebas pronósticas con perfiles de expresión génica, 1077
receptores de estrógeno y progesterona, 1076, 1076f
respuesta al tratamiento neoadyuvante, 1076
subtipos moleculares, 1076-1077
tamaño tumoral, 1074
tumor luminal A, 1076
tumor luminal B, 1076
factores etiológicos, 1065-1066
familiar, 1066
grado intermedio, 1068, 1068f
incidencia, 240
invasivo, 1071-1074
mucinas unidas a membrana en, 189
patogenia molecular, 1066-1067
patología, 1067-1068
patrones, 1073f
subtipos moleculares, 1077t
tabaquismo y, 330
tipo no comedógeno, 1068f
mecanismos
epigenéticos y, 213-218, 213t
generales, 231f
metastásico, 823, 1210
en el hígado, 879, 879f
en el hueso, 1357f
en los nódulos linfáticos periaórticos, 176f
metilación del ADN, 213-214
micro-ARN, 214-215, 214t, 215f
modificaciones de las histonas, 215-216
muerte celular programada y, 203-204
elusión, 192-193
origen monoclonal, 227
obesidad y, 522
ovárico
empleo de anticonceptivos orales y, 340
tabaquismo y , 330
pancreático, 893-895
atipia nuclear en, 895
aumento del IMC, 893
características clínicas, 895
depresión y, 895
diabetes mellitus, 893
epidemiología, 893
factores etiológicos, 893-894
familiar, 893-894, 894f
invasión perineural en, 895
pancreatitis crónica, 893
patogenia molecular, 894
patología, 894-895
tabaquismo y, 330, 893
pérdida de peso relacionada con, 21
piel
exposición a arsénico y, 348
incidencia, 240
radiación ultravioleta y, 236-237
poblaciones migrantes, estudios, 241
posicionamiento del nucleosoma, 216
procesos normales y, 178
progresión, 224
carcinogenia química, 235
proliferación celular, regulación, 203, 203f
pulmonar, 329, 736t
bcl-2, 736
con histología combinada, 742-743
cromosoma 3, 736
diseminación mediastínica, 735
efectos locales, 735
EGFR, 735-736
en esposas no fumadoras de fumadores, 332
en mineros de uranio, 329
en trabajadores de asbestos, 329-330
estrés oxidante relacionado con los pulmones, 345
exposición a asbestos y, 237
FGFR1, 736
K-ras, 736
metástasis, 735
Myc, 736
p53, 736
patogenia molecular, 735-736
patología, 736-737
PTEN, 736
Rb, 736
síndromes paraneoplásicos, 735
tabaquismo y, 329-330, 329f
translocaciones EML4-ALK, 736
regulación del ciclo celular, 178-181
reguladores epigenéticos, alteración, 216-217
reparación del ADN, 182-184
senescencia celular, evasión, 190-192
síndromes hereditarios, 213
supresores tumorales, 201-202
testicular, 240
tiroideo, 1192-1197
anaplásico, 1196-1197, 1196f
carcinoma
folicular, 1194, 1194f
medular, 1194-1196, 1195f
papilar, 1192-1194, 1193f
familia RAS en, 1194
linfomas, 1197
vejiga urinaria, 240
virus y, 232-234
yatrógeno por esofagitis, 759
*Candida*, 433-434, 433t, 434f, 729
*albicans*, 133, 433, 684, 1000, 1441
*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, 470t
Candidiasis, 433-434, 434f, 1278, 1287
aparato genital, 1000-1001
mucocutánea crónica, 155
Cantidades de anticuerpos, 417
Capa
células del borde de la duramadre, 1417
fibrosa, 1308
mucociliar, 680
superficial, 961
Capacidad total de fijación al hierro, 1088
Capilar/es, 299-300, 300f, 310, 311, 580
alveolar, 301, 318
cerebrales, 580
crecimiento, 117
daño a, 303
filtración, 314-315
glomerular, normal, 905f
linfáticos, 300
pulmonar, 303, 318
Capilaritis neutrófila, 702
*Capillaria philippinensis*, 456
Cápsula
bacteriana, 385
de Bowman, 910
fibrosa, 589f, 591
Caput sucedáneo, 294
Características craneofaciales, síndrome de Down, 257
Carboxihemoglobina, 345, 346
Carboxipeptidasa sérica N (SCPN), 64
Carbunco, 386, 386f
estafilocócico, 386, 386f
Carcinogenia
física, 236-238
asbestos, 237

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1542 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




cuerpos extraños, 237
influencias dietéticas, 237-238
radiación ultravioleta, 236-237
química, 234-235
aflatoxina, 236
alquilantes, 236
aminas aromáticas, 236
carcinógenos, 235
como un proceso en múltiples pasos, 235
factores influyentes, 236
hidrocarbonos aromáticos policíclicos, 235-236
metabolismo de los carcinógenos, 236
metales, 236
nitrosaminas, 236
promoción, 235
sexo y estado hormonal, 236
Carcinógenos químicos, 341, 341t
Carcinoides, 776, 1168
Carcinoma/s, 170. *V. también* Cáncer
adenoide quístico, 746, 1299, 1299f
ameloblástico, 1284
broncógeno, 736
bronquioloalveolar, 737
bucofaríngeo de células escamosas, 1292, 1292f
colorrectal hereditario no poliposo, 207t, 818-819, 1037, 1270
cortical suprarrenal no funcional, 1208
de células acinares, 895-896, 896f
de células basales (CCB)
características clínicas, 1269
de la vulva, 1005
morfeaforme, 1269
nodular quístico, 1269
patogenia molecular, 1268
patología, 1268-1269
pigmentado, 1269
tipo superficial, 1268f, 1269
tratamiento, 1269
de células de Merkel, 470t, 1269-1270, 1270f
de células embrionarias, 985
de células escamosas, 737, 737f, 760, 760f, 820, 1269, 1270f
adenocarcinoma endocervical, 1016, 1017f
con invasión linfática, 1016f
de cabeza y cuello, 1280
asociados a VPH (VPH-HNSCC), 1292
de la laringe, 1295
de la vagina, 1007
de la vejiga, 464, 972
de la vulva, 1004f
del cuello uterino, 116f, 1010-1017
empleo de anticonceptivos orales y, 339
en el hueso, 1326
factores etiológicos, 1280
*in situ*, 976-977
invasivo, 115f, 1013-1016
lesiones intraepiteliales escamosas, 1010-1013, 1014f
patogenia molecular, 1280-1281
patología, 1281
superficial invasivo, 1013
de células grandes, 741, 741f
de células renales (CCR), 911, 956-958
autosómico dominante, 957
cambios sarcomatosos, 958
características clínicas, 958
categorías, 957t
células claras, 957, 957f, 958f
cromófobo, 957, 958f
del conducto colector, 958
gen BHD en, 957
papilar, 957, 958f
patogenia molecular, 957
patología, 957-958
sistema de estadificación de Fuhrman, 958
de pene, 977f
de la corteza suprarrenal, 1207
de plexo coroideo, 1490
del saco vitelino, 983
puro, 984
ductal *in situ* (CDIS), 1059, 1066-1069, 1068f
alto grado, 1067
bajo grado, 1067
características clínicas, 1068-1069
con necrosis comedógena, 1067f
grado intermedio, 1068, 1068f
microinvasivo, 1068
no comedónico, 1068f
patogenia molecular, 1066-1067
patología, 1067-1068
embrionarios, 982, 985
endometrioide, del útero, 1024f, 1025f
con diferenciación escamosa, 1025, 1026f
del endometrio, 1025
tipo secretor, 1025
esofágico
incidencia, 239
tabaquismo y, 330
fibroblastos asociados a, 198
folicular del tiroides (CFT), 1194, 1194f
invasivo, 1194
mínimamente invasivo , 1194
gástrico, 773-774, 774f, 775f
temprano frente a tardío, 774
glótico, 1295
hepatocelular (CHC), 876-877, 877f
aflatoxina B1 en, 876
características clínicas, 877
en alcohólicos, 336
epidemiología, 876
fibrolamelar, 877, 877f
fibrolamelar, 877, 877f
fisiopatología, 876
gen TP53 en, 876
patología, 876-877
uso de anticonceptivos orales y, 339
hipofisarios, 1180
*in situ*, 174f
infraglóticos, 1295
intraepitelial tubarico seroso (CITS), 1031, 1037
invasivo de células escamosas, 977
linfangítico, 746, 746f
lobulillar
*in situ* (CLIS), 1070-1071, 1070f
cadherina E en, 1071f
células del, 1070
pleomórfico, 1070, 1071f
invasivo, 1072, 1072f
mamario invasivo, 1071-1074
lobulillar invasivo, 1072, 1072f
medular, 1073
metaplásico, 1074
micropapilar, 1073-1074
mucinoso, 1073
tinción Ki-67 en, 1075f
tipo no especial, 1071-1072
tubular, 1072
medulares, 1073
de tiroides (CMT), 1194-1196, 1195f
familiar, 1211
microcítico, 741-742, 742f, 1168, 1501
combinado, 742
microinvasivo, 1068
micropapilar, de la mama, 1073-1074
mucinoso, de la mama, 1073
mucoepidermoides (CME), 746, 1298-1299, 1299f
nasofaríngeo, 234, 239, 382, 383f, 1292, 1293, 1293f
neuroendocrino, 972
de células grandes, 741
no microcítico, sin otra especificación, 743, 743f
NUT de la línea media, 1280-1281
papilar
células renales, 957, 958f
hereditario, 207t, 957
tiroides (CPT), 1192-1194, 1193f
paratiroideo, 1198-1199
peritoneal primario, 823
prostático
estadificación TNM, 993f, 993t
incidencia, 240
metástasis a la columna, 993f
sistema de clasificación de Gleason, 991f, 992
pulmonar, 718
renal, 330
secretores análogos a los mamarios, 1300
seroso
de alto grado (HGSC), 1033, 1040
del ovario, 1035
de bajo grado, 1040
superficial de células basales, 1268f, 1269
supraglótico, 1295
transglótico, 1295
tubulares, de la mama, 1072
urotelial
*in situ*, 969-970, 970f
vejiga urinaria, 970-972, 970f
alto grado, 970-971
bajo grado, 970
características clínicas, 971-972
carcinoma de células uroteliales (transicional), 963
estadificación TNM, 970t
patología, 970-971
verrugoso, 977, 1281, 1282f
vulvar, 1005
Carcinosarcoma, del útero, 1026
Cardias, 761-762
Cardioespasmo, 754
Cardiomiopatía/s, 305
alcohólica, 335, 665-666
arritmógena, 669, 669f
dilatada (CMD)
alcohol y, 665
cocaína y, 666
curso clínico, 665
en el embarazo, 666
idiopática, 665, 665f
patogenia molecular, 663-665
patología, 665
secundaria, 665
hipertrófica
características clínicas, 668-669
causas genéticas, 667t
patogenia molecular, 666-668, 670
patología, 668, 671
idiopáticas dilatadas, 665f
cursos clínicos, 665
patogenia molecular, 663-665
patología, 665
isquémica crónica, 649
periparto, 558
por catecolaminas, 1213
relacionadas con desmina
enfermedad endomiocárdica, 670-671
factores etiológicos, 671
patogenia molecular, 670
patología, 671


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1543 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Cardiomiopatía *(cont.)*
restrictiva, 572, 669-670, 670f
tóxicas, 665-666
Cardiopatía
ateroesclerótica, 531
carcinoide, 660, 660f
congénita
arteria coronaria, 638
atresia tricuspídea, 635-636
bloqueo cardíaco congénito, 638
clasificaciones, 630, 630t
coartación de la aorta, 636-637, 637f
conducto arterioso permeable, 633-634
defectos del tabique
auricular, 631f, 632-633
ventricular, 630-632, 631f
dextrocardia, 639
drenaje venoso pulmonar anómalo, 634-635
estenosis
aórtica congénita, 637-638
pulmonar, 637
factores etiológicos, 629
fibroelastosis endocárdica, 638-639, 639f
incidencia, 629t
malformación de Ebstein, 638
patogenia molecular, 629-630
síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, 634
tetralogía de Fallot, 635, 635f
transposición de grandes vasos, 636, 636f
tronco arterioso, 634
coronaria y obesidad, 522
hipertensiva, 649
isquémica
angina de pecho, 639
causas, 641t
crónica
cardiomiopatía y, 649
definición, 639
epidemiología, 640
factores de riesgo para, 640-641
infarto al miocardio, 639
insuficiencia cardíaca congestiva crónica, 639-640
muerte súbita, 640
materna, 558
reumática
aguda, 653f
complicaciones, 654-655
crónica
factores biológicos en, 652f
fiebre reumática, 651, 653
patología, 653-654
valvulitis reumática crónica, 654f
Caries dental, 1283
Cariólisis, 34
Cariorrexis, 34
Cariotipo, 251, 256
46,XX, 979
47,XXX, 262
espectral, 251, 251f
Carnificación, 688
β-caroteno, 359
Cartílago
articular, 1358f
resiliencia del, 1359
crecimiento asimétrico, 1316
elástico, 1312
hialino, 1312
matriz, 1312
primordial, 1313
proceso de osificación secundaria y, 1313-1315
tipos, 1312
Carúnculas uretrales, 976
Cascada de la coagulación, 61
activación, 583-584, 583t, 584f, 1103-1104
vías anticoagulantes, 1104
Casete transportador B4 de ATP *(ABCB4)*, 832
Caspasas, 42, 48, 85
caspasa 1, 51
caspasa 3, 42
Catalasa, 9
Cataratas, 356, 1507f
en copo de nieve, 1514
en girasol, 864
Catecolaminas, 666
Catelicidinas, 132
β-catenina, 205
Cateninas, 205
Caudado, 826
Caveolina-1, 209
Cavidad/es
nasal
anatomía, 1284
carcinoma de células escamosas, 1288-1289, 1288t, 1289f
linfoma angiocéntrico de células T, 1290, 1290f
neuroblastoma olfatorio, 1289-1290, 1289f
tumores benignos, 1288
oral
enfermedades virales orales, 1278-1279
estructura, 1276f
hendiduras faciales, 1276
infecciones bacterianas y fúngicas, 1277-1278
mucosa oral, 1275
cáncer, tabaquismo y, 330
glándulas salivales menores, 1276
hamartomas y coristomas, 1276-1277
inflamación localizada, 1277
lesiones ampollosas, 1279
límites, 1275
quistes de la hendidura branquial, 1277
submucosa, 1276
tuberculosas, 427, 427f
CBP. *V.* Cirrosis biliar primaria
CCR. *V.* Carcinoma de células renales
CCR7, 138
CD-1, 173t
CD-10, 173t
CD-117 (c-Kit), 174t
CD-133, 583
CD-15, 173t
CD-19, 173t
CD-2, 173t
CD-20, 173t, 227
CD-3, 173t
CD-30, 173t
CD-31, 174t
CD-33, 173t
CD-34, 78, 174t
CD-4, 173t
CD-43, 174t
CD-44, 199
CD-5, 173t
CD-56, 174t
CD-57, 173t
CD-59, 64
CD-8, 173t
CD-99, 79, 173t
CD. *V.* Células dendríticas
CDAMC. *V.* Citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células
Cdc42, 98
Cdc6, 212
CDIS. *V.* Carcinoma ductal *in situ*
Cebado, 828
Cefalohematoma, 294
Ceguera
al color rojo/verde, 284
de los ríos (oncocercosis), 457
oncocercosis y, 457-458
tracoma y, 420
Células. *V.* también Tipos específicos de adaptaciones celulares, 3-4
α, 898
en páncreas endocrino, 898
en glucagonoma funcional, 902f
basales, 680
β, 898
caliciformes, 680, 789
claras, 680
clásica de Reed-Sternberg, 1157f
clave, 998
club, 680
colaboradoras, 137
cromafines, 1210-1211
de Anitschkow, 653
de Burr, 1088
de Gaucher, 274
de Hodgkin, 1157f
de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), 1157
de Hofbauer, 536, 540, 542
de Ito, 828
de Kupffer, 828, 834
acumulación de fosfolípidos, 868
en la hemocromatosis hereditaria, 861
en lesiones intralobulares, 852
pigmento de lipofuscina en, 851
de insuficiencia cardíaca, 301, 301f
de Langerhans, 1246
de Langhans, 536
célula gigante, 92, 92f
en fase de desencadenamiento, 1246
en fase de sensibilización, 1246
expresión de moléculas del CPH en, 1222
gránulos de Birbeck, 1222f
de las astas anteriores, degeneración progresiva, 1399, 1401
de Leydig, 961
Δ, 898 apoptóticas, eliminación, 36
de Merkel, 1220, 1222
función neurosecretora, 1222
de micosis, 1154
de músculo liso, 96
vascular, 582, 582f
de Paget, 1005
de Paneth, 778-789
de Purkinje. *V.* Cuerpos de Negri
de Reed-Sternberg, 234, 1156, 1157f
clásicas, 1157f
de Sertoli, 961
de Sézary, 1155, 1155f
dendríticas, 90, 96, 138, 494, 582
inflamación, papel en, 73
derivadas de las de Langerhans, 138
foliculares, 1130
interdigitantes, 1130
derivadas de la médula ósea, papel, en el tumor
derivadas de la médula ósea, papel, en el tumor
angiogenia, 195
disqueratóticas, 1244
embrionarias, 878
activación génica anómala en, 245
en linterna, 542, 542f
endocrinas, 789
endoteliales, 72, 96, 828
coagulación y anticoagulación, papel en, 584-586, 585t, 586f


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1544 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




de los vasos sanguíneos, 580-582, 581f, 581t
defectos en áreas dañadas, reparación, 586
funciones, 581t
glomerulares, 906
integridad endotelial, complejos de adhesión y, 580-581
moléculas bioactivas, liberación, 581-582
papel en la anticoagulación, 300
progenitoras (angioblastos), 583, 586
remodelación en la respuesta a la pérdida de integridad, 581f
epidérmicas, 96
epiteliales
alveolares tipo II, 127
perivasculares (PEC), 875
específicas de los tejidos, 121
espumosas, 588f, 591
estables, 121, 122
estrelladas, 828
estromales de la médula, 120-121
fibroblásticas reticulares (FRC), 139
foliculares, glándula tiroides, 1181-1182
germinales primordiales, 961-962
gigantes
de cuerpo extraño, 92
de Warthin-Finkeldey, en el sarampión, 374, 374f
osteoclásticas, 1329
granulocítica, 1081
hematopoyéticas mieloides progenitoras (HPC), 199
HeLa, 233
indiferenciadas, 789
inflamatorias, 89
inmigrantes epidérmicas, 1220f
lábiles, 121-122
lacunares, 1158
lesión a. *V.* Lesión celular, 3
lipídica, 1047
manchadas, 377, 377f
mesangiales, 125, 903
en los glomérulos, 904
extraglomerulares, 906
migrantes. *V.* Células de Merkel
monocíticas, 1081
mordidas, 1096
mucosas, 680
neuroendocrinas, 680
no parenquimatosas, 829
ovales, 829
parafoliculares, 1179, 1181
permanentes, 122
plasmáticas, 90, 1131
sangre periférica, 1134
pluripotenciales, 1081
positivas al antígeno de leucocitos humanos (HLA)-DR, 1221
posmitóticas, recambio, 21
precursoras, 1081-1083
eritroides, 1081
granulocíticas, 1081
megacariocíticas, 1081-1083
monocíticas, 1081
presentadoras de antígeno (CPA), 131, 138, 494, 509
principales, 1197
progenitoras, 96, 119, 121, 1081
angioblastos, 583
defectos, 1085
hepáticas, 829
linfoides comprometidas (PLC), 136, 136f
sanguíneas, recuento periférico, anomalías en, 1168-1169
condrosarcoma periférico, 1353
satélite, 20
secretoras de polipéptido pancreático, 899
senescentes, 479
serosas, 680
supresoras derivadas de la médula (MDSC), 198
pluripotenciales, de fibroblastos, 96, 97f
sustancias en, almacenamiento, 9-12
sustentaculares, 1289 SV40, 234
tifoideas, 398
tumorales
circulantes (CTC), 199
núcleos vesiculares, 984f
xantomatosas, 947
Celulitis, 389
estreptocócica, 389
facial, 392
periorbitaria, 392
Centroblastos, 1130, 1141
Centrocitos, 1141
Centrómeros, 243
Centros de los folículos germinales, 1130
CEP. *V.* Colangitis esclerosante primaria
Cercaria, 464
Cerebritis, 1437
Cerebro
absceso como complicación del desarrollo, 1437f
como controlador del peso corporal, 516
contusiones agudas, 1423f
contusiones distantes, 1424f
deshidratación, efecto, 320
edema, 319
efectos del alcohol en, 334, 336
embolia arterial en, 309
en recién nacidos inmaduros, 289-290
infarto, 313
shock, efecto, 325
toxicidad por plomo en niños, efecto, 346
Cerebrovasculosa, 1474
Cervicitis, 1008-1009
aguda, 1009
crónica, 1009, 1011f
por *Chlamydia,* 419
Cestodos, 467, 467f
cisticercosis, 467-468, 468f
equinococosis, 468-469, 469f
CFT. *V.* Carcinoma folicular del tiroides
CFTR. *V.* Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística
Chagomas, 454
Chancroide, 394-395, 975, 998
Chancro/s, 998
blando. *V.* Chancroide
sifilíticos, 413, 414f
primarios, 455, 456
primarios, 1278
Chaperonas moleculares, 29
defectos en, 29-31
Chaperonopatías, 29
adquiridas, 29, 31
genéticas, 29
chk1 (cinasas de punto de control), 180
chk2 (cinasas de punto de control), 180
*Chlamydia*
*pneumoniae,* 419, 421, 471t
*psittaci,* 419, 690
*trachomatis,* 123, 419, 975, 998, 1504
infecciones genitales y neonatales, 419
linfogranuloma venéreo, 419-420, 420f
prostatitis no bacteriana, 988
tracoma, 420
uretritis no gonocócica, 975
Cianocobalamina (B12), 363
Cianuro, 343
Cicatriz/cicatrices, 88, 122-123, 1254
del hueso, 1319
efectos, 128
hipertróficas, 128
radiales, 1058, 1058f
Cicatrización, 1250
heridas, 95, 107-108
primaria, 123, 1321
secundaria, 123
Ciclinas tipo D, 178
Ciclitis, 1507
Ciclo
celular, 178, 178f
actividades ciclina-CDK, inhibición, 179
ciclinas y CDK en, regulación, 178-179, 179f
fases, 178, 178f p53 in, 181, 181f
modelo continuo, 134
progresión, 178
proteínas del retinoblastoma, papel, 180
puntos de control, 180-181
transiciones en los puntos de referencia, 180
de Krebs, 217, 360
del pelo, 1225
Ciclofosfamida, 666
para granulomatosis con poliangiitis, 608
Cicloxigenación, ácido araquidónico, 65, 66f
Cicloxigenasa (COX), 1110
1 y 2, 66
vía, 582
Ciclos punto de ruptura-fusión-puente, 190, 191
CID. *V.* Coagulación intravascular diseminada
CIE. *V.* Colestasis intrahepática del embarazo
Cigomicosis subcutánea, 435
Cigoto, 245
Cilindrización, 1313
Cilindroma, 1270
Cilindros granulares marrón oscuro, 943
Cinasa/s
aurora B, 181
Janus 2 (JAK2), 1123
PI-3 (PI-3K), 203
dependientes de ciclina (CDK), 178
Cinturón de adhesión, 118
CIPF. *V.* Colestasis intrahepática familiar progresiva
Circulación, 315, 323, 324
colateral, 309, 312
de arterias bronquiales, 313
del pulmón, 308
detención de las células tumorales en, 199
enterohepática de la bilis, 829
esplácnica, 319
invasión, por células malignas, 199
linfática, 580
mesentérica, 309
normal, 299-300
placentaria, 535-536, 536f, 537f
pulmonar, 299, 310
sepsis y, 511, 511f
sistémica, 299
supervivencia de las células tumorales en, limitante, 206
venosa, 309, 310
Cirrosis, 835-836
alcohólica, 856
biliar, 1333
cardíaca, 302, 869
causas principales, 836t
complicaciones, 837f


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1545 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Cirrosis *(cont.)*
criptógena, 836
de Laennec. *V.* Cirrosis micronodular
deficiencia α1-AT como causa, 865, 865f
del hígado, 124, 279, 471t
edema en, 319
en alcoholismo crónico, 334, 335f
idiopática, 522
infantil india, 866
macronodular, 835, 836, 836f
micronodular, 835, 835f
patogenia, 835
primaria (CBP), 857-858
características clínicas, 858
cirrosis, 858
DRB1*008 en, 857
DRB1*11 en, 857
DRB1*13 en, 857
estados patológicos, 857-858
etapa del tabique, 857-858
etapa periportal, 857
lesión ductal florida o etapa portal, 857, 857f
patogenia molecular, 857
tratamiento con ácido ursodesoxicólico, 858
secundaria, 273, 835f
trastornos hereditarios asociados con, 863-866
Cirugía, miopía, queratomileusis, 1521
Cistadenocarcinoma mucinoso, del ovario, 1041f
Cistadenoma, 796, 796f
ovárico, 1037
mucinoso, 1037f
papilar linfomatoso, 1298
seroso, 896-897, 896f
Cisteína, 366
Cisticercosis, 467-468, 468f
Cistinosina, 279
Cistinosis, 279
Cistitis, 356, 964-966
aguda, 965f
calcificada, 965
características clínicas, 966
crónica, 965f, 966
enfisematosa, 964
eosinófila, 964
factores etiológicos, 964
folicular, 964
glandular, 967, 967f
granulomatosa, 964
hemorrágica, 964
inducida por fármacos, 964
intersticial, 966f
crónica, 966
patología, 964-965
por radiación, 964
quística, 966-967, 967f
seudomembranosa, 965
supurativa, 965
ulcerativa, 964
yatrógena, 964
Cit c, 42
Citocinas, 67, 67f, 72, 87, 96
angiogenia tumoral, papel en, 195
en aneurismas abdominales, 611
en lupus eritematoso sistémico, 494, 494f
lesión por reperfusión y, 39
mecanismo de acción, 67-68, 67f
papel en la inflamación, 67-68, 67f, 68f
proinflamatorias, y psoriasis, 1229
psoriasis y, 1229
quimiocinas, 68-69
senescencia y, 190
Citocromo
oxidasa, 1384
P450 (CYP), 303
Citogenética, 250-251
anomalías cromosómicas estructurales, 252-255
bandas cromosómicas, 251
estructura cromosómica, 251
sondas de ADN marcadas con fluorescencia, uso, 251
Citomegalovirus (CMV), 249, 382-384, 384f, 696, 698f, 889, 1106, 1188, 1444
infección genital por, 999
infección por, 1279, 1409
villitis crónica por, 540, 540f
Citoqueratinas, 173t
Citosol, bacteria, 385
Citotoxicidad mediada por linfocitos T, 151, 151f
Citotoxinas, 385
Citotrofoblasto, 536
CK20, 173t
CK5/6 (citoqueratinas), 173t
CK7, 173t
Clamidia, 419, 980, 999, 1031
cuerpo reticulado, 419
cuerpos elementales, 419
Clavícula, 295
CLIS. *V.* Carcinoma lobulillar *in situ*
Cloaca, 961, 1324
Cloasma, 340
*Clonorchis sinensis,* 466, 871
infección hepática por, 871f
Clonorquiosis, 466-467, 466f
hepática, 466f
Clopidogrel, 303
Cloranfenicol, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 422
Clordano, 340
Cloro, 684
Clorofenoles, 343
Cloroformo, 341
Cloroquina, 444
*Clostridium,* 789
*botulinum,* 385, 404, 406
*difficile,* 292, 404, 406-407, 781, 799
enteritis necrosante, 404
enteropatogénico, 395-402
gangrena gaseosa, 404
tétanos, 404-406
*novyi,* 404
*perfringens,* 385, 404, 791
*septicum,* 404
*tetani,* 404
CMT. *V.* Carcinoma medulares de tiroides
CM*V. V.* Citomegalovirus
CO2 colil-glicina, 782
Coagulabilidad, aumento y riesgo de trombosis, 304
Coagulación intravascular diseminada (CID), 94, 511, 553, 555, 557, 838, 1100, 1114f
Coagulación, 303, 583
regulación, por las células endoteliales, 584-586, 585f, 586f
sanguínea, 584
Coágulo
de fibrina, 1102
pre-mórtem, 305
post-mórtem, 305
Coartación de la aorta, 636-637, 637f
Cobalto, exposición a, 349
Cocaína, 337, 491
abuso, 337
cardiomiopatía dilatada, 666
*Coccidioides immitis,* 370, 439, 694, 1440
*Coccidioides posadasii,* 370
Coccidioidomicosis, 439-440, 439f, 440f, 694
diseminada, 439-440, 440f
Cóclea, 1302-1303
Cocos, 385
Codominancia, 262
Codón, 243
de paro (terminación), 244
Coilocitos, 999, 1266
Coilocitosis, 384
Coiloniquia, 1088
Colágeno/s, 100
depósito excesivo, 100
en la córnea, 102, 102f
estructura, 100
fibrilar, 100, 101t
mutaciones, 100
formación de redes, 101t, 102
funciones, 100
no fibrilar, 100, 101t
síntesis, 100
tipo I, 100
tipo II, 100
tipo III, 100
tipo IV, 1223
tipo IV, 98, 99t, 564
tipo V, 100
tipo VI, 100
tipo VII, 1223
tipo XI, 100
tipo XVII, 1223
Colangiocarcinoma, 466
epitelio biliar, 877-878, 878f
hiliares, 878
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, 889
Colangitis
ascendente, 870
destructiva
crónica, 857
supurativa, 857
esclerosante primaria (CEP), 858-859, 858f
características clínicas, 859
cirrosis, 858f, 859
colangiocarcinoma con, 859
conducto pequeño, 859
etapa del tabique, 858f, 859
etapa periportal, 858f, 859
etapa portal, 858, 858f
fisiopatología, 858
hipergammaglobulinemia y, 858
patología, 858-859
Colapso, 918
Colcemida, 252
Colecalciferol, 365
Colecistitis
aguda, 883, 883f
crónica, 883-884, 884f
gangrenosa, 883
Colecistocinina, 517
Colectinas, 63, 133t, 134
Coledococele, 880
Coledocolitiasis, 882
Colelitiasis, 340, 880-883
cálculos
de colesterol, 881-882, 881f
de pigmento biliar, 880, 882-883, 882f
color café, 882-883
negros, 882
epidemiología, 881
fisiopatología, 881-882
patogenia, 881f
Cólera, 400, 401f
epidémico, 471t
Colestasis, 829, 834f, 868
características clínicas, 835


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1546 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




degeneración plumosa y, 835
intrahepática
benigna recurrente, 832
del embarazo (ICP), 555-556, 832
familiar progresiva (CIPF), 832
malabsorción y, 835
mecanismos, 834
patología, 834-835
Colesteatoma, 1302
Colesterol, 596
bueno. *V.* Lipoproteínas de alta densidad (HDL)
Colesterólisis, de la vesícula biliar, 884
Cólico/s
abdominales, giardiosis y, 451
biliar, 881
por plomo, 347
renal, 951
Colina, 363
Colitis
del lado izquierdo, 806
indeterminada, 803
isquémica, 809, 809f
microscópica, 808-809
por *Clostridium difficile,* 406-407
por radiación, 810
química profunda, 810
seudomembranosa, 407
características clínicas, 799-800
factores etiológicos, 799
patología, 799
ulcerativa, 803
cáncer colorectal y, 808
características clínicas, 807-808
diagnóstico diferencial, 807-808, 808t
epidemiología, 805
molecular patogenia, 805
patología, 806-807
Colonización mestastásica, supresores, 206
Comedones, 1250
Complejo/s
de ataque a LA membrana (CAMP), 62, 146
C5b-C9, 1235
de Carney, 207t, 1208
D-CDK, 178
de Eisenmenger, 630
de Ghon, 426, 691, 691f
de Potter, 247, 247f
de vitamina B, 360-363, 360t
ácido fólico (B9), 363
ácido pantoténico (B5), 362
biotina (B7), 363
cianocobalamina (B12), 363
niacina (B3), 361-362, 362f
piridoxina (B6), 362-363
riboflavina (B2), 361, 361f
tiamina (B1), 360-361, 360f
del inflamasoma NLRP3, 323
dominios de muerte, 43f
epóxido reductasa 1 de la vitamina K (VKORC1), 303
factor VIIa-FT, 584
hapteno-portador
formación, 1246
inmunitarios, 64, 494-495, 497, 1099
circulantes, 914
de IgA, 1237
depósito, y síndromes vasculíticos, 605
reacciones, 147-150, 148f, 149f
subepiteliales, 919
*Mycobacterium avium-intracellulare,* 430-431
*tuberculosis,* 425-428
principal de histocompatibilidad (CPH), 131, 141, 487, 538
alelos, 1453
clase I, 141
clase II, 141
proteínas del complejo espliceosoma (snRNP), 492
protrombinasa, 584
represor polycomb-2 (PRC2), 216
silenciador inducido por el ARN (RISC), 215
TCR, 140
TORCH, 249, 249f, 250t
Complicaciones
cardiovasculares a largo plazo, 677
de la piel y obesidad, 523
Componente P del amiloide sérico (SAP), 564
Compromiso cardíaco en la mucopolisacaridosis, 278
en lupus eritematoso sistémico, 496
Compuestos aromáticos policíclicos (CAP), 343
Comunicación intercelular, mediada por químicos, 1174
Concusión de la médula espinal, 1425
Condiciones miopáticas, 1399
Condiloma
acuminado, , 384, 820, 999, 1267
pene, 975, 975f, 977
lata, 250, 998
en sífilis secundaria, 414, 415f
Condroblastoma, 1349-1350, 1350f
Condrocalcinosis, 1369-1370
Condrocitos, 1312
Condroma solitario, 1348, 1349f
Condrosarcoma, 1295
características clínicas, 1354, 1355
caracterización, 1353
células claras, 1353
central, 1352, 1353
indiferenciado, 1354
mesenquimatosa, 1354
patogenia molecular, 1352
periférico, 1353
prevalencia, 1352
yuxtacortical, 1353
Conducto/s
alveolares
arterioso permeable, 633-634
persistente, 291
auditivo externo, 1300
auriculoventricular, 633
biliares, 826
carcinoma, 885
dilataciones congénitas, 880f
dilatados, 835
duplicación y accesorios, 880
extrahepáticos, 880-885
intrahepáticos, 826
tumores benignos, 884
colector, formas de los túbulos distales, 906
de Müller (paramesonéfricos), 996
de paso, 300
de Santorini, 887
de Volkmann, 1 306
de Wirsung, 887
de Wolff, 962, 996
haversiano, 1306, 1324, 1328
mitocondriales inducidos por la apoptosis, 45
Conductores, 184
Congestión. *V.* Hiperemia pasiva
pasiva, 301
aguda, 869
crónica, 869, 869f
del hígado, 302, 302f
del pulmón, 301f, 317
Conidios, 434
Conjugación de bilirrubina, en síndromes hereditarios, 831
Conjuntivitis
neonatal, 419
de inclusión, 419
gonocócica neonatal, 393
Conos cortantes, 1319
Constricciones, 356
en anillo de servilleta, 449
Consumo de alcohol, 1065
Contaminación aérea, 343
del aire por partículas, 343-345
dióxido de azufre y, 345
monóxido de carbono y, 345
óxido de nitrógeno y, 345
partículas de carbono y, 343-345
Contracción
heridas, 118-119, 128-129
miocárdica, 623
músculo liso, 711
Contracturas, 128-129
Contragolpe, 1423
Contraste de torio, 357, 618
Contusión, 353
cerebral, biomecánica, 1423f
Corangiosis, 547-548, 548f
Corazón
anatomía de la aurícula, 621
aneurismas aórtico disecantes, 642
aortitis sifilítica, 642
arterias coronarias, 623, 624
ateroesclerosis y trombosis, 641
circulación coronaria colateral, 641, 642
condiciones que limitan la irrigación sanguínea a
miocardio, 622, 622f
pared del corazón, 621
pulmonar, 649-650, 651f, 732
agudo, 650
crónico, 650
trayecto intraparietal de la arteria coronaria DAI, 642
tromboembolia, 641, 642f
arterial por, 309, 309f
válvulas, 621
ventrículos, 621
Cordomas, 1294, 1294f
Cordón umbilical, 535, 536f
anomalías, 538
trombos dentro de los vasos, 544, 544f
Corea de Huntington, 267t
Coriestomas, 297, 1277
Corioamnionitis, 539-540, 539f
Coriocarcinomas, 561, 561f, 561t, 985
incidencia, 240
Corion, 535
Córnea
arco lipoide, 1506
curación en, 123
distrofias endoteliales, 1506
enfermedades corneales genéticas no inflamatorias, 1506
fibras de colágeno en, 102, 102f
patogenia molecular, 1506
queratopatía en banda, 1506
virus herpes simple, 1505
Coroidorretinitis, 249
Coronavirus, 372
de New Haven, 609
HCoV-HKU-1, 470t
*Corpora amylacea,* 1415f
Corpúsculos
de Hassall, en el timo, 1166
de Morgagni, 1507
Corte y empalme alternativo, 211-212, 211f, 243
Corteza
externa, 1130


booksmedicos.org

booksmedicos.org




Corteza *(cont.)*
pleural, 749
suprarrenal, 1201-1210
anatomía, 1201
hiperfunción suprarrenal, 1205-1210
hiperplasia suprarrenal congénita, 1201-1203
insuficiencia corticosuprarrenal, 1203-1205
mielolipoma suprarrenale, 1210
neoplasias metastáticas, 1210
quistes suprarrenales, 1210
Corticoesteroides, 1175, 1402
en enfermedades inflamatorias, 65
infecciones micóticas y, 431
por esteatosis macrovesicular, 868
por hepatitis alcohólica, 856
síndrome de Cushing independiente de ACTH, 1208
Corticotropina (ACTH), 17, 602, 1134, 1175
ectópica, 741
en hiperfunción suprarrenal, 1205-1208
en insuficiencia suprarrenal secundaria, 1205
en TNEPan, 901
Corticótropos, 1175
*Corynebacterium diphtheriae,* 390
Costra, 108
Cotiledón, placenta, 536
Cowdry tipo A, 379
Cuerpos de inclusión, 377, 377f
CPH. *V.* complejo principal de histocompatibilidad
CPT. *V.* Carcinoma papilar de tiroides
CRAB, 1152
Craneofaringioma, 1174, 1180, 1181, 1493, 1494f
adamantinomatoso, 1494
Craneópagos, 246
Crecimiento
aposicional, 1312
endocondral, mecanismos moleculares, 1315
intrauterino, prematuridad y restricción, 288
eritroblastosis fetal, 283-294
inmadurez orgánica, 289-290, 289f, 290t
lesión del nacimiento, 294-295
síndrome de insuficiencia respiratoria del neonato, 290-293
síndrome de muerte súbita del lactante, 295-297
nódulos linfáticos, 470t
óseo, aposicional, 1312
Cresta/s
neural, 269
genitales, 961
Cretinismo, 1277, 1315
endémico, 1185
hipotiroideo, 1185
neurológico, 1185
Crioglobulinemia, 1105
Criptas
amigdalinas, 1290
células
caliciformes, 789
de Paneth, 778-789
endocrinas, 789
indiferenciadas, 789
de Lieberkühn, 797
Criptococosis, 435-436, 437f, 438f, 694
Criptorquidia, 247, 977-978, 977f, 978f
características clínicas, 978
factores etiológicos, 977
oligoespermia, 978
orquitis y, 981
patología, 977-978
Criptosporidiosis, 450, 451f
Crisis
aplásica, 1095
transitoria, 378
ósea, 1342
renal por escleroderma, 503
Cristales de Reinke, 987
Cristalino,
cataratas,1506
endoftalmitis facoanafiláctica, 1507
factores etiológicos, 1506-1507
patogenia molecular, 1507
patología, 1507
presbiopia, 1507
Cromatina, 215, 216
Cromo, exposición, 348
Cromograninas, 173t
Cromomicosis, 441-442, 442f
Cromosoma
aberraciones, 255
acrocéntricos, 251
anomalías
en embarazo, 255
estructurales, 252-255, 253f
numéricas, 255
bandas, 251
deleciones, 253-254, 254t
efectos, 255
en anillo, 254
estructura, 251
Filadelfia, 224, 1121
inversiones, 254
isocromosomas, 254-255
metacéntricos, 251
nomenclatura, 255-256, 256t
rotura, 252
submetacéntricos, 251
X, 260
Y, 259
Crotalaria, 841
Crup (laringotraqueobronquitis), 372-373, 1294
*Cryptococcus neoformans,* 435, 694, 1254
*Cryptostroma corticale,* 719
CTGF. *V.* Factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF)
Cuadriplejía, 1425
Cuello uterino, 1008-1016
adenocarcinoma endocervical, 1016, 1017f
alto grado, 1014f
anatomía, 1008, 1008f
cáncer, tabaquismo y, 330
carcinoma de células escamosas, 116f, 1010-1017
características clínicas, 1015-1016
con invasión linfática, 1016f
invasivo, 115f, 1013-1016
superficial invasivo, 1013
cervicitis, 1008-1009
aguda, 1009
crónica, 1009, 1011f
ectocérvix, 1008
ectropión endocervical, 1008
endocérvix, 1008
epidemiología, 1013-1014
estadificación de los tumores de la FIGO, 1015t
exocérvix, 1008
hiperplasia microglandular en, 1010, 1011f
invasión estromal temprana en, 1015f
istmo, 1008
leiomiomas, 1010
lesiones escamosas intraepiteliales, 1013, 1014f
metaplasia escamosa, 1010f
orificio externo, 1008
patología, cáncer cervical, 1014-1015
pólipos endocervicales, 1009, 1011f
porción vaginal, 1008
posmenopausia, 1009f
postadolescencia, 1009f
prepuberal, 1009f
muerte súbita del lactante
tumores benignos, 1009-1010
unión escamocolumnar, 1008
zona de transformación, 1008, 1009f
Cuello, 887
Cuerpo/s
acidófilos, 851
apoptóticos, 376
arroz, 1362
asteroides, 441, 442f, 722
calloso, ausencia congénita, 1477f
cetónicos, 528
citoplasmáticos membranosos, 276
cocoides, 998
de Aschoff, 653
de Councilman, 376
de Donovan, 395, 395f, 871, 998
de Dutcher, 1134
de Gamna-Gandy, 302, 842
de Guarnieri, 378
de Heinz, 1093
de Hirano, 1464, 1465f
de Leishman-Donovan, 452
de Lewy, 31
de Mallory, 31
de Mallory-Denk, 855
ultraestructura, 856f
de Michaelis-Gutmann, 966
de molusco, 999
de Negri, 1444, 1444f
de Odland, 1220
de Pick, 1468f
de Russell, 1134
de Schaumann, 722
de Schiller-Duval, 986, 1044
de Verocay, 1411
glomeruloides de Schiller-Duval, 1045f
glómicos, 617
lúteo, 1032
nuclear, bacteria, 385
Curación, 95
fractura, 1320f
consideraciones especiales para, 1321
fase de remodelación, 1319, 1321
fase inflamatoria, 1319
fase reparadora, 1319
infarto al miocardio, 643f, 645f
matriz
estromal, 99-105
extracelular en, 98
provisional, 99
mecanismos, 96-98
membrana basal, 98-99, 98f
migración celular en, 96
procesos básicos, 96
proliferación celular en, 106-107
remodelación en, 105-106
tipos celulares, 96, 97f
Cutis laxa, 104
CXCL13, 138
familia de citosinas CXCL3, 123
CXCR5, 138
receptor CXCR3, 117
*Cyclops crustaceans,* 463
*Cyclospora cayetanensis,* 471t
CYP 2D6, 853
CYP2C19, 303
CYP2C9, 303


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1548 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



**D**
DAD. *V.* Daño alveolar difuso (DAD)
DAMP. *V.* Patrón molecular relacionado con peligro (DAMP)
Dantroleno, 351
Daño
  alveolar difuso (DAD), 699-701, 700f
    aspiración, 701
    causas
    fase de organización, 700
    inducido por fármacos, 701
    neumonitis por radiación, 701
    paraquat, 701
    shock, 701
    toxicidad al oxígeno, 701
  axonal difuso, 1424
    factores etiológicos, 1424
  cerebral grave, término tardío y lesiones perinatales, 1478
  orgánico inducido por etanol, 336. *V. también* Alcohol
  oxidativo, 920
    p53, papel en, 9
  vascular en el cordón, 356
DBP. *V.* Displasia broncopulmonar *(BPD)*
DDT (diclorodifeniltricloroetano), 342
Decidua, 535, 545
Deciduitis, 539
  aguda, 539
  necrosante, 539, 539f
Decorina, 103t
Dectina 1, 133
Dectina 2, 133
Dedos en araña, 267, 267f
Defecto/s
  congénitos, 244, 245f. *V.* también Trastornos del desarrollo y genéticos
    anomalías cromosómicas, 1478-1479
  de blastocitos, 1085
  de la fase lútea, 1021
  de los cojinetes, 544
  de proliferación de la neuroglía
    lisencefalia, 1478
  malformaciones corticales, 1477-1478
  del seno venoso, 632
  del tabique auricular, 631f, 632-633
    del seno coronario, 633
    tipo *ostium primum*, 632-633
  del tabique ventricular, 630-632, 631f
  del tubo neural (DTN), 248, 1474, 1474f
    ácido fólico, 1474
    anencefalia, 1474f
  enzimáticos, 1095-1096
  membrana plasmática del eritrocito, 1094-1095
    estructura, 1084
Defensa/s
  del huésped, 131
    comprometidas del, e infecciones, 371
  antioxidantes, 9
Defensinas, 83, 110, 132
  de criptas, 779
Deficiencia/s
  aislada de hormona del crecimiento (IGHD), 1176
  crónica de zinc, 366
  de 11β-hidroxilasa, 1203
  de antitrombina III, 1104
  de ApoAI, 598t
  de ApoCII, 598t
  de biotina, 363
  de carnitina palmitoiltransferasa, 1397
  de carnitina, 1396-1397
  de cobre, 366
    en la dieta, 366
  del complemento, 64-65, 64t
  de enzima desramificante, 1395
  de folatos, 363
  de fosfofructocinasa, 1396
  de G6PD, vía, 1096
    intracelular de transducción de señales mediada por proteína G, 84-85, 84f
    de proteínas G, 84-85
  de adhesión leucocitaria, 83t
  de subunidad α de la hexosaminidasa. *V.* Enfermedad de Tay-Sachs
  de láminas radiales, 686
  de lactasa, 782
  de linfocitos T, e infecciones micóticas, 431
  de lipasa hepática, 598t
  de lipoproteína lipasa, 598t
  de maltasa ácida, 1395f
  de manganeso, 366
    exposición industrial a, 366
  de mieloperoxidasa, 83t, 271t
  de mioadelinato desaminasa, 1398
  de proteína C, 1115
  de tiamina, 360-361, 360f
  de vitamina B1, 1459
  de vitamina B12, 1459
    granulocitos hipersegmentados en, 1091f
  de zinc, 366
  de α globina, genética, 1093f
  de α1 antitripsina (α1-AT), 31, 31f, 271t, 707, 865, 865f
    carcinoma hepatocelular y, 876
    α-catenina, 205
    α-galactosidasa A, 285
  del factor VIII. *V.* Hemofilia A
  dietética de vitamina D, y raquitismo, 1333
  materna de yodo, 1315
  vitamínicas
    vitamina B1, 1459
    vitamina B12, 1459
    intoxicación, 1459-1461
Deformación, 248
Deformidad
  en Kleeblattschädel, 1276
  en nariz de tapir, 452
Degeneración
  cerebelar, 1501
    alcohólica, 336
    paraneoplásica, 1170
    progresiva (DCP), 1501
  combinada subaguda, de la médula espinal, 1459
  cortical, 1461
  espinocerebelar, 1461
  estriatonigral, 1469
  granulovacuolar, 1464, 1465f
  hepatolenticular, 1457
  de las proteínas, atrofia y, 20
Dehiscencia, 128
  heridas, 128
Del (deleción), 256
Deleciones
  génicas, 225
Demanda
  de oxígeno y flujo sanguíneo, 300
    isquemia cardíaca y, 642
  funcional
    hiperplasia y, 13
    atrofia y, 16
  por cuerpos de Lewy (LBD), 1463, 1468
  por infartos múltiples, 1430
Demencia, 360, 361
Densidad mineral ósea (DMO), 1330
Depósito/s
  de amiloide, 563
    en el tejido, 566f
    factores para, 564-565
    mecanismos, 565f
    propiedades de tinción del, 565f
  de calcio, en el parénquima renal, 950
  de colágeno, en hepatitis alcohólica, 855
  de inmunoglobulinas monoclonales, no fibrilares, 923-924
  de matriz, 95
  densos subepiteliales, 925
  mesangiales electrodensos, 919
  perivelloso masivo de fibrina, 546, 547f
Derivación
  arterial coronaria de la vena safena, 595, 595f
  cardiopulmonar, 1110
  cianosis y, 630
  derecha a izquierda
    atresia tricúspide, 635-636
    tetralogía de Fallot, 635, 635f
  intrahepática transyugular portal-sistémica (TIPS), 342
  izquierda a derecha, 732
  temprana izquierda a derecha
    conducto arterioso persistente, 633-634
    defectos del tabique auricular, 631f, 632-633
    defectos del tabique ventricular, 630-632, 631f
    drenaje venoso pulmonar anómalo, 634-635
    síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, 634
    tronco arterioso, 634
Dermatitis, 348, 356, 361, 1002
  alérgica por contacto, 1246-1247, 1247f
  crónica por radiación, 356, 356f
  del pañal, 433, 433t
  en guante, 361
  espongiótica, 1246
  granulomatosa, 1247
  herpetiforme, 1237, 1240
    características clínicas, 1237
    patogenia molecular, 1235, 1237
    patología, 1238-1239
  por estasis, 615
  por níquel, 348
  vulvar, 1002
Dermatofibroma, 1271, 1272f
Dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP), 1272, 1272f
Dermatografismo, 1245
Dermatofitos, infecciones fúngicas superficiales, 1252-1253
Dermatofitosis, 1253
Dermatomiositis, 1170, 1274, 1393, 1394f, 1412
Dermatosis, 975
Dermis, 1223
  adventicia, 1223
  papilar, 1223
  reticular, 1223
  y su vasculatura, 1220f
Dermopatía de Graves, 1188
Derrame (efusión) pleural, 319, 688, 747
  benigno, 718
DES. *V.* Dietilestilbestrol
Desacetilación de histonas, 217
Desacetilación, 485
Desacetilasas
  histona (HDAC), 216
  de sirtuina (SIRT), 205
Desarrollo
  acinar o canalicular, 680
  anomalía de secuencia, 247
  cerebral, efecto del tabaquismo en, 331
  linfocitos T, 1133f
  malformaciones, 1472-1479

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1549 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Desarrollo *(cont.)*
anencefalia, 1472-1474
arrinencefalia, 1477
cuerpo calloso, 1477
espina bífida, 1475-1476
factores etiológicos, 1472
holoprosencefalia, 1476-1477
malformación de Arnold-Chiari, 1476
médula espinal, malformaciones, 1475-1476
neurulación, defectos, 1472
óseo
en el feto, 1312-1313
papel de la hormona tiroidea en, 1315
Descamación, 479
Descarga simpática, 317, 323
Descompensación cardíaca, 94
Descomposición post-mórtem, 1532
Desequilibrio
calórico, crónico positivo, obesidad con, 515
del acoplamiento, 244
Desestabilización del ateroma, 593
Deshidratación
edema y, 320
infección por rotavirus y, 375
Designación del conjunto (CD), 134
Desmielinización, 1453
inflamatoria
polirradiculoneuropatía, 1408, 1409
primaria, 1404
secundaria, 1404
Desmina, 173t
Desmogleína, 1230-1232
Desmosomas, 1220, 1221f
Desnervación, 1401f
agrupación de fibras, 1399
atrofia
de las fibras tipo II, 1401-1402, 1402f
muscular espinal, 1399, 1401
fibras musculares y, 1399
miopatía, 1401-14 02, 1402f
de la enfermedad crítica, 1402, 1402f
patología, 1399
reinervación y, 1399
Desnutrición proteico-calórica, 358
Desorganización lobulillar, 851
Desoxinucleotidil transferasa terminal, 1130
Desprendimiento
de placenta, 544-545, 545f
efecto del tabaquismo en, 331, 332f
de retina
exudativo, 1515-1516
isquemia retiniana, 1509
por tracción, 1515
regmatógeno, 1515
Destornillador de cabeza tipo Phillips (de cruz), 1528f
Destrucción
agente dañino, respuesta inflamatoria y, 57
eritrocitos, 1085
linfocitos, 1134
plaquetaria, aumento, 1106
Detención
en maduración de células germinales, 680, 980
leucocitaria, 76
Deterioro
a gran altitud, 352
cognitivo leve (MCI), 1466
Determinación del sexo fetal, 288
Dexametasona, para mal de montaña agudo, 352
Dextrocardia, 639
DHT. *V.* Dihidrotestosterona
Diabetes
ateroesclerosis y, 595
autoinmunitaria latente del adulto, 528
bronceada, 862
de inicio en el adulto. *V.* Diabetes mellitus tipo 2
gestacional, 523, 556-557, 556f-557f
madre y feto en riesgo, 534
macrosomía y, 550
insípida, 741, 1329
central, 1180
nefrógena, 1180
mecanismo, 1180f
mellitus
ateroesclerosis, 532-533
cáncer pancreático y, 893
categorías del aumento de riesgo para, 524t
clasificación etiológica, 524t
complicaciones, 531
criterios para el diagnóstico, 524t
definición, 523
dependiente de insulina. *V.* Diabetes mellitus tipo 1
en mujeres embarazadas, 523, 524
enfermedad microvascular diabética, 533-534
especies reactivas de oxígeno y, 531
formas, 523
glucación de las proteínas, 531
hiperglucemia descontrolada y, 529f
hiperglucemia, 534
infecciones bacterianas y fúngicas, 534
madre y feto en riesgo, 534
mecanismos bioquímicos de los cambios patológicos en, 531
neuropatías periféricas y, 1404, 1405
no dependiente de insulina. *V.* Diabetes mellitus tipo 2
pie, 534f
prevalencia, 523
tabaquismo y, 330
tipo 1, 523
anticuerpos contra las células de islote, 529
autoinmunidad, 528
características clínicas, 530-531
caracterización, 524, 527-528
frente a diabetes mellitus tipo 2, 523t
epidemiología, 524-525, 528
factores ambientales, 530
factores de riesgo, 528
factores genéticos, 530
hiperglucemia descontrolada, 529, 529f
insulitis, 529, 529f
mecanismos inmunitarios mediados por células, 529
patogenia molecular, 530f
patología, 530
tratamiento, 528
virus, 530
tipo 2, 522, 523
disfunción de las células β, 526-527
factores de riesgo para, 525
frente a diabetes mellitus tipo 1, 523t
implicaciones terapéuticas, 527
incretinas, 527
patogenia molecular, 525
patología, 527
regulación de la glucosa y actividad metabólica, 527f
resistencia a la insulina y, 526, 527f
secreción alterada de insulina, 526, 527
por fosfatos. *V.* Hipofosfatemia ligada al cromosoma X
Diafragma de filtración, 906
Diapédesis
paracelular, 80
transcelular, 80
Diarrea, 361, 804
asociada a antibióticos, 406-407
*Campylobacter jejuni,* 400-401
del viajero, 395, 400
*E. coli,* 395-396, 396f
en pacientes con SIDA, 165
infección por rotavirus y, 375
infecciones por *Yersinia,* 401-402
por coccidios, 471t
por enteritis, 356
por *Escherichia coli,* 395-396, 396f
toxigénica, 790
virus Norwalk y, 375
Diastematomielia, 1475
Dieldrina, 342
Dientes
de Hutchinson, 250, 416
sífilis congénita en, efecto, 250
Dieta
influencia, en desarrollo de cáncer, 237-238
libre de gluten, 1237
restricción de fenilalanina, 281
Dietilcarbamazina
para filariasis linfática, 457
para toxocariasis (larva migratoria visceral), 463
Dietilestilbestrol (DES), 1006, 1006f
Diferenciación
celular, 121
conjuntos, 134
escamosa
adenocarcinoma bien diferenciado con, 1025
carcinoma endometrioide del útero con, 1025, 1026f
monoblástica, 1130
sexual, trastornos, 978-979, 978t
femenino, 978-979
hermafroditismo, 978
masculino, 979
seudohermafroditismo
femenino, 978
masculino, 979
Difilobotriosis, 371
Difosfato
de adenosina (ADP), 582, 585, 1102
de guanosina (GDP), 85
Difteria, 390-391, 391f, 1278, 1291
cutánea, 391
Digestión, fagocitosis, 81
Dihidrotestosterona (DHT), 988
en hiperplasia prostática nodular, 988-989
Dihidroxifenilalanina (DOPA), 265
Dímeros de pirimidina, 237
Dimielia, 1475
Dióxido
de azufre (SO2), 343, 345
de torio, 357
*Dipalmitoil fosfatidilcolina,* 288
*Diphyllobothrium latum,* 363, 467, 467t, 1089
Diploide, 255
Disbiosis, 801
Disco placentario, 535, 536f
Discontinuidades congénitas del sistema de conducción, 623
Disfagia, 753, 754
en esófago de Barrett, 756
Disfunción
autónoma nerviosa, 534
de células β, 526-527


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1550 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




de las células endoteliales, en la cirrosis, 839
de músculo
liso, 787
papilar, 659-660
eréctil, 973, 974t
tabaquismo y, 331
extravascular, de los vasos sanguíneos, 1105
vascular, de los vasos sanguíneos, 1105
Disgenesia
reticular, 1166
tiroidea, 1185
Disgerminoma ovárico, 984, 1043, 1043f
Dislipidemia, 522
Dislipoproteinemias, 598
defectos moleculares en, 598t
hereditarias, 599
Disminución de la espermatogenia, 980
Disnea, 317
de esfuerzo, 629
paroxística nocturna, 317, 629
Disociación de la curva de oxígeno, de la hemoglobina, 1084
Disomía uniparental, 225, 286
Disostosis craneofacial. *V.* Síndrome de Crouzon
Displasia, 14-15, 15f, 247
broncopulmonar (DBP), 292-293, 702
epitelial colorrectal, 808
fibromuscular, 604-605, 938
fibrosa, 1342-1343, 1343f
monostótica, 1342
poliostótica, 1342
melanocítica, 1256-1257, 1257f
nevos compuestos con, 1257
quística renal difusa, 908
renal, 908, 908f
aplásica, 908
multiquística, 908, 908f
obstructiva, 908
quística difusa, 908
vaginal, 1007
Dispositivo
intrauterino (DIU), 1001, 1019
protésicos, infección por estafilococos coagulasa negativos, 387-388
Disqueratoma verrugoso, 1228
Distopia, 247
Distribución
regional adiposa y
riesgo cardiometabólico, 518
del infarto a distancia de la arteria cerebral media, 1429f
Distrofia
corneal endotelial de Fuchs, 1506
de Meesmann, 1506
miotónica (DM), 263t, 264, 1388-1389
muscular/es
congénita, 1388, 1388t, 1389
de Becker (DMB), 283-284
de Duchenne (DMD), 283-284, 1387f
análisis de distrofina, 1385, 1386f
características clínicas, 1386, 1387
distrofia miotónica, 1388-1389
distrofia facioescapulohumeral, 1389
distrofia oculofaríngea, 1389
distrofias de cadera, 1387t, 1388
patogenia molecular, 1385, 1386
patología, 1386
síndromes de repetición de secuencias de nucleótidos, 1388
definición, 1385
del cadera, 1387t, 1388
facioescapulohumeral, 1389
oculofaríngea, 1389
Disuria, 396, 966, 976
Disyunción, falta, 255, 257
Diuresis, inducida por el frío, 349
Diuréticos por mercurio, 348
Diverticulitis
características clínicas, 802
patología, 801
Divertículo/s, 962
de colédoco, 880
de Meckel, 780, 780f
de Zenker, 753
epifrénico, 754
esofágico
epifrénico, 754
esófago medial (tracción), 753-754
esófago medial (tracción), 753-754
falso, 753
uracal, 964
verdadero, 753
vesicales adquiridos, 964
Diverticulosis, 800, 801f
características clínicas, 801
epidemiología, 801
factores etiológicos, 801
División celular, 252
DM. *V.* Distrofia miotónica (DM)
DMD. *V.* Distrofia muscular de Duchenne (DMD)
DMT-1. *V.* transportador metal divalente 1 (DMT-1)
Dolicocefalia, 1276
Dolor, 55
Dopamina, 1214
Dorso, 972
Doxorubicina (antraciclina), 666
Dracunculosis, 463, 463f
*Dracunculus medinensis,* 463
DRB1*008, en cirrosis biliar primaria, 857
DRB1*11, en cirrosis biliar primaria, 857
DRB1*13, en cirrosis biliar primaria, 857
Drenaje venoso pulmonar anómalo, 634-635
Drosophila melanogaster, 478
DUB. *V.* Enzimas de desubiquitinación (DUB)
Duodeno, 777
Duplicación
quística, 753
ureteral, 962
Duramadre, membrana fibrosa, 1417
Durotaxis, 117, 118

**E**

*E. coli* uropatógena, 944
ECA. *V.* enzima convertidora de angiotensina
Eccema, 1170
Eclampsia, 551, 940
ECN. *V.* Enterocolitis necrosante neonatal
Ectasia ductal, 1055-1056, 1056f
Ectima, 1252
gangrenoso, 403
infeccioso 542
Ectopia, 247
cruzada, 907
renal, 907
simple, 907
Ectropión
de la úvea , 1513
endocervical, 1008
*Echinococcus,* 468, 871
*granulosus,* 467t, 468, 469f, 1449
*multilocularis,* 468
*vogeli,* 468
Edad materna, síndrome de Down, 256
Edema, 58, 61, 314
acumulación de líquidos en las cavidades corporales, 21f, 319-320
alveolar, 318
cerebral, 319, 320, 837
factores etiológicos, 1419
citotóxico, 319
factores etiológicos, 1419
con formación de godete, en la pierna, 314, 314f
congestión venosa y, 302
definición, 314f
en síndrome nefrótico, 319
en cirrosis hepática, 319
escrotal, 973
espacio pleural, 319
filtración capilar y, 314-315, 316f, 317t
formación, mecanismos, 316f
generalizado, 314, 314f. *V. también* Edema
inflamatorio, 59-60
insuficiencia cardíaca congestiva y, 315, 317, 318f
intersticial, 319
factores etiológicos, 1419
linfático, 315, 315f
local, 314. *V. también* Edema
metabolismo de sodio/agua, 315
microcirculación y, 300
no inflamatorio, 59
obstrucción linfática y, 315, 315f, 317t
pericardio, 319-320
peritoneo, 320
presión
hidrostática y, 315, 317t
oncótica y, 315, 317t
pulmonar, 301, 301f, 317-319
por altitud elevada, 352
edema cerebral y, 352-353
retención de sodio, función, 315
sistémico por altitud elevada, 352
vasógeno, 319
factores etiológicos, 1419
velloso, 543, 543f
Efecto
de zonificación, 1323
del alcohol en el feto, 249
Lyon, 260
monotópico, 247
politópico, 247
umbral, 285
Efélides. *V.* Pecas
Efusión, 61
peritoneal, 320. *V. también* Ascitis
EHNA. *V.* Esteatohepatitis no alcohólica
*Ehrlichia chaffeensis,* 471t
*Ehrlichia phagocytophilia,* agente similar a, 471t
EHRN. *V.* Enfermedad hemolítica del recién nacido
EICH. *V.* Enfermedad injerto contra huésped
EII. *V.* Enfermedad inflamatoria intestinal
EIPID. *V.* Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
Eje hipotálamo-hipofisario, 1181
hormonas, 1181f
ELA Guam/complejo de demencia y parkinsonismo, 1464
Elastina, 102, 103t, 104
Electroencefalografía (EEG), 1453
Elefantiasis, 315, 315f, 457, 615
genital, 395
Elementos radiactivos, 349
Eliptocitosis hereditaria, 267t, 1095, 1095f
EMA. *V.* Antígeno de membrana epitelial
Embarazo, 889
adicción a las drogas en, 338
cardiomiopatías y, 666
ectópico, 537, 1031


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1551 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Embarazo *(cont.)*
patología, 535-562. *V. también* temas específicos
suplementos de folato en, 363
tolerancia inmunitaria en, 538
Embolia
aérea, 310, 1430
arterial, 309
arterial, lugares de origen, 309, 309f
de la médula ósea, 311
de líquido amniótico, 310, 311f, 554f, 555, 555f
de grasa, 1430, 1430f
gaseosa, 310
tumoral, 312
Embolismo. *V. también* tipos específicos
arterial pulmonar, 307-309. *V. también* Embolismo pulmonar
ateroesclerosis y, 594
de la arteria
coronaria, 309
renal, 309
definición, 307
graso, 310-311, 311f
paradójico, 309
pulmonar, 307-309
agudo, 308
con el infarto, 308-309
crónico, 308, 308f
destino de los trombos/embolia, 309
factores de riesgo para, 307
fuentes, 307, 307f
masivo, 308, 308f
sin infarto, 309
sistémico arterial, 309-312
Embolización de trombos, 306
arteriales, 304, 304f
venosos, 307
Émbolo/s
arterial, 938, 938f
de algodón, 311
de cristales de colesterol, 594, 594f
de talco, 311, 312f
en silla de montar, 308, 308f. *V. también* Embolismo pulmonar
pulmonares recurrentes, 733
Empiema, 747, 1286, 1435
de la vesícula biliar, 883
Eritema nudoso inducido por fármacos, 1249
Enanismo acondroplásico, 270
Encefalitis, 1435
alérgica experimental, 1453
de California, 1445
del oeste del Nilo, 1445
equina venezolana, 1445, 1446
japonesa B, 1445
límbica, 1170, 1501
por herpes, 380
simple, 1444f, 1445, 1445f
por *Toxoplasma,* 447, 449
viral, 1441-1443
cuerpos de inclusión, 1443f
distribución, 1442f
lesiones, 1442f
transmitida por insectos, 1446t
Encefalomielitis
difusa, 1501
paraneoplásica, 1170, 1408
posvacunal, 1455f
Encefalomieloneuritis, 1410
Encefalomiopatías mitocondriales, 1397
Encefalopatía
crónica
patología, 1424
de Wernicke, 334, 336, 1459f
después del sarampión, 490
espongiforme, 470t, 1449
bovina, 385
hepática, 836-837, 1458
ácido γ-aminobutírico y, 837
fisiopatología, 836-837
hedor hepático y, 837
mercaptanos y, 837
niveles de amoníaco durante, 837
tratamiento, 838
hipertensiva, 1430
metabólica, 1457
por altitud elevada, 352-353
por bilirrubina, 294
por plomo, 346
en niños, 346
por VIH (EVIH), 1447, 1448f
portosistémica, 837
traumática crónica (ETC), 1424
*Encephalitozoon*
*hellem,* 471t
*intestinalis,* 471t
Encondroma, 1348, 1349f
solitario, 1348
Encondromatosis, 1348-1349, 1349f
Endarterectomía, 305f
Endarteritis, 953
obliterante, 415
Endocanabinoides, 516
Endocarditis, 305, 306f, 653
bacteriana, 305, 338, 338f, 387, 657f
aguda, 655
características clínicas, 657
epidemiología, 656
factores etiológicos en, 656t
patogenia, 656-657
patología, 657
subaguda, 655-656
de Libman-Sacks 305, 496
de Löffler, 704
marántica, 305, 657f
por *Candida,* 434
trombótica no bacteriana (ETNB), 657
Endoflebitis, 851
Endometrio
atrófico, 1017
del embarazo, 1018
Endometriosis, 819
Endometritis
aguda, 996, 1019
crónica, 1019
del útero, 1019
liberadora de fármacos, 595
tuberculosa, 1000
Endoprótesis, 594-595
liberadoras de fármacos, 595
Endorfinas, 1175
Endotelinas, 72, 582
ET-1, 323, 502, 601, 627
Endoteliosis glomerular, 553, 553f
Endotoxinas, 322, 385-386, 349, 385-386
Endovasculitis hemorrágica. *V.* Endovasculopatía hemorrágica (EVH)
Endovasculopatía hemorrágica (EVH), 544, 544f
Enfermedad/es
adquiridas benignas del riñón. *V.* Riñón, enfermedades adquiridas
anticuerpo antireceptor, 157
articular, lupus eritematoso sistémico y, 496
neuropática, 1360
autoinmunitaria/s, 89, 487, 492, 1141
artritis reumatoide, 497-498, 498f
autoanticuerpos y, 492-493
efecto sobre, 655
sobre las válvulas cardíacas y el miocardio, 655
enfermedad mixta del tejido conjuntivo, 504
esclerosis sistémica, 500-504
flujo sanguíneo en, 623-624
linfocitos T y B autoreactivos y, 492
lupus eritematoso sistémico, 493-497
pediátrica difusa, 488
respuestas inmunitarias reducidas y, 492
síndrome de Sjögren, 498-500, 499f
ultraestructura, 622f
vasculitis, 498
benignas de la cavidad nasal y los senos
infecciones fúngicas, 1287-1288, 1287f
lepra, 1286
pólipos inflamatorios, 1286
rinitis, 1285-1286
rinoescleroma, 1287, 1287f
sífilis y puente nasal, 1286
sinusitis, 1286
benignas de la nariz y el vestíbulo nasal
hemorragia nasal (epistaxis), 1285
rinofima, 1285
rosácea, 1284-1285, 1285f
biliar a partir de la oveja, 467
cardiovascular
tabaquismo y, 328-329, 329f
ambiental y, 332-334
cerebrovascular, 37, 1425, 1429
oclusiva, 1427
tabaquismo ambiental y, 332-334
congénita de Chagas, 454
coronaria acelerada, 677
de Addison, 1204-1205
características clínicas, 1204-1205
factores genéticos en, 1204
fisiopatología, 1204
patología, 1204
secreción deficiente de mineralocorticoide en, 1205
de Albers-Schönberg. *V.* Osteopetrosis
de Alexander, 1457, 1457f
disfunción cerebral, 1457
enzimas, falta, 1456
de Alzheimer, 1463-1466
amiloidosis/degeneración cerebral, mecanismos, 1467f
astrocitos tipo II, 837, 1458
ataxia de Friedreich, 1471
atrofia cerebral, con hidrocefalia ex vacuo, 1463f
autofagia y, 29
características clínicas, 1466
cerebral cortical, 1463
con fibrilogénesis, 1462t
degeneración lobular frontotemporal (DFT), 1466
epidemiología, 1463
esclerosis lateral amiotrófica, 1471-1472
factores genéticos en, 1466t
patología, 1463-1466
síndrome de Down y, 258
de Andersen, 279
de Basedow, 1185
de Behçet, 610
de Bowen, 976, 1003
de Brill-Zinsser, 422
de Buerger, 329, 609-610, 610f
angiitis por hipersensibilidad, 606
arteritis
de células gigantes, 606-607, 607f
de Takayasu, 608-609


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1552 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




enfermedad de Kawasaki, 609, 609f
granulomatosis con poliangitis, 607-608, 608f
poliarteritis nodosa, 606, 606f
radiación, 610
por rickettsia, 610
de cadena ligera, 1152
de Caisson, 310
de cambio mínimo, 915-916, 916f, 1170
de Camurati-Engelmann, 1317
de Caroli, 880
de Castleman
asociada al SIDA, 165
multicéntrica, 234
de células falciformes, y trombosis venosa profunda, 306
de Chagas, 452-454, 454f, 662, 754, 1449
aguda, 454, 454f
crónica, 454
de Charcot-Marie-Tooth (CMT), 1408-1409, 1409t
de Cori, 865, 1395
de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), 385, 1449, 1450f, 1451f
de Crohn, 788, 803, 803f-805f, 858, 1446
adenomas de Crooke, 1179
autofagia y, 29
características clínicas, 804-805
epidemiología, 803
hialinización de Crooke, 1179
patogenia molecular, 803
patología, 803-804
síndrome de Cronkhite-Canada, 811
de Darier, 1227-1228, 1228f
características clínicas, 1226
hiperqueratosis epidermolítica, 1226-1227
ictiosis
lamelar, 1227
patogenia molecular, 1225-1226
patología, 1226
pénfigo vulgar, 1230-1232, 1231f
psoriasis, 1228-1230, 1229f, 1230f
de Fabry, 285
ceguera al color rojo y verde, 284
distrofias musculares, 283-284
hemofilia A, 284
historia familiar, 288
síndrome de cromosoma X frágil, 284-285, 284f
de Fabry, 285, 671
de Gaucher, 10, 271t, 274-275, 275f, 671, 1162, 1342, 1456-1457
bandas G, 251
cariotipo femenino normal con bandeo G, 251
tipo 1 (crónica, no neuronopática), 275
tipo 2 (neuronopática aguda), 275
tipo 3 (neuronopática subaguda), 275
de Graves, 146-147, 147f, 1185-1188, 1185f, 1187f
características clínicas, 1187-1188
fisiopatología, 1185-1187
influencias emocionales, 1186
manifestaciones clínicas, 1187f
mecanismos inmunitarios, 1185-1186, 1186f
oftalmopatía, 1186-1187
patogenia molecular, 1187
patología, 1187
tabaquismo y, 331, 1186
tabaquismo y, 1186
de Hailey-Hailey, 1228f
de Hamman-Rich, 699
de Hand-Schüller-Christian, 727, 1163, 1328-1329
de Hansen. *V.* Lepra
de Hartnup, 361
de Hippel-Lindau, 1495
de Hirschsprung, 798-799, 1211
de Huntington, 1469-1470
demencia con cuerpos de Lewy, 1468
enfermedades por expansión de repeticiones de nucleótidos, 1470
de Huntington, 263t, 264, 1414, 1469, 1470
de Kawasaki, 609, 609f, 935
de Kennedy, 263t, 1401
de Kimmelstiel-Wilson, 533
de Krabbe, 1455
de Kugelberg-Welander, 1401
de la hemoglobina H, 1094
de la piel, 1219
de las cardadoras de lana, 409
de las vacas locas, 385, 470t
de Legg-Calvé-Perthes, 1322
de Letterer-Siwe, 727, 1328, 1329
de Lhermitte-Duclos, 1496
de los descortezadores del arce, 719
de los legionarios, 371. *V. Legionella*
de los recolectores de champiñón, 719
de los rellenadores de silos, 684
de Lyme, 413t, 416-417, 471t, 1366
fase 1, 417
fase 2, 417
fase 3, 417
de mal de montaña agudo, 352
de McArdle, 279, 1396, 1396f
de membrana hialina, 291
de Ménétrier, 771
de Ménière, 1303, 1303f
de Milroy, 615
de Niemann-Pick (ENP), 276-277, 1162, 1457
enfermedad de Tay-Sachs, 1456
enfermedad de Wilson, 1457
fenilcetonuria (PKU), 1457
metabolismo del cobre, trastorno autosómico recesivo, 1457
de núcleo central, 1390-1391, 1390f
de Ollier, 1348-1349. *V.* Encondromatosis
de Ordmond, 963
de Paget
hueso, 820, 1341f
características clínicas, 1341-1342
definición, 1338
epidemiología, 1338
etiología viral hipotética, 1339
patogenia molecular, 1338-1339
patología, 1339-1341
predisposición hereditaria, 1338
pezón, 1069-1071
vulva, 1005-1006, 1005f
ácido peryódico de Schiff en, 1005
antígeno carcinoembrionario, 1005
intraepidérmico, 1005
patología, 1005-1006
de Parkinson (EP), 23, 1468-1469, 1469f
cuerpo de Lewy, 1469f
degeneración espinocerebelar, 1470-1471
de Peyronie, 975. *V.* Fibromatosis peneana
de Pick, 1463, 1466
de Pompe, 279, 1395
de Pott, 1440, 1440f
de Rosai-Dorfman, 1137, 1162
de Sandhoff, 276
de Sanfilippo, 277
de Steinert, 264
de Tangier, 1162
de Tarui, 1396
de Tay-Sachs, 10, 271t, 275-276, 276f, 1456f
de transmisión sexual (ETS), 393-395, 974-975, 1011
chancroide, 394-395, 975
condiloma acuminado, 975, 975f
gonorrea, 393-394
granuloma inguinal, 395, 395f, 975
herpes genital, 974-975
linfogranuloma venéreo, 975
sífilis primaria, 975
de Werdnig-Hoffman. *V.* Atrofia espinal muscular
de Whipple, 785, 1134
de Wilson (EW), 12, 271t, 612, 863-864, 863f
características clínicas, 864, 1457
metabolismo del cobre y, 863-864
trastorno autosómico recesivo, 1457
patogenia molecular, 863-864
patología, 864
del beso, 382
del bosque de Kyasanur, 375, 472t
del sueño. *V.* Tripanosomiasis africana
del suero, 148, 605
desmielinizantes, 1453
características clínicas, 1454
encefalomielitis, 1454-1455
esclerosis múltiple (EM), 1453
inflamación linfocítica crónica, 1455
leucodistrofias, 1455
neuromielitis óptica (NMO), 1454
patogenia molecular, 1453
patología, 1453-1454
postinfecciosa/posvacunal
endomiocárdica, 670-671
eosinófila, 670
factores etiológicos en, 671
estreptocócicas, 388, 388f. *V. también* Streptococcus pyogenes
glomerulares, 911-934
amiloidosis, 922-923
características patológicas, 912t
enfermedad de cambios mínimos, 915-916, 916f
enfermedad por depósitos densos, 928
glomerulonefritis anti-MBG, 932-933, 933f
en semilunas, 933f
glomeruloesclerosis diabética, 920-922, 921f
avanzada, 922f
características diagnósticas, 914t
glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 916-918
glomerulonefritis lúpica, 928-931
esclerosante avanzada, 930
características clínicas, 929t, 930-931
proliferativa difusa, 930f
focal, 930
membranosa, 930
proliferativa mesangial, 929-930
mesangial mínima, 929
patología, 929-930, 929t
fisiopatología, 929
proliferativa, 930f
inclusiones tubuloreticulares, 930
glomerulonefritis membranoproliferativa, 926-928
clasificación, 926t
características clínicas, 928
patología, 927-928
fisiopatología, 926
tipo I, 927f, 928f
tipo II, 928
glomerulonefritis membranosa, 918-920, 919f, 921f
características clínicas, 919


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1553 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Enfermedad/es *(cont.)*
patología, 919
fisiopatología, 918-919
cambios ultrastructurales progresivos en, 919
etapa II, 921f
glomerulonefritis por ANCA, 933-934
glomerulonefritis postinfecciosa aguda, 924-926, 925f, 926f
características clínicas, 925-926
patología, 925
fisiopatología, 924-925
glomerulopatía por C3, 928, 929f
nefritis hereditaria, 924
nefropatía
asociada al VIH-1, 917f, 918
de membrana basal glomerular delgada, 924
por IgA, 931-932, 931f, 932f
por inmunoglobulina monoclonales no fibrilares, 923-924
síndrome nefrítico (glomerulonefritis), 912-915
manifestación, 912t
patología, 912t, 914-915
fisiopatología, 912-914
síndrome nefrótico, 911-912
en niños y adultos, 912t
manifestación, 912t
fisiopatología, 911f
hemolítica del recién nacido (EHRN), 538, 1100-1101, 1100f
hepática, 464
alcohólica, 334, 338, 854-856
alcohol deshidrogenasa, 854
cirrois alcohólica, 856
epidemiología, 854
hepatitis alcohólica, 855-856, 856f
hígado graso, 854-855, 855f
venooclusiva, 840-841
infecciosas, 368-369
agentes causales, 369
autofagia y, 29
conducta humana y, 370-371
edad, efecto en, 370
emergentes y reemergentes, 469-471, 470t-471t
en huéspedes comprometidos, 371
helmintos. *V.* Infección helmíntica
mecanismo de defensa del huésped y, 370, 370t
morbilidad y mortalidad, 368, 369t
por bacterias. *V.* Infecciones bacterianas
por hongos. *V.* Infecciones fúngicas
por virus, 371. *V. también* Infecciones virales
receptores de membrana del huésped, diferencias hereditarias en, 370
sistema de complemento y, 64
virulencia e infectividad, 369-370
inflamatoria/s
intestinal (EII), 803
mama, 1055-1056
ectasia ductal, 1055-1056, 1056f
lobulitis linfocítica esclerosante, 1055-1056, 1056f
mastitis
aguda, 1055
granulomatosa, 1055
periductal de los conductos galactóforos, 1055
necrosis grasa, 1056f, 1056
patología, 1055
multisistémica de inicio neonatal (NOMID), 489
injerto contra huésped (EICH), 158-159, 759
autoinmunidad e, 491
inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID), 794, 1146
linfoproliferativas
de linfocitos B, 165
cáncer y, 193
clasificación histológica de la OMS para, 1138t
corteza rica en linfocitos B, 1130
linfocitos B, 131, 141, 487-488, 488f, 492
neoplasias de linfocitos B, 1132f
papel en el lupus eritematoso sistémico, 494 Bcl-2, 215
proteínas relacionadas con la apoptosis, 43, 45f
monomorfas postrasplante, 1161
mamaria proliferativa, 1058-1059
adenosis esclerosante, 1058, 1058f
atipia epitelial plana, 1060-1062
atípica, 1066
cicatrices radiales, 1058, 1058f
con atipia, 1059-1062
hiperplasia
ductal atípica, 1059, 1060f
epitelial habitual, 1058
lobular atípica, 1060, 1060f
papiloma intraductal, 1058-1059, 1059f
medulares del riñón, 125
metabólicas
del corazón
deficiencia de tiamina, 662
hipertiroidismo, 662
hipotiroidismo, 662
hereditarias
defectos del metabolismo graso y, 1396
deficiencia de mioadenilato desaminasa, 1398
encefalomiopatías mitocondriales, 1397
enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)
glucogenosis
tipo II, 1395
tipo III, 1395
tipo V, 1396
tipo VII, 1396
mitocondrial, 1397-1398, 1398f
lipídicas, 1398
parálisis periódica familiar, 1398-1399
por deficiencia de carnitina, 1396-1397
palmitoiltransferasa, 1397
metastásica, 1500f
mitocondriales, 285
mixta del tejido conjuntivo (MCTD), 504
multifactorial, 244
multiorgánica, 470t
negra, 452
neurológicas
síndrome de Down y, 258
trastornos motores y, 754
oculares, tabaquismo y, 331
ósea/s
marmórea. *V.* Osteopetrosis
metabólicas
características clínicas, 1331-1332
clasificación, 1329-1330
definición, 1329
epidemiología, 1329
factores etiológicos, 1329
patogenia molecular, 1329
patología, 1331
parasitarias, del hígado, 870-871
enfermedades helmínticas, 871
enfermedades protozoicas, 870-871
leptospirosis, 871
sífilis congénita, 871
pélvica inflamatoria, 419, 996, 996f, 999-1000
complicaciones, 1000
periodontal, 1283-1284
poliarticular
con síntomas sistémicos, 1366
sin síntomas sistémicos, 1366
por de glucógeno, 671, 865
Ia (enfermedad de Von Gierke), 271t
tipo I , 265
glucogenosis tipo II, 1395
glucogenosis tipo III, 1395
glucogenosis tipo V, 1396
glucogenosis tipo VII, 1396
por clostridios, 404-407, 405f
botulismo, 406
*Clostridium difficile,* 406-407
enteritis necrosante, 404
gangrena gaseosa, 404
intoxicación alimentaria por clostridios, 404
tétanos, 404-406
por depósito/s
de dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD), 1369-1370
de hidroxiapatita de calcio, 1370
densos, 928
lisosómico, 274-279, 671
hereditarias, 10
por descompresión, 310
aguda, 310
por HgbC, 1098
por HgbE, 1098-1099
por hígado graso no alcohólica (NAFLD), 522, 856-857
por inmunodeficiencia, 152, 153f
agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X, 152-153, 154t
combinada, 155-156, 155t
grave, 155-156, 155t
de linfocitos T, 154-155
candidiasis mucocutánea crónica, 155
síndrome de DiGeorge, 154-155
hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, 154
por deficiencia selectiva de IgA, 152-154
primarias, 152
secundarias, 152
síndrome hiper-IgM, 154
variable común, 154
por priones, 31, 384-385, 1449-1453, 1451t
características clínicas
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), 1451-1453
epidemiología, 1449-1450
kuru, 1451
patogenia molecular, 1450-1451, 1452f
patología, 1451
por rasguño de gato, 410, 410f, 471t, 1137f
por reflujo gastroesofágico (ERGE), 755
protozoicas, hepática, 870-871
amebiasis, 870-871
leishmaniosis visceral, 871
paludismo, 871
pulmonar/es
obstructiva crónica (EPOC), 21
por *M. avium-intracellulare,* 430
relacionadas con asbestos, 717f
asbestosis, 717-718
atelectasias redondeadas, 718
carcinoma de pulmón, 718


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1554 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




derrame pleural benigno, 718
fibrosis pleural difusa, 718
mesotelioma, 718
placas pleurales, 718
venooclusiva, 734, 734f
quística hidatídica, 871
relacionadas con
IgG4, 963
altura, 352-353
virus Epstein-Barr (VEB), 1278
renal
en etapa terminal (ERET), 909, 910
glomeruloquística, 910
lupus eritematoso sistémico y, 496
poliquística, 1433
del adulto, 267t
poliquística autosómica dominante, 909-910, 909f
gen PKD1 en, 909
hipertensión y, 910
patogenia molecular, 909-910
poliquística autosómica recesiva, 910, 910f
agenesia renal bilateral, 907, 907f
displasia renal, 908, 908f
ectopia renal, 907
enfermedad quística medular, 910-911
enfermedad renal glomeruloquística, 910
glomérulos, 125, 125f
capacidad de regeneración, 124-125
cicatrizados, 125f
hipoplasia renal, 907
hiperparatiroidismo, impacto del en, 1200
nefronoptisis, 910-911
riñón
en herradura, 907-908, 907f
esponjoso medular, 911
medular en esponja, 911
secuencia de Potter, 906-907
túbulos renales
corticales, 125
medulares, 125
tumores, 954-958
benignos, 954-955
malignos, 955-958
y secreción de PTH, 1336
respiratoria, infecciones emergentes en, 470t
seudoneurotrófica, 1370
similar al SIDA, 471t
sin pulsos, 608
sistémica autoinmunitaria. *V.* Enfermedad autoinmunitaria
sistémica, 470t
músculo esquelético, 754
suprarrenocortical nodular pigmentada primaria, 1208
tiroideas, tabaquismo y, 331
trofoblástica gestacional, 558-562, 558f
coriocarcinoma gestacional, 561, 561f, 561t
mola hidatidiforme
completa, 559-560, 559f
invasiva, 560-561
parcial, 560, 560f, 560t
tumor trofoblástico del sitio placentario, 561-562
tromboembólica, 522
ulcerosa péptica
características clínicas, 770-771
epidemiología, 767
factores etiológicos, 767-770
fisiopatología, 768-769
patología, 770
síndrome de Zollinger-Ellison, 770
valvular/es
del riñón, 934-942
ateroembolia renal, 938, 938f
hipertensión renovascular, 937-938
infartos renales, 940-941, 941f
microangiopatía trombótica, 938-940, 939f
características clínicas, 939-940
categorías, 939t
fisiopatología, 938
grandes vasos, 936
patología, 938-939
necrosis cortical, 941-942, 941f
nefroesclerosis hipertensiva, 936, 936f
nefropatía
de células falciformes, 940
hipertensiva maligna, 936-937, 937f
preeclampsia, 940, 940f
púrpura trombocitopénica trombótica, 940
síndrome hemolítico-urémico, 939-940, 939f
tipos, 935t
vasculitis renal, 934-936
vasos de tamaño intermedio, 935
vasos pequeños, 934
hipertensiva, 600-604. *V. también* Hipertermia
quemaduras cutáneas, 351, 351f
quemaduras eléctricas, 351-352, 352f
quemaduras por inhalación, 351
periférica ateroesclerótica, 328
sífilis terciaria y, 415
y endocárdicas adquiridas, 650-651
vasooclusiva, 1097
virales orales, 1278-1279
Enfisema, 102, 127, 706f, 707-711, 709f
centroacinar focal, 710
centrolobular, 707-710, 709f
localizado, 710-711, 711f
panacinar, 710
paraseptal, 710-711
tabaquismo y, 330, 330f
Engrosamiento de los capilares de la membrana basal, 533
Enoftalmos, 1503
ENP. *V.* Enfermedad de Niemann-Pick
Entactina/nidógeno, 98, 99t
Entamoeba histolytica, 443, 449, 870
Enteritis
autoinmunitaria, 785
necrosante, 404
endémica (pigbel), 404
*Enterobacter* spp, 402, 964
*Enterobacter,* 402
Enterobacterias resistentes a carbapenem, 402
*Enterobius vermicularis,* 459t, 461, 795
Enterocitos, 778, 1130
Enterococos, 1009
Enterocolitis
necrosante, 292
neonatal (ECN), 780, 780f, 800
por *Salmonella,* 397
seudomembranosa, 404, 799
*Enterocytozoon bieneusi,* 471t
Enteropatía sensible al gluten (ESG), 782-784
Enterotoxinas, 385
Entosis, 53
Entrada
de calcio y osteoporosis primaria, 1331
de glucosa, 218f, 219
Entrecruzamiento arteriovenoso, 1510
Entrenamiento de resistencia, e hipertrofia, 17-18
Envejecimiento
acortamiento de telómeros, 479-480, 479f
ajuste y, 479
ateroesclerosis y, 595
atrofia y, 16t, 17
autofagia y, 29
biológico, 477-479
definición, 477
disminución de funciones fisiológicas y, 477, 477f
enfermedades genéticas, prematuras y, 481-482
especies reactivas de oxígeno y, 480
esperanza de vida, 477-478
saludable, 478
exposición a la radiación y, 355
fenotipo secretor asociado a la senescencia, 480
función
de los blastocitos, disminución en, 481
mitocondrial, declive en, 481
infección y, 370
influencias genéticas y ambientales, 477-478
ingesta calórica reducida y, 483
masa muscular, pérdida, 21
mecanismo/s
moleculares, 480
proteoestático y, 481
organismos de vida breve en el estudio, 478-479
papel de la erosión de los telómeros en, 480-481
perspectiva evolutiva, 478
pleiotropía antagónica, 478
proteína relacionada con agutí (PRAg), 516
reparación del ADN, defectos en, 482-483
senescencia celular y envejecimiento de los organismos, 479
señalización
de insulina/similar al IGF-I y, 484, 484f
mTOR y, 484-485, 485f
sirtuinas y, 485
sistemas para el estudio, 478-479
trombosis venosa profunda y, 306
venas varicosas y, 614
Envoltura bacteriana, 385
Enzima/s
convertidora de angiotensina (ECA), 582, 600, 602, 918
de desubiquitinación (DUB), 23, 24
destoxificantes, 9
metabolizantes xenobióticas, 481
pancreáticas activadas, 889
trombolíticas, 648
Eosinofilia, 461, 1116-1117, 1169
causas principales, 1117t
tropical pulmonar, 457
Eosinófilos, 457, 1081
inflamación, papel en, 74f, 75
Ependimitis por citomegalovirus, 1445f
Ependimoma, 170, 1489, 1490f, 1491f
anaplásico, 1489
mixopapilar, 1489, 1491
Epidermis, 1219-1220, 1220f
Epidermodisplasia verruciforme, 233, 1267
Epidermólisis
ampollosa, 104, 118, 758-759, 1234f
clasificación, 1232
de la unión, 1233, 1234f, 1235
dermolítica, 1235
epidermolítica, 1233, 1234f
formación de ampollas, 1232-1233
síndrome de Kindler, 1235


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1555 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Epidermotropismo, 1272
Epididimitis, 980-981
  bacteriana, 980, 981f
  gonorrea, 980
  granulomas espermáticos y, 981
  tuberculosa, 980
Epidídimo, 961
Epididimoorquitis por parotiditis, 375
Epigenética, 184, 213, 243, 265
Epiglotitis, 392, 1294
Episodios cardíacos agudos (ECA), 333
Epispadias, 963, 972
Epitelio
  corneal. *V.* distrofia de Meesmann
  de transición, 961
  foveolar, 762, 762f
Epiteliomas sebáceos, 1270
Epítopo, 139
Epstein-Barr, virus (VEB), 232, 233-234, 370, 371, 382, 383f, 490, 729, 1141, 1441, 1444
Equimosis, 303, 303f. *V. también* Quiste hemorrágico por equinococos, 468-469, 469f, 871
Equinocitos, 1095
Equinococosis, 468-469, 469f
ERCC1, 183
ERET. *V.* Enfermedad renal en etapa terminal
ERGE. *V.* Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Ergocalciferol, 365
Eritrocitos, 1084-1102
  anómalos, 1086f
Erisipelas, 389, 389f
Eritema, 356
  crónico migratorio, 417
  en alas de mariposa, 496
  indurado, 1249-1250
  infeccioso, 377, 378, 1254
  multiforme, 1239, 1240f
    tratamiento con sulfonamidas y, 339f
  nodoso, 1170, 1249, 1250f
  palmar, 338
Eritroblastos ortocromáticos, 1081
Eritroblastosis fetal, 293
  incompatibilidad
    ABO, 294
    materno-fetal al Rh, 293-294
Eritrocitos, 1084-1102
  anemia, 1085-1101
    aguda, 1087
    asociada con infiltración medular, 1088
    características clínicas, 1087
    clasificación morfológica, 1085, 1085t
    de la enfermedad renal, 1088
    deficiencia de hierro, 1087-1088
    enfermedad crónica, 1088
    hemolítica, 1094-1101
    intoxicación por plomo, 1088
  capacidad de transporte de oxígeno, 1084
  estructura y función, 1084-1085
  megaloblástica, 1089-1091, 1091f
  normales, 1084
  policitemia, 1101-1102
    absoluta, 1102
    primaria, 1102
    relativa, 1101
    secundaria, 1102
  talasemia, 1091-1094
Eritroleucemia, exposición a benceno y, 342
Eritroleucoplaquia, 1280
Eritromicina
  en eritromicina, 417
  para úlceras genitales, 395
Eritroplaquia, 1280
Eritroplasia de Queyrat, 976
Eritropoyetina, 1081
Eritrovirus, 542. *V.* Parvovirus humano B19
Ehrlichiosis
  granulocítica humana, 471t
  humana, 471t
Erosión de los telómeros, papel, en envejecimiento, 480-481
ERPAD. *V.* Enfermedad renal poliquística autosómica dominante
ERPAR. *V.* Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva
Errores innatos del metabolismo
  de carbohidratos, 865-866
    enfermedades por depósito de glucógeno, 865
    galactosemia, 865-866
    intolerancia hereditaria a la fructosa, 866
    tirosinemia, 866
  familiares, 288
Erupción prurítica, 463
Escafocefalia, 1276
Escamas, 289
Escara, 108
Escarlatina, 389
Escleroderma, 655, 1248-1249, 1249f. *V.* Esclerosis sistémica
Escleroproteínas, 102
Esclerosis
  difusa, 1193
    sistémica, 503, 504
  hialina central, 855
  lateral amiotrófica (ELA), 1414
    pérdida de la motoneurona superior, 1472f
  Mönckeberg de la media, 604
  múltiple (EM), 1453f, 1454f, 1528f
  nodular, 1157
  sistémica, 500-504, 754
    afección orgánica en, 500f, 503-504
    apariencia histológica, 503f
    cutánea
      difusa, 500
      limitada, 500
    disfunción vascular en, 501-502
    fibrosis hística, 502
    fulminante, 500
    progresiva, 503
    sistema inmunitario humoral y celular en, anomalías, 500-501
    TGF-β en, papel, 502, 502f
    variante limitada, 503
  tuberosa, 207t, 247, 282, 728
Escoliosis, 1316
Escorbuto, 364, 1105, 1284, 1315, 1316
Escotadura, 205, 206
de Kernohan, 1418
Escrotal superior, 977
Escroto
  anatomía, 962
  cáncer, 977
*Escherichia coli,* 395-397, 690, 789, 791, 842, 964, 1031
  diarrea, 395-396. *V. también* Diarrea por *E. coli*
  enterohemorrágica, 395
  enteroinvasiva, 395-396
  enteropatógena, 395
  enterotoxígena, 395
  epididimitis por, 980
  infecciones de las vías urinarias, 396
  neumonía, 396-397
  salmonelosis no tifoidea, 790-791
  sepsis, 398
  uretritis infecciosa inespecífica, 976
  uropatogénica, 944
Esfacelamiento de las prolongaciones podálicas de los podocitos, 915
Esferocitosis hereditaria, 267t, 1094-1095, 1094f
Esfingolípidos, 274, 274f, 671
Esfingomielina, 276
Esfingomielinasa, 276
Esfínter
  de Oddi, 887
  esofágico inferior, 752
ESG. *V.* Enteropatía sensible al gluten
Esofagitis, 433, 433t
  eosinófila, 756-757, 758f
  herpética, 758
  infecciosa, 757-758
    *Candida,* 757-758
  infecciosa, 757-758
    citomegalovirus, 758
    herpética, 758
  linfocítica, 757
  por *Candida,* 757-758
  por citomegalovirus, 758
  por herpes, 382
  por reflujo, 335, 755-756, 756f
  química, 758
  relacionada con drogas, 758
Esófago
  acalasia, 754
  anatomía, 752
  cáncer yatrógeno, 759
  de Barrett, 13, 756, 757f
  escleroderma, 754
  hernia hiatal, 754-755
    esofagitis, 755-756
      eosinófila, 756-757
esófago de Barrett, 13, 756, 757f
      infecciosa, 757-758
      por enfermedad sistémica, 758-759
      química, 758
  laceraciones y perforaciones, 759
  linfocítica, 757
  neoplasias
    adenocarcinoma, 760-761
    carcinoma de células escamosas, 760
    tumores benignos, 759-760
  perforaciones, 759
  reflujo, 755-756
  trastornos congénitos
    anillos y membranas, 753
    divertículo esofágico, 753-754
    fístula traqueoesofágica, 752-753, 753f
    quistes y duplicaciones, 753
  trastornos de la motilidad, 754
  varices, 759
Espacio/s
  de Disse, 827, 827f, 828
    fibronectina en, 828
  de Virchow-Robin, 455, 1437
  intervelloso, placenta, 536
Especies
  de micoplasma, 889
  reactivas de oxígeno, 6, 480
    anión superóxido, 6-7, 7t
    células tumorales, 221, 222f
    defensas antioxidantes y, 9
    diabetes mellitus y, 531
    en inflamación, 69-70, 69f
    en metabolismo de células tumorales, 221, 222f
    en neutrófilos, 8f
    enfermedad asociada a la edad y, 480
    formas, 7t
    generación y detoxificación, 7f
    isquemia y generación, 37
    lesión celular e hística, papel en, 6, 6f
    mecanismos de muerte celular, 9f


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1556 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




muerte bacteriana por, 83
óxido nítrico, 8-9
oxígeno atómico, 9
peróxido de hidrógeno, 7, 7t
peroxi7nitrito, 9
radical/es
carbonilo, 9
de hidroxilo, 7-8, 8f
Espécimen de laringectomía supraglótica, 1295f
Esperanza de vida, 477-478
máxima, 478
Espermátides, 961
Espermatoceles, 973
Espermatocitos, 961
primarios, 961
Espermatogénesis, 961
disminuida, 980
Espermatogonia, 961
Espermatozoide, 961
Espícula ósea, 1309f
Espina bífida, 247, 248, 1475
oculta, 1475
Espiroquetas, 385
de *Leptospira,* 871
en tejidos placentarios, 541, 541f
Esplenomegalia, 842
causas principales, 1165t
congestiva, 1165
en enfermedad de Gaucher, 275
infiltrativa, 1165
quistes y tumores, 1165-1166
reactiva, 1165
Espondilitis
anquilosante, 655, 1365, 1366f
tuberculosa (enfermedad de Pott), 1327f
Espondiloartropatía por espondilitis anquilosante, 1365, 1366f
artritis
enteropática, 1366
psoriática, 1366
reactiva, 1365, 1366
definición, 1365
Espongiosis, 1246
Espongiosoma primario, 1313
Esponjosa, lámina, 1311f
Esporotricosis, 441, 442f
Esporozoítos, 443. *V. también* Paludismo
Esprúe tropical, 784
Espundia, 1287
Esputo mucoide, espeso, 402
Esquisencefalia, 1478
Esquisogonias, 443. *V. también* Paludismo
Esquistocitos, 1114
Esquistosomiasis, 311-312, 371, 456, 463-466, 464f, 465f, 466f
hepática, 466, 466f, 840
urogenital, 464
Estado
asmático, 711
hormonal, y desarrollo de acné, 1250
mental
neurofibromatosis tipo I, 270
síndrome de Down, 257
Estafilococos, 385
Estasis
biliar, 833f
en la circulación pulmonar, 313
trombosis venosa profunda y, 306
Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), 836
fibrosis pericelular en, 856f
Esteatorrea, 782, 858
Esteatosis, 854
macrovesicular, 868
microvesicular, 868
Estenosis, 591, 752
anal, 799
anorrectal, 799
aórtica
calcificada, 12f, 657-658, 658f
congénita, 637-638
subvalvular, 638
supravalvular, 638
valvular, 637
pilórica congénita, 763
pulmonar, 637
valvular, 651
Esterasa inespecífica (NSE), 1126
Esterilidad, infección gonocócica y, 393-394
Esteroides, sulfatasa, acción al sulfato de colesterol, 1226
Estertores, 317
Estimulación
antigénica crónica, 1150
hormonal, e hiperplasia, 13
Estómago
anatomía, 761f
antro, 762
cardias, 761-762
crónica, 763
cuerpo, 762
efecto farmacológico, 767
enfermedad ulcerosa péptica, 767-771
focal aumentada, 766
fondo, 762
gastritis
aguda, 763
autoinmunitaria, 765
crónica, 763-764
activa sin *Helicobacter,* 765
crónica con atrofia, 765
gastropatía reactiva (química), 766-767
linfocítica, 766
gastropatía portal hipertensiva, 766
granulomas en la mucosa gástrica, 766
Helicobacter distinto al *Helicobacter pylori,* 765
*Helicobacter pylori,* 763-765
histología, 762, 762f
metaplasia, 765
neoplasias benignas, 771
adenomas, 773
pólipos
glandulares fúndicos, 772
hiperplásicos, 772
síndromes de poliposis gástrica, 773
neoplasias malignas
carcinoma gástrico, 773-774
linfomas, 774
tumores del estroma gastrointestinal, 776
tumores neuroendocrinos, 776
pliegues rugosos agrandados, 771
trastornos congénitos, 763
Estomatitis, 1277
aftosa, 1277
angular, 1088
gangrenosa, 418
Estrato
basal, 1220
corneo, 1220
aumento de la cohesión en, 1225
de cambio, 1308
espinoso, 1220
liquen plano y, 1244
granuloso, 1220
liquen plano y, 1244
Estreptocinasa, 593
Estreptococo
del grupo A. *V. Streptococcus pyogenes*
del grupo B, 390
β-hemolítico agudo, 924-926
Estreptolisina
O, 388
S, 388
Estreptomicina, 408
Estrés
lesiones celulares y, 4
oxidativo, 480
daño celular y, 6. *V. también* Especies reactivas de oxígeno
senescencia y, 190
Estrías
angioides, 1517
grasas, 588f, 591
Estridor inspiratorio, 372, 373
Estriol, 331
Estrógeno
papel en el metabolismo óseo, 1332
receptores de progesterona y, 1076
Estroma, 100
Estrongiloidiasis, 460-461, 461f
diseminada, 461
Estudios de detección, judíos Ashkenazi, 287
Etapa
de agotamiento, 1339
de convalecencia, fiebre tifoidea, 398, 399f
de incubación, fiebre tifoidea, 398, 399f
Etilenglicol, 342
Euploide, 255
Exantemas, 1254
súbito (roséola), 471t
virales, 373-374
Excavación glaucomatosa, 1519
Excitotoxicidad, 1427
Excreción renal de sodio, regulación, 602
Exocérvix, 1008
Exoftalmos, 1329, 1504
por hipertiroidismo, 1504
Exón, 243
Exotoxinas bacterianas, 385
Expectativa de vida, síndrome de Down, 258
Exposición
al hierro, 348-349
almacenamiento, 12
sobrecarga, 348-349
laboral, y toxicidad química, 341
cianuros, 343
hidrocarburos halogenados aromáticos, 343
orgánicos solventes y vapores volátiles, 341-342
químicos agrícolas, 342
*Exserohilum rostratum,* 470t, 1441
Extravasación específica del sitio de los linfocitos y recirculación, 134
Extrofia, vejiga urinaria, 963-964, 964f
Exudado, 61
fibrinoso, 61
purulento (o derrame purulento), 61
seroso, 61
ceroso, 1513

**F**

Facies
de piedra, en escleroderma, 503
leonina, 430
Facomatosis, 213
Factor
acelerador de la decadencia, 64, 1119
activador de linfocitos B (BAFF)
leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (LLA-B), 1130, 1137-1140
receptores, 141
sobreproducción, 488
unión con linfocitos B, 488, 488f
de coagulación, agotamiento, 1114


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1557 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Factor *(cont.)*
de crecimiento
angiogenia, papel en, 117-118
de fibroblasto (FGF), 105, 894
del endotelio vascular (VEGF), 105, 580, 618
angiogenia tumoral, papel en, 117, 194, 194f, 199
del tejido conjuntivo (CTGF), 123
fibrosis, 502
papel del tejido asociado en la esclerosis sistémica
derivados de plaquetas (PDGF), 96, 149, 194, 580, 582, 955, 1102
en proceso de curación, 117
en tumor de Wilms, 955
epidérmico (EGF), 113
unido a la heparina (HB-EGF), 105
hipertrofia y, 18
insulínico
tipo I (IGF-I), 219, 219f, 483
tipo II (IGF-II), 955
papel, en proceso de reparación, 113-115, 115t, 117
placentario (PlGF), 199
producidos por osteoblastos, 1310
de Hageman, 61-62, 61f
de los blastocitos (SCF), 1081
de necrosis tumoral (TNF), 323, 324, 586
α (TNF-α), 321, 324, 487
de relajación derivado del endotelio, 70
de riesgo cardiovascular ateroesclerótico y diabetes mellitus tipo 2, 531
de transcripción mitocondrial, A, (TFAM), 18
de transcripción del timo AIRE, 488
de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), 743
dietéticos y caries, 1283
E2F, 180
estimulante de colonias
de granulocitos (G-CSF), 1081
de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), 702, 1081
de macrófagos (M-CSF), 1081, 1310
etiológicos comunes de los nevos melanocíticos adquiridos, 1255
patogenia molecular, 1255
patología, 1255-1256
hístico, 584, 584f, 586
inducible por hipoxia (HIF), 193, 618
1α (HIF-1α), 39
inductor de la apoptosis (FIA), 42
natriurético auricular (FNA), 601
nefrítico C3, 928
nuclear κB (NF-κB), 24, 79, 589-590
potenciador del amiloide, 564
reumatoide (FR), 487, 497
teriántropo determinante testicular (TDF), 259
transformante del crecimiento β (TGF-β), 20, 88, 149, 267, 590
cáncer y, 188, 188t
como reguladores de la producción de matriz, 123
como supresor tumoral, 203, 204f
papel en esclerosis sistémica, 502, 502f
V, 584, 586
de Leiden, 550
Factura de cadera, 1329
Fagocitos, 80
mononucleares, 137-138
Fagocitosis, 80, 83
digestión en, 81
internalización en, 81
reconocimiento en, 80, 80f
señalización en, 80-81, 81f
Fagoforo, 27
Fagolisosoma, 81
Fagosoma, 81
FAH. *V.* Fumarilacetoacetato hidrolasa
Fallo hematopoyético, radiación en todo el cuerpo y, 354
Familia Rho de las trifosfatasas de guanosina, 98
Faringitis, 1290-1291
estreptocócica, 389
Farmacogenética, 303
Fármacos
antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 763
mecanismo de acción, 66
antimicrobianos tipo sulfa, para granulomatosis con poliangitis, 608
antirreumáticos modificadores de la enfermedad, 1364, 1365
antitiroideos, gota inducida por, 1184-1185
autoinmunidad y, 490-491
reacciones adversas a, 338-339, 339f
*Fasciola hepatica,* 467, 871
Fascioliasis, 467
Fasciolopsiasis, 467
Fasciolopsis buski, 467
Fascitis nodular, 171, 172f, 1373, 1373f
Fase/s
crecimiento
radial del melanoma, 1257-1258
vertical del melanoma, 1257, 1259
patología, 1259-1260, 1260f
desarrollo, 246
inmunitaria, leptospirosis, 417
leptospiremia, en leptospirosis, 417
sensibilización, 1246
Favismo, 1096
FBW7, 203
Fecalitos, 795
Felones, 386
Feminización, 338
Fenestraciones, 80, 827f, 828
Fenilcetonuria (PKU), 244, 265, 271t, 280-281, 1457
hidroxilasa de fenilalanina, deficiencia, 1457
Fenómeno
de Arias-Stella, 1018, 1018f
de Raynaud, 502, 503, 604, 604f
pulmonar, 502, 503
de Warburg, 220, 221
Fenotipo, 244
Marfan, 267
senescente asociado a la secreción (SASP), 190, 480
Fentanilo, 337
Feocromocitomas, 1211-1213, 1213f
características clínicas , 1212-1213
fisiopatología, 1211-1212
patología, 1212
Ferritina, 12
en síndromes por sobrecarga de hierro, 860
Ferroportina, en síndromes por sobrecarga de hierro, 860
Feto
efectos de la irradiación de todo el cuerpo en, 355
infecciones en, 370
por CMV en, 384
FGF. *V.* Factor de crecimiento de fibroblastos
Fibra/s
de los nervios periféricos
desmielinización segmentaria, 1404
reacciones al daño por degeneración axonal, 1403-1404, 1403f
de Rosenthal, 1487
cuerpos de inclusión astrocíticos, 1415f
de Sharpey, 1308
diana, 1401f
extrafusales, 1381
intrafusales, 1381
musculares, papel en el movimiento, 1381
rojas rasgadas, 1397
miofibras
tipo I, 1383
tipo II, 1383-1384
Fibrilación auricular, y trombosis parietal, 305
Fibrilina/s, 102, 103t, 267
Fibrilina, 102
Fibrilina-1 (FBN1), 267
Fibrilogenia, 1462f, 1462t
de las proteínas, 1463f
Fibrillas
de actina, 98
de anclaje, 118, 1223
Fibrina
de Nitabuch, 546
de Rohr, 546
depósito excesivo, y trastornos placentarios, 546-547
vellosa, aumento, 546, 547f
Fibrinógeno, 99
a fibrina, conversión, 584, 584f
Fibrinólisis, 1104
mecanismos, 586, 586f
Fibroadenomas
juveniles, 1062, 1063f
mamarios, 1062, 1062f
adenosis esclerosante y, 1062f
juveniles, 1062, 1063f
Fibroblastos, 90-91, 90f, 96, 110
en contracción de las heridas, 119
en reparación de las heridas, 110
estromales relacionados con el tumor, 195
fibras de colágeno y, 115f
proliferación, 110
Fibrocartílago, 1312
Fibrodisplasia osificante progresiva, 1322, 1323
Fibroelastoma papilar, 673
Fibroelastosis endocárdica, 638-639, 639f
primaria, 638
secundaria, 638
Fibroides, 227
Fibroma/s
del ovario, 1045, 1045f
medulares, 955, 955f
no osificante, 1343-1344, 1345f
Fibromatosis, 1373-1374, 1374f
mamaria, 1064, 1064f
palmar, 1374
del pene, 1374
plantar, 1374
neuroma plantar interdigital, 1410
profunda agresiva (tumor desmoides), 1374
Fibronectina, 99, 103t, 104
Fibroplasia
eosinófila concéntrica, 1256
retrolenticular, 1518
Fibrosarcoma, 1374, 1374f
Fibrosis, 95, 100, 121, 122-123
alveolar pulmonar, 128
en tallo de pipa, 464 Pit-1, 1176
endomiocárdica, 670
hepática congénita, 875, 875f
enfermedad renal poliquística autosómica dominante y, 910
intersticial, 356
pericelular, en esteatohepatitis no alcohólica, 856f
periportal, 852

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1558 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




peritubular y tubular, 980
pleural difusa, 718
prevención, 123
pulmonar, 688
idiopática (IPF), 723
quística (FQ), 31, 271t, 272-274, 272f, 273f, 864-865
características clínicas, 272-273, 273f
diagnóstico, 273
enfermedad pulmonar y, 273-274
pancreatitis crónica y, 892
retroperitoneal
idiopática, 963
secundaria, 963
Fibulina, 104
Ficolinas, 133t
Fiebre, 350-351
africana por mordedura de garrapata, 470t
amarilla, 375-376
botonosa, 421t
de aguas negras, 444
de Oroya, 411
de Pontiac, 402, 403, 690
del valle, 439
en paciente con cáncer, 238
endémica recidivante, 417
entérica, 397
epidémica recidivante, 417
escarlatina, 389, 1277
filariásica, 457
hemorrágica, 470t
brasileña, 471t
de Alkhurma, 470t
de Arabia Saudita, 470t
de Omsk, 375
por ébola, 376
síndrome renal y, 471t
venezolana, 471t
viral, 375-377, 376t
inflamación y, 93
manchada
de las Montañas Rocosas, 421-422, 422f
por rickettsias, 470t
transmitida por pulgas, 421t
ondulante, 407
paratifoidea, 397, 790-791
por garrapatas
de Kenya, 421t
de Queensland, 421t
de Siberia, 421t
purpúrica brasileña, 471t
Q, 371, 421t, 424
recurrente, 413t, 417-418
transmitida por garrapatas, 418
transmitida por piojos, 418
reumática, 388, 389, 651, 653
aguda, 490, 1277
tifoidea, 397-398, 398f, 790
etapas, 398, 399f
úlceras del íleon terminal en, 398f
Tsutsugamushi. *V.* Tifus de los matorrales
Filamentos de anclaje, 1223
Filariasis
bancroftiana, 457, 457f
linfática, 457, 457f
malaya, 457, 457f
oculta, 457
Filopodia, 96
Filtro glomerular, 905f
Fimosis, 973
FISH, análisis para síndromes de microdeleción, 254, 254t
Fístula/S, 799, 818
broncopleural, 689, 692, 747
colecistoentérica, 883
pleuropulmonares, 870
tipo H, 752-753
traqueoesofágica, 752-753, 753f
Fisuras del colesterol, 938
Flagelados, 443
Flatulencia por altitud elevada, 352
Flebitis central, 851
Flebotrombosis, 306, 615
Flegmasia *cerulea dolens*, 306, 306f
Flexura esplénica, 797
Flora intestinal, 517
Flujo/s
iónicos, durante la reperfusión, 39
linfático, 59
sanguíneo arterial, restauración del, 648
Fluoruro y caries, 1283
FMRP. *V.* Proteína del retraso mental de X frágil (FMRP)
Focomelia, 248
Focos de fibroblastos, 723
Foliculitis eosinófila, 1274
Folículo/s
de De Graaf, 1032
pilosos, 1225
primarios, 1130
primordial, 1032
sebáceos, 1225
secundarios, 1130
Fondo, 762
Formación
ampollas celulares, 60
bilis en el hígado, 881
cicatrices
deficiente, 128
excesiva, 128
esferocitos, 1094
glomerular en semilunas, 915
gomas, 1328
granuloma, 91, 91f
heterocromatina asociada a la senescencia (SAHF), 190
hueso perióstico nuevo, 1324
ósea, 1312
cierre de la placa del crecimiento, 1315
primaria, 1313
proceso de osificación
primaria, 1313
secundaria, 1313-1315
secundaria, 1313-1315
tunelización, 1315
Fos y Jun, 189, 189f
Fosas nasales, 1284
Fosfatasa/s, 88
alcalina, 1384
específica de la próstata (PSAP), 173t
placentaria, 173t, 982, 1495
valores séricos, 994
Fosfatidilglicerol, 288
bisfosfato de (PIP2), 85
Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), 203
Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), 187-188, 1259f
Fosfatidilinositol-4-5-bisfosfato (PIP2), 203
Fosfatidilserina, 36, 1115
Fosfatoninas, 1334
Fosfocolina, 538
Fosfolambán, 627
Fosfolipasa
A2 (PLA2), 37
C, 188
Fosfolipidosis, 867f
Fosforilación oxidativa (OXPHOS), 285
Fotofobia, 1520
Fototerapia, 294
Fox2, factor de transcripción, 615
FoxP3, factor de transcripción, mutaciones en, 489
FPA. *V.* Factor potenciador del amiloide
FPI. *V.* Fibrosis pulmonar idiopática
FQ. *V.* Fibrosis quística
FRA3B, 209
Fracaso en la división, 247
Fractura
compresión, 1319
cráneo, 294
en enfermedad de Paget, 1341
de Colles, 1329
de marcha. *V.* Fractura por estrés
definición, 1319
durante el nacimiento, 295
enfermedad de Paget y, 1341
espiral, 1319
estallada, 1503
patológicas, 1326, 1342
por compresión, 1319
por estrés, 1321
por fatiga. *V.* Fractura por estrés
transversa, 1319
Fragilidad osmótica, 1095
Frambesia, 413t, 416
en cangrejo, 416
Francisella tularensis, 408
Frataxina, 1471
Frotis con tinción de Wright-Giemsa, 1132
Fuerzas de Starling, 315
Fuga de gel de silicona, de los implantes mamarios, 1055
Fumarilacetoacetato hidrolasa (FAH), 281, 866
Función
inmunitaria, alteración por, por tabaquismo, 331
motora, 754
parénquima tiroideo, 1183
Funisitis
aguda, 539, 539f
necrosante, 541, 541f
Furúnculos, 386
Fusarium, 349
Fusión céntrica, 252-253
Fusoespiroquetosis, 1277

**G**

Galactosemia, 865-866
Gammapatías monoclonales, 1407
de significado incierto (MGUS), 568
Ganancia de función, 32
Gangliocitoma, 1496
displásico, 1496
Ganglioglioma, 1496
Ganglioneuroblastoma, nodular, 1214
Ganglioneuromas, 1214, 1215, 1215f
Ganglionitis de las raíces dorsales, 1406
Ganglios basales, 1461
hemorragia intracerebral, 1431f
Gangrena
gaseosa, 404
seca, de la pierna, 312
Gardnerella vaginalis, 998
Gargolismo, 278
Gasolina, 342
Gasto
cardíaco, 299
en el shock, 321
insuficiencia cardíaca congestiva y, 315, 317
energético diario total, componentes, 516
Gastrinoma pancreático, 899-901
Gastritis
aguda, 763
autoinmunitaria, 765


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1559 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Gastritis *(cont.)*
con reforzamiento focal, 766
crónica, 763
activa (sin *Helicobacter*), 765
con atrofia, 765
con metaplasia, 765
linfocítica, 766
Gastroenteritis, 375
aguda, 470t
bacteriemia y, 470t
viral epidémica, 470t
Gastropatía
portal hipertensiva, 766
reactiva (química), 766-767
GATA3, 206
GB, virus C (VHG-C), 851
G-CSF. *V.* Factor estimulante de colonias de granulocitos
GEG. *V.* Grande para edad gestacional
Gelatina de Wharton, 539, 548
Gemelos
dicigóticos, 550
monocigotos, 550-551
siameses, 246, 551
Gen/es, 243, 178
1 del riñón poliquístico (PKD-1), 909
en enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, 909
ABL fusionado, 1121
ARID1A, en adenocarcinoma de células claras del ovario, 1041-1042
ATRX, 899
autosómicos, 262
BRCA1, en tumores epiteliales de ovario, 1035-1037
BRCA2
en tumores epiteliales de ovario, 1035-1037
mutación BRCA, 1031
CCR5, 164
central (C), 845
COL4A3, 924
COL4A4, 924
COL4A5, 924
COL4A6, 924
CTNNB1 en, 1024
adenocarcinoma endometrial del útero, 1024
en adenocarcinoma endometrial del ovario, 1024
en tumor de Wilms, 956
receptores similares a lectina de tipo C, 133, 133t, 507
úlceras de Curling, 763
carcinoma endometrioide, 1024f, 1025f
clasificación, 1025f
epidemiología, 1023-1024
estadificación FIGO, 1026t
CYP11B1, en aldosteronismo primario, 1210
CYP11B2, en aldosteronismo primario, 1210
DAXX, 899
de anhidrasa carbónica II, 1317
de la 11β-hidroxilasa, 602-603
de la hexosaminidasa A (HEXA), mutación en, 275
de la leucemia mielomonocítica, 1130
de la polimerasa, 845
de la proteína nuclear del testículo (NUT), 1280
del inhibidor de tripsina pancreática secretora (SPINK1), en pancreatitis crónica, 892
del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), 270
del receptor 4 de la melanocortina (MC4R) mutaciones, 519
del retinoblastoma, y pérdida de la heterocigosidad, 206
del tripsinógeno catiónico, en pancreatitis crónica, 892
de pili relacionados con pielonefritis (PAP), 944
determinante testicular (SRY), 259
DPC4, 894
fetales, expresión, 627
HAMP, en hemocromatosis hereditaria, 861
HESX1 (3p21), 1176
HFE, en hemocromatosis hereditaria, 861
HLA-DR5, en tiroiditis, 1189
haplotipos HLA, 1229
psoriasis y, 1228, 1229
HLA-DRB1, 853
KIF1B, en neuroblastomas, 1214
KRAS, en adenocarcinoma endometrial de útero, 1024
LX3/LX4, 1176
MCKD1, en nefronoptisis, 910
MLH1 en, 1025
carcinoma no endometrioide, 1024f, 1027f
patogenia molecular, 1024-1025
patología, 1025-1026
MLH1, en el adenocarcinoma endometrial de útero, 1025
NEPH1, en nefronoptisis, 910
NPHP, en nefronoptisis, 910
para factor 4 de transcripción de choque de calor (HSF4), 1507
PHOX2A, en neuroblastomas, 1214
PITX2, 1176
PKHD, en nefronoptisis, 910
PKHD1, en enfermedad renal poliquística autosómica dominante, 910
regulador, 244
SMAD4, 894
supresores tumorales (TSG), 202-203, 202f
TFGBI, 1506
TSC1, 899
UGT, 831
VHL, en cistadenoma seroso, 897
WT1, 955-956
WTX, en tumor de Wilms, 956
X, 845
trastornos ligados al X, 282, 282f, 924
Generación de ATP, metabolismo celular normal y, 218f, 219
Género
autoinmunidad y, 491
*Rhus* vegetal, 1246
senecio, en enfermedad venooclusiva hepática, 841
Genética, a autoinmunidad, 491
Genoma de VHB, 845
Genómica, 213, 243
Genotipo, 243
ZZ, 865
Germinoma, 1495
Gestaciones múltiples, 550, 551f
gemelos dicigóticos, 550
gemelos monocigóticos, 550-551
*Giardia lamblia*, 154, 450
Giardia, 785, 786
Giardiosis, 450-451, 451f, 785-786
Giba, 925
Gigantismo, 1178
GII.4 Sydney, 470t
Ginecomastia, 13, 338, 1077-1078, 1078f
fisiológica, 1078
no fisiológica, 1078
Gingivitis, 1277
ulcerativa necrosante aguda, 1277
GIST. *V.* Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)
Glándula/s
accesorias, 961
de Bartholin, 1001
de Skene, 1001
hipofisaria, 1174-1181
adenomas
corticótropos, 1179
gonadótropos, 1177, 1179-1180
hipofisarios, 1177-1180, 1178f
no funcional, 1180
patogenia molecular, 1177
patología, 1178
lóbulo anterior normal, 1175f
etiología, 1177
frecuencia, 1177t
productores de PRL, 1177
somatótropos, 1178-1179, 1179f
tirótropos, 1180
anatomía, 1174-1175, 1180, 1174f
apoplejía hipofisaria, 1175-1176
eje hipotálamo-hipofisario, 1181
enfermedades infiltrativas y, 1176
hipopituitarismo, 1175-1177
yatrógeno, 1176
hiperprolactinemia, 1178
lesión cerebral traumática y, 1176
posterior, 1175, 1180-1181
síndrome de
Kallmann, 1177
de Laron, 1176-1177
de Sheehan, 1175
de silla turca vacía, 1177, 1177f
tumores hipofisarios, 1175
mucosas bulbouretrales (Cowper), 960
paratiroideas, 1197-1201
anatomía y fisiología, 1197
heterotópicas, 247
hipoparatiroidismo, 1197-1198
primario, 1198-1200
secundario, 1200-1201
pineal, 1215-1217, 1417f
anatomía y función, 1215-1216
antidiuresis inapropiada, 1216
hipercalciemia, 1216
hipocalciemia, 1217
hipoglucemia, 1217
neoplasias, 1216
síndrome/s
de Cushing, 1216
gonadotrópicos, 1217
paraneoplásicos, 1216-1217
salivales
crecimiento, 1295
desarrollo, 1295
neoplasias benignas de los adenomas monomórficos, 1297-1298
adenomas pleomórficos, 1297f
características clínicas, 1297
patogenia molecular, 1296
patología, 1296-1297
parotiditis, 1296
sialolitiasis, 1296
sialorrea, 1295
tiroidea, 1181-1197
adenoma folicular, 1191-1192
anatomía, 1181
anomalías congénitas, 1182
bocio no tóxico, 1182-1183, 1183f
cáncer, 1192-1197. *V. también* Cáncer tiroideo
función, 1181-1182


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1560 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




hipertiroidismo, 1185-1188
hipotiroidismo, 1183-1185
tiroiditis, 1188-1191
Glaucoma, 1519
cabeza del nervio óptico, 1520f
congénito, 1520
de baja tensión, 1521
neovascular, 1513
obstrucción, 1520
patogenia, 1519f
primario
de ángulo abierto, 1520
de ángulo cerrado, 1520-1521
de inicio en el adulto, 1520
secundario, 1521
tipos, 1520
Gliadina, 782
Glioblastoma, 1484f, 1485f
multiforme (GBM), 1486
Gliomas, 1484f
astrocitomas infiltrantes, 1484f
Gliomatosis cerebral, 1485
Gliosis, en el sistema nervioso central, 127
Globo, 428
Globulina de unión a tironinas, 1182
Globulina anti-D humana (Rho-GAM), 294
Glóbulos blancos. *V.* Leucocitos
Glóbulos rojos. *V.* Eritrocitos
Glomerulitis aguda por trasplante, 953
Glomeruloesclerosis
diabética, 533f, 920-922, 921f
avanzada, 922f
características clínicas, 921-922
fisiopatología, 920
lesión oxidativa en, 920
patología, 920-921
focal y segmentaria, 907, 916-918, 917f, 1170
características clínicas, 918
categorías, 917t
factores etiológicos, 917
gen APOL1 en, 917
patogenia molecular, 917
patología, 917-918
patrón de colapso de la esclerosis en, 918
variante celular, 918
nodular, 533
Glomerulonefritis
crioglobulinémica, 935f
en lupus eritematoso sistémico, 496, 496f
en semilunas, 933f
categorías inmunopatológicas, 933t
idiopática, 933
síndrome de CREST, 504
focal y segmentaria, 657
lúpica, 928-931
características clínicas, 929t, 930-931
esclerosante avanzada, 930
fisiopatología, 929
focal, 930
inclusiones tubuloreticulares, 930
membranosa, 930
mesangial mínima, 929
patología, 929-930, 929t
proliferativa, 930f
difusa, 930f
focal, 930
mesangial, 929-930
mediada por anticuerpos, 913f
membranoproliferativa (MPGN), 912, 926-928, 1170
características clínicas, 928
clasificación, 926t
fisiopatología, 926
patología, 927-928
tipo I, 927f, 928f
tipo II, 928
membranosa (MGN), 918-920, 919f, 921f, 1170
alteraciones ultraestructurales progresivas en, 919
características clínicas, 919
etapa II, 921f
fisiopatología, 918-919
patología, 919
por ANCA, 933-934, 934f
por anticuerpos contra la membrana basal glomerular, 932-933, 933f
por anticuerpos contra la membrana basal glomerular, en semiluna, 933f
postestreptocócica, 388, 389
postinfecciosa aguda, 924-926, 925f, 926f
características clínicas, 925-926
fisiopatología, 924-925
patología, 925
Glomerulopatía crónica del trasplante, 953
Glomérulos, 942
Glositis, 1277, 1282
atrófica, 1088
Glucagonomas, 899
células α en tumores funcionales, 902f
Glucocerebrosidasa, 274
Glucocorticoides, 87
Glucogenólisis, hepática, 828
Glucogenosis, 278-279, 278f
tipo I, 865
tipo II. *V.* Enfermedad de Von Gierke
tipo III, 865
tipo III. *V.* Enfermedad de Pompe
tipo IV, 865
tipo IV. *V.* Enfermedad de Andersen
tipo *V. V.* Enfermedad de McArdle
Glucólisis aerobia, 385
Gluconeogénesis, hepática, 828
Glucoproteína/s
1 de selectina P (PSGL-1), 78
hiperplasia estromal seudoangiomatosa (PASH), 1064, 1064f
de matriz, 104
fibronectinas, 104
lamininas, 104
del grupo sanguíneo Duffy (DARC), 206
viral, 372
Glucosaminoglucanos, 10, 104, 277, 564, 1312
Glucosilación
de proteínas, diabetes mellitus y, 531
no enzimática, 531, 920
Glucosilceramida, en las células Gaucher, 274
Glucosilfosfatidilinositol, 1115
$\beta_2$-glucosilfosfatidilinositol (GPI), 1115
Glucuronil transferasa, 288
GLUT1, 220
Glutamina, 220
Glutatión-peroxidasa (GPX), 7, 9
Glutatión *S*-transferasas, 829
$GM_2$, gangliosidosis. *V.* Enfermedad de Tay-Sachs
GM-CSF. *V.* Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos
Goma, sífilis terciaria benigna, 415-416, 415f
Gomas, 250, 415-416, 415f, 1278
Gónadas, tratamiento con radiación y, 356
Gonadoblastomas del ovario, 1045
Gonadotropina coriónica humana (hCG), 173t, 536, 560, 562, 1017
Gonadotropinas, 961
Gonadótropos, 1175
Gonococos. *V. Neisseria gonorrhoeae*
Gonorrea, 393-394, 394f, 996-998. *V. también Neisseria gonorrhoeae*
Gota, 522, 1367f, 1368f, 1369f
errores innatos del metabolismo, 1367
idiopática, 1367
primaria, 1366-1367
saturnina, 949, 1367
secundaria, 1367-1369
tofácea, 1369
tratamiento, 1369
Goteo, 1009
GPA. *V.* Granulomatosis con poliangitis
GPVH. *V.* Gradiente de presión venosa hepática
Gradiente albúmina sérica:líquido de ascitis, 842
Gradiente de presión venosa hepática (GPVH), 338
Grande para edad gestacional (GEG), 549
Granos, 443
Granulaciones de Pacchioni, 1424
Granulocitopenia, 1115
Granuloma/S, 92, 92f, 1247
anular, 1248, 1248f
caseoso, 426, 426f
de células plasmáticas, 745
de colesterol, 1301
de las piscinas, 431
en mucosa gástrica, 766
eosinófilo, 727, 1163f, 1328
espermáticos, 981
inguinal, 395, 395f, 975, 998
mortal de la línea media, 1290, 1290f
piogénico, 1280
por talco, en el pulmón, 338, 338f
pulmonar eosinófilo, 727
sarcoides, 1247
Granulomatosis
broncocéntrica, 684, 685f
con poliangitis (GPA), 607-608, 608f, 729-730, 730f, 934, 1288
de Wegener, 729, 1288
eosinófila con poliangitis (GEPA), 731, 934
GESF y, 918
fase de vasculítica sistémica, 731
fase posvasculítica, 731
pródromos, 731
linfomatoide, 746, 746f
sarcoide necrosante, 731-732, 731f
Gránulos
α, 75
azurófilos, 81-82
C, 82
de azufre, 411, 693
de actinomicosis, 443
de Birbeck, 1221-1222
de Fordyce, 1276
de melanina, transferidos a los queratinocitos, 1222f
densos, 75
específicos de neutrófilos, deficiencia, 83t
pequeños de almacenamiento, 82
primarios, 81-82
queratohialinos, 1220
secundarios, 82
terciarios, 82
Granzima/s
A, 51
apoptosis y, 50-51
Grasa
de pollo, 305
dietética, 1065
Gray (Gy), 354
Grelina, 517
Gripe, 372, 372f, 683, 696
aviar, 372
porcina, 372


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1561 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Grosor del tumor
como único predictor del resultado, 1263t
pronóstico del melanoma y, 1262-1263
Grupo
acianótico, 630
cianótico, 630
de cianosis tardía, 630
Grupo hepadnavirus, 845
GTPasa, 98
Guerra biológica/bioterrorismo, agentes biológicos, 472-473, 472t
Gusano
de Guinea (dracunculosis), 463, 463f
ocular, 458

**H**
H1N1 (influenza porcina), 372
virus de la influenza porcina, 470t
células en tachuela, 1042
H5N1 influenza aviar, 470t
H7N9 (virus de la gripe aviar), 372, 470t
Hábito eunucoide, 261
HAC. *V.* Histonas acetilasas
*Haemophilus*
*ducreyi,* 394, 975
chancroide, 998
*influenzae biotype aegyptius,* 471t
*influenzae,* 336, 392, 684, 707, 1435
Hamartoma/s, 297
coristomas y, 1276-1277
mesenquimatoso, 875-876, 876f
pulmonar, 734
Hambre y saciedad, hormonas que regulan, 516-517
Haploide, 255
Haploinsuficiencia, 266, 269
Haplotipo, 243
Hapteno/s, 1099
dermatitis por plantas, 1246
Haptotaxis, 69, 117, 118
Hashimoto, toxicosis, 1190
Haustra, 797
Haz broncovascular, 680
HBME, células mesoteliales, 173t
hCG. *V.* Gonadotropina coriónica humana
HDAC. *V.* Histonas desatecilasas
HDL. *V.* Lipoproteínas de alta densidad
*Helicobacter*
de tipo diferente al *Helicobacter pylori,* 765
*heilmannii,* 765
*pylori,* 133, 471t, 762, 763-765, 764f
infección, 765
Hemaglutinina, 372
Hemangioblastoma (HB), 1495, 1496f
Hemangioendotelioma, 617
de células fusiformes, 617
epitelioide, 617, 878, 878f
pulmonar, 745
histiocitoide, 617
infantil, 875, 875f
Hemangioma/s, 298, 616-617, 616f, 1379
benignos, del hígado, 874
capilar, 616
lobular, 1003, 1280
cavernoso, 616, 616f, 874f
en fresa, 616
juvenil, 616, 616f
seniles, 1003
Hemangiopericitoma, 618
Hemangiosarcoma, 868
Hemartrosis, 303. *V. también* Hematoceles hemorrágicos, 973
Hematoceles hemorrágicos, 973
Hematocrito (Hct), 1085
Hematoma, 303, 304, 353. *V.* también Hematomielia hemorrágica, 1425
epidural, 1421f
desarrollo, 1420f
retroplacentario, 544-545, 545f
subdural crónico, 1422f
desarollo, 1422f
Hematopatología, 1079-1171
agenesia y displasia, 1166
anatomía y función, 1163-1164, 1166
anemia, 1085-1101
basofilia, 1117
bazo, 1163-1166
diferenciación y maduración celular, 1082f
embriología, 1080
eosinofilia, 1116-1117
eritrocitos, 1084-1102
estructura y función, 1084-1085, 1164
hemostasia normal, 1102-1105
hueso y células mielopoyéticas normales, 1080-1084
leucemias y síndromes mielodisplásicos, 1120-1130
linfomas malignos, 1137-1162
manifestaciones
cutáneas, 1169-1170
endocrinas, 1170
hematológicas de la neoplasia, 1168-1169
neurológicas, 1170
renales, 1170
reumáticas, 1170-1071
sintomáticas, 1171
médula ósea, 1080-1084
monocitosis, 1117
neoplasias hematológicas
neutrofilia, 1116
neutropenia, 1115-1116
nódulos linfáticos y linfocitos, 1130-1133
normal, 1084
plaquetas y hemostasia, 1102-1115
policitemia, 1101-1102
síndromes paraneoplásicos, 1168-1171
timo, 1166-1168
trastornos, 1164-1166
benignos, 1134-1137
de blastocitos, 1118-1119
de leucocitos, 1115-1118
cualitativos, 1116
de blastocitos hematopoyéticos, 1118-1130
de mastocitos, 1117-1118
del sistema linfoide, 1130-1163
hemostáticos, 1105-1115
histiocíticos, 1162-1163
Hematopoyesis
de tres linajes, 1083
extramedular, 1123
ineficaz, 1085, 1091
Hematuria, 912-915
carcinoma urotelial con, 971
Hemicigoto, 243
Hemidesmosoma, 1223
Hemihipertrofia, 1316
Hemocromatosis, 671, 1370
hereditaria (HH), 11f, 12, 271t, 859, 860-863, 862
absorción de hierro en, 860-863
características clínicas, 863
complicaciones, 861f
destino del hierro en ausencia de hepcidina, 862f
gen
HAMP en, 861
HFE en, 861
metabolismo del hierro en, 861-863
mutación C282Y en, 861
órganos afectados por, 861-862
corazón, 862
hígado, 861
páncreas, 861-862
piel, 861
sistema endocrino, 862
patogenia molecular, 861
patología, 861-862
Hemofilia, 1370
A, 284
Hemoglobina
$A_2$ ($HgbA_2$), 1093
composición de la cadena, 1092t
corpuscular media, 1085
disociación de la curva de oxígeno, 1084
esquema de ensamblaje, 1092f
formas principales, 1092t
inestable, 1099
S (HgbS), 1091
heterocigosidad para, 1098
Hemoglobinopatías, 1096-1099
anemia de células falciformes, 1096-1098
rasgo, 1098
enfermedad
HgbC, 1098
HgbE, 1098-1099
Hemoglobinuria paroxística
fría, 1100
nocturna, 489, 1118, 1119
Hemograma completo, 1085t
Hemólisis, 1094
extravascular 1094, 1099
intravascular, 1087, 1094, 1099
Hemopericardio, 303, 319. *V.* también Síndrome hemorrágico hemofagocítico, 1162, 1162f
Hemoptisis, 692
Hemorragia/s, 302-303, 303f
alcohol y, 336
cerebelar, 1432f
intraventricular, 291
cerebral, en eclampsia, 553
colon, 804
de Duret, 1419, 1419f
de la matriz germinal, 1478
de la placa, 593
deficiencia de vitamina K y, 366
en anillo, 444, 446f
fetomaterna, 545
intracraneal, 294, 328
ganglios basales, 1431f
hipertensiva, 1430
tabaquismo, 328
intraventricular, 1432f
menstrual, 246
nasal (epistaxis), 1285
pontina (pontine hemorragia), 1432f
pulmonar idiopática, 703-704
retiniana por altitud elevada, 352
subaracnoidea (SAH), 1433
aneurisma cerebral y, 612
subdural/subaracnoidea, 294
Hemorroides, 615, 819-820
externas trombosadas, 820
Hemosiderina, 12, 860
Hemosiderosis, 12
pulmonar idiopática, 703-704
Hemostasia, 1102-1105, 1103f
activación plaquetaria y factores de coagulación, 1103-1104
desarrollo plaquetario, 1102-1103
trombosis en el sistema arterial y, 304-305, 304f
en el corazón, 305-306, 305f, 306f
en el sistema venoso, 306-307, 306f, 307f
en la cicatrización de las heridas, 108, 110
trombosis y, 1103f


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1562 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




adhesión y agregación plaquetaria, 584
coagulación de la sangre, 583t, 584, 584f
definiciones, 583
factores endoteliales, 584-586, 585t, 586f
lisis del coágulo, 586-587, 586f
reparación endotelial, 586
Hemotórax, 303, 747. *V. también* Hemorragia
Hendidura/s
oído medio, 1301
faciales, 1276
*Hepar lobatum,* 871
Hepatitis
aguda, 868
B, 846-848
alcohólica, 855-856, 856f
características clínicas, 855-856, 856f
corticoesteroides para, 856
cuerpos de Mallory en, 855
depósito de colágeno en, 855
espacios portales en, 855
patología, 855
autoinmunitaria, 852-854
características clínicas, 854
fisiopatología, 853
inducida por fármacos, 868
patología, 854
tipo I, 853
tipo II, 853
B
crónica, 848
epidémica no A no B, 471t
fulminante, 848
colestásica, 851, 868
crónica, 471t, 868
de células gigantes, 872
depósito de colágenos en personas con alcoholismo, 855
fulminante, 852
neonatal, 871-872, 872f
factores etiológicos, 871, 872t
patología, 872
por herpes, 380
viral, 843-851
agentes infecciosos, 844t
aguda, 851, 851f
características principales, 850t
crónica
grave, 853f
leve, 852f
necrosis hepática confluente y, 851-852, 851f
patología, 851-852
virus
hepatitis A, 844, 844f
hepatitis B, 845-848, 845f
hepatitis C, 848-850
hepatitis D, 848
hepatitis E, 850
hepatitis F, 851
hepatitis G, 851
Hepatización
gris, 688, 689f
roja, 688, 689f
Hepatoblastomas, 878
Hepatocitos, 827-828
en vidrio esmerilado, 852, 853f
etanol dentro, 854
factores de coagulación y, 828
funciones innumerables, 828
superficies
canaliculares, 827
especializadas, 827
sinusoidales, 827
Hepatoesplenomegalia, 278
Hepatotoxicidad inducida por medicamentos, 867f
características, 866
paracetamol, 866-868
Hepcidina, en síndromes por sobrecarga de hierro, 859-860, 859f-860f, 863
HepPar1, 173t
Heptacloro, 340
Herencia
dominante ligada al X, 282, 283f
materna, mitocondria, 285
multifactorial, 286-287, 286t
Herida, 353
angiogenia, 117-118
contracción de las heridas, 118-119
cutánea, 109f
de entrada, 1526f
dehiscente, radioterapia y, 358
factores
de crecimiento y fibroplasia, 110, 113-117
locales en, influencia de
sistémicos, 122
fases secuenciales en el proceso, 108f
fibrosis y cicatrización, 122-123
inflamación y, 110
irrigación, 122
localización de la herida, 122
cicatrización y, 122
no cicatrizadas, 100
penetrantes profundas, 353
por arma de fuego
autoinflingida, 1527f
a distancia corta, 1527f
por corte profundo, 1527f
por vacilación, 1530f
proliferación fibroblastos y acumulación de matriz, 110, 113
proyectil, 353, 353f
alta y baja velocidad, 1425f
herida penetrante de espesor total, 1425f
reepitelización, 118
resistencia, 119
de heridas, 119
resumen, 111f
señales extracelulares en, 114t
súbita por arma de fuego (HAF), 1525
tejido de granulación en, 110, 113f
trombosis en, 108, 110
Hermafroditismo, 978
Hernia/s
deslizante, 755
diafragmática congénita, 682
hiatal, 754-755
deslizante, 755
paraesofágica, 755
incisionales, 128
inguinal escrotal, 973
paraesofágica, 755
transtentorial, 1418, 1418f
Herniación, 1418-1420, 1418f
adicción maternal a, 338
características clínicas, 1418
central, 1418-1419
cingulada, 1418
de amígdalas cerebelosas, 1419
factores etiológicos, 1418
fungus cerebri, 1419
heroína, 337
nefropatía, 338
uncal, 1418
Herpangina, 1279
Herpes
genital, 974-975, 1444
labial, 381f, 382
neonatal, 380, 382
simple tipo 2, 999
zóster, 379-380, 379f. *V. también* Virus varicela zóster (VVZ)
Heterocigoto, 244
Heterocromatina, 244
constitutiva, 251
facultativa, 251
Heterogeneidad
intertumoral, 231-232
intratumoral, 231, 232
temporal, 723
tumoral, 231
blastocitos cancerosos y, 227-231
heterogeneidad intertumoral, 231-232
heterogeneidad intratumoral, 232
Heteroplasmia, 285
Heterotopias, 247, 297, 1478
Hexaclorofeno, 343
HGAE. *V.* Hígado graso agudo del embarazo
Hgb Bart, 1094
HgbS. *V.* Hemoglobina S
HH. *V.* Hemocromatosis hereditaria
Hialino, 13
Hialuronano, 104-105
Hibridación
fluorescente *in situ* (FISH), 251, 251f
para cáncer vesical, 972f
*in situ,* 1279
Hidradenoma, 1002
Hidralazina, 491
Hidrocarburos
aromáticos halogenados, 343
policíclicos, 235-236
Hidrocefalia
características clínicas, 1419
de presión normal, 1420
*ex vacuo,* 1420
no comunicante/comunicante, 1419
obstructiva, 1419
Hidrocele, 973
adquirido, 973
congénito, 973
Hidrolasas
ácidas, 274
lisosómicas, 83
Hidromielia, 1475
Hidronefrosis, 951-952, 951f
Hidropericardio, 314
Hidropesía
fetal, 293-294, 293f, 542, 543
vellosa, 543
Hidrosálpinx, 1031
Hidrotórax, 314, 747
hepático, 343
Hidrouréter, 962
3-Hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), 557
Hidroxiapatita cálcica (HA), 1370, 1370f
11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 603
21-hidroxilasa, 1201-1203
Hidroxilasa de la fenilalanina (PAH), 280
Hiedra venenosa. *V. Rhus radicans*
HIF-1α, 194
Hifas, 432
Hígado, 273, 826-885, 1098
abscesos amebianos en, 450, 450f
ácinos, 827
acumulación de grasa en, 10
alcohol deshidrogenasa, 854
anatomía, 826-828, 826f
arteria hepática, 826
bilirrubina de la sangre a la bilis, 829
colestasis intrahepática
benigna recurrente, 832
del embarazo, 832
familiar progresiva, 832
excreción, 829


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1563 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Hígado *(cont.)*
hiperbilirubinemia no conjugada, 829-831, 830f
ictericia y, 829, 829f, 831
neonatal, 832
kernícterus, 829
metabolismo, 829-835
mutación MRP y, 831-832
obstrucción biliar intrahepática y, 832-835
sepsis y, 832
síndrome/s
de Crigler-Najjar y, 831
de Dubin-Johnson, 831-832
de Gilbert y 831
de Rotor, 832
hereditarios y, 831
cirrosis, 835-836
alcohólica, 856
biliar primaria, 857-858
características clínicas, 858
cirrosis, 858
DRB1*008 en, 857
DRB1*11 en, 857
DRB1*13 en, 857
etapa/s
septal, 857-858
periportal, 857
patológicas, 857-858
lesión florida de los conductos o etapa portal, 857, 857f
patogenia molecular, 857
tratamiento UDCA, 858
causas principales, 836t
complicaciones, 837f
criptógena, 836
infantil india, 866
macronodular, 836, 836f
micronodular, 835, 835f
trastornos hereditarios asociados con, 863-866
deficiencia de α1-AT, 865, 865f
enfermedad de Wilson, 863-864, 863f
fibrosis quística, 864-865
metabolismo de los carbohidratos, errores innatos del, 865-866
clonorquiasis, 466f
colangitis esclerosante primaria, 858-859, 858f
características clínicas, 859
cirrosis, 858f, 859
colangiocarcinoma con, 859
conducto pequeño, 859
etapa
periportal, 858f, 859
portal, 858, 858f
septal, 858f, 859
fisiopatología, 858
hipergammaglobulinemia y, 858
patología, 858-859
colestasis, 868
conductillos biliares, 826
conducto/s
hepático, 826
biliares, 826
extrahepáticos, 880-885
congestión
hepática, 869, 869f
pasiva, 302, 302f
de los neonatos inmaduros, 289
efectos del alcohol en, 334
en el hígado grado agudo del embarazo, 558, 558f
en nuez moscada, 302, 302f, 869
enfermedad/es
helmínticas, 871
hepática alcohólica, 854-856
parasítica, 870-871
por hígado graso no alcohólico, 856-857
protozoicas, 870-871
espacio de Disse, 827, 827f, 828
fenestraciones, 827f, 828
funciones, 828-829
catabólicas, 828
de almacenamiento, 828
excretoras, 828
metabólicas, 828
regeneración, 828-829
sintéticas, 828
hepatitis
aguda y crónica, 868
alcohólica, 855-856, 856f
epidemiología, 854
autoinmunitaria, 852-854
características clínicas, 854
extrahepática, 833f, 834-835, 834f
fisiopatología, 853
intrahepática, 833
patología, 854
tipo I, 853
tipo II, 853
viral, 843-851
agentes infecciosos, 844t
aguda, 851, 851f
características principales, 850t
crónica
grave, 853f
leve, 852f
necrosis hepática confluente y, 851-852, 851f
patología, 851-852
virus
hepatitis A, 844, 844f
hepatitis B, 845-848, 845f
hepatitis C, 848-850
hepatitis D, 848
hepatitis E, 850
hepatitis F, 851
hepatitis G, 851
hepatocitos, 827-828
hígado graso, 854-855, 855f , 868
hipertensión portal, 837f, 838-843
ascitis, 842
canales colaterales en, 838
causas, 839f
complicaciones pulmonares, 843
esplenomegalia, 842
idiopática, 840
intrahepática, 338, 839-840
peritonitis bacteriana espontánea, 842-843
postsinusoidal, 338, 840-841
presinusoidal, 338, 840
progresiva, 840
síndrome hepatorrenal, 843
sistemas orgánicos afectados por, 841-843
trombosis de la vena porta y, 840, 840f
varices esofágicas, 841-842
infarto hepático, 869-870
infecciones bacterianas, 870
insuficiencia hepática, 836-838
anomalías de la coagulación y, 838
características clínicas, 837-838
complicaciones, 837f
desequilibrios en las hormonas esteroideas, 838
encefalopatía hepática y, 836-837
hipoalbuminemia y, 838
patología, 837
leptospirosis, 871
lesión inducida por drogas, 866-868
lóbulos, 826-827, 826f
mecanismos de ictericia, 828-835
necrosis zonal hepatocelular, 866-868
obstrucción biliar y colestasis, 833
patrones histológicos de hepatopatía inducida por medicamentos, 866-868
perfusión hepática, 869
placa limitante, 826
porfirias, 868–869
aguda intermitente, 868-869
cutánea tarda, 869
shock, efecto, 325
sífilis congénita, 871
síndromes
colestásicos de la infancia, 872-874
atresias biliares, 873
hepatitis neonatal, 871-872, 872f, 872t
por sobrecarga de hierro, 859-863
causas, 861t
entrada de hierro en las células, 860
hemocromatosis hereditaria, 859, 860-863, 862
absorción de hierro en, 860-863
características clínicas, 863
complicaciones, 861f
destino del hierro en ausencia de hepcidina, 862f
fisiopatología, 861
gen HAMP en, 861
gen HFE en, 861
mutación C282Y en, 861
órganos afectados por, 861-862
patogenia molecular, 861
patología, 861-862
metabolismo del hierro, 859-860, 859f
papel de
ferritina en, 860
ferroportina en, 860
hepcidina en, 859-860, 859f-860f, 863
transferrina en, 860
sobrecarga secundaria de hierro, 859, 863
sinusoides hepáticos, 826, 827f, 828
trasplante, 879-880
trastornos vasculares, 869-870
tríadas portales, 826
tumores
benignos y lesiones similares a tumores, 873-876
malignos, 876-879
vena porta, 826
hepática, 826
vénula hepática terminal, 826
vesícula biliar y, 880-885
Higromas quísticos, 298, 619
Himen imperforado, 1006
Hinchazón hidrópica, 4-6, 4f-6f
cambios subcelulares en, 6f
causa, 4-5
como lesión celular reversible, 4
membrana plasmática, 6
mitocondria, 5-6
núcleo, 6
retículo endoplasmático, 5, 5f
Hipema, 1513
Hiperaldosteronismo, 1205
familiar tipo II, 1210
tipo III, 1210
Hiperbilirubinemia, 829
en insuficiencia hepática, 836
mecanismos, 830f
no conjugada, 829-831, 830f
Hipercalciemia, 12, 1170, 1216


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1564 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




exceso de vitamina D y, 365
nefrocalcinosis y, 950t
Hipercapnia, 317
Hipercoagulabilidad, 1114-1115
adquirida, 1115
causas principales, 1114t
hereditaria, 1114-1115
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 1115
trombosis venosa profunda, 306
Hipercolesterolemia familiar (HF), 267t, 270-271, 598t, 599
homocigota, 587
mutaciones del receptor LDL en, 599f
xantomas en, 600f
Hipercortisolismo, 1205
Hipereacción lútea, 1033
Hiperemia, 60, 301. *V. también* tipo específico
activa, 301
microcirculación y, 300
pasiva, 301-302, 301f, 302f
ascitis y, 302
del bazo, 302
del hígado, 302, 302f
del pulmón, 301-302, 301f
formación de edema y, 302
reconocimiento del huésped, 507
Hiperesplenismo, 302, 336, 842, 1101, 1109, 1164
Hiperestrogenismo, 338
Hiperfenilalaninemia, 280
maligna, 280
Hiperfosfatemia, 1337
Hiperfunción suprarrenal, 1205-1210
dependiente de ACTH, 1205-1207
independiente de ACTH, 1207-1208
Hipergammaglobulinemia, 488
Hiperglucemia, 513
Hiperhomocisteinemia, 304
Hiperlipidemia, y pancreatitis aguda, 889
Hiperparatiroidismo, 1332
características clínicas, 1200f
primario, 1198-1200, 1336f, 1337f
cambios histológicos, 1336
características clínicas, 1337
definición, 1336
factores etiológicos, 1336
patología, 1336-1337
secundario, 1200-1201
terciario, 1201
vías patógenas, 1200f
Hiperplasia, 13, 967f
adenomatosa atípica, 737, 738f
adenomiomatosa, 795
atípica, 1066
bilateral micronodular de la corteza suprarrenal, 1208
de células mesangiales, 553
de la médula ósea, 14f
de los folículos secundarios, 1136
del sincitiotrofoblasto, 548, 548f
del tejido linfoide nasofaríngeo, 1290
ductal atípica, 1059, 1060f
endometrial
atípica, 1021, 1022
del útero, 1021-1022, 1022f
del útero, 1021-1022
epidérmica, 13, 14f
epitelial habitual, de la mama, 1058
estimulación hormonal y, 13
folicular, 1136
interfolicular, 1136
lesión crónica y, 13, 14f
linfoide, 13
nodular, 810
reactiva, 1134-1136
crecimiento de nódulos linfáticos en, 1134
hiperplasia folicular, 1136
hiperplasia interfolicular, 1136
patrones mixtos, 1136
lobular atípica, 1060, 1060f, 1070
medular suprarrenal, 1211
microglandular del cuello uterino, 1010, 1011f
microglandular, cervical, 1010, 1011f
nodular, 990
características clínicas, 990
complicaciones, 990f
dihidrotestosterona (DHT) en, 988-989
epidemiología, 988
focal, 874, 874f
patogenia molecular, 988-989
patología, 989-990
regenerativa, 868, 874
suprarrenal, 1206
papilar amniótica, 548
paratiroidea primaria, 1198, 1199f
prostática
benigna (HPB). *V.* Hiperplasia prostática nodular
nodular, 986f, 988-990, 989f
reactiva
de mastocitos, 1117-1118
interfolicular inespecífica, 1136
requerimientos fisiológicos, 13, 14f
sin atipias, 1021
suprarrenal congénita (HSC), 1201-1203, 1203f
clásica, 1203
de inicio tardío, 1203
deficiencia
de 11β-hidroxilasa, 1203
de 21-hidroxilasa, 1201-1203
de P450C21, 1201-1203
perdedora de sales, 1203
síntesis suprarrenal de corticoesteroides, 1202f
virilizante simple, 1203
suprarrenal difusa, 1206
tímica, 1167, 1167f
Hiperqueratosis, 1226, 1229
epidermolítica, 1226-1227, 1227f, 1228f
folicular, 359
Hipercinesia, trastorno por, 1468
Hipersensibilidad, 143
Hipertecosis estrómica, ovario, 1034, 1034f
Hipertensión, 600
ateroesclerosis y, 595
causas adquiridas, 602
definición, 600
factores que contribuyen a, 600-602, 601f, 602f
maligna, 603-604, 1511
obesidad y, 522
ocular, 1519
paradoja protrombótica, 602
patología, 603-604
portal, 837f, 838-843
intrahepática, 338, 839-840
esquistosomiasis hepática y, 840
fisiopatología, 839-840
vasodilatación arterial mesentérica y, 839-840
no cirrótica, 874
ascitis, 842
causas, 839f
complicaciones pulmonares y, 843
conductos colaterales portal-sistémico en, 338
esplenomegalia, 842
hiperplasia nodular regenerativa y, 874
idiopática, 840
intrahepática, 338, 839-840
no cirrótica, 874
peritonitis bacteriana espontánea, 842-843
postsinusoidal, 338, 840-841
presinusoidal, 338, 840
progresiva, 840
síndrome hepatorrenal, 843
sistemas orgánicos afectados por, 841-843
trombosis de la vena porta y, 840, 840f
varices esofágicas, 841-842
portopulmonar, 843
prevalencia, 600
primaria, 600
pulmonar, 301, 733
precapilar vs poscapilar, 732-733
primaria, 732-733
renovascular, 937-938
tasa de filtración glomerular y, 600
variantes monógenas, 602-603
Hipertermia
maligna, 350, 351
sistémica, 350-351
Hipertiroidismo, 662, 1185-1188, 1332
adenoma tóxico, 1188
bocio tóxico multinodular, 1188
enfermedad de Graves, 1185-1188
Hipertrofia, 13, 16, 16f, 17
actividad de los canales iónicos y, 18, 20
antagonistas, 20
atrofia muscular y, interrelación entre, 19f
celular, 18-20
demanda funcional y, 17-18, 20
entrenamiento de rendimiento y, 18, 18f
factores de crecimiento, papel en, 18
juvenil, 1054
mecanismos
de señalización en, 18, 20
moleculares en, 20-21
mediadores químicos y, 20
miocárdica, 16f
e insuficiencia cardíaca
características bioquímicas, 626f
características clínicas, 629
patogenia molecular, 626-628
patología, 628-629
podocitos, 125
pubertad y, 18
señales tróficas y, 18
señalización adrenérgica y, 18
ventricular, 628
vías efectoras en, 20
Hiperuricemia, 522
asintomática, 1368
Hipervitaminosis D, 365
Hipoalbuminemia, 838
Hipocalciemia, 1217, 1337
Hipoespermatogénesis, 680
Hipoesplenismo, 1164
Hipofaringe, infecciones, 1294
Hipofosfatemia ligada al X, 1334
Hipogammaglobulinemia
tipo suizo, 1166
transitoria de la infancia, 154
Hipoglucemia, 513, 1170, 1217
Hipogonadismo, 1332
hipogonadotrópico, 980f
Hipoparatiroidismo, 1197-1198
familiar, 1197
aislado, 1197
idiopático, 1197
seudoseudohipoparatiroidismo, 1197-1198, 1198f
Hipoperfusión, 512
Hipopión, 1507


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1565 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Hipopituitarismo, 1175-1177
  apoplejía hipofisaria, 1175-1176
  deficiencia aislada de hormona del crecimiento y, 1176
  enfermedades infiltrativas y, 1176
Hipoplasia, 247, 342
  hiperplasia faríngea linfoide e, 1290
  lesión cerebral traumática y, 1176
  pulmonar, 681-682
  renal, 907
  síndrome
    de Kallmann, 1177
    de Laron, 1176-1177
    de Sheehan, 1175
    de silla vacía, 1177, 1177f
  tumores hipofisarios, 1175
  vellosa, 546, 547f
  yatrógeno, 1176
Hipospadias, 972
Hipotálamo, 516
Hipotensión, 512
  y shock, 320
Hipotermia, 349, 512
  alteraciones térmicas focales, 350
  generalizada, 349-350
Hipótesis Two-Hit de Knudson, 206, 208, 208f
Hipotiroidismo, 662, 1183-1185
  características clínicas, 1184
  con bocio, 1184-1185
    endémico, 1184
    inducido
      por antitiroideos, 1184-1185
      por yoduro, 1185
  congénitas, 1185
  gen DUOX2 en, 1184
  gen DUOXA2 en, 1184
  idiopático, 1197
  manifestaciones clínicas, 1184f
  patogenia molecular, 1183-1184
  primario (idiopático), 1184
Hipotonía, 1390
Hipovitaminosis D, 1333
Hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT), 1367
Hipoxemia, 733
Hirsutismo, y obesidad, 1033
Histamina, 144
Histerectomía, 562
Histiocitoma fibroso maligno, 1374-1375, 1375f
Histiocitosis
  de células de Langerhans (HCL), 727-728,728f, 1162-1163
    caracterización, 1328
    granuloma eosinófilo, 1328
    enfermedad
      de Hand-Schüller-Christian, 1328-1329
      de Letterer-Siwe, 1328, 1329
    patología, 1328
    en los tejidos, 1328
  del seno, 88, 1137f
    con linfadenopatía masiva, 1137
Histiocitosis, 1222
  X. *V.* Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)
Histología
  difusa del astrocitoma, 1485f
  psoriasiforme, 1229
*Histoplasma capsulatum*, 436, 438, 684, 693, 988, 1254, 1441
Histoplasmosis, 436, 437f, 438-439, 438f, 693-694
  aguda autolimitada , 438
  diseminada, 438
HLA. *V.* Antígeno humano leucocitario
HMB-45, 173t
HMT. *V.* Histonas metiltransferasas
Holoprosencefalia, 1477f
  alobular, 1476
  lobular, 1476
Homeostasis
  calcio, 627
  glucosa, 828
  sodio, e hipertensión, 600, 603
Homocigoto, 244
Homocisteína, y ateroesclerosis, 595-596
Homocistinuria, 595
Homogentisato 1,2-dioxigenasa (HGD), 281
Hongos dimórficos, 432
Hormesis, 483
Hormona
  antimülleriana, 996
  del crecimiento (GH), 1176
    receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), 1176
    reemplazo de la hormona del crecimiento (GH), 340
  esteroides, y cáncer, 188
  estimulante de melanocitos (MSH), 1175
  estimulante de tiroides (TSH), 17, 1174, 1175, 1176
    adenomas tirotropos, 1180
    bocio no tóxico, 1182-1183
    hipotiroidismo y, 1183
  folitropina (FSH), 17, 961, 1175
  lipotrópica (LPH), 1175
  luteinizante (LH), 961, 1021, 1175
  paratiroidea (PTH), 1197
    en seudohipoparatiroidismo, 1197-1198
  receptores, 1310
  tiroidea, papel en desarrollo y crecimiento óseos, 1315
Horror autotóxico, 489
HPC. *V.* Células progenitoras mieloides hematopoyéticas
  hPL. *V.* Lactógeno placentario humano
HSCs. *V.* Blastocitos hematopoyéticos
Hsp. *V.* Proteínas de shock térmico
Hueso/s, 1306-1312
  anatomía de
  célula/s
    osteoprogenitora, 1309, 1309f
    en los osteoblastos, 1309-1310, 1309f
  circunferencial, 1311
  composición, 1307f
  cortical, 1306, 1311, 1311f
    concéntrico, 1311
    cortical, 1311f
    definición, 1311
    trabecular y, 1307f
    ictiosis laminar, 1227
    intersticial, 1311
    necrótico, 1322
    tipos, 1311
  definición, 1306
  desarrollo. *V.* Desarrollo óseo
  diáfisis, 1306
  efecto del alcohol en, 336
  elementos esponjosos y corticales, 1306
  en sífilis congénita, 250
  en marfil, 1360
  epífisis, 1306
  esponjoso
    ordinario, 1306
    subcondral denso, rigidez, 1359
  fémur, 1308f
  fisis, 1306
  formación. *V.* Formación ósea
  funciones, 1306
  irrigación sanguínea, 1306, 1308
  mastoides, infección, 1301
  medular, 1306
  metáfisis, 1306
  muerto, 1319
  osteocitos, 1309f, 1310
  osteoclastos, 1310, 1310f
  periostio, 1308
  placa
    de crecimiento, 1306
    del cartílago epifisario, 1306
  propiedades mecánicas, 1306
  reactivo
    definición, 1322
    formación, 1322-1323, 1323f
    miositis osificante, 1323
    patología, 1322
    calcificación heterotópica y, 1323
    osificación heterotópica (OH) y, 1322-1323
  reticular, 1312, 1312f
  retraso en la maduración de
    características clínicas, 1318
    caracterización, 1317-1318
    osteogénesis imperfecta (OI), 1318f
    patogenia molecular, 1318
  secreción de PTH y, 1336
  subcondral
    colapso, 1322
  trabecular cortical, 1311
Húmero, 295
Humo de segunda mano, 332. *V. también* Tabaquismo ambiental
Huntingtina, 264, 1470

**I**

Ibuprofeno, efectos antiinflamatorios, 66
ICAM. *V.* Moléculas de adhesión intercelular
ICC. *V.* Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
Ictericia, 829, 829f
  colestásica, 829
  depuración de bilirrubina por el hígado, 836
  fiebre amarilla y, 375-376
  mecanismos, 828-835
  neonatal, 289
  sepsis y, 832
Ictiosis, 1225
  características clínicas, 1226
  hiperqueratosis epidermolítica, 1226-1227
  ictiosis cortical, 1227
  ligada al X, 1226
  patogenia molecular, 1225-1226
  patología, 1226
  vulgar, 1226, 1226f, 1227f
Identificación de biomarcadores en la sepsis, 513
Idiosincrasia metabólica, 866
IDVC. *V.* Inmunodeficiencia variable común
IFN-α, papel, en lupus eritematoso sistémico, 495
IGF-I. *V.* Factor de crecimiento similar a la insulina I
IGF-II, 956
IgM anti-VHA, 844
IgM, Gammapatía monoclonal de significado indeterminado, 1150
IL-10, 149
IL-4, 149
IL-6, 149, 198
Ileitis retrógrada, 806
Íleo meconial, 273
Íleon, 777
Imatinib, 225
  para leucemia mieloide crónica, 1123

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1566 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



I-MIBG. *V.* Yodo-metayodobenzilguanidina
Impétigo, 389, 389f, 1250, 1252
  contagioso, 1253
  estreptocócico, 389, 389f
Implicaciones terapéuticas, 527
Impronta, 121
  genética, 286
Inanición, y atrofia celular, 16-17
Inclusiones, 1462f
  de Cowdry tipo A, 377, 377f
    *Coxiella burnetii,* 424
    islas CpG, 213, 265
    metilación de CpG, 214, 265
  nucleares, 1446
  tubuloreticulares, 930
    en glomerulonefritis lúpica, 930
Incretinas, 527
Indian hedgehog, 1315
Índice
  cardíaco, 299
  de masa corporal (IMC)
    cáncer pancreático y, 893
    obesidad y, 518
  de Reid, 706f, 707
  normalizado internacional (INR), 303
  proliferativo y ploidía, 1075
Indometacina, efectos antiinflamatorios, 66
Induración, color pardo, 301
Inervación autónoma, impacto en neuropatía diabética, 534
Inestabilidad
  cromosómica (IC), 222
  genética, en cáncer, 222-223
    amplificaciones y deleciones, 225
    anomalías en el número cromosómico, 225
    defectos en la reparación del ADN, papel, 223
    mecanismos, 223
    modificadores epigenéticos en, 225-226
    mutaciones puntuales, 223
    protooncogenes, activación, 223
    reparación de la ruptura de cadena doble, 223
    sistema inmunitario, papel en, 226-227
    translocaciones cromosómicas, 223-225, 224f
  genómica, células cancerosas, 184
Infancia
  bronquiolitis en, 373
  efecto del tabaquismo en el peso al nacer, 331, 331f
  infección por *Listeria* en, 541
  infecciones bacterianas, 390-393
  macrosomía, 550
  neonato hidrópico, 542, 542f
  niñez y, enfermedades, 288
  peso
    bajo al nacer, 549
    extremadamente bajo al nacer, 549
Infarto/s, 312, 312f
  agudo al miocardio, 643f, 645f, 646
  al miocardio, 37, 127f, 305, 313, 314f, 328
    aneurismas ventriculares, 647-648, 647f, 648f
    arritmias, 646
    características
    complicaciones de
    desarrollo, 644f
    empleo de anticonceptivos orales y, 339
    extensión del infarto, 646
    insuficiencia ventricular izquierda y shock cardiógeno, 646
    intervenciones terapéuticas para, 648-649
    localización, 642-643
    macroscópicas, 643-644
    microscópicas, 645
  pericarditis, 648
  rotura del miocardio, 647, 647f
  síndrome postinfarto de miocardio, 648
  tabaquismo y, 328-329, 329f
  trombosis parietal y embolismo, 648, 648f
  trombosis parietal y, 305
cerebral/es, 305, 313
  distribución, 1428f
  histopatología, aguda, 1429f
de la zona limítrofe, 313, 1427, 1427f
de Zahn, 870
del lecho materno (ILM), 546-547
del ventrículo izquierdo, 624f
embólico hemorrágico, 1429f
hepático, 869-870
intestinal, 309, 314
lagunares, 1430
pálidos, 312, 312f
placentarios, 547
pulmonar, 308-309, 313. *V. también* Embolismo pulmonar
quístico, 313, 313f
renales, 940-941, 941f
rojos, 312-313, 313f
séptico, 313, 313f
subendocárdico, 642, 643t
transparietales, 643, 643t
Infección/es
  asociadas con neuropatía, 1405t
  bacterianas, 386
    enteropatógenas, 395-402
    actinomicosis, 411, 412f
    ántrax, 409
    bartonelosis, 411
    brucelosis, 407
    con reservorios animales o insectos vectores, 407-411
    de la infancia, 390-393
    difteria, 390-391, 391f
    enfermedad por arañazo de gato, 410, 410f
    listeriosis, 409-410
    muermo, 410
    nocardiosis, 411-412, 412f
    peste, 407-408
    por organismos filamentosos y ramificados, 411-412
    tularemia, 408-409
  cutánea
    impétigo, 1250, 1252
    síntomas, 1219
  de herida quirúrgica, 387
  de la piel
    impétigo, 1250, 1252
    infecciones
      micóticas
      profundas, 1253-1254
      superficiales, 1252-1253
      virales, 1254
  de las quemaduras, 387
  de las vías respiratorias, 470t
    estafilocócica, 387
  de las vías urinarias, *E. coli,* 396
  del oído medio
    colesteatoma, 1302
    granuloma de colesterol, 1301
    mastoiditis
      aguda, 1301, 1302f
      crónica, 1301
    otitis media. *V.* Otitis media
      aguda
      serosa, 1301
      supurativa, 1301
      crónica
      serosa, 1301
      supurativa, 1301, 1302f
  estafilocócica, 924-926
  fetal intrauterina, 540
  fúngica/s, 431-432
    aspergilosis, 434-435, 435f
    blastomicosis, 440, 440f, 441f
    *Candida,* 433-434, 433t, 434f
    cocidioidomicosis, 439-440, 440f
    criptococosis, 435-436, 437f, 438f
    cromomicosis, 441-442, 442f
    cutáneas y profundas, 471t
    de la cavidad oral, 1277-1278
    de la nariz y los senos, 1287-1288
    del miocardio, 662
    esporotricosis, 441, 442f
    histoplasmosis, 436, 437f, 438-439, 438f
    infecciones por dermatofitos, 442
    micetoma, 442-443, 443f
    mucormicosis (cigomicosis), 435, 436f
    neumonía por *Pneumocystis jiroveci,* 432-433, 432f
    paracoccidioidomicosis, 441, 441f
    profundas, 1253-1254
    superficiales, 1252-1253
  gástrica y duodenal, úlceras, 471t
  gastrointestinales, 800
  genitales, 419, 996-1001, 997t
    actinomicosis, 1001
    candidiasis, 1000-1001
    de transmisión sexual, 996-1000
      chancroide, 998
      citomegalovirus, 999
      enfermedad pélvica inflamatoria, 996f, 999-1000
      *Gardnerella vaginalis,* 998
      gonorrea, 996-998
      granuloma inguinal, 998
      herpes simple tipo 2, 999
      infecciones
      bacterianas, 996-999
      por *Chlamydia,* 998
      virales, 999-1000
      linfogranuloma venéreo, 998-999
      Micoplasmas, 998
      *Molluscum contagiosum,* 999
      sífilis, 998
      tricomonosis, 999
      virus del papiloma humano, 999
    infecciones
      bacterianas, 996-999
      virales, 999-1000
    no transmitidas por vía sexual, 1000-1001
    síndrome de shock tóxico, 1001
    transmitidas por vía sexual, 996-1000
    tuberculosis, 1000
  helmíntica, 871
    anquilostosmas, 460
    ascariasis, 458-459, 458f
    cestodos, 467, 467f
    cisticercosis, 467-468, 468f
    clonorquiasois, 466-467, 466f
    dracunculosis, 463, 463f
    equinococosis, 468-469, 469f
    esquistosomiasis, 463-466, 464f, 465f, 466f
    estrongiloidosis, 460-461, 461f
    fasciolosis, 467
    fasciolopsiosis, 467
    filariasis linfática, 457, 457f
    infección por lombrices intestinales (enterobiosis), 461
    larva migratoria
      cutánea, 463, 463f

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1567 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Infección *(cont.)*
visceral (toxocariasis), 462-463
loiasis, 458, 458f
nematodos
del tipo de las filarias, 457
hísticos, 461
intestinales, 458, 459t
oncocercosis, 457-458
paragonimosis, 467
trematodos, 463
tricocefalosis, 459-460, 460f
triquinosis, 461-462, 462f
intestinales, 470t
virales, 375
intraamniótica, 540
intracraneal, 1286
micobacterianas, 425
atípicas, 431, 431t
micobacterias, 431, 431t
lepra, 428-430
óseas
adquirida, 1328
bacterianas, 1326f
características clínicas, 1326
complicaciones, 1325-1326
congénita, 1327-1328
crónicas, 1326, 1326f
hematógena, 1324-1325, 1325f
huesos largos, 1327
osteomielitis, 1323-1324
por penetración directa, 1324
sífilis ósea, 1233-1234
tratamiento, 1326
tuberculosa, 1326f
tuberculosis del hueso, 1327
vertebral, 1325, 1326f
piogénicas, en niños, 392
por *Chlamydia,* 419, 980
*trachomatis,* 419-420
genital, 998
psitacosis (ornitosis), 420-421
por dermatofitos, 442
por espiroquetas, 412, 413t
por estafilococos coagulasa negativos, 387-388
por fusoespiroquetas, 418-419
por herpesvirus, genital, 999
por lombrices intestinales (enterobiosis), 461
por rickettsias, 421, 421t, 662
fiebre manchada de las montañas Rocosas, 421-422, 422f
fiebre Q, 424
grupo de la fiebre moteada, 421, 421t
grupo del tifo, 421, 421t
tifus
de los matorrales, 423
endémico, 423
epidémico, 422-423
por *S. aureus* resistente a la meticilina, 387
por sarampión, 696, 698f
por tenia, carne de pescado, 467
por varicela, 696
por VEB, granulomas mortales de la línea media, 1290
por virus del Nilo occidental, 1445
protozoicas, 443
pulmonares, 1253-1254
recurrente por hiper-IgE, 83t
respiratoria, 471t
similar al síndrome respiratorio agudo grave, 470t
tuberculosa, 426
virales, 371, 1254
adenovirus, 377, 377f
citomegalovirus (CMV), 382-384, 384f
exantemas virales, 373-374
fiebres hemorrágicas virales, 375-377, 376t
infecciones intestinales virales, 375
latente, 371
paperas, 374-375
parvovirus humano (eritrovirus) B19, 377-378
viruela (variola), 378
viruela de los monos, 378-379
virus
ADN y
ARN y, 371
Epstein-Barr, 382, 383f
herpes, 379-382
papiloma humano (VPH), 384
respiratorios, 371-373
Infertilidad masculina, 979-780
causas, 979f, 979t
criptorquidismo y, 978
patología, 980
postesticular, 980
supratesticular, 979-980
testicular, 980
Infestaciones, artrópodo, 1254-1255
por atrópodos y lesiones pruríticas, 1254-1255
Infiltrado
inflamatorio eosinófilo portal, 867f
linfocítico, y melanoma
pronóstico, 1263
neutrófilo, y vasculitis cutánea necrosante, 1246
Inflamación, 55-94, 521
ácido araquidónico, 65, 65f, 65t
adhesión al endotelio, 76-79, 76f, 77f, 78f. *V. también* Moléculas de adhesión
aguda, 57-58, 57f
anclaje, movimiento ondulante y adhesión firme en, 76, 79
anión superóxido, 69
benigna, 1286
calor, 55
células, 71, 71f
dendríticas en, 73, 90
endoteliales en, 72
plasmáticas en, 90, 90f
citocinas, 67-68, 67f
corneal, 1504
crónica, 57, 57f, 88-89, 89f
curación de las heridas e, 110, 112f
defectos en la función leucocitaria, 83t, 84
definición, 55
detritos, 80-81
dolor, 55, 93-94
hiperemia e, 301
eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y, 93
enzimas degradantes, papel, 81-82, 81f
eosinófilos en, 74f, 75, 90
eventos que causan, 89
factor activador de plaquetas, 65-66, 65f
factor de Hageman, 61-62, 61f
fagocitosis de los microorganismos y riesgos hísticos, 71
fibroblastos en, 90-91, 90f
fiebre, 93
funciones inflamatorias de la célula en, 71
generalidades, 55-57
granulomatosa, 91-92, 91f, 92f, 1055f
lesión
hística y, 58-59
y reparación en, 91
leucocitosis, 93
leucopenia, 93
leucotrienos, 66, 66f
linfocitos en, 90, 90f
lipoxinas, 67
líquidos vasculares y hísticos en, regulación, 59-61
localizada, 1277
manifestaciones sistémicas, 92-93
mastocitos y basófilos, 73-74, 74f
mediadores
de la matriz extracelular, 70-71, 70f
derivados
de la célula, 65, 65f
del plasma, 61
migración mediante células endoteliales, 80
moléculas quimiotácticas en, papel, 79-80
monocitos/macrófagos en, 72-73, 73f, 89-90, 89f
muerte bacteriana
no oxidativa, 83-84
por las especies de oxígeno, 83, 83t
neutrófilos en, 71-72, 71f, 72f , 90
óxido nítrico, 70
pérdida de la función, 55
persistente, 88
plaquetas, 74f, 75-76, 75f
prostanoides, 66, 66f
quimiocinas, 68-69
quininas, 62
reclutamiento leucocitario en, 76, 76f
reguladores negativos, 87-88
respuesta en, 55-57. *V. también* Respuesta inflamatoria
fase aguda, 93-94
resultados, 88, 88f
rubor, 55
shock, 94
signos clínicos, 55
sistema del complemento, 62-65
supurativa, 61
tumor, 55
tumorogénesis e, 92
Inflamasomas, 86, 133, 487, 489, 489f
Influencias
epigenéticas, en el envejecimiento en mamíferos, 483
transplacentarias, adversas, 245
Infundíbulo, 1031
Ingesta y gasto energético
conductas relacionadas con, 516
ganancia de peso e, 515-516
obesidad causada por, 515
Ingestión crónica de etanol, 855
Inhibidor/es
de la esterasa C1, 64
de la membrana de la lisis reactiva, 1119
de proteinasa de los leucocitos secretores, 82
del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), 123, 586, 1104
CDK, 179
de la bomba de protones (IBP), 764
de la fosfodiesterasa tipo 5, 604
de proteasa, 87
de proteinasa, 82
del activador del plasminógeno, 82
hísticos de las metaloproteinasas (TIMP), 82, 105, 197
Inhibina, 961
Iniciación
carcinogenia química, 235
de la respuesta inflamatoria, 57
de las condiciones malignas, por translocaciones cromosómicas, 224
necrosis tubular aguda, 324
Injerto
de derivación

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1568 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




coronaria, 676
de la arteria coronaria, 648
hísticos, 676
Inmadurez
órganos, en recién nacido prematuro, 288
cerebro, 288-289
hígado, 288
pulmones, 288, 288f
puntuación de Apgar, 289, 289t
túbulos seminíferos, 980
Inmortalización celular, 184
Inmunidad, 131
adaptativa, 131-132
humoral, 141-142
inmunización
innata, 131-132
mediada por células, 141
y síndromes vasculíticos, 605
rubéola, 374
sarampión, 373
Inmunodeficiencia
grave combinada, 155-156, 155t, 1166
variable común (IDVC), 153, 154
Inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía, ligada al X, 489
Inmunoanálisis enzimático, VIH-1 (EIA), 163
infección por VIH
neuropatías periféricas, 1409
enfermedades de la piel
angiomatosis bacilar, 1273, 1274
foliculitis eosinófila, 1274
toxoplasmosis y, 1449f
Inmunofluorescencia
citoplasmática (C-ANCA), 605, 730
perinuclear (P-ANCA), 605
Inmunoglobulinas, 79
de membrana (mIg), 137
G (IgG), 139f, 140t, 250
Inmunología del trasplante, 157
enfermedad injerto contra huésped, 158-159
rechazo
agudo, 158, 158f
crónico, 158, 158f
hiperagudo, 157, 158f
Inmunosupresión, en receptores de aloinjertos, 1141
Inmunoterapia del cáncer, 226-227, 227t
Innervación sensorial, impacto de la neuropatía diabética en, 534
INR. *V.* Índice internacional normalizado
Insecticidas organoclorados, 342
Insecto/s
picadores, 1255
redúvido, 453
Inserción
cordón velamentoso, 538
marginal, cordón umbilical, 538
membranosa, cordón umbilical, 538
Insomnio familiar mortal, 385
Insuficiencia
aórtica, 415
cardíaca congestiva (ICC), 315, 317, 318f
características clínicas, 317
cardiopatía hipertensiva y, 649
consecuencias patológicas, 317, 318f
edema, 317
gasto cardíaco en, 317
obesidad y, 522
pérdida de peso en, 21
tinción de rojo Congo, 563, 566
cardíaca
de alto gasto, y enfermedad de Paget, 1341
del lado derecho, 628, 869
diastólica, 629
izquierda, 628
de la corteza suprarrenal, 1203-1205,
de la corteza suprarrenal
aguda, 1205
primaria crónica, 1204-1205
secundaria, 1205
hepática, 836-838
complicaciones, 837f
defectos de la coagulación y, 838
desequilibrios en las hormonas esteroides, 838
encefalopatía hepática y, 836-837
hipoalbuminemia y, 838
patología, 837
características clínicas, 837-838
parenquimatosa, 837f. *V. también* Insuficiencia hepática
renal, 1110, 1369
aguda
no oligúrica, 943
posrenal, 952
crónica, 891
vascular, en sepsis, 511, 511f
Insulina, 517
acción
desequilibrada en tejidos diana, 521
mecanismos, 520f
funciones, 519
señalización y acción, ramas principales, 520f
Insulinomas, 899
Integrinas, 78-79, 580
factores de crecimiento y, 98
función, 98
plaquetarias, 199
Interacción/es
anticuerpo-antígeno, 139
células tumorales y estroma, en invasión y metástasis, 197-198, 197-199, 198f
de tipo cremallera, 205
inflamación de los linfocitos T, 509
Interferones tipo I, 134
Interferón γ (IFN-γ), 68
Interleucina
1 (IL-1), 321, 323, 487, 489, 489f, 586
3 (IL-3), 188, 1081
6 (IL-6), 321, 322f, 323
8 (IL-8), 322f, 323
Internalización, fagocitosis, 81
International Agency for Research in Cancer (IARC), 235
Intersticio, 100, 906, 942
Intertrigo, 433, 433t
Intervención coronaria percutánea (ICP), 648, 676
Intestino
delgado
anatomía, 776-780
duodeno, 777
enfermedad/es
de Crohn, 787
congénitas y neonatales
divertículo de meckel, 780
enterocolitis necrosante, 780
intususcepción, 780-781
neumatosis cistoide intestinal, 781
estudios diversos de laboratorio, 782
fase intestinal, 781-782
íleon, 777
infecciones y sustancias tóxicas, 788-790
diarrea
invasiva, 790-791
toxigénica, 790
intoxicación alimentaria, 791
rotavirus y virus norwalk, 791
tuberculosis intestinal, 791
isquemia, 786-788
malabsorción
deficiencia de lactasa, 782
enfermedad de whipple, 785
enteritis autoinmunitaria, 785
enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca), 782-784
esprue tropical, 784
giardiosis, 785-786
sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, 786
neoplasias, 791
benignas, 792
malignas, 792-794
obstrucción, 786
yeyuno, 777
grueso
características anatómicas macroscópicas, 797
características microscópicas, 797-798
colon
mesenquimatoso, 819
neuroendocrino, 819
endometriosis, 819
enfermedad/es
diverticular
diverticulitis, 801-802
diverticulosis, 800-801
inflamatoria intestinal, 803
colitis microscópica, 808-809
colitis ulcerosa, 805-808
enfermedad de Crohn, 803-805
congénitas
enfermedad de Hirschsprung, 798
malformaciones anorrectales, 799
megacolon adquirido, 799
vasculares
angiodisplasia (ectasia vascular), 810
colitis isquémica, 809
enterocolitis por radiación, 810
infecciones del intestino grueso
colitis seudomembranosa, 799-800
enterocolitis necrosante neonatal, 800
gastrointestinales, 800
linfoma de intestino grueso, 819
pólipos del colon y recto
adenocarcinoma colorectales, 816-818
adenomas dentados sésiles, 812
adenomatosos, 813-815
dentados tradicionales, 815-816
hamartomatosos, 810-811
hiperplásicos, 811-812
inflamatorios, 810
linfoides, 810
síndrome
de poliposis dentada, 812-813
de úlcera rectal solitaria, 810
tumores
secreción de PTH e, 1336
Intolerancia hereditaria a la fructosa, 866
Intoxicación, 1459-1461
alimentaria, 404, 791
estafilocócica, 387
por clostridios, 404
por Salmonella, 397
arsénico, 1461
deficiencia de metales e, 1460
del nucleosoma, 216, 217
etanol, 1459-1460
etilenglicol, 1460
intoxicación organomercurial, 1461
manganeso, 1461
mercurio, 1461
metanol, 1460
monóxido de carbono (CO), 1460
plomo, 1461


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1569 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Intoxicación *(cont.)*
por etanol, 342
por monóxido de carbono, 346
por pesticidas, 342
por sulfato ferroso, 348
química mortal aguda, 1531t
talio, 1461
Intravasación, supresores, 206
Intravasado, 199
Intrón, 244
Intususcepción, 780-781, 781f
Invadopodios, 195
Invasión, 171
activa/etapa de bacteriemia, fiebre tifoidea, 398, 399f
cerebral, tripanosomiasis africana, 456
de células tumorales, inhibidores, 205-206
linfática, y pronóstico del melanoma,1264
linfovascular, 1074-1075
y metástasis, células neoplásicas, 174, 184, 195
células asociadas al tumor, 197
colonización metastática, preparación, 199
detención de células tumorales en la circulación, 199, 200f
diseminación metastática, 175
en cavidades corporales, 176
ecosistema de la célula cancerosa, 197, 197f
escape de la circulación, 199
extensión directa, 174-175, 174f, 175f
inactividad tumoral, 200-201, 201f
ineficiencia de las metástasis, 200
interacciones célula tumoral-estromal, 197-199, 198f
invasión de la circulación, 199
mecanismos, 195, 196f
metástasis
hematógena, 175-176, 175f
linfática, 176, 176f
micrometástasis establecida, 200
motilidad de las células tumorales y, 195
supervivencia en el sistema vascular, 199
transición epitelial-mesenquimatosa, 197
tropismos orgánicos de la metástasis, 176
Inversión/es
paracéntricas, 254
pericéntricas, 254
por difusión de agua (DWI), 1429
Involución, fracaso, 247
Involucro, 1324
Iridociclitis, 1507
IRIS. *V.* Síndrome de reconstitución inflamatoria inmunitaria (IRIS)
Iritis, 1507
Irrigación sanguínea dual, 680
en infarto hepático, 869-870
Islas
de eritroblastos, 1081
epimioepiteliales, 1296
Islotes
compactos, 887
de Langerhans, 887
Isocitrato deshidrogenasa (IDH), 221
Isocromosomas, 254-255
Isquemia, 36
atrofia y, 16
cardíaca, y demanda de oxígeno, 642
crónica del intestino delgado, 788, 788f
global, mecanismos de lesión, 1427f
hiperemia reactiva y, 301
intestinal, 786-788
disfunción del músculo liso, 787
isquemia crónica del intestino delgado, 788
no oclusiva, 787-788
oclusión de la arteria mesentérica superior, 786
sin oclusión vascular aguda, 788
trombosis de la vena mesentérica, 787
lesión celular y, 6
miocárdica, ultraestructura, 644f
Isquiopagos, 246
Istmo, 1008
Ivermectina, en la filariasis linfática, 457

**J**
Jalea de grosella, 305
JAM. Moléculas de adhesión de unión

**K**
Kala-azar, 452, 871. *V.* Leishmaniasis
KISS1, 206
KISS1R, 206
virus KI, 470t
*Klebsiella,* 402, 789, 842
*pneumoniae,* 688-689
resistentes a carbapenem, 402
rinoscleromatis, 1287
Köbner, fenómeno, 1229
Kuru, 385
Kwashiorkor, 358, 358f

**L**
Laberinto
membranoso, 1302-1303
vestibular, 1302
Labio
enfermedades benignas, 1282, 1282f
paladar hendido y, 287, 287f
Laceración, 353
erosionada, 353
Lactato, 220
deshidrogenasa (LDH), 1091
Lactoferrina, 83
Lactógeno placentario humano (hPL), 536, 562
Lactótropos, 1175
Laguna/s, 1309f
biliares, 834f, 835
de Howship, 1309f, 1310
LAM. *V.* Linfangioleiomiomatosis
Lamelipodios, 96
Lámina/s
A, 482
basal, 98
compacta, 1311f
cribosa, 1509
de la esponjosa, 1311f
densa, 906, 1223
epiteliales, 118
lúcida, 1223
rara
externa, 906
interna, 906
vítrea, 1507
Laminación, 76
Laminina, 98, 99t, 104, 128, 564, 1223
Laminopatías, 482
Laringe
infecciones, 1294
neoplasias, 1295
pólipos y nódulos de las cuerdas vocales, 1294-1295, 1295f
Laringitis tuberculosa, 692
Laringotraqueobronquitis, 372
Larva migratoria
cutánea, 463, 463f
visceral (toxocariasis), 462-463
Latencia, 371
tumoral, 201
LDL. *V.* Lipoproteína de baja densidad (LDL)
Lecitina, 288
aciltransferasa, y colesterol, deficiencia, 598t
Lectinas, 174t
Lecho vascular superficial y profundo, enfermedades inflamatorias de
angioedema, 1245
dermatitis
alérgica por contacto, 1246-1247, 1247f
granulomatosa, 1247
granuloma anular, 1248, 1248f
sarcoidosis, 1247-1248, 1248f
urticaria, 1245
vasculitis necrosante cutánea (VNC), 1245-1246, 1245f, 1246f
*Legionella,* 402-403, 403f
melioidosis, 403-404, 403f
pneumophila, 402-403, 403f, 690
Leiomioma, 227, 760, 776
cuello uterino, 1010
mitóticamente activo, 1029
útero, 1029, 1029f
Leiomiomatosis intravenosa del útero, 1030
Leiomiosarcomas, 776, 972
del útero, 1030, 1030f
*Leishmania braziliensis,* 452
Leishmania donovani, 452
Leishmaniosis, 451-452, 453f, 1287, 1288
Leishmaniosis cutánea difusa, 452
cutánea localizada, 452
mucocutánea, 452, 452f
visceral, 452, 453f
Lengua, inflamación, 1282
Lentigo, 1003, 1265-1266, 1265f, 1266f
melanoma por lentigo maligno, 1260-1262
Lepra, 428-430, 429f
diseminación a través de secreciones nasales, 1286
lepromatosa, 428, 430, 430f
limítrofe, 428
tuberculoide, 428
Leptina, 198
papel en la regulación del hambre y la saciedad, 516
Leptomeningitis, 1435
Leptospira interrogans, 413t, 417
Leptospirosis, 413t, 417, 418f, 871
LES. *V.* Lupus eritematoso sistémico
Lesión/es
alveolar, 126
con alteración en las membranas basales, 127
con membranas basales intactas, 126-127
ampollosas, 1279
ateroescleróticas. *V.* Ateroma
celular, 3
aguda, 4
almacenamiento intracelular, 9-12, 11f
atrofia, 15-17, 16f, 16t, 20
calcificación, 12, 12f
capacidad celular adaptativa y, 4
células posmitóticas, recambio, 21
defensas antioxidantes, 9
displasia, 14-15, 15f
en shock, 321
estrés
oxidativo, 6-9, 6f-9f, 10t
persistente y, 15
hiperplasia, 13, 14f
hipertrofia, 16, 16f, 17-21
irreversible, 4
isquémica, 6


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1570 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




lesiones hialinas, 13
masa muscular, pérdida, 21
mecanismos y morfología, 4-15
metaplasia, 13-14, 14f
reversible, 4
tumefacción hidrópica, 4-6, 4f-6f
cerebral traumática, aguda, 1424
contusas, 1423
cutáneas pruríticas, infestaciones por artrópodos y, 1254
de Ghon, 691
de células acinares, en pancreatitis
aguda, 889
crónica, 891
del espacio portal, 852
del nacimiento, 294
fractura, 295
lesión craneal, 294
lesión del nervio periférico, 294-295
rotura hepática, 295
ductal florida, en cirrosis biliar primaria, 857, 857f
endotelial, 1113
moléculas de adhesión endotelial leucocitaria, 323
en pintura descascarillada, 358
epidérmicas, 1240
epiteliales
benignas
adenosis esclerosante, 1058, 1058f
atipia epitelial plana, 1060-1062
cambio fibroquístico, 1057-1058, 1057f
cicatrices radiales, 1058, 1058f
de la mama, 1057-1062
enfermedad
mamaria proliferativa, 1058-1059
proliferativa con atipia, 1059-1062
hiperplasia
ductal atípica, 1059, 1060f
epitelial habitual, 1058
lobular atípica, 1060, 1060f
papiloma intraductal, 1058-1059, 1059f
preneoplásicas o precursoras, 1280
estromales, de la mama, 1064
fibroepiteliales, de la mama, 1062-1063
adenoma tubular, 1062, 1063f
adenosis esclerosante y, 1062f
fibroadenomas, 1062, 1062f
juveniles, 1062, 1063f
tumor filodes, 1062-1063, 1063f
fibrograsas. *V.* Ateroma
físicas, 353
inducida por drogas, 866-868
colestasis, 868
hepatitis aguda y crónica, 868
hígado graso, 868
necrosis hepatocelular zonal, 866-868
patrones histológicos, 866-868
inflamatorias del pene, 974t
intraepitelial, 999
del cuello uterino, 1010-1013, 1014f
escamosa de bajo grado, 999
vaginal de alto grado, 1007
intralobulares, 852
isquémica, 36-37
linfoepiteliales, 1146
óseas radiolucentes, 1329
otoescleróticas, 1342
por reperfusión, 37, 39, 40t
proliferativas, de la mama
con atipia, 1057
sin atipia, 1057
pulmonar inducida por shock, 325
puntual, 918
quísticas, del ovario
quistes del cuerpo lúteo, 1032-1033
quistes foliculares, 1032, 1033f
quistes tecaluteínicos, 1033
radiolucentes del cráneo, 1329
renal aguda, 942
isquémica, 942-944
no oligúrica, 943
sifilíticas en la mucosa oral, 1278
tibiales, 1328
traumáticas intraútero, 1019
tubular
nefrotóxica, 942
renal, 942-944
análisis urinario en, 944t
características clínicas, 943-944
causas, 942t
cilindros granulares «marrones mal definidos» en, 943
factores etiológicos, 942
fisiopatología, 942
insuficiencia renal aguda y, 943f
posrenal, 952
intoxicación por mercurio y, 944f
isquémica, 942, 943f
nefrotóxico, 942
oliguria en, 943
patología, 942-943
tóxica, 943, 944f
isquémica aguda, 942
tóxica aguda, 943
tubulointersticial, 910-911
vaginal intraepitelial, 1007
vasculares, 868
vulvares pigmentadas, 1003
yatrógena por drogas, 338-339, 339f
Leucemia, 270, 1524
aguda, 1119
de células
peludas, 1147-1148, 1147f
plasmáticas (LCP), 1153
en el síndrome de Down, 258
eosinófila crónica, 1120
eritroide aguda, 1129. *V.* también Leucemia mieloide aguda (LMA)
linfoblástica aguda, 1137, 1138f
de células T (T-ALL), 1140
positiva al cromosoma Filadelfia, 1122
linfocítica crónica (LLC), 1141, 1142f
de linfocitos B, 1141-1143, 1142f
exposición a benceno y, 342
incidencia, 241
/linfoma de linfocitos T adultos (LCTA), 1153-1154, 1154f
megacarioblástica aguda (LMegA), 1129
mieloblástica aguda, 342
mielógena crónica (LMC), 1120, 1121-1123, 1122f
características clínicas, 1123
fase acelerada, 1122
fase blástica, 1122-1123
fase crónica, 1122
imatinib para, 1123
patogenia molecular, 1121-1122
patología, 1122-1123
mieloide aguda (LMA), 228, 1120, 1123, 1127-1130, 1128
características clínicas, 1128
clasificación de la OMS, 1128t
con anomalías genéticas recurrentes, 1128-1129
con diferenciación mínima, 1129
con maduración, 1129
etiología, 1127
sin otra especificación, 1129
morfología, 1129f
neoplasias mieloides relacionadas con LMA, tratamiento, 1129
patología, 1127
sarcoma mieloide, 1129-1130, 1129f
síndrome de Down y, 258
tabaquismo y, 330
tipos, 1127
mielomonocítica (LMM), 1130
aguda (LMMA), 1129
monoblástica/monocítica aguda (LMoA), 1129
monocítica aguda, 1284
neutrófila crónica, 1120
promielocítica aguda, 1128f
Leucocitoclasia, 1246
Leucocitoclástica vasculitis, 606
Leucocitos, 93, 96
polimorfonucleares, 96
trastornos benignos, 1115-1118
basofilia, 1117
eosinofilia, 1116-1117
monocitosis, 1117
neutrofilia, 1116
neutropenia, 1115-1116
reclutamiento y activación en inflamación, 76-80
trastornos
cualitativos, 1116
de los mastocitos, 1117-1118
Leucocitosis paraneoplásica, 1169
Leucodistrofias, 1453
de células globoides, 1455
metacromática (MLD), 271t, 1455
Leucoencefalopatía
multifocal progresiva (LMP), 1446, 1447f
multiquística, 1478
Leucoeritroblastosis, 1088
Leucomalacia periventricular, 1478
Leucopenia, 93
Leucoplaquia, 1003, 1280, 1280f
manchada, 1280
oral peluda, 1280
Leucotrienos, 66
A4 (LTA4), 66
B4, 145
Levadura/s, 431-432
de Brewer, 478
Levamisol, 491
Ley de Starling del corazón, 623
LGV. *V.* Linfogranuloma venéreo
Liberación de las células hematopoyéticas, 1083
bastocitos, 1081
LIE. *V.* Lesión intraepitelial escamosa
LIEAG (NIC-2/-3), 1012
LIEBG (NIC-1), 1012
LIEBG. *V.* Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
Ligandina, 829
Ligando
Flt3 (Flt3L), 1081
selectina E (ESL-1), 78
Límite de Hayflick, 190
Línea/s
B de Kerley, 318
de cemento, 1340
de plomo, 346
de Zahn, 304, 304f, 305
M, 1382
Linfa, 300
Linfadenitis, 88
granulomatosa, 410
necrosante, 420
supurativa, 410
y necrosante aguda, 1134


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1571 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Linfadenopatía
  dermatopática, 1137
  persistente generalizada, 162
  por Toxoplasma, 447, 447f
  reactiva, patrones, 1135f
  transmitida por garrapatas, 470t
Linfangiectasia, 615
Linfangioleiomiomatosis (LAM), 728, 729f
Linfangioma/s, 298, 1282
  capilar, 618-619
  de la lengua, 1282
  quísticos, 619
Linfangiosarcomas, 619
Linfangitis, 88, 470t, 615
Linfedema, 59, 615-616
  del brazo, 315
Linfocitos, 90, 136, 136f, 1130-1133
  anomalías genéticas asociadas con la proliferación, 1139t
  atípicos, 1132, 1133f
    en mononucleosis infecciosa, 382
  B, 136, 137, 137f
    de memoria, 1131
    desarrollo, 1130-1131
    interacciones, 143
  citolíticos naturales (NK), 50-51, 136, 137, 151-152, 538, 1130
  y linfocitos citotóxicos, 1131-1132
  gen NBPF10, en los neuroblastomas, 1214
  citotóxicos, 1131-1132
  desarrollo, 1130-1131
  disminución, 1157
  granulares grandes, 1131, 1133f
  invasividad del tumor, papel en, 199
  linfomas y proliferaciones malignas, 1137
  malignos, 1120
  morfología, 1133f
  NK, 137
  pérdida, 1134
  perivasculares, 1444
  plasmacitoides, 1133f
  T, 131, 136-137, 136f, 140, 492, 582, 1131
    anomalías, 156-157
    autoreactividad, 488
    $CD4^+$, 142, 494
    $CD8^+$, 142, 151
    citolíticos, 151
    citotóxicos (LTC), 50-51, 137, 141, 227
    colaboradores, 156
    deleción, 488, 488f
    dendríticos epidérmicos (DETC), 110
    interacciones, 142-143
    papel en el lupus sistémico eritematoso, 494
    postímicos, 1131
    reguladores, 488-489, 489f, 538
    y lesiones psoriáticas, 1229
  tímicos (timocitos), 139
  y citotóxicos, 1131-1132
Linfocitosis, 93
Linfogranuloma venéreo (LGV), 419-420, 420f, 975, 998-999
  y tularemia, 1136
Linfoma/s, 794
  anaplásico de células grandes (LACG), 1155-1156, 1155f
  angiocéntrico de linfocitos T/células citotóxicas (NK), 1290f
  angioinmunoblástico de linfocitos T (LAIT), 1156-1157-1156f
  cutáneo de linfocitos T (LCTC), 1154
  de Burkitt (LB), 223f, 224, 233-234, 794, 1141, 1149-1150
    africano, 382, 383f
    características clínicas, 1141
    difuso grande, 1148-1149, 1148f
    endémico, 1149
    fisiopatología, 1141
    incidencia, 240
    frecuencia, 1140t
    leucemia de células peludas, 1147-1148, 1147f
    linfoma de células del manto, 1145-1146, 1145f
    linfoma folicular, 1143-1144, 1144f
    linfoma linfocítico de células pequeñas, 1141-1143
    linfomas de la zona marginal, 1146
    linfomas linfoplasmáticos, 1146-1147
    neoplasia de células plasmáticas, 1150-1153
  de células del manto (LCM), 1141, 1145-1146, 1145f
  de Hodgkin, 234, 241, 1156-1160
    clásico, 1156, 1157-1160
    con celularidad mixta, 1159, 1159f
    con depleción de linfocitos, 1159-1160, 1159f
    con esclerosis nodular, 1158-1159, 1158f
    nodular con predominio de linfocitos, 1156, 1160
    rico en linfocitos, 1159
  de efusión primaria, 165, 234
  de la cavidad corporal, 471t
  de linfocitos
    B, 382, 1140-1153
      de la zona marginal (linfoma MALT), 1141, 1146
      grandes, anaplásico, 1155-1156
    T
      adulto, 1153-1154
      angioinmunoblástico, 1156-1157, 1156f
  de tiroides, 1197
  del anillo de Waldeyer, 1294
  del intestino grueso, 819
  difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), 794, 1143, 1148-1149, 1148f
  extranodal de linfocitos B de la zona marginal, 746
  folicular (LF), 193, 1141, 1143-1144, 1144f
    características clínicas, 1144
    epidemiología, 1143
    estadificación, 1144f
    patología, 1143-1144
      molecular, 1143
  gástrico, 774, 775f
  intestinal de linfocitos T asociado a enteropatía (LTAE), 794
  linfoblástico, 1137
    agudo de linfocitos B, 1137-1140
      características clínicas, 1139-1140
      diferenciación de linfocitos B, 1132f
      epidemiología, 1137-1138
      leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, 1141-1143, 1142f
      linfoma linfoblástico de linfocitos B (LLB), 1137
      patogenia molecular, 1138
      patología, 1138-1139
  linfocítico de células pequeñas (LLS), 1141-1143
  linfoplasmocíticos (LLP), 1146-1147
  malignos, 1137-1162
    de Hodgkin clásicos, 1156-1160. *V.* también Linfomas de Hodgkin
    maduros de linfocitos B, 1140-1153
    periféricos de linfomas T y NK, 1153-1156
    precursor
      de células A, 1140
      de linfocitos B, 1137-1140
      trastornos
        con riesgo mayor de secundaria, 1141t
        linfoproliferativos, 1160-1162
    MALT o MALTomas, 1146
    primario del sistema nervioso central, 1447, 1498f
    pulmonares, 746
Linfoproliferación policlonal, en estados de inmunodeficiencia, 234
Linfotactina, 68
Linitis plástica, 774
Lionización, 259
LIP. *V.* Neumonía linfoide intersticial
Lipoblastos, 1375, 1376f
Lipofuscina, 10, 11f
Lipohialinosis, 1431
Lipomas, 1375, 1376f
Lipopolisacáridos (LPS), 68, 322-323, 322f, 490
  bacterianos, 385-386
Lipoproteína/s
  (a) (Lp[a]), 599
  de alta densidad (HDL), 596, 598, 599
  de baja densidad oxidada 589, 598
  de densidad intermedia (IDL), 597
  de muy baja densidad (VLDL), 596de baja densidad (LDL), 582, 596
  lipasa, 598
  oxidadas, 598
Lipoproteinosis. *V.* Proteinosis alveolar
Liposarcoma/s, 1376, 1377f
  bien diferenciados, 1376
  indiferenciados, 1376
  mixoide/de células redondas, 1376
  pleomórfico, 1376
Lipotoxicidad, 520-521
Lipoxigenación, del ácido araquidónico, 65, 66f
Lipoxinas, 66f, 67, 87
  activadas por ácido acetilsalicílico, 67
Liquen
  escleroso, de la vulva, 1002, 1003f
  plano (LP), 1243f, 1244f
    características clínicas, 1244
    caracterización, 1242
    etiología, 1242-1244
    patología, 1244
  simple crónico, 1002, 1226
    del labio mayor derecho, 1002f
Líquido
  amniótico, 535, 540
    embolia, 1427
  extracelular, 315, 319
  intersticial, 300
Lisencefalia, 1478
Lisil oxidasa (LOX), 197
Lisis
  de trombos
    arteriales, 304
    venosos, 306
  del coágulo, 586-587
  fiebre tifoidea, 398, 399f
Lisosomas, 75
Lisozima, 83
*Listeria*
  *ivanovii*, 470t
  *monocytogenes*, 133, 409, 541
Listeriolisina O, 410
Listeriosis, 409-410, 541, 541f
  neonatal, 410
  septicémica, 410
Listones torcidos, 435
Litiasis idiopática por uratos, 951
LMC. *V.* Leucemia mielógena crónica


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1572 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




LMegA. *V.* Leucemia megacarioblástica aguda
L-Myc, 189
lncARN. *V.* ARN largo no codificante
Lobulación inversa, 841, 869
Lóbulo/s, 961
  ácinos y, 827
  de los testículos, 961
  cingulado, 1418
  funcional, 826f
  hígado, 826-827
  mamario, inflamación granulomatosa en la infiltración celular inflamatoria aguda, 1056f
    histiocitos epitelioides en, 1055f
  morfológico, 826f
Localización tumoral, y pronóstico del melanoma, 1263-1264
Locura mixedematosa, 1184
Locus ARF-INK4, 212
LOH. *V.* Pérdida de la heterocigosidad
Loiasis, 458, 458f
Lombrices intestinales (nematodos), 457
LPS. *V.* Lipopolisacárido
LRHL. *V.* Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos
L-selectinas, 141
LTAE. *V.* Linfoma intestinal de linfocito T asociado a enteropatía
LTC. *V.* Linfocitos T citotóxicos
Lúes. *V.* Sífilis
Lunares. *V.* Nevo melanocítico adquirido común
Lupus
  cutáneo subagudo, 497
  discoide, 497
  eritematoso cutáneo crónico (discoide)
    características clínicas, 1241
    patología, 1241
  eritematoso cutáneo subagudo
    características clínicas, 1241-1242
    patología, 1242
  eritematoso sistémico (LES), 493-497, 655, 912, 1136, 1171, 1241f, 1242f
    afección orgánica en, 495-496, 495f
    agudo, 1242
    ambiente en, papel, 493-494
    ampolloso, 1242
    anticuerpos antinucleares en, 493
    caracterización, 1240
    células dendríticas, 494
    citocinas, 494
    complejos inmunitarios, 494-495
    factores inmunitarios en la patogenia, 494, 494f
    fisiopatología, 1240
    formación de anticuerpos en, 492, 492f
    formas de lupus cutáneo, 1240-1242
    hormonas en, papel, 494
    IFN-α, papel, 495
    linfocitos B, 494
    linfocitos T, 494
    muerte celular, 495
    patogenia multifactorial, 493f
    patología, 1241-1242
    receptores tipo Toll, papel, 495
    variantes, 496-497
    y trastornos, 496
  inducido por drogas, 496-497
Luz
  de vasos, estrechamiento por, por ateroesclerosis, 593-594
  ultravioleta (UV), 353-354
LVI. *V.* Invasión linfovascular
LLA de linfocitos B, 1130

**M**
*M. tuberculosis*
  *bovis*, 425
  *hominis*, 425
Macroautofagia, 24, 25f, 26-27
Macrófagos, 89-90, 96
  alveolares, 680
  cargados de colesterol, 858
  cargados de hemosiderina, 1372
  inflamación, papel, 72-73, 73f
  papel en el proceso de reparación, 110, 112f
  relacionados con el tumor (MRT), 73
  residentes, 96
  $\beta_2$-macroglobulina, 585
Macroglosia, 1282
  de la lengua, 1282
Macrosomía, 550
  neonatal, 550
Mácula/s
  densa, 906
  en polvo de carbón, 716-717
  rojo-cereza, 1517f
MadCAM-1. *V.* Molécula de adhesión celular de adresina mucosa 1
Maduración
  irregular acelerada. *V.* Hipoplasia vellosa
  por afinidad, 140
Madurella mycetomatis, 442
MAHA. *V.* Anemia hemolítica microangiopática
MAI. *V. Micobacterium avium-intracelulare;* Mala perfusión uteroplacentaria crónica, 546
Malabsorción, 1332
  de la fase intestinal
    área de absorción, 782
    características clínicas
    de la vitamina D, 1333
    factores etiológicos
    función metabólica de las células absortivas, 782
    malabsorción aislada, 782
    malnutrición generalizada, 782
    microvellosidades, 781-782
    transporte, 782
  deficiencia de lactasa, 782
  diversos estudios de laboratorio, 782
  enfermedad de whipple, 785
  enteritis autoinmunitaria, 785
  enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca), 782-784
  esprúe tropical, 784
  fase intestinal, 780-781
  giardiasis, 785-786
  sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, 786
Malacoplaquia, 966, 966f, 981
Malaria. *V.* Paludismo
Malformación/es, 245
  adenomatoide quística congénita, 682, 682f
  anorrectales, 799
  arteriovenosa (MAV), 1434f
  de Arnold-Chiari, y lesiones asociadas, 1476f
  de Ebstein, 638
  de Taussig-Bing, 636
  cerebrales cavernosas (MCC), 1434
  inducidas por la talidomida, 248, 248f
Malnutrición, y atrofia celular, 16-17
MALT. *V.* Tejido linfoide asociado a mucosa
Mama adolescente, 1054f
Mama lactante, 1054f
Mama/s, 1053-1078
  adenoma tubular, 1062, 1063f
  adenosis esclerosante y, 1062f
  anatomía, 1053-1054
  anomalías del desarrollo en, 1054-1055
  cambio
    fibroquístico, 1057-1058, 1057f
    fisiológico, 1053-1054
  carcinoma, 1064-1074. *V. también* Cáncer mamario
    mamario invasivo, 1071-1074
    papilar encapsulado, 1069
  cirugía mamaria conservadora, 1077
  densas, 1065
  desarrollo, 1053-1054
  ectasia ductal, 1055-1056, 1056f
  en la adolescencia, 1054f
  enfermedad
    de Paget del pezón, 1069-1071
    inflamatorias y, 1055-1056
    mamaria proliferativa, 1058-1059
    proliferativa con atipia, 1059-1062
  estadificación del cáncer mamario, 1074-1077, 1074t
  factores
    de riesgo, 1065t
    pronósticos, 1074-1077
  fibroadenomas, 1062, 1062f
  *in situ*, 1066-1069
  juveniles, 1062, 1063f
  lactante, 1054f
  lesiones
    epiteliales benignas, 1057-1062
    estromales, 1064
    fibroepiteliales, 1062-1063
  lobulitis esclerosante linfocítica,1055-1056, 1056f
  masculina, 1077-1078
    ginecomastia, 1077-1078, 1078f
    neoplasias, 1078
  mastitis
    agudas, 1055
    granulomatosa, 1055
    periductal de conductos galactóforos, 1055
  necrosis grasa, 1056f, 1056
  patología, 1057-1058
  posmenopáusica, 1054f
  pospubertal, 1054f
  proliferativa, 1057f
  pospubertal, 1054f
  subtipos moleculares, 1077t
  tuberculosis, 1055
  tumor filoides, 1062-1063, 1063f
Mancha/s
  café con leche, 270
  de Brushfield, 257
  de Koplik, 374
  de lana de algodón, 603, 1509, 1510
  en rubí, 616
  en vino de Oporto, 298, 616, 1501
  rojo-cereza, 276
Mandíbula abultada, 411
Mantenimiento, necrosis tubular aguda, 324
MAPK. *V.* Proteínas cinasa activada por mitógenos
Marasmo, 358
Marcadores
  epiteliales, 1489
  tumorales, 172-174, 172f, 173t-174t
Marcas
  de trayectoria, 337
  del nacimiento, 616
Masa/s
  celulares íntimas, 591
  escrotales, 973, 973f
  fúngicas, 434-435, 1287
  ósea pico, 1330
Mastitis granulomatosa idiopática, 1055


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1573 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Mastocitos, 96, 1223, 1225
activación, 144, 145
inflamación, role in, 73-74, 74f
Mastocitosis, 1120, 1125-1126
cutánea, 1125-1126
sistémica, 1126
Mastoiditis
aguda, 1301, 1302f
crónica, 1301
Mastopatía fibrosa, 1055
Matraz de Erlenmeyer, 1317
Matricinas, 106
Matriz
extracelular (MEC), 627
en proceso de reparación, 95, 98
estrés oxidativo en, 9
hipertrofia y, 20
matriz estromal, 99-105
matriz provisional, 99
membrana basal, 98-99, 98f
proteínas y proteoglucanos, expresión hística, 106t
ósea mineralizada, 1308-1309
orgánica, 1309
proteínas, 1309
provisional, 99
territorial, 1314
Maullido de gato, 259
MB anaplásico, 1492
MBG. *V.* Membrana basal glomerular
McCune-Albright, síndrome, 1177, 1211, 1342-1343
MCN. *V.* Neoplasia quística mucinosa
MCP. *V.* Muerte celular programada
gen p16/CDKN2A, 894
M-CSF. *V.* Factor estimulante de colonias de macrófagos
MCHC. *V.* Concentración de hemoglobina corpuscular media
MCHL. *V.* Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta
MDR3. *V.* Proteína de resistencia a múltiples drogas 3
MDSC. *V.* Células supresoras derivadas de la médula
Mebendazol, para oxiuros, 461
MEC. *V.* Matriz extracelular
glucoproteína de la MEC, 205
Mecanismo/s
Mecanismos de defensa, 370, 370t
del huésped, 370, 370t
vasculares compensadores, 323-324
Mecanotaxis, 117
Meconio, 548
trastornos, 548-549
Mediadores
derivados del sistema nervioso e inflamación, 509
vasoactivos, 60
Médula
amarilla, 1306
blanca, 1306
espinal
contusión, 1425
degeneración del tracto, 1473f
laceraciones and transecciones, 1425
lesión, 1424-1426
gris, 1306
interna, 1130
ósea, 1080-1084
adultas normal, 1083t
biopsia y frotis de aspirado, 1083-1084
blastocitos, 1081
células
hematopoyéticas, 1080-1083
precursoras, 1081-1083
progenitoras, 1081
desincronización, 1083
estructura, 1080f
factores de crecimiento, 1081
hematopoyesis de tres linajes, 1083
liberación, 1083
metabolismo y almacenamiento de hierro, 1084
normal, 1083f
tipos, 1306
roja, 1306
suprarrenal, 1210-1215
anatomía y función, 1210-1211
feocromocitomas, 1211-1213
neuroblastomas, 1213-1215
Meduloblastoma (MB), 1493f
Megacolon, 454
adquirido, 799
del mixedema, 1184
Megaesófago, 454
Megaloblastos, 1089
Megauréter congénito, 962
Meiosis, 252
Mel A, 173t
Melanina, 10, 11f
Melanocitos, 1220
nevo azul , 1265, 1265f
nevo congénito melanocítico, 1264
nevo/tumor de Spitz, 1264-1265, 1265f
pecas y lentigo, 1265-1266, 1265f, 1266f
tumores benignos de
y gránulos de melanina, 1222f
Melanofagos, 1244
Melanoma
de extensión superficial (SSM), 1259f
apariencia clínica, 1258-1259, 1258f
en fase de crecimiento radial, 1257-1258
patología, 1258
familiar, 207t
maligno, 1522f
de la vulva, 1005
definición, 1257
etapas, 1257
fase de crecimiento vertical, 1259-1260, 1260f, 1263f
incidencia, 1257
melanoma por lentigo maligno, 1260-1261
pronóstico, 1257
tipo
diseminación superficial. *V.* Melanoma de diseminación superficial (SSM)
lentiginoso acral, 1262f
lentigo maligno, 1260-1261
nodular, 1260, 1261
tumores benignos de melanocitos. *V.* Tumores benignos de melanocitos
metastásico, 1262
estadificación, 1264
grosor del tumor, 1262-1263
*in situ,* 1258
infiltrado linfocítico, 1263
localización, 1263-1264
nevo como un marcador, 1255-1256
niveles de invasión, 1264
pronóstico, factores que influyen sobre,
regresión, 1264
riesgo, 1255
sexo, 1264
tasa mitótica dérmica, 1263
ulceración, 1263
MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares al accidente cerebrovascular), 1398
Melatonina, 1215
Melioidosis, 403-404, 403f
aguda, 403, 403f
crónica, 404
Membrana/s
amnióticas, rotura prematura
efecto del tabaquismo en, 331, 332f
basal
glomerular (MBG), 905-906
en glomerulonefritis membranosa, 918, 919
en la glomeruloesclerosis diabética, 920-921
en nefritis hereditaria, 924
matriz extracelular, 98-99, 98f
constituyentes y organización, 98, 99t
micrografías de escaneo de electrones, 98f
papel, 98-99
canalicular
daño a, 834
permeabilidad, 834
de Descemet, 864
esofágicas, 753
extraplacentarias, 535, 536f
hialinas, 291, 318, 318f, 325, 700
mucosas, inflamación, 1286
plasmática
en la lesión celular aguda, 6
papel, 3
serosas, LES y, 496
vasculosincitial, 536
vasa deferente, 961
MEN. *V.* Neoplasia endocrina múltiple
tipo 1, 1211
tipo 2B, 1195
MEN1. *V.* Síndrome tipo 1 de neoplasia endocrina múltiple
MEN2A, 1211
Menina, 1211
Meningioma, 170, 1304, 1482, 1483f, 1484f
histología, 1483f
subtipos, 1482t
Meningitis, 250, 1435
aséptica, 380, 471t
bacteriana, 1436
criptocócica, 165, 1441f, 1447
micobacteriana, 1440
neonatal, 541
por coccidios, 440
purulenta, 1436f
y sepsis neonatal por *E. coli,* 397
Meningocele, 248, 1475
Meningococemia, 393, 393f
Meningococos. *V. Neisseria meningitidis*
Meningoencefalitis amebiana, 456, 471f
criptocócica, 436
por *Naegleria,* 1449f
primaria, 456
Meningomielocele, 1475, 1475f
Menopausia, temprana,
tabaquismo y, 331
Mercaptanos, encefalopatía hepática, 837
Mercurio, exposición a, 347-348
nefrotoxicidad por, 348
neurotoxicidad por, 348
Merlina, 270
Merozoítos, 443. *V.* también Paludismo
MERRF (epilepsia mioclónica y fibras rojas desordenadas), 1398
Mesangio, 906
Mesotelioma/s, 237, 718, 823
maligno, 237, 748f, 749
Metabolismo
de ácido úrico
trastornos, 1366-1367

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1574 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




de aminoácidos, trastornos hereditarios, 279-280, 279t
albinismo, 282
alcaptonuria, 281, 281f
fenilcetonuria, 280-281
tirosinemia, 281
de carbohidratos, errores innatos, 865-866
fibrosis quística, 864-865
de células cancerosas, 218f, 219
absorción de glucosa
autofagia, 221-222
en las células cancerosas, 219-220
en las células normales, 219
estroma tumoral, contribuciones a, 221, 222f
metabolismo normal, 218f, 219
regulación metabólica por supresores tumorales, 220-221, 221f
de etanol, en el hígado, 854
de fosfatos, trastornos renales del y del metabolismo de la vitamina D, 1334-1335
de grasas, 1396
de lípidos, 596-597, 597f
lipoproteína de alta densidad, 598
lipoproteína de baja densidad, 598-599
vía endógena, 597-598
vía exógena, 597
de mielina. *V.* Leucodistrofias
de vitamina D
alteraciones adquiridas en, 1334
trastornos, 1333-1334
trastornos renales del metabolismo de fosfato, 1334-1335
y mineralización ósea, 1333
óseo, papel de los estrógenos en, 1332
Metabolito intermediario, 265
Metáfisis, formación, 1315
Metal, almacenamiento, célula, 12
Metales, exposición a, 346
arsénico, 348
cadmio, 348
cobalto, 349
cromo, 348
hierro, 348-349
mercurio, 347-348
níquel, 348
plomo, 346-347, 347f
β-metalolactamasa 1 (NDM-1), 402
Metaloproteinasas de matriz (MMP), 82, 82t, 105-106, 195, 591
en la remodelación, 105-106
función y síntesis, 105
invasividad de las células tumorales, papel en, 197-198
regulación transcriptional, 105
Metaneumovirus humano, 470t
Metanfetaminas, 337
Metaplasia, 13-14, 14f
apocrina, mama, 1057f
escamosa, 13-14, 14f, 967, 967f
nefrogénica, 967, 967f
sinovial, 1055f
Metástasis, 171, 793
hematógena, 175-176, 175f
características clínicas, 1326
factores etiológicos, 1324
osteomielitis hematógena
patología, 1324, 1325
sitios afectados por, 1324
linfática, 176, 176f
Metilación
aberrante, 214
de histonas, 216
Metiltransferasas de histona (HMT), 217
Metronidazol, amebiasis intestinal, 450
MFI. *V.* Infarto del lecho materno
MGUS. *V.* Gammapatía monoclonal de significado indeterminado
MIA. *V.* Adenocarcinoma mínimamente invasivo
miARN. *V.* Micro-ARN
Miasis humana, 470t
Miastenia grave, 146-147, 147f, 1394-1395
y timomas, 1167
Micelio, 432
Micetoma, 442-443, 443f
del seno, 1287
Micoplasmas, 998, 1031
Micosis fungoides (MF), 1154-1155, 1273f
características clínicas, 1273
fase de placa, 1155f
patología, 1272-1273
Microalbuminuria, 533
Microambiente, 121
Microangiopatías trombóticas (TMA), 938-940, 939f, 1108
características clínicas, 939-940
categorías, 939t
fisiopatología, 938
patología, 938-939
púrpura trombocitopénica trombótica, 940
síndrome hemolítico-urémico, 939-940, 939f
Micro-ARN (miARN), 211, 582
como oncogenes y supresores tumorales, 214, 214t
generación y acciones, 215, 215f
inestabilidad de microsatélites, 183
oncogénesis, promoción, 215
supresión tumoral por, 215
y cáncer, 215
Microautofagia, 24, 25f, 27
Microcarcinoma, 1193
Microcefalia, 247
Microcirculación, 299-300, 300f
Microdeleciones y microduplicaciones, 265
Microfibrillas, 267, 1223
Micrognatia, 247
Microhamartomas del conducto biliar, 874, 875f
Microhemorragias, 301
Micrometástasis, 199
Microorganismos infecciosos, 1101
Micropolyspora faeni, 719
Microscopía electrónica, diagnóstico de tumores, 172, 172f
Microsporidiosis intestinal y diseminada, 471t
Microtia, 248
Microtrombos, 1114
Microvasculopatía, 534
Mielinolisis pontina central (MPC), 336, 1458, 1458f. *V.* también Síndrome de desmielinización osmótica
Mielitis transversa, 356, 1454
Mieloblastos, 1081
Mielodisplasia, 1119, 1123
Mielofibrosis
idiopática crónica, 1125f
primaria (MFP), 1120, 1124
Mielolipomas suprarrenales, 1210
Mieloma
asintomático, 1152
de células plasmáticas (MCP), 1150-1152, 1151f
células plasmáticas en, 1151-1152
enfermedad de cadenas ligeras y, 1152
rouleaux en la sangre periférica, 1151f
múltiple, 1141, 1355, 1355f
exposición al benceno y, 342
incidencia, 240
no secretor, 1152
Mielomalacia, 1425
Mielomas IgG, 1152
Mielomeningocele, 248
Mielopatía vacuolar, 1448
Mieloperoxidasa (MPO), 83
-ANCA (MPO-ANCA), 914
Mielosis eritémica, 1129
Migración celular
en la reparación, 96, 97f, 117
mecanismos, 96-98
tipos celulares, en las heridas de la piel, 96
Mimetismo molecular, 157, 490, 490f
Mineralización ósea, y metabolismo de vitamina D, 1333
Minutos dobles, en neoplasias humanas, 225, 225f
Miocardio, 622, 622f
isquémico y reperfusión, 645-646
Miocarditis, 653
agentes transmisible no virales para, 661-662
causas, 660t
crónica, 454
de células gigantes, 662
definición, 660
diftérica, 391, 391f
granulomatosa, 662
por hipersensibilidad, 662
viral, 660-661, 661f
Miocitólisis grave, 629f
Miocitos
cardíacos, 127
con lesión crónica, 628
apoptosis, 628
con lesión crónica, 628
necrosis isquémica, 37, 38f
contracción, 623
elementos de contráctiles, 622
funciones, 623
Mioestatina, 20
Miofibra
arquitectura ultraestructural, 1383f
ATPasa miofibrilar (miosina), 1383f
clasificación, 1383-1384
estructura, 1381f, 1382-1383
miopatías, 1384
necrosis, 1384, 1385f
reacciones patológicas generales
regeneración, 1385, 1385f
Miofibroblastos, 96, 118
en la contracción de las heridas, 118-119
en la esclerosis sistémica
en proceso de reparación, 110, 116f
fibrosis hística, 502
Mionecrosis por clostridios, 404
Miopatía/s
de bastones (filamentosa), 1390f, 1391
esteroide, 1401-1402, 1402f
miotónica proximal (PROMM), 264
miotubular, 1391
mitocondrial, 1397-1398, 1398f
nuclear central, 1390f, 1391
congénitas, 1389, 1390f
enfermedad del núcleo central, 1390-1391, 1390f
formas comunes, 1390
hipotonía, 1390
miopatía
miotubular, 1391
nuclear central, 1390f, 1391
por bastones, 1390f, 1391
inflamatorias
dermatomiositis, 1393, 1394f
miositis por cuerpos de inclusión, 1392-1393, 1393f


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1575 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Miopatía/s *(cont.)*
polimiositis, 1392, 1392f
vasculitis, 1393, 1394
lipídicas
metabolismo graso defectuoso y, 1396
por deficiencia de carnitina, 1396-1397
palmitoiltransferasa, 1397
Miopía, 1521
Miositis
osificante, 1322, 1323
circunscrita, 1324f
por cuerpos de inclusión, 1392-1393, 1393f
Miotoxina de clostridios, 404
Miotúbulos, 1381
MIR. *V.* Respuesta inflamatoria materna
MiR-21, 214t, 215
MiR-23, 214t
MiR-31, 206
Miracidio, 464
grupo MiR-17-92, 214t
Mitocondria
en la lesión celular aguda, 5-6, 5f
función, declive en, con el envejecimiento, 481
y apoptosis, 46-48, 47f
Mitosis, 252
pilosa, inhibición por enfermedades sistémicas, 1225
Mittelschmerz, 1032
MIVN. *V.* Necrosis vascular inducida por meconio
Mixedema, 1184
Mixomas, 170, 673, 673f
MMP. *V.* Metaloproteinasas de matriz
MMR. *V.* Reparación por mal apareamiento de bases
Modelo jerárquico, 134
Modificación/es
de histona, 215-216, 217
y metilación del ADN, 216
epigenética, 121
en la inestabilidad genómica del cáncer, 225-226
MODS. *V.* Síndrome de disfunción orgánica múltiple
Modulación epigenética, 156
Mola hidatiforme
completa, 559-560, 559f
invasiva, 560-561
parcial, 560, 560f, 560t
invasiva, 560-561
parcial, 560, 560f, 560t
Molares de Mulberry, 250
Molas similares a fiordos, 560, 560f
Moldes, 432
Molécula/s
activación tardía (VLA), 78-79
adhesión del sustrato celular, 580
de adhesión, 77, 78f
adresinas, 78
celular
de adresina mucosa 1 (MadCAM-1), 78, 141
de unión a glucanos 1 (GlyCAM-1), 78
dependiente de la glucosilación 1 (GlyCAM-1), 141
vascular (VCAM), 323
1 (VCAM-1), 79, 588
de la unión (JAM), 79, 80
inmunoglobulinas, 79
integrinas, 78-79
intercelular, 581
1 (ICAM-1), 39, 588
plaquetaria a las células endoteliales 1 (PECAM-1), 588
selectinas, 77-78
de histocompatibilidad, 131
*Molluscum contagiosum,* 165, 1254
infección genital por, 999
Monedas de cobre, 441
Mongolismo, 257
Moniliasis, 1278
Monocitos, 89-90, 96, 137, 1117
inflamación, papel en, 72-73, 73f
Monoclonalidad, 227
Monofostato
de adenosina (AMP), 18
cíclico (AMPc), 144
desaminasa (AMP-DA), 1398
de guanosina cíclico (GMPc), 973
Mononeuropatía, 1405
múltiple, 1406-1407, 1406f
Mononucleosis infecciosa, 382, 383f, 1134, 1291
Monosomía, 255
Monóxido de carbono (CO), 343, 345-346
categorías, 343
destino de las partículas inspiradas, 343f
exposición a corto plazo a, 344
exposición extendida, 344
fisiopatología relacionada con, 344, 345f
intoxicación, 642, 1530f
partículas de carbono, 343-344, 344t
patogenicidad, 344-345
Morfea, 1248
Morfina, 337
Morfogénesis, errores, 245-250
Mosaicismo, 255, 257
Moscas
de la arena *Phlebotomus,* 451
negras *Simulium damnosum,* 457
Mosquitos *Aedes,* 376
Motoneurona/s, 1461
superiores e inferiores, enfermedades, 1411
y tipo de fibra, 1384
Movimiento bradicinético, 1468
Moynihan, Lord, 888
MPFD. *V.* Depósito masivo perivelloso de fibrina
MPGN. *V.* Glomerulonefritis membranoproliferativa
MPO-ANCA. *V.* Mieloperoxidasa ANCA
MPS. *V.* Mucopolisacaridosis
MRT. *V.* Macrófagos relacionados con el tumor
MSC. *V.* Blastocitos mesenquimatosos
MSM. *V.* Hombres que tienen sexo con hombres
mTOR, 20, 219, 219f
papel, autofagia, 26-27, 26f
señalización, 484-485, 484f
MUC. *V.* Mucinas unidas a membrana
Mucinas de unión a membrana (MUC), 188-189, 189f
Mucoceles, 796, 883, 1286
del labio inferior, 1282, 1282f
Mucopolisacaridosis (MPS), 104, 274, 277-278, 277f, 277t, 671
deformidades esqueléticas, 278
tipo IV, 1315
Mucor, 435
Mucorales, 1441
Mucormicosis, 435, 436f, 1287
pulmonar, 435, 436f
rinocerebral, 435
Mucosa, 777
vesical, normal, 967f
Mucoviscidosis, 892
Mudas, 456
Muermo, 410
agudo, 410
crónico, 410
Muerte
cardíaca súbita, 672-673, 672f
tabaquismo y, 328
celular, 33-53
apoptosis, 33. *V.* también Autofagia por apoptosis, 33. *V.* también Necrosis por autofagia, 33. *V.* también Necrosis programada, 39-40
isquémica, 37
programada (MCP), 39-40
anoikis, 50, 50f
autofagia en, 48
clasificación, 40
entosis, 53
evasión, 184
granzimas y apoptosis, 50-51, 51f
mecanismo, 509
NETosis, 52, 53f
piroptosis, 51-52, 52f
y oncogénesis, 192-193
de cuna. *V.* Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)
intraútero, 293
negra, 408
súbita. *V.* Síndrome de muerte súbita del lactante
Múltiples supresores tumorales, actividades, 212, 212f
Muñeca caída, 347
Muscularis, 777
Músculo/s
bíceps, 1383f
blancos, 1383, 1384
cardíaco, contracción, 623
esquelético, 17
anatomía de la miofibra. *V.* Miofibrilla
efectos del alcohol en, 335
embriología, 1381
enfermedades metabólicas hereditarias. *V.* Enfermedades metabólicas hereditarias
fibras tipo I, 17-18
fibras tipo II, 18
hipertrofia, 17-20
estriado, 1382f
normal, 1383f
rojos, 1383
Mutación/es, 178, 262-265
BRAF, 1193, 1258
C282Y, en HH, 861
conductoras, 184
consecuencias funcionales of, 264-265
de pérdida de la función, 244
del gen del receptor de la leptina, 519
del marco de lectura, 243, 263
del oncogén RAS, 1192
en colágeno fibrilar, 100
en gen de leptina y la obesidad, 518-519
en la fibulina, 104
NRAS, 1258
por ganancia de función, 243
puntuales, 223, 244, 262-265, 263f
Rb, 208
silente, 244
sin sentido, 244, 263
sinónima, 263
sitios calientes, 265
Mutágeno, 235
Mutante negativo dominante, 208
Myc, 189, 193
*Mycobacterium*
*avium,* 430
*-intracelulare* (MAI), 430, 430f, 692-693, 693f

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1576 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




enfermedad pulmonar granulomatosa, 430
infección en un paciente con SIDA, 430-431
*bovis*, 791
*chelonae*, 431, 431t
*fortuitum*, 431, 431t
*intracellulare*, 430
*kansasii*, 431, 431t, 693
*leprae*, 425, 428, 1286
*marinum*, 431, 431t
*massiliense*, 470t
*scrofulaceum*, 431, 431t
*tilburgii*, 470t
tuberculosis, 29, 370, 425, 425f, 691, 791, 964
prostatitis granulomatosa, 988
tuberculosis genital, 1000
*ulcerans*, 431, 431t
*Mycoplasma*
*hominis*, 424, 424t
infección genital, 998
infecciones por micoplasma, 424-425, 424t
*pneumoniae*, 424, 424t

**N**
N-acetiltransferasa, deficiencia, 277
NAD(P)H oxidasa 4 (NOX4), 521
NADH-tetrazolio reductasa (NADH-TR), 1384
NADPH. *V.* Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida
Naegleria fowleri, 456
NAFLD. *V.* Enfermedad por hígado graso no alcohólico
NAIT. *V.* Trombocitopenia neonatal aloimmune
Nariz
en silla de montar, 250, 416, 1328
y tráquea, 680, 682f
Nasofaringe
anatomía, 1290
infecciones, 1290-1291
*Necator americanus*, 459t, 460, 463
Necrobiosis, 1248
Necrólisis tóxica epidérmica (TEN), 1239
Necroptosis, 40, 48-50, 49f
Necrosis, 33
aséptica de la cabeza del fémur, hombres alcohólicos y, 336
avascular, 1322
caseosa, 35, 35f
coagulativa, 33-34, 34f
comedogénica, 1067
cortical, 941-942, 941f
de células basales, 1242
de la banda de contracción, 646f
del cerebro, 34
en puente, 851-852
fibrinoide, 35, 36f, 604
fragmentaria, 852
grasa, 34-35, 35f, 1056f, 1056
hepática
confluente, 851-852, 851f
en puente, 851-852
masiva, 851, 852, 852f
necrosis hepática submasiva, 852
fiebre amarilla y, 375-376
masiva, 851, 852, 852f
submasiva, 852
hística e inflamación, 509f
isquemia y muerte celular, 36-37, 38f
laminar, 1427, 1427f
lesión por reperfusión y, 37, 39, 40t
licuefactiva, 34, 34f
miocárdica, 127, 127f
papilar, 946f, 948
renal, 534
quística medial (de Erdheim), 612
tubular aguda (NTA), 324, 325f, 942
vascular inducida por meconio (MIVN), 549, 549f
Nefritis
de Heymann, 918
hereditaria, 924
por radiación, 356
tubulointersticial
aguda inducida por fármacos, 948-949
crónica, 946
por hipersensibilidad, 948-949, 948f
Nefroblastoma. *V.* Tumor de Wilms
Nefrocalcinosis, 365, 949, 950
hipercalciemia y, 950t
Nefroesclerosis
benigna, 603, 936
hipertensiva, 936, 936f
maligna, 604
Nefrolitiasis, 365, 950
Nefromas mesoblásticos, 955
Nefronoptisis, 910-911
características clínicas, 910-911
gen
MCKD1 en, 910
MCKD2 en, 910
PKHD en, 910
NPHP en, 910
patogenia molecular, 910
patología, 910
Nefropatía
amiloide, 922f, 923f
asociada al VIH-1, 917f, 918
crónica por uratos, 949
de células falciformes, 940
de cilindros de cadena ligera, 949, 949f
diabética, 533
hipertensiva maligna, 936-937, 937f
pigmentaria, 942
por analgésicos, 947-948
por fosfatos aguda, 950
por uratos, 949-950, 950f
aguda, 949
características clínicas, 950
crónica, 949
patología, 949-950
preeclámptica, 940f
Nefrotoxicidad por ciclosporina, 954
con arteriolopatía, 954, 954f
*Neisseria*
*gonorrhoeae*, 393-394, 394f, 976, 996, 999, 1031, 1505
meningitidis, 392-393, 1435
botulismo, 406
enfermedades por clostridios, 404-407
intoxicación alimentaria por clostridios, 404
tos ferina, 391-392
Nematodos
filariales, 457
hísticos, 461
dracunculiasis, 463, 463f
larva migrante cutánea, 463, 463f
larva migrante visceral, 462-463
triquinosis, 461-462, 462f
intestinales, 458, 459t
anquilostoma, 460
ascariasis, 458-459, 458f
estrongiloidiasis, 460-461, 461f
infección por oxiuros, 461
tricurosis, 459-460, 460f
Neoplasia/s
benignas, 771, 792
adenomas, 773
monomórficos, 1297-1298
pleomórficos, 1296-1297, 1297f
de las glándulas salivales
pólipos
glandulares fúndicos, 772
hiperplásicos, 772
síndromes de poliposis gástrica, 773
células originarias, 170-171, 171f, 172f
clasificación, 170
de células plasmáticas, 1150-1153
gammapatía monoclonal de significado incierto, 1150
mieloma de células plasmáticas, 1150-1152, 1151f
variantes clínicas, 1152-1153
de colon y recto, y tabaquismo, 330
de la niñez y la infancia, 296f, 297-298, 297t
análisis FISH, 297, 297t
angiofibroma nasofaríngeo, 1291-1292, 1291f
carcinoma nasofaríngeo (NPC), 1292, 1293, 1293f
carcinoma bucofaríngeo de células escamosas, 1292, 1292f
coristomas, 297
de origen mesodérmico, 297
hamartomas, 297
hemangiomas, 297
linfangiomas, 297
linfoma del anillo de Waldeyer, 1294
neoplasias
pediátricas, 298
de los cordomas nasofaríngeos y bucofaríngeos, 1294, 1294f
plasmacitomas extramedulares, 1294
rabdomiosarcomas embrionarios, 1294, 1294f
teratomas sacrococcígeos, 297
trastornos similares al tumor, 297
tumores benignos de la infancia, 297, 298
de linfocitos NK
clasificación histológica de la OMS, 1138t
de linfocitos T, 1133f
clasificación histológica de la OMS, 1138t
de vejiga, tabaquismo y, 330
del sistema nervioso central, 1479-1501
anaplásicos, 1488-1489
astrocitoma
difuso
pontino, 1486
subependimario de células gigantes, 1488
pilocíticos, 1486-1487
tumores cerebrales, 1485
características clínicas, 1482-1484
craneofaringioma, 1493-1495
del epitelio del plexo coroides, 1489-1490
ependimomas, 1489
mixopapilares, 1489
esclerosis tuberosa, 1500
germinomas, 1495
glioblastoma multiforme, 1486
hemangioblastomas, 1495-1496
información clínica esencial, 1479t
linfomas, tumores de linfocitos B, 1497-1498
meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo, 1490-1492
meningiomas, 1482


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1577 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Neoplasia/s *(cont.)*
neoplasias hereditarias intracraniales, 1500
neuroimagen, 1480f, 1480t
oligodendrogliomas, 1488
origen de los tumores del plexo coroides
patogenia molecular, 1482 1486
patología, 1482, 1485-1486
quistes benignos/no neoplásicos, 1498-1499
síndrome de Sturge-Weber, 1500-1501
subependimoma, 1489
tipos, 1479t
tumor/es
cerebral, diagnóstico, 1479
diferenciación neuronal, 1496
metastásicos, 1500
mixtos glioneuronales, 1496-1497
parénquima pineal, 1497
teratoide/rabdoide atípico, 1492-1493
xantoastrocitoma pleomórfico, 1487-1488
diagnóstico histológico de neoplasia, 170
diseminación metastásica, 175-176, 175f, 176f
endocrina múltiple (NEM)
tipo 1, 207t
tipo 2, 207t
estadificación y clasificación, 176-177
estudios de marcadores, 172-174, 173t-174t
extensión directa, 174-175, 174f, 175f
hematológicas, 1110, 1332
manifestaciones
cutáneas, 1169-1170
endocrinas, 1170
neurológicas, 1170
renales, 1170
reumáticas, 1170-1071
sintomáticas, 1171
inducidas por metales, 236
intraepitelial
del cuello uterino (NIC), 1010
endometrial (NIE), 1019, 1021, 1022-1023, 1023f
glandular del cuello uterino, 1016
glandular, cervical, 1016
prostática (NIP), 990-991
alto grado, 991f
tipo I, 1256
invasión y metástasis, 174
malignas
de las glándulas salivales menores, 1281
carcinoma gástrico, 773-774
linfomas, 774
tumores
del estroma gastrointestinal, 776
neuroendocrinos, 776
mieloides relacionadas con el tratamiento, 1129
mieloproliferativas, 1120-1127, 1121t
características clínicas, 1123
leucemia mielógena crónica, 1121-1123, 1122f
mastocitosis, 1125-1126
mielofibrosis primaria, 1124
no clasificable, 1120
patogenia molecular, 1121-1122
patología, 1122-1123
policitemia vera, 1123-1124
trombocitemia esencial, 1124-1125, 1125f
mucinosa papilar intraductal, 897, 897f
oculares, 1522
melanoma maligno, 1522-1523
retinoblastomas, 1523-1524
tumores metastásicos, 1524
pancreática exocrina, 893-898
adenocarcinoma ductales infiltrantes, 893-895, 895f
carcinoma de las células acinares, 895-896, 896f
cistadenoma seroso, 896-897, 896f
neoplasia
mucinosa papilar intraductal, 897, 897f
quística mucinosa, 897, 897f
sólidas seudopapilares, 897-898, 898f
pancreatoblastoma, 896, 896f
síndromes de cáncer familiar y riesgo, 893-894, 894t
pancreática intraductal (PanIN), 894
papilares del urotelio de bajo potencial maligno (PUNLMP), 970
primarias de la piel
displasia melanocítica, 1256-1257, 1257f
factores etiológicos, 1255
melanoma maligno. *V.* Melanoma maligno
nevos displásicos (atípicos), 1256, 1257f
nevos melanocíticos comunes adquiridos (lunares)
patogenia molecular, 1255
patología, 1255-1256
pulmonares
cáncer pulmonar, características generales, 735-737
carcinoma pulmonar, 734-735
hamartoma pulmonar, 734
metástasis pulmonar, 746
subtipos histológicos, 737-746
quística mucinosa (MCN), 897
sebáceas, 1270
testicular intratubular de células germinales (ITGCN), 981-983, 982f
características clínicas, 983
células tumorales, 982
epidemiología, 983
patología, 983
tumores benignos vs malignos, 170
uretrales, 976
uroteliales, 969f
modelo molecular hipotético, 969f
vesicales no uroteliales, 972
vulvar intraepitelial diferenciada (NIVd), 1003
Neovascularización, 1319
NER. *V.* Reparación por escisión nucleótidos
Nervio óptico
atrofia óptica, 1519
cabeza, en el glaucoma, 1520f
presión intracraneal, 1518-1519
NETosis, 52, 53f, 72
NET. *V.* Trampas extracelulares de neutrófilos
Neumatoceles, 690
Neumatosis cistoides intestinal, 781
Neumobilia, 771
Neumococos. *V. Streptococcus pneumoniae*
Neumoconiosis, 340
complicada de los trabajadores de minas de carbón, 717
de los trabajadores de carbón, 716-717
Neumonía, 470t
adquirida en la comunidad, 687
ambulante, 424
atípica severa (SARS-CoV), 470t
bacteriana, histopatología, 506f
criptógena organizada, 726
dorada, 705
eosinófila
idiopática, 704-705
infecciosa, 705
secundaria, 705
tropical, 705
idiopática, 704-705
secundaria, 705
estafilocócica, 689-690
estreptocócica, 690
intersticial
inespecífica (NSIP), 723-724
forma celular, 723
forma fibrosante, 723
aguda (NIA), 699, 726
descamativa, 724, 725f
linfoide (LIP), 726-727, 727f, 727t
lipídica exógena, 705, 705f
lipoidea endógena, 705
lobar, 390, 392, 687, 687f, 689f
necrosante, 402
neumocócica, 390, 688, 689f
nosocomial, 688
oportunista, 688
organizada, 688, 726
por ántrax, 691
por bronquiolitis obliterante organizada, 726
por *Chlamydia,* 419
por *Escherichia coli,* 690
por *Legionella,* 402-403, 403f, 690
por micoplasma, 424-425, 691, 691f
por *Pneumocystis jiroveci,* 432-433, 432f
por *Pseudomonas,* 690
por *S. pneumoniae,* 390
viral, 696
Neumonitis
aguda por radiación, 701
crónica por radiación, 701
por hipersensibilidad, 340, 719-721, 720f, 721f
por radiación, 356, 701
Neumoperitoneo, 770
Neumotórax, 747
a tensión, 747
espontáneo, 747
Neuroblastomas, 1213-1215, 1214, 1214f, 1356
amplificación MYCN, 1215
características clínicas, 1214-1215
factores que predisponen el resultado, 1214-1215
gen KIF1B en, 1214
gen NBPF10 en, 1214
gen PHOX2A en, 1214
patogenia molecular, 1213-1214
patología, 1214
Neurocisticercosis, 1450f
Neurocitoma central, 1496
Neurofibroma/s, 1411
cutáneos solitarios, 1411
plexiformes, 270, 1411
Neurofibromatosis, 269-270
tipo I, lesiones esqueléticas, 270
tipo 1, 207t, 267t, 269-270, 269f
tipo 2, 207t, 270
Neurofibromina, 269
Neuroimagen, 1480t
Neuroma/s
de Morton, 1410
traumático, 127, 127f
traumáticos, 1409-1410
Neuromielitis óptica (NMO), 1454
Neuronas
células granulares, 1414, 1415f
eosinófilas encogidas, 1428
granulares, 1414
Neuronopatía
alcohólica, 1406
sensorial, 1405
idiopática, 1406
paraneoplásica, 1407-1408


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1578 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Neuropatía/s
  autónomas paraneoplásicas, 1410
  axonal, 1404
    mediada inmunitariamente, 1406
    motora y sensorial aguda, 1406
  desmielinizante paraproteinémica tipo IgM anti-MAG (glucoproteína asociada a mielina), 1407f
  desmielinizante, 1404
  diabética, 534
    periférica, 128
  hereditaria con susceptibilidad a parálisis de presión (HNPP), 1409
  hipertrófica, 1404
  inducida por plomo, 347
  mediadas inmunitariamente, 1405t
  metabólicas, 1405t
  nutricionales, 1405t, 1406
  motora
    periférica, 346-347
    subaguda, 1412
  multifocal adquirida desmielinizante sensorial y motora, 1406
  multifocal motora, 1406
    síndrome multiglandular autoinmunitario, 1183
  óptica hereditaria de Leber, 285, 1519
  periféricas, 754, 1412
    amiloidosis de cadenas ligeras y familiar, 1407
    asociada a enfermedades hereditarias, 1408-1409, 1408t
    características clínicas, 1405
    clasificación etiológica, 1405t
    definición, 1404
    diabetes mellitus tipo 1 y 2, 1405
    gammapatías monoclonales, 1407
    ganglionitis de las raíces dorsales, 1406
    neuropatía
      alcohólica, 1406
      axonal mediada inmunitariamente, 1406
      nutricional, 1406
      paraneoplásicas, 1407-1408
      tóxica, 1408, 1408t
      urémica, 1405
    patología, 1404
    polineuropatía
      axonal crónica idiopática, 1409
      de la enfermedad crítica, 1406
    polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), 1406
    vasculitis, 1406-1407, 1406f
    VIH-1, 1409
  sensorial, 1410
  tóxicas, 1409
  urémica, 1405
    compresión ureteral, 1015
  vasculítica, 1409
    no sistémica, 1407
    paraneoplásica, 1408
Neuropéptido/s
  Y (NPY), 516
  orexígenos (estimulantes del apetito), 516
Neuropilo, 1414, 1414f
Neuroquinina/s
  B, 538
  e inflamación, 70
Neurosífilis, 415, 1440
Neurotoxicología, 1459
Neurotoxinas, 385
Neurotransmisores falsos, 337
Neurotrauma, 1425
Neutrofilia, 1116
  principales causas, 1116t
  reacciones leucemoides, 1116
Neutrófilos, 81, 90, 1081, 1252
  adhesión y extravasación, 77f
  fetales, 539
  funciones efectoras, 72f
  gránulos
    primarios, 81-82
    secundarios, 82
    terciarios, 82
  inflamación, papel en, 71-72, 71f, 72f
  polimorfonucleares (NPM), 61, 68, 71-72, 76f, 78-81, 89, 91
  reperfusión, papel en, 39
Neutropenia, 1115-1116
  aumento de la destrucción periférica de granulocitos, 1116
  benigna crónica, 1115
  causas principales, 1115t
  disminución de la producción de neutrófilos , 1115-1116
  patogenia molecular, 1116
  recuento absoluto de neutrófilos, 1115
Nevo/s, 1003
  atípicos. *V.* Nevos displásicos
  azul, 1265, 1265f
  compuestos, 1256
  de la unión, 1256
  dérmico, 1256
  displásico, 1256, 1257f
  flameado. *V.* Manchas en vino de oporto
  fusiforme y de células epiteloides. *V.* Tumores de Spitz
  melanocítico
    congénito, 1264
    clasificación histológica, 1256
    factores etiológicos para, 1255
    patogenia molecular, 1255
    patología, 1255-1256
NIA. *V.* neumonía intersticial aguda
Niacina (B3), 361-362, 362f
Nicotinamida adenina dinucleótido, fosfato (NADPH), 52
Nichos, 121
  premetastásicos, 199
NID. *V.* Neumonía intersticial descamativa
Nidos
  de Brunn, 966
  de Zellballen, 1212
NIE. *V.* Neoplasia intraepitelial endometrial
NIP. *V.* Neoplasia intraepitelial prostática
Níquel, exposición a, 348
Nitrosaminas, 236
Niveles
  de G-CSF , 1169
  séricos de colesterol, y ateroesclerosis, 595
NLPHL. *V.* Linfoma de Hodgkin nodular con predominio de linfocitos
NLR. *V.* Receptores tipo NOD
Nm23-H1, 205
N-Myc, 189
No unión, 1321
NO. *V.* Óxido nítrico
*Nocardia*
  asteroides, 411-412, 693, 694f
  brasiliensis, 412, 442
  caviae, 412
Nocardiosis, 411-412, 412f
Nocicepción, 93
NOD1, 133
NOD2, 133
Nódulo/s
  cartilaginosos en la articulación, 1371
  de Caplan, 717
  de Dalen-Fuchs, 1507
  de Ghon, 426
  de Heberden, 1360
  de Kimmelstiel-Wilson, 920
  de Lisch, 270
  de oncocerca, 458
  de sarna, 1255f
  del tifo, 423
  en polvo de carbón, 716-717
  estromales benignos, 1027
  fibrocaseoso, 438
  hiperplásicos papilares, 1192
  linfáticos, 138-139, 138f, 1130
    con hiperplasia folicular reactiva, 1136f
    corteza externa, 1130
    en la sífilis secundaria, 414
    estructura, 1131f
    médula interna, 1130
    supurativa aguda y linfadenitis necrosante, 1134
  tifoideos, 398
Noma, 418-419, 419f, 1277
Norepinefrina, 1214
NOS. *V.* Sintasa de óxido nítrico
NPM. *V.* Neutrófilos polimorfonucleares
NRDS. *V.* Síndrome de insuficiencia respiratoria neonatal
NSGCT. *V.* Tumor de células germinales no seminomatosos
NSHL. *V.* Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular
NSIP. *V.* Neumonía intersticial inespecífica
NSPS. *V.* Neoplasias seudopapilares sólidas
NTA. *V.* Necrosis tubular aguda
Núcleo en lesión celular aguda, 6
Nucleosomas, 215
Nudos sincitiales, 536
  aumento, 548, 548f
Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 470t
Nuevo coronavirus 2012, 470t

**O**

Obesidad, 1065
  cáncer y, 238, 522
  cardiopatía coronaria, 522
  causas hereditarias y mediadores moleculares, 518
  desequilibrio calórico y, 515
  diabetes mellitus tipo 2, 522
  dislipidemia y dislipoproteinemia, 522
  e índice de masa corporal, 518
  enfermedad tromboembólica, 522
  gastrointestinal, 522
  hepatobiliar, 522
  hipertensión, 522
  insuficiencia cardíaca congestiva, 522
  médica, 521f
  morbilidad y mortalidad
    aumento, 521
    en poblaciones multétnicas, 518
  musculoesquelético, 522
  neurológico, 522
  patogenia molecular, 518-519
  piel, 523
  prevalencia, 515
  psicológica y social, 523
  pulmonar, 522
  resistencia a la insulina para glucosa, 519
  visceral-abdominal, 518
  y pancreatitis aguda, 889
  y síndrome de Cushing, 1208-1209
  y sobrenutrición, complicaciones del cáncer, 522
  y venas varicosas, 614
Objetivo de la rapamicina en células de mamífero. *V.* mTOR


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1579 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Obstrucción
biliar, clonorquiasis y, 466-467
bronquial, 685-686
ductal, y pancreatitis aguda, 889
linfática, 314, 315, 317t, 615-616
o insuficiencia del conducto pancreático, 890
ureteral, 962
causas, 963f
intrínseca, 963
ureteritis y, 962-963
OCA. *V.* Albinismo oculocutáneo
Oclusión central de
arteria cerebral, media, 1428
arteria retiniana, 1510f
vena retiniana, 1511
Ocronosis, 281, 1370, 1371. *V.* Alcaptonuria
Odinofagia, 754
1,25(OH)2D,
receptores para, 1333
*Oftalmia neonatorum,* 1505
Oftalmitis simpática, 490
después de cirugía ocular, 490f
Oftalmopatía, 1186
Oftalmoplejía, 360
externa crónica progresiva (OECP),
progresiva externa (OPE), 1398
OI. *V.* Osteogénesis imperfecta
tipo I, 1318
tipo II, 1318
tipo III, 1318
tipo IV, 1319
tipo IV, tratamiento, 1319
Oído externo
anatomía, 1300
orejas de coliflor, 1300
otitis externa «maligna», 1301
policondritis recidivante, 1300, 1300f
pólipos auriculares, 1301
queloides, 1300
tumores benignos y malignos, 1301
Oído interno
anatomía, 1302-1303
enfermedad de Ménière, 1303, 1303f
laberintitis viral, 1304
otosclerosis, 1303, 1303f
toxicidad del laberinto, 1304
trauma acústico, 1304
tumor, 1304
Oído medio
anatomía, 1301
inflamación de. *V.* Otitis media
Ojo negro, 303, 353
Ojos
de la huérfana Annie, 1193
diabetes, efectos, 1515f
sífilis congénita, complicación, 250
tratamiento con láser, 1515
Oligodendroglioma anaplásico, 1488, 1489
Oligodendrogliomas, 1488, 1489
Oligohidramnios, 247, 247f, 682
Oligomeganefronia, 907
Oligospermia, 978
con criptorquidismo, 978
Oliguria, 320, 943
Oncocerciasis, 457-458
Oncocercosis, 1505
Oncocitoma
(adenoma oxifílico), 1298
renal, 955
Oncogenes, 178, 185
Opistótonos, 406
Opsoninas, 63, 80
Opsonización, 63, 80, 146
Orejas de coliflor, 1300
Organización, 107
de trombos arteriales, 304
de trombos venosos, 306
Órgano/s
de Corti, 1303
del huso muscular (receptor de estiramiento), 1383f
reproductivos femeninos, tumores, 339
viscerales, sífilis congénita en, efecto, 250
Orientia tsutsugamushi, 423
Orificio externo, 1008
Origen fibroso, tumores y trastornos similares a un tumor
de la fibromatosis, 1373-1374, 1374f
fascitis nodular, 1373, 1373f
fibrosarcoma, 1374, 1374f
histiocitoma fibroso maligno, 1374-1375, 1375f
Ornitosis. *V.* Psittacosis
Orquidopexia, 978
Orquitis, 980, 981
bacterias gramnegativo, 981
granulomatosa, 981
por paperas, 981
sifilítica, 981
viral, 981f, 982f
Ortopnea, 317, 629
Orzuelos, 386
Osificación
endocondral, 1306, 1313
heterotópica, 1322-1323
intramembranosa, 1306
centro primario, 1313
centro secundario, 1313, 1313f
Osteítis
deformante, 1338
fibrosa, 1336
quística, 1200, 1336, 1337
Osteoartritis, 1360, 1362f
características clínicas, 1360
condromalacia, 1359
definición, 1359
factores etiológicos, 1359
histogénesis, 1361f
patogenia molecular, 1359
patología, 1359-1360
primaria, 1359
secundaria, 1359
Osteoblastoma, 1347
Osteocalcina, 1309
Osteocitos, intercomunicación, 1309f
Osteoclasto, 1340
Osteoclastogénesis, 1310
Osteocondroma, 1347-1348, 1348f
Osteocondromatosis múltiple hereditaria, 1347-1348
Osteodistrofia
hereditaria de Albright, 1197
renal, 1338f
características clínicas, 1337-1338
desarrollo, 1337
manejo, 1338
patogenia, 1337
patología, 1337
Osteofitos, 1359
Osteogénesis imperfecta, 267t, 268-269, 1318f
características clínicas, 1318
caracterización, 1317-1318
patogenia molecular, 1318
tipo I, 269, 1318
pacientes «frágiles como muñeca de porcelana», 269
tipo II, 269, 1318
tipo III, 269, 1318
tipo IV, 269, 1319
tratamiento, 1319
Osteoma, 1345
osteoide, 1345-1347, 1347f
Osteomalacia, 858
características clínicas, 1335
condiciones asociadas con, 1333
definición, 1333
patología, 1334-1335
relacionada con tumor, 1334
Osteomielitis, 128, 1286
bacteriana, 1326f
características clínicas, 1326
complicaciones, 1325-1326
crónica, 1326, 1326f
estafilocócica, 387
hematógena, 1324-1325, 1325f
por penetración directa, 1324
tratamiento, 1326
tuberculosa, 1326f
vertebral, 1325, 1326f
y artritis séptica, 1342
Osteón, 1307
Osteonecrosis
definición, 1321
causas, 1322t
corticomedular, 1342
idiopática, 1322
patología, 1322
Osteonectina/BM-40/SPARC, 123
Osteopetrosis, 1316-1317, 1317f
Osteopontina, 70-71, 1309
Osteoporosis, 858
en alcohólicos, 336
posmenopáusica, 1331
primaria
absorción de calcio y vitamina D, 1331
características clínicas, 1331-1332
e ingesta de calcio, 1331
factores ambientales, 1331
factores genéticos, 1330-1331
patología, 1331, 1332f
tipo 1, 1329
tipo 2, 1329
y ejercicio, 1331
secundaria, 1329, 1332-1333
senil, 1329, 1330
tabaquismo, efecto, 331
Osteoprotegerina, 1310
Osteosarcoma, 1351-1352
Otitis
externa «maligna», 1301
media, 1301
aguda, 1301
complicaciones, 1302
por *S. pneumoniae,* 390
serosa
aguda, 1301
crónica, 1301
supurativa
aguda, 1301
crónica, 1301, 1302f
viral, 1301
Otosclerosis, 1303, 1303f
Ovalocitos, 1087
Ovarios, 1031-1048
anatomía, 1031-1032
características clínicas, 1034
clasificación, 1035f
complicaciones, 1325-1326
embriología, 1031-1032
fisiopatología, 1033
hipertecosis estromal, 1034, 1034f
lesiones quísticas, 1032-1033
*mittelschmerz,* 1032
patogenia, 1033f
patología, 1034
por penetración directa, 1324

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1580 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




quistes
de cuerpo lúteo, 1032-1033
foliculares, 1032, 1033f
tecaluteínicos, 1033
resección en cuña en, 1034
síndrome de ovario poliquístico, 1033-1034, 1034f
sobreexpresión de antígenos, 227
tumores, 1034-1048. *V. también* tumores ováricos
de células germinales, 1043-1045
de cordones sexuales/estromales, 1045-1047
epiteliales, 1035-1043
metastásicos, 1047-1048
Ovillos neurofibrilares, 31, 1464, 1464f, 1465
Oxicodona, 337
Oxidantes extracelulares, 9
Óxido/s
de nitrógeno, 343, 345
nítrico (NO), 8-9, 72, 206, 300
en hipertensión portal intrahepática, 839
en inflamación, 69f, 70
lesión por reperfusión y, 39
muerte bacteriana por, 83
y shock séptico, 322f, 323
nítrico sintasa (NOS), 8, 70, 320
endotelial, 70, 582
inducible, 70
lesión por reperfusión y, 39
neuronal, 70
Oxitocina, 1175
Oxiuro, 460
Ozono, 343, 345

**P**

P450C21 (CYP21), 1201-1203
p53
apoptosis y, 42, 45-46, 46f
como inhibidor de angiogenia tumoral, 205
como supresor tumoral, 204, 212-213
en ciclo celular, 181, 181f
en supervivencia celular, papel, 9
homeostasis, 45-46
metabolismo celular, regulación, 220, 221f
mutaciones en, 208-209, 209f
p62, 27, 221
p63, 205-206, 208, 212
y autofagia, 222
y la muerte celular, 9, 193
Pacientes
asmáticos, 684
inmunodeprimidos
infección por CMV en, 384
no asmáticos, 684-685
PAF. *V.* Factor activador de plaquetas
PAH. *V.* Fenilalanina hidroxilasa
PAIs. *V.* Inhibidores del activador del plasminógeno
Paludismo (malaria), 443-444, 444f, 445f, 446f, 871
ciclo de vida, 443, 445f
distribución geográfica, 444f
en el embarazo, 542-543, 543f
maligna, 444
organismo causal, 443
transmisión, 443
PAMP. *V.* Patrones microbianos asociados a patógenos; Patrones moleculares asociados a patógenos
P-ANCA. *V.* Inmunofluorescencia perinuclear
Pancitopenia, 342
Pancolitis, 806
Páncreas, 272, 887-902
activación, 888
adenocarcinoma ductal infiltrante, 893-895, 895f
anatomía, 887
anomalías congénitas, 888
autoinmunitario, 891-892, 893f
anular, 888
cabeza, 888
calcificante, 892f
cálculos biliares en, 888
características, 892-893
clínicas, 889
carcinoma de células acinares, 895-896, 896f
células
α, 898
β, 898
Δ, 898-899
acinares en, 888
de los islotes en, 888
secretoras de polipéptidos, 899
cistadenoma seroso, 896-897, 896f
cola, 888
complicaciones, 893f
dividido, 888
efectos del alcohol en, 334
endocrino, 888, 898-902
células
α, 898
β, 898
Δ, 898-899
secretoras de polipéptidos, 899
islotas de Langerhans, 898-899
localización de las hormones en, 898f
tumores pancreáticos neuroendocrinos, 899
enzimas pancreáticas
exocrino, 888
factores etiológicos, 888-889
fibrosis quística, 892
fisiología, 887
fisiopatología, 890-891
gen
CFTR en, 892
del inhibidor de proteasa de serina en, 892
del tripsinógeno catiónico en, 892
gravedad, 888
heterotópico, 888
hemorrágico, 891f
idiopático, 892
insuficiencia renal aguda en, 889
insuficiencia renal crónica, 891
islotes of Langerhans, 898-899
lesión de las células acinares, 891
localización de las hormonas, 898f
neoplasia/s
exocrina pancreática, 893-898
intraductal papilar mucinosa, 897, 897f
mucinosa quística, 897, 897f
seudopapilares sólidas, 897-898, 898f
obstrucción o insuficiencia del conducto pancreático, 890
pancreatitis
aguda, 888-889
crónica, 889-892
del surco o paraduodenal, 891
hereditaria, 892
pancreatoblastoma, 896, 896f
parénquima pancreático y, 889-893
patogenia, 890f
molecular, 892
patología, 889, 892
quistes benignos, 889
secreción, 888-889
seudoquiste pancreático, 889, 891f
síndrome de dificultad respiratoria aguda en, 889
síndromes de cáncer familiar y riesgo, 893-894, 894t
tumores neuroendocrinos pancreáticos, 899
Pancreatitis
aguda, 888-889
activación, 888
características clínicas, 889
enzimas pancreáticas
factores etiológicos, 888-889
gravedad, 888
hemorrágica, 891f
insuficiencia renal aguda en, 889
litos vesiculares y, 888
patogenia, 890f
patología, 889
secreción, 888-889
seudoquiste pancreático, 889
síndrome de dificultad respiratoria aguda en, 889
alcoholismo y, 334
autofagia y, 29
crónica, 272, 889-892, 893
autoinmunitaria, 891-892, 893f
calcificada, 334, 892f
características clínicas, 892-893
complicaciones, 893f
destrucción de los conductos, 891
destructiva de conductos, 891
factores etiológicos, 889-890
fibrosis quística, 892
fisiopatología, 890-891
gen
CFTR en, 892
del tripsinógeno catiónico en, 892
inhibidor de la serina proteasa en, 892
idiopática, 892
insuficiencia renal crónica, 891
lesión de las células acinares, 891
obstrucción o insuficiencia del conducto pancreático, 890
pancreatitis
hereditaria, 892
paraduodenal o de las estrías, 891
pancreático y, 889-893
patogenia molecular, 892
patología, 892
esclerosante linfoplasmocítico, 891
hereditaria, 892
idiopática, 889
paraduodenal o acanalada, 891
Pancreatoblastoma, 896, 896f
Panencefalitis esclerosante subaguda, 374, 1446
Panhipopituitarismo, 1175, 1176
manifestaciones clínicas, 1176f
Paniculitis
acné vulgar, 1250
clasificación, 1249
eritema
indurado, 1249-1250
nodoso, 1249, 1250f
lobular, 1249
septal, 1249
Panículos, trastornos inflamatorios de *V.* Paniculitis
PanIN. *V.* Neoplasia pancreática intraductal
PanNET. *V.* Tumor pancreático neuroendocrino
Pannus tracomatoso, 1504
Papel de seda arrugado, 275
Paperas, 374-375
Papila/s, 903
circunvaladas, 1276
filiformes, 1276


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1581 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Papila/s *(cont.)*
foliáceas, 1276
fungiformes, 1276
Papiledema, 1518
crónico, 1518f
hemorragia, 1518f
papilomas, 884, 1279
Papiloma/s
del plexo coroideo, 1489, 1492f
carcinoma, 1492f
en forma de frambuesa, 416. *V. también* Frambesía
escamosos, 760, 1279, 1288, 1295
exofítico, 969
fungiforme, 1288
intraductales, de la mama, 1058-1059, 1059f
invertidos, 969, 1288
schneiderianos, 1288
senonasal invertido, 1288f
urotelial, 968-969
Papilomatosis, 1295
Pápula, 59
aperlada, 1269
Papulosis bowenoide, 976, 1267
Paquigiria, 1478
Paracoccidioides brasiliensis, 441
Paracoccidioidomicosis, 441, 441f
Paracorteza, 1130
rica en linfocitos T, 1130
Paradoja de Sherman, 284
Paradoja protrombótica, de la hipertensión, 602
Parafimosis, 973
Paraganglioma/s, 1211
del filum terminale (PFT), 1496
del oído medio, 1302
hereditario, 1213
y feocromocitoma, 207t
yugulotimpánicos, 1302
Paragonimiasis, 467
pulmonar 467
*Paragonimus westermani*, 467
Parálisis
braquial, 294
cerebral, 539
del nervio
facial, 295
frénico, 295
muscular, 1406
periódica familiar, 1398-1399
supranuclear progresiva (PSP), 1469
Parámetros hemodinámicos, 299
Paraplejía, 1425
espástica hereditaria, 29
Paraproteinemias, 1105
Paraquat, 340, 342
Paraqueratosis, 1229
Parches mucosos, 414
Pared
cardíaca, 621
de ladrillos dilapidada, 1228
Pares de bases (bp), 243
Paresia general, 415
puntuación de recurrencia de 21 genes, 1077
Parkina, 27, 209
mutación en, 23
Parkinsonismo, 1468
Paroniquia, 386, 433, 433t
Parotiditis
epidémica, 1296
supurativa aguda, 1296
Paroxismos, 444
Párpados, 1503
blefaritis, 1503
chalazión, 1503
infecciones por clamidia, 1505
oftalmía neonatorum, 1505
órbita, 1504
orzuelo, 1503
pinguécula, 1505
pterigión, 1505
tracoma, 1504-1505
xantelasma, 1503
Partícula Dane, 845
Parvovirus
B19, 542, 609
humano 4 (PARV4), 470t
humano B19, 377-378
PAS. *V.* Ácido peryódico de Schiff
PASH. *V.* Hiperplasia estromal seudoangiomatosa
Paso de meconio, 548
Patógenos oportunistas, 371
Patología, 3, 4. *V. también* Lesión celular
ambiental y nutricional, 327-366
abuso de drogas y, 336-338
alcoholismo y, 334-336
definición, 327
disfunción de la regulación térmica, 349-352
enfermedades relacionadas con la altitud, 352-353
hormonas sexuales, 339-340
lesión yatrógena por fármacos, 338-339
lesiones físicas, 353
luz ultra violeta, 353-354
químicos ambientales y, 340-349
radiación y, 354-359
tabaquismo y, 327-334
trastornos nutricionales, 359-366
forense, 1525-1532
abrasiones/avulsiones/contusiones, 1528, 1528f
ahogamientos, 1529
asfixia, 1529
calibre, 1526
causa de la muerte vs mecanismo de la muerte, 1525
colgamiento, 1530-1531
contusiones, 1528, 1528f
corte, 1530, 1530f
definición, 1525
desarticulación, 1532
descomposición, 1532
estrangulación, 1529
estríado, 1526
exsanguinación, 1528
forma de la muerte, 1525
fuego, 1530
fuerza aguda y heridas por incisión, 1527
hemorragia interna, 1528-1529
hemorragias petequiales, 1529
heridas por arma de fuego, 1526, 1526f
en la cabeza, 1527
hipotermia por inmersión, 1529-1530, 1530t
incisiones/laceraciones/punciones, 1528
intoxicaciones, 1531, 1531t
lesión eléctrica y caída de rayos, 1531
lesiones traumáticas, 1525-1526
lividez, 1532
meta en, 1525
muerte antes de un accidente fatal, 1529
patología forense, 1525
patrón de lesiones, 1527-1528, 1528f
rango, 1526-1527, 1527f
rigor, 1532
sobredosis farmacológica, 1530
temperatura corporal, 1532
tiempo de la muerte, 1531
tiempo y orden de las heridas, determinación, 1529
traumatismo por fuerza contundente, 1527-1529
vehículos motores, 1530
obstétrica, 535-562. *V. también* temas específicos
Patrón
Antoni A, 1411
Antoni B, 1411
bifásico, 1380
de crecimiento, tumores, 171
en piel de cebolla, 1322
en rayos de sol, 1322
glandular confluente, 1040
molecular asociados a patógenos (PAMP), 85, 86f, 89, 132, 132t
molecular relacionado con peligro (DAMP), 85, 86f, 89, 132, 132t, 507, 508
PBE. *V.* Peritonitis bacteriana espontánea
PCP, anestésico, 337
PDGF. *V.* Factores de crecimiento derivados de plaquetas
PDIA. *V.* Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
PEBN. *V.* Peso extremadamente bajo al nacer
pólipos y nódulos de las cuerdas vocales, 1294-1295, 1295f
PECAM-1 (molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria), 79, 80
Pecas, 1265-1266, 1265f, 1266f
melanóticas de Hutchinson. *V.* Lentigo melanoma maligno
Peces globo rosados, 711
Pecho
de paloma, 268
en quilla, 1335
Pedicelos, podocitos y, 906
Pediculosis, 1254
Pediculus humanus humanus, 418
PEG. *V.* Pequeño para la edad gestacional
Pelagra, 361-362, 362f
Peliosis
bacilar, 410
hepática 867f, 868
Pelo telógeno, 1225
Pelvis renal
agenesia, 962
dilataciones of, 962
tumores, 963
Pene, 962
anomalías congénitas, 972f
anomalías del desarrollo, 972
balanitis, 975
carcinoma, 240, 976-977, 977f
enfermedad de peyronie, 975
enfermedades de transmisión sexual, 974-975
enfermedades inflamatorias, 974-975
lesiones inflamatorias, 974t
trastornos circulatorios, 973-974
Penetrancia, 244
Pénfigo eritematoso, 1232
Pénfigo
foliáceo, 1232, 1233f
inducido por drogas, 1232
paraneoplásico, 1169, 1232
vulgar (PV), 1279, 1279f
características clínicas, 1232
patogenia molecular, 1230
patología, 1230-1232, 1231f
Penfigoide ampolloso, 118, 759, 1223, 1235, 1236f, 1237f, 1279


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1582 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Penicilamina, 612
Penicilina, 416
  en la eritromicina, 417
  para la sífilis intrauterina y posnatal, 250
Penicillium sp., 349
Pentaclorofenol, 343
Pentamidina en neumonía por Pneumocystis, 433
Pentraxinas, 133t, 134
Péptido/s
  anorexígenos (supresores del apetito), 516
  similar al glucagón 1 (GLP-1), 517
  YY (PYY), 517
Pequeño para la edad gestacional (PEG), 288, 289, 331, 549
Pérdida aguda de sangre, 1085
Pérdida
  de audición inducida por el ruido, 1304
  de embarazo, recurrente, 550
  de función, 32
    *(Functio laesa)*, 55
  de heterocigosidad, 183, 222, 955, 956, 1060
    de copias neutrales, 225
  de impronta (LOI), 955
    en tumor de Wilms, 955
  de linfocitos, 1134
  de líquido, 320, 321
  de peso
    en paciente con cáncer, 238
    enfermedades crónicas y, 21
  de sangre crónica, 1087
  gestacional recurrente, 550
  ósea, localizada y difusa, 1342
  sanguínea ginecológica, 1087
Perfil pronóstico de 70 genes, 1077
Perforación
  del tabique nasal, 1285t
  esofágica, 759
Perforina, 50
  /granzima, vía, 42
Perfusión hepática, 869
Pericardio, enfermedades de
  efusiones pericárdicas, 674
  pericarditis aguda, 674-675, 675f
  pericarditis constrictiva, 675-676, 676f
  taponamiento cardíaco, 674
Pericarditis, 653
  aguda, 674-675, 675f
  constrictiva, 356, 675-676, 676f
  postinfarto al miocardio, 490
Pericitos, 96, 583
Perihilar, 918
Perinuclear (P-ANCA), 730
Período
  alveolar, 680
  de vida saludable, 478
  embrionario, 679
  intercrítico, 1369
  sacular, 680
  seudoglandular, 679
Periostio, 1308
Periostitis, 250, 1328
Peritoneo, 1048-1051
  adenocarcinoma seroso, 1051
  carcinoma
    metastásico, 823
    peritoneal primario, 823
  endometriosis, 1048-1049
  implantes no invasivos de limítrofes, 1051f
  mesoteliomas, 823
  neoplasia limítrofe, 1051
  peritonitis bacteriana, 823
  química, 823
  quistes mesentéricos y del omento, 823
  seudomixoma peritoneal, 1051, 1051f
  sitios, 1048f
  tumores
    mesoteliales, 1049-1051
    serosos, 1051
Peritonitis, 823
  bacteriana espontánea (PBE), 842-843
    características clínicas, 842-843
    factores etiológicos, 842
  biliar, 883
Perlecano, 98, 99f
Permeabilidad y edema vascular, 711
Peróxido/s
  de hidrógeno, 7, 7f, 7t
    muerte bacteriana por, 83
  lipídicos, 7-8, 8f
Peroxinitrito, 9
Peso
  bajo al nacer (PBN), 549
    niño con, 288
  corporal
    cerebro como controlador, 516
    mecanismos de control, 519
  extremadamente bajo al nacer (PEBN), 288, 549
Pesticidas órgano clorados, 342
Petequias, 303, 303f, 1430. *V.* también Hemorragia
Petrilidium boydii, 442
Pezones supernumerarios, 1055
PGC-1α, 20
PGI2. *V.* Prostaciclina
PI3K (fosfatidilinositol-3-cinasa), 27, 48
Picnosis, 34
Pie
  caído, 347
  de inmersión, 349, 350
  de madura, 442
  de trinchera, 349, 350
  tropical, 418
Pielonefritis, 396, 534, 944-947
  aguda, 944-945, 946f
  anatomía de la vejiga y el riñón en, 945f
  características clínicas, 945, 947
  células xantomatosas en, 947
  crónica, 945-947, 947f
  dilatación y atrofia tubular en, 947f
  factores etiológicos, 944-946
  fisiopatología, 944-945
  hematógena, 945
  patología, 946-947
  predisposición del embarazo a, 944
  tipos, 946f
  xantogranulomatosa, 947, 948f
Pierna/s
  de boomerang, 416
  edema sensible a la presión, 314, 314f
  embolia arterial a, 309, 310f
  gangrena seca, 312
Pigmento de lipofuscina, 477
Pima, nativos americanos, 882
Pinealocitos, 1215
Pineoblastomas, 1216
Pineocitomas, 1216, 1497
Pinta, 413t, 416
Piocele, 1286
Pioderma, 389, 389f
  gangrenoso, 1169
Piometra, 1019
Piosálpinx, 1000
Piotórax, 688, 747
Piridoxina (B6), 362-363
Pirógenos, 93
Piroptosis, 51-52, 52f
Piruvato, 219
Pituicitos, 1175
PKU. *V.* Fenilcetonuria
Placa/s
  ateroescleróticas complicadas, 591, 592f, 940
  blancas, 1003, 391
  de adhesión, 98
  de crecimiento
    acondroplasia, 1315
    asimétrico del cartílago, 1316
    cierre, 1315
    cretinismo, 1315
    en acondroplasia, 1315
    epifisaria en enanismo acondroplásico, 1316f
    trastornos de
  de Peyer, 778f
  dental, 1283
  fibrograsa en ateroesclerosis, 589f, 591
  fibrosas. *V.* Ateroma
  mucosas exudativas, 799
  neuríticas, 1464f, 1465
  ósea subcondral, 1359
  pleurales, 718, 718f
  seniles, 1464
  urticarianas, 1239
Placenta
  accreta, 545-546, 546f
  anatomía, 535-538, 536f, 537f
  bilobulada, 537
  circunmarginada, 537
  circunvalada, 537
  corangiosis, 547-548, 548f
  cordón umbilical, 535, 538
  corioamnionitis, 539-540, 539f
  delgada, 537
  demasiado grande, 536
  demasiado pequeña, 536
  endovasculopatía hemorrágica, 544, 544f
  eritrovirus, 542
  fibrina, aumento, 546-547, 547f
  forma, 537
  hematoma retroplacentario, 544-545, 545f
  hiperplasia sincitiotrofoblástica, 548, 548f
  hipoplasia vellosa, 546, 547f
  implantación, 537
  increta, 545, 546f
  infartos, 547
  infecciones, 539
  malperfusión uteroplacentaria crónica, 546
  paludismo, 542-543, 543f
  percreta, 545
  previa, 537
    accreta, 537
    efecto del tabaquismo en, 331, 332f
  succenturiada, 537
  síndrome de infección amniótica, 540
  tamaño, 536-537
  trastornos vasculares de
  trombosis intervellosa, 545
  vasculopatía trombótica fetal, 543-544, 544f
  VIH, 542, 542t
  villitis infecciosa, 540-542
Plaga, 407-408, 691
  bubónica, 408
  neumónica, 408, 691
  septicémica, 408
PlAP. *V.* Fosfatasa alcalina tipo placentaria
Plaquetas, 96, 1102-1115
  activación, 1102-1103. *V.* Activación plaquetaria
    mecanismos de superposición, 1102f
    óxido nítrico en, 1105
    secuencia de pasos, 1102-1103
    y factores de la coagulación, 1103-1104
  adhesión, 1102
  agregación, 1103
  en la trombosis, papel en, 584, 585f


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1583 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Plaquetas *(cont.)*
factor activador, (PAF), 65-66, 65f, 145, 321, 584
gránulos
α en, 75
densos en, 75
inflamación, papel en, 74f, 75-76
interacción de los vasos sanguíneos y las células endoteliales con, 1104-1105
lesión por reperfusión y, 39
lisosomas en, 75
morfología y función, 1102
Plasmacitoma/s, 1153
óseo solitario, 1153
extramedulares, 1153, 1294
Plasmacitosis reactiva de la médula ósea, 1134
Plasmina, 62, 586, 586f
Plasminógeno
activación, 1104
activador del, 586, 586f
/activador del plasminógeno/sistema de plasmina, 585
*Plasmodium*
*falciparum,* 443
*malariae,* 443
*ovale,* 443
*vivax,* 370, 443
Platelmintos (trematodos), 457
Platibasia, 1341
Plegamiento inadecuado de las proteínas, 32
agregados de proteínas tóxicas, formación, 32-33, 32f
proteínas
agregadas, depósito extracelular, 33
secretoras, retención, 33
y ganancia de función, 32
y pérdida de función, 32
Pleiotroía, antagonista, 478
Pleomorfismo, 171
Pleura
efusión pleural, 747
mesotelioma maligno, 749
neumotórax, 747
pleuritis, 747
solitario fibroso, 747-749
tumores de la pleura
Pleuritis, 688, 747
Plex (intercambio de plasma), 966
Plexo de Kiesselbach, 1285
Plicas circulares, 777
Pliegues rugosos agrandadas, 771
Plomo, 346
exposición laboral a, 346
intoxicación, complicaciones, 346-347, 347f
nefropatía, 347
niveles bajos, efectos de exposición crónica a, 347
Pluripotenciales, 120
PLVH. *V.* Presión libre de la vena hepática
PNC. *V.* Polimorfismos en el número de copias
Pneumocystis jiroveci, 154, 695-696, 696f, 729
PNP. *V.* Pénfigo paraneoplásico
Podagra, 1368
Podocitos, 904, 906
Poiquilocitosis, 1087
Poliangiitis microscópica, 606, 730, 730f, 934
Poliarteritis, 471t
nodosa, 606, 606f, 655, 935
paraneoplásica, 1170
Policitemia, 1101-1102
absoluta, 1102
primaria, 1102
relativa, 1101
secundaria, 13, 1102
vera (PV), 1102, 1120, 1123-1124
Policondritis recidivante, 1300, 1300f
Policromatofilia, 1084
Polidipsia, 531
Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), 488
Polifagia, 531
Polimastia, 1055
Polimicrogiria, 1478
Polimiositis, 1170, 1274, 1392, 1392f
Polimorfismos, 178
de un solo nucleótido (SNPs), 244, 306, 320
en el número de copias (PNC), 265
genéticos, 303, 324
y enfermedades relacionadas con la contaminación aérea, 344
Polineuropatía, 336, 1405
amiloidótica familiar, 570
axonal idiopática crónica, 1409
de la enfermedad crítica, 1406
sensitivomotora paraneoplásica, 1407
simétrica distal, 1409
Poliomielitis, 1443
Polipéptido
intestinal vasoactivo, 901
pancreático, 517
Pólipo fibroepitelial, vaginal, 1006
Polipoide, 255
Pólipos
adenomatosos
epidemiología, 813
patología, 813-815
aurales, 1301
de Peutz-Jeghers, 792, 792f
endocervicales, 1009, 1011f
endometriales, del útero, 1021, 1021f
glandulares fúndicos, 772, 772f
hamartomatosos, 810-811
hiperplásicos, 772, 772f, 811-812, 812f
inflamatorios, 810, 1286
juveniles (pólipos de retención), 810-811, 811f
linfoides, 810
Poliposis
adenomatosa
del colon (PAC), 815
familiar, 207t, 267t, 815-816, 816f, 1064
cólica juvenil, 207t
Poliradiculoneuropatía, 1405
desmielinizante inflamatoria aguda, 1406
Politelia, 1055
Poliuria, 531
Polo de peluquero, 541
Polvo de ángel, 337
Porción vaginal, 1008
Porfiria
cutánea tardía, 869
eritropoyéticas, 869
congénitas, 869
intermitente aguda, 267t
hepáticas, 868-869
aguda intermitente, 868-869
eritropoyética, 869
porfiria cutánea tarda, 869
Poro de transición de permeabilidad mitocondrial, 37, 42
Porocarcinomas, 1271
Poroma, 1271
Portador
de translocación, 288
silente de α-talasemia, 1094
Poscarga, 299
Postura, y venas varicosas, 614
Potencial proliferativo, celular, 121
PPI. *V.* Inhibidores de la bomba de protones
Precarga, 299
Precondicionamiento isquémico, 39
Precursores
granulocíticos, 1081
megacariocíticos, 1081
Prediabetes, 524t
Predisposición
familiar, a las venas varicosas, 614
genética, 1150
Preeclampsia, 940, 940f. *V. también* Síndrome de HELLP
anomalías hepáticas en, 553
atetosis decidual en, 553
cambios glomerulares en, 553, 553f
características, 551, 552f
disfunción endotelial en, 551
fármacos antihipertensivos y antiplaquetarios para, 553
fisiopatología, 551, 552f
patología, 553
Premutación, 284
Prequiste, 449
Presintomático, 1466
Presión
arterial pulmonar elevada, 732
de conducción. *V.* Presión de perfusión
de perfusión, 299
en cuña de la vena hepática (WHVP), 838
hidrostática, 59, 302, 315, 317, 317f
intracraneal
aumento, 1418
edema cerebral y, 319
edema cerebral
factores etiológicos, 1419
libre de la vena hepática (PLVH)
oncótica, 59
proteinuria y, 319
y edema, 315, 316f, 317t
osmótica, 59
sanguínea (PS), 600
autorregulación estructural, 602f
hipertensión y, 600
regulación, 221
variaciones en, 600
Priapismo, 974
Primaquina, 444
Principio de Starling, 59
Priones, 369
Procainamida, 491
Procalcitonina (PCT), 513
Procariotas, 424
Procedimiento de escisión con asa electroquirúrgica (LEEP), 1013
Procesos de rechazo del huésped, 677
Procesos infecciosos, y apoptosis, 42
Procoagulante TF, 1113
Proctitis ulcerativa, 806
Proctosigmoiditis, 806
Producción de sebo, y desarrollo de acné, 1250
Productos finales de la glucosilación avanzada, 8, 531
Profilagrina, 1226
Progenitores
dérmicos, 96
linfoides, 134
Progeria/s, 481
segmentaria, 482
Progerina, 482
Progeroide, 482
Progesterona, 536, 1021
Programa/s
de pérdida de peso, 516
de prevención de la enfermedad de Tay-Sachs, 288

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1584 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Programación epigenética, 519
Prolapso
  de la válvula mitral (PVM), 656, 659, 659f
  rectal, 820
Proliferación
  celular, 106-107, 185
    activación transcriptional, 189, 189f
    células basales, aumento, 1226
    hormonas esteroides, 188
    interacción receptor-ligando, 186-187, 186t
    mecanismos, 185, 185f
    mucinas unidas a membrana, 188-189, 189f
    no regulada, 184, 185. *V. también* Cáncer
    oncogenes, 185
    oncoproteínas, 186, 186t
    proteínas en, papel, 186, 186t
    receptores, papel, 186, 186t
    regulación, por los supresores tumorales, 203, 203f
    señalización después de la activación del receptor, 187-188
    TGF-β y citocinas en, 188, 188t
    vías de señalización intermedias, interacción entre, 189
    y señalización relacionada con el factor de crecimiento, 185-186
  vascular, estimulación, 184
Prolil hidroxilasa, 95
Promielocitos, 1081
Prominencia frontal, 1335
Pronormoblastos gigantes, 377
Proopiomelanocortina (POMC), 1175
PROP1, 1176
Propagación
  de trombos
    arteriales, 304
    venosos, 306, 307f
Properdina, 63
Proporción
  de células mieloides a eritroides (proporción M:E), 1083
  del peso fetal-placentario, 536
Proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9), 599
Proptosis, 1187, 1504
Prostaciclina (PGI2), 323, 582, 585
Prostanoides, 66
Próstata
  adenocarcinoma, *in situ* e invasivo, 990-994
  bloqueadores $\alpha_1$-adrenérgicos para, 990
  clínicas, 990
  características clínicas, 992-994
  dihidrotestosterona en, 988-989
  epidemiología, 988
  epidemiología, 990
  hiperplasia nodular, 988-990, 989f
  patogenia molecular, 988-989
  patología, 989-990
  prostatitis, 988
  zona
    central, 961
    de transición, 961
    ona periférica, 961
Prostatitis, 988
  aguda, 988
  crónica, 988
  granulomatosa, 988
  no bacteriana, 988
  no específica, 990
Proteasa (PR), 166
Proteasomas, 22
  función, 22-23
  proteínas oxidadas en, degradación, 22
  proteínas poliubiquitinizadas en, degradación, 22
  tipos, 22
Proteína/s
  ácida glial fibrilar (GFAP), 173t
  activadoras de trifosfato de guanosina (GTPasa) (GAP), 269
  anómala, 265
  asociadas al surfactante (SPs), 288
  AIRE, 156
  β-amiloide (Aβ), 1464
  C reactiva (PCR), 513
    en las placas ateroescleróticas, 596
  C, 585
  cinasa activada por mitógenos (MAPK), 188, 1259f
    vías, 627
  cinasa ATM (ataxia telangiectasia mutada), 181
  cinasa C (PKC), 85
  Cip/Kip, 179 daño oxidativo, 8
  de adhesión focal, 580-581, 581f
  de la esclerosis tuberosa, 222
  de la matriz celular, 70-71, 70f, 104
  de la membrana basal, BPAG1 y BPAG2, 1235
  de matriz, depósito excesivo, 122
  de resistencia a múltiples fármacos 3 (MDR3), 832
  de shock térmico (Hsp), 29
  de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), 598
  del retraso mental de X frágil (FMRP), 264, 284
  del grupo Rh, 1099
  deficiencia, 358. *V. también* Kwashiorkor
  eosinófilas bactericidas, 83-84
  fibrilares
    clasificación clínica, 566-567
    patogenia molecular, 567-568
  formadoras de amiloide, 563
  INK4, 179
  control de calidad, 481
  fosforilación, 85
  mal plegadas, 1461f
  modificación, 211
  nacientes, 29
  oxidadas, 22
  M, 389
  por estrés, 70
  priónica (PrP), 384-385
  provisionales de la matriz derivadas del plasma, 99
  relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), 1315
  S-100, 173t
  S, deficiencia, 1115
  secretoras, 33
  sérica de amiloide A (SAA), 563, 567-568, 922
  síntesis, 32
  SIRT3, 205, 485
  SIRT6, 485
  SRY, 259
  tenascina X, 268
  traducción, en la hipertrofia, 20
  urinarias de cadena ligera, 568
  VHL, 205, 220
Proteinasa/s
  3, 605
  -3-ANCA (PR3-ANCA), 914
  aspárticas, 82, 82t
  de cisteína, 82, 82t
  de serina, 82, 82t
  en la inflamación, 82, 82t
    aspártica, 82
    de cisteína, 82
    metaloproteinasas, 82
    serina, 82
Proteinosis alveolar, 702, 702f
Proteinuria
  en la nefrotoxicidad crónica por mercurio, 348
  glomeruloesclerosis diabética y, 920-922
  preeclampsia con, 940
  síndrome nefrítico con, 912-915
  síndrome nefrótico con, 319, 911-912
Proteoglucano/s, 104, 105
  asociados a membrana, 105
  expresión hística, 106t
  sulfato de heparano, 98, 99t
Proteoma, 481
Proteostasis, 29, 481
  y longevidad, 481
*Proteus,* 789
  *vulgaris,* 964
Protooncogenes, 178, 185
  e hipertrofia miocárdica, 627
  Protrombina G20210A, 550
  PROX-1, 615
Proyecto/s
  de detección de portador, 288
  Genoma Humano, 244
PrP. *V.* Proteína priónica
Prueba
  de Ames, 235
  de antiglobulina directa, 1169
  de Guthrie, 281
  de Kleihauer-Betke (KB), 545
  de Schilling, 1091
  de Western blot, 162
  de yodo de Schiller, 1008
  del aliento 14
  Prunus amygdalus, 343
Prurito
  paraneoplásico, 1171
  perianal, 461
    efusiones pericárdicas, 319-320, 674
Prurito, 833, 835, 1247
Psap, 206
*Pseudomonas*
  *aeruginosa,* 403, 690, 964
    cocos piógenos grampositivos, 386-390
    estafilococos coagulasa negativo, 387-388
    estreptococo del grupo B, 390
    uretritis infecciosa inespecífica por, 976
  *mallei,* 410
Psicosis de Korsakoff, 336
Psitacosis, 420-421, 690
Psoriasis, 1229f, 1230f
  características clínicas, 1230
  factores
    ambientales, 1229
    genéticos, 1228-1229
    inmunitarios, 1229
  familiar, 1230
  patogenia de
  patología, 1229
  prevalencia, 1228
  tratamiento, 1230
PTEN, 203, 210
  en el adenocarcinoma
    de células claras del ovario, 1042
    endometrial del útero, 1024
    endometrioide del ovario, 1042
  función, 210, 210f
  gen PTEN, 899
  metabolismo celular, regulación, 220
  modificaciones postraduccionales, 211
  mutaciones, 1258
  niveles y función, alteraciones en, 210-211


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1585 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



PTEN *(cont.)*
regulación de los niveles, 210
y autofagia, 222
PTENP1, 211
Pterigión, 1505
PTH. *V.* Hormona paratiroidea
secreción de PTH, 1331, 1336
PTI. *V.* Púrpura trombocitopénica idiopática
PTLD similares al linfoma de Hodgkin (PTLD), 1161
Pubertad, e hipertrofia, 18
Pulga *Ixodes,* 416
Pulmón/es, 1097
actinomicosis, 693
anomalías congénitas
asma, 711-714
atresia bronquial, 681
beriliosis, 719
bronquiectasias, 686-687
bronquiolitis
constrictiva, 685
respiratoria, 724-726
bronquitis crónica, 705-707, 706f
capacidad de regeneración, 125-127, 126f
causas
cardíacas, 733
específicas, 699t
congestión, 301-302, 301f
daño alveolar difuso
de los niños prematuros, 289
de criadores de pájaros, 719
de shock, 324, 701
del granjero, 719
en panal de abejas, 503, 699, 719, 723, 725f
enfermedad
pulmonar venooclusiva, 734
relacionada con asbestos, 717-718
enfisema, 707-711
gases irritantes, 684
granulomatosis
broncocéntricas, 684-685
con poliangiitis, 729-730
eosinófila con poliangiitis, 731
necrosante sarcoide, 731-732
hemorragia pulmonar difusa
hipertensión pulmonar
hipoplasia pulmonar, 681-682
hipoxemia y, 733
histiocitosis de células de Langerhans (histiocitosis X), 727-728
infecciones, 683-684
micóticas, 693-696
linfangioleiomiomatosis, 728-729
malformación quística adenomatoide congénita, 682
*Mycoplasma,* 691
neumoconiosis de los trabajadores de carbón, 716-717
neumonía
bacteriana, 687-691
con patrón organizado (neumonía criptógena organizada), 726
eosinófila, 704-705
intersticial
aguda, 726
descamativa, 724
habitual, 723
inespecífica, 723-724
linfoide, 726-727
lipídica
endógena, 705
exógena, 705
viral, 696
neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca), 719-721
*Nocardia,* 693
obstrucción bronquial, 685-686
poliangiitis microscópica, 730
precapilar vs poscapilar, 732-733
proteinosis alveolar, 702
pulmonares, 696-699
quistes broncógenos, 682
sarcoidosis, 721-723
secuestro
extralobar, 683, 683f
intralobar, 683, 683f
shock, efecto, 324-325
silicosis, 714-716
síndrome/s, 702-704
de insuficiencia respiratoria del neonato, 291, 291f
talcosis, 719
trasplante, 729
tuberculosis, 691-693
vasculitis y granulomatosis
Pulpitis, 1283
PUNLMP. *V.* Neoplasias del urotelio papilar con bajo potencial maligno
Punto de control de replicación, 181
Punto/s
de control para verificar la integridad del huso, 181
de equilibrio viral, 164f
de restricción (R), 180
de control, 180
activación, por daño en el ADN, 180
integridad del huso, 181
punto de restricción, 180
replicación, 180-181
Puntuación de Apgar, 289, 289t, 290
Pupila de Argyll-Robertson, 1514
Púrpura, 303, 1105. *V. también* Púrpura hemorrágica simple, 1105
alérgica, 1106
de Henoch-Schönlein, 934
senil, 1105
trombocitopénica
idiopática, 1107
aguda, 1107
crónica, 1107
trombótica, 938, 940, 1101
Pústula/s, 1250
maligna, 409
neutrófilas, y psoriasis, 1230
*Pythium insidiosum,* 471t

**Q**
Queilitis, 1277
Queilosis, 361
Queloides, 128, 129f, 1300
Quemadura/s
cutáneas, 351, 351f
de espesor total, 351
eléctricas, 351-352, 352f
por congelamiento, 349, 350
por inhalación, 351
térmicas, 1101
Queratina húmeda, 1495
Queratinización anormal, 1226
Queratinocitos, 118, 1219
apoptóticos, 1239, 1244
disqueratósica, 1239
basales
capas profundas, 1223
citólisis, 1233f
infiltrado linfocítico difuso, 1241
epidérmicos, 118
indiferenciados, y CCE, 1269
Queratinosoma, 1221f
Queratitis
corneal intersticial, 361
intersticial, 250
Queratoacantoma, 1267-1268, 1268f
Queratoconjuntivitis, 249
seca, 499, 504, 1296
Queratomalacia en deficiencia vitamina A, 359, 359f
Queratopatía
crónica actinica, 1506
en banda calcificada, 1506
Queratosis, 1267-1268, 1267f, 1268f
actínica, 1267, 1268f
folicular. *V.* Enfermedad de Darier
seborreica, 1003, 1267, 1267f
Queroseno, 342
Quilomicrones, 596
Quilotórax, 747
Químicos
agrícolas, 342
ambientales, 340-341
cianuros, 343
contaminación ambiental, 343-345
elementos radioactivos, 349
exposición laboral a, 341
hidrocarburos aromáticos halogenados, 343
metales, 346-349
químicos agrícolas, 342
solventes orgánicos volátiles y vapores, 341-342
toxicidad vs hipersensibilidad, 341
toxinas biológicas, 349
Quimiocinas, 68, 96
anclajes y actividad, 69
angiogenia tumoral, papel en, 195
en enfermedad, 69
estructura y nomenclatura, 68-69
imflamatorias, 68
Quimiotaxis, 79, 117, 118, 322f
Quimioterapia antiprotozoica, enfermedad de Chagas aguda, 454
Quininas, 62
Quininasas, 87
Quininógenos, 62
Quinta enfermedad, 378
Quiste/s
amebianos, 449
aracnoideos, 1498
benignos, del páncreas, 889
broncógenos, 682
coloides, 1499f
de colédoco, 880
de cuerpo lúteo, 1032-1033
de inclusión epitelial, 1001, 1498
de plexos coroideos, 1498
de queratina, 1001
de Rathke, 1498, 1499f
de Naboth, 1008
de la glándula pineal, 1498
de la hendidura branquial, 1277
del conducto de Bartholino, 1001, 1001f
del conducto tirogloso, 1182, 1277
del omento, 823
dentígero, 1284
ependimales, 1498
epidermoides, 1499f
foliculares
de la vulva, 1001
del ovario, 1032, 1033f
mesentérico, 823
mucinosos vulvar, 1001
neuroentérico, 1498
óseo
aneurismático (QOA), 1344-1345, 1346f

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1586 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




solitario, 1344, 1345f
subcondral, 1360
simples solitarios y múltiples, del hígado, 874
suprarrenales, 1210
tecaluteínicos, 1033

**R**
R-2-hidroxiglutarato, o R2HG, 221
Rabdiomiosarcoma botrioide embrionario, 1377
Rabdomiólisis, 1398-1399
Rabdomiomas, 673
Rabdomiosarcoma, 972, 1007-1008, 1356, 1378f
alveolar, 1377
clasificación, 1376
embrionario, 1294, 1294f, 1376-1377
patogenia molecular, 1377-1378
patología, 1376-1377
pleomórfico, 1377-1378
Rabia, 1444
Rac, 98
Rad, 354
Radiación, 354, 1065
campos electromagnéticos, 358
cuantificación, 354
de microondas, 357-358
definición, 354
dermatitis, 356
efectos, 354
fetales, 355
genéticos, 355
envejecimiento prematuro por, 355
localizado, 355-356, 356f
microondas, 357-358
radiación de cuerpo completo, 354-355
ultrasonido, 358
ultravioleta, y cáncer de piel, 236-237
y cáncer, 356-357, 357f
y daño genético, 354
y síndromes de radiación aguda, 354-355, 355f
Radicales hidroxilo, 7, 7t
azúcares y, 8
formación, 7, 8f
interacciones proteicas y, 8
muerte bacteriana por, 83
peroxidación de lípidos por, 7-8, 8f
y daño en el ADN, 8
Radiculopatía, 1405
Radón, 357
Ráfaga respiratoria, 83
Rágades, 250
RAN. *V.* Recuento absoluto de neutrófilos
RANK (activador receptor para el factor nuclear κB), 1310
Raquisquisis, 1474, 1475
Raquitismo, 365
características clínicas, 1335-1336
condiciones asociadas con, 1333
definición, 1333
dependiente de vitamina D, 1334
patología, 1335, 1335f
placa de crecimiento en, 1335f
resistente a vitamina D. *V.* Hipofosfatemia ligada al X
y deficiencia dietética de vitamina D, 1333
Ras, 187, 187f
Rasgo/s
de células falciformes, 1098
de α-talasemia, 1094
fenotípico
dominante, 262
recesivo, 262
ligados al sexo, 262
mendeliano, 262
recesivos ligados al X, 283, 283f, 283t
RB-ILD. *V.* Bronquiolitis respiratoria-enfermedad pulmonar intersticial
RCD. *V.* Rotura de cadena doble
RCIU. *V.* Restricción del crecimiento intrauterino; Retraso en el crecimiento intrauterino
RE. *V.* Retículo endoplasmático
Reacción/es
complejas flogísticas, 147
de Arias-Stella del embarazo con, 1018
en los seminomas, 984
en tumores germinales no seminomatosos, 985
de Arthus, 149, 149f
de hipersensibilidad
dependientes de IgE, 144-145, 145f, 1245
mediada por células, 150-152, 150f, 151f
por anticuerpos diferentes a la IgE, 146-147, 146f, 147f
retardada, 150, 150f
de rechazo al trasplante de órganos sólidos, 157
neoplasias sólidas seudopapilares (NSPS), 897-898, 898f
dosis-respuesta predecibles, 341
en cadena de la polimerasa (PCR), 1435
hemolíticas tardías a la transfusión, 1100
hísticas «liquenoides», 1242
inmunitaria a antígeno(s) desconocidos, 1248
leucemoide, 93, 1116
por hipersensibilidad, 143
clasificación, 143, 144t
tipo I, 143, 144-145, 145f
tipo II, 143, 146-147, 146f, 147f
tipo III, 143, 147-150, 148f, 149f
tipo IV, 143, 150-152, 150f, 151f
Receptor/es
1 del FGF (FGFR-1), 1117
2 del FGF (FGFR-2), 1276
3 del FGF (FGFR3), 1315
activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), 76
basurero 133t
de dominio de discoidina de unión a colágeno (DDR), 98
de estrógeno, y neoplasias mamarias, 189
de insulina, 519
de la hormona estimulante de tiroides (TSHR), 1182
de péptidos N-formil, 133, 133t
de reconocimiento de patrón (RRP), 51, 85, 86, 87t, 322f, 323, 324
receptores de lecitina tipo C, 87
activación citoplasmática de caspasa y reclutamiento del dominio de helicasas, 86-87
funciones, 87
del sistema innato inmunitario, 132-135, 133t
receptores tipo NOD, 86
receptores tipo Toll, 86
de respuesta de patrón (RRP), 507
de tirosina cinasa, 107
de trasplante de órganos, infección por CMV en, 383-384
de linfocitos T (TCR), 131, 140, 140f
de rianodina 2 (RyR2), 627
de transferrina 1 (TfR1), 860
de transferrina 2 (TfR2), 859
de vitamina D (VDR), 1330
del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), 1117
similar a la insulina I (IGF-IR), 48
NOD-*like* (NLR), 133-134, 133t
P3 tipo NOD (NLRP3), 133
superficiales, y osteoblastos, 1310
tipo
RIG (RLR), 133-134, 133t
Toll (TLR), 86, 87t, 132-133, 133f, 133t, 323, 507
en la defensa innata del huésped, 132-133, 133t
en el lupus eritematoso sistémico, papel en, 495
TLR transmembrana, 507
Recombinación homóloga (HR), 183
Reconocimiento, fagocitosis, 80
Reconstitución hepática después de hepatectomía parcial, 121
Recuento absoluto de neutrófilos, 1115
Recuperación, necrosis tubular aguda, 324
Rechazo
celular agudo, 677
de aloinjerto/s, 677, 879-880
en enfermedad de Andersen, 279
en trasplante renal
agudo mediado por anticuerpos, 952-953, 953f
categorías, 952t
celular, 953, 953f
crónica, 953-954, 954f
hiperagudo, 952, 952f
patología, 879-880
rechazo
agudo, 879f
ductopénico crónico, 880f
del trasplante cardíaco, 677, 677f
hiperagudo, 677
humoral aguda, 677
vascular crónico, 677
Reductasa de dihidropteridina (DHPR), 280
Reepitelialización, 118
Reestenosis, 594-595
Reflujo
vesicoureteral (RVU), 964
y edema intersticial, 324
Regaliz, 603
Regeneración, 95-96, 119
blastocitos en, 119-121, 120t
hepática, 828-829
cebado, 828
papel de las células no parenquimatosas, 829
progenitoras, 829
progresión a la mitosis, 828
miocárdica, y blastocitos cardíacos, 628
Región/es
crítica del síndrome de Down (DSCR), 257
determinante sexual del cromosoma Y (SRY), 996
proteína, 259
determinantes de la complementariedad (RDC), 140
seudoautosómica, 259
Regresión y pronóstico del melanoma, 1264
Regulación
de glucosa y actividad metabólica, 527f
inmunitaria, 1219
SERCA, 627
Regulador/es
epigenéticos
acetilación de las histonas y, 217
ARN no codificantes, 217
cambios de bases y oxidación, 217
desacetilación de las histonas y, 217
en cáncer, 216-217
estímulo ambiental en, impacto, 217-218
metilación del ADN, 217


booksmedicos.org

booksmedicos.org




Regulador/es *(cont.)*
metilación y, 217
modificaciones de las histonas, 217
posicionamiento del nucleosoma, 217
transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 272, 864
en pancreatitis crónica, 892
Regurgitación mitral, 659-660
Relación entre la conducta y la infección, 370-371
Relajación miocárdica, 623
Rem (Gy), 354
Remanentes
del uraco, 964
del arco branquial, 1277
Remodelación, 105-106
arteriolas espirales, 536
ósea, 1310-1311, 1310f
fracaso, 1342
Renina, 600
Reparación
de la cadena doble, y cáncer, 223
por escisión de bases (REB), 183, 183t
por escisión de nucleótidos (NER), 183, 223
por mal emparejamiento de bases (MMR), 182-183, 182f
*V. también* Cicatrización de las heridas
condiciones modificadoras, 122-123
contracción excesiva, 128-129
corazón, 127
córnea, 123
de las heridas, 95
en sitios específicos, 122
formación
deficiente de cicatrices, 128
excesiva de cicatrices, 128
hígado, 123-124
inflamación y, 107
piel, 123
pulmón, 125-127
riñón, 124-125
sistema nervioso, 127-128
subóptima, 128
y restauración, 107
Reperfusión e isquemia del miocardio, 45-646
Reprogramación génica, 85, 87
Resfriado común, 371-372
Resistencia a la insulina, 526, 527f
a la proteína C activada factor V de Leiden, 1114
para la glucosa (RIg)
y obesidad, 519
y resistencia selectiva a la insulina y sensibilidad (SEIRR), 520-521
vascular periférica, 299
y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), 525
y sensibilidad selectiva a la insulina (SEIRR), 520
Resoplidos, 250, 416
Resorción ósea subperióstica, 1337
Respuesta
al daño hístico, 510
al tratamiento neoadjuvante, 1076
de hipersensibilidad, 341
de las células estromales a señales derivadas de células terminales, 221, 222f
de shock térmico, 1461
inflamatoria, 55, 56f
amplificación of, 57
débil, 57
destrucción del agente dañino en, 57
fetal (RIF), 539, 539f
función primaria, 55
iniciación, 57
materna (MIR), 539
mediadores, 60f
persistente, 57
regulación, 84-88
terminación, 57
Restricción
del crecimiento intrauterino (RCIU), 344, 549
asimétrico, 549
simétrico, 549
tabaquismo materno y, 549
y bajo peso al nacer, 549-550
dietética (RD), 477, 483
Retículo sarcoplasmático (RS), 622, 1382
en edema hidrópico, 4f, 5
en lesión celular aguda, 5, 5f
estrés, 521
liberación de calcio por, y apoptosis, 46
y apoptosis, 42
Retina
cataratas diabéticas, 1514
ceguera, degeneración macular, 1516-1517
desprendimiento de retina, retina sensorial, 1514-1516
diabetes, manifestaciones oftlámicas, 1514
enfermedad/es
por almacenamiento lisosómico, 1517
sistémicas, 1508-1509
vascular oclusiva retiniana, 1509
estrías angioides, 1517-1518
iridopatía diabética, 1513-1514
normal, 1508f
oclusión
de arteria retiniana central, 1509
de vena retiniana central, 1509-1510
patología, 1510-1511
retinitis pigmentaria, 1516
retinopatía
diabética, 1511-1513
hipertensiva, 1510-1511
toxicidad del oxígeno, 1518
Retinitis pigmentosa, 1516
Retinoblastoma, 179, 180, 206, 207t, 254, 267t, 1523, 1523f
difuso, 1523f
endofítico, 1523f
exofítico, 1523f
Retinoides, 9, 359
Retinopatía
del prematuro, 1518f
en el CMT, 1195
protooncogen RET, 1211
diabética, 533, 534, 1511-1513, 1513f, 1514f
exudativa, 1513
hipertensiva, 1510-1511, 1511f, 1512f
proliferativa, 1511
Retorno venoso, 299
Retraso
familiar amaurótico (ceguera), 275
mental
cromosomas X extra y, 260
trisomía 21 y, 256
Retrovirus, 369
ARN, 232
Revestimiento arterial, 1510
*Rhizomucor,* 435
*Rhizopus,* 435
Rho, 98
*Rhus*
*diversiloba,* 1246
*radicans,* 1246-1247
*vernix,* 1246
Riboflavina (B2), 361, 361f
Ribosa-5-fosfato, 219
*Rickettsia*
*aeschlimannii,* 470t
*africae,* 470t
*felis,* 470t
*massiliae,* 470t
*mongolotimonae,* 470t
*parkeri,* 470t
*prowazekii,* 422
*rickettsii,* 421
*slovaca,* 470t
*tsutsugamushi,* 423
*typhi,* 423
Rickettsiosis variceliforme, 421t
Riesgo metabólico cardíaco y distribución de la grasa regional, 518
RIF. *V.* Respuesta inflamatoria fetal
Rinitis, 250
aguda, 1285
alérgica, 144, 1285
crónica, 1286
crónica, 1286
definición, 1285
patogenia molecular, 1285
patología, 1286
viral, 1285
*V.* Resfriado común
viral, 1285
Rinofima, 1285
Rinorrea, 1285
Rinosporidiosis nasal, 1287
Rinovirus, 372
Riñón/es, 903-958
anatomía, 903-906, 904f
anomalías congénitas, 906-911
aparato yuxtaglomerular, 906
cicatrizado, 125f
de Goldblatt, 937
distópicos, 247
en herradura, 907-908, 907f
enfermedad/es
benignas adquiridas, 911-954
glomerulares, 911-934
renal quística adquirida, 911
vasculares, 934-942
glomérulos, 904-906, 905f
hidronefrosis, 951-952
intersticio, 906
litos renales, 951
medular en esponja, 911
nefrolitiasis, 951
trasplante renal, 952-954
túbulos, 906
e intersticio, enfermedades, 942-950
urolitiasis, 951
uropatía obstructiva, 951-952
vasos sanguíneos, 903-906
RIP3, 48, 49f
Risa sardónica, 406
Ritmos circadianos, 516
Rituximab, 227
RLR. *V.* Receptores tipo RIG
Roble venenoso. *V. Rhus diversiloba*
Roentgen, 354
Rojo oleoso con orceína (rojo oleoso O), reacción histoquímica, 1384
Rosácea, 1284-1285, 1285f
Rosario raquítico, 1335
Roséola, 471t
Rosetas
de Flexner-Wintersteiner, 1289
de Homer Wright, 1214, 1289, 1491
Rotavirus, 371, 375, 791
Rotura/s
de cadena doble (DSB), 183-184, 183t, 483


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1588 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




hepática, 295
placa, 593
RRP. *V.* Receptores de reconocimiento de patrones
Rubéola, 249, 374
y defectos oculares, 249
Rubeosis del iris, 1513
Rubor, 55

**S**
SAA. *V.* Proteína sérica del amiloide A
SAAG. *V.* Gradiente albúmina sérica:albúmina de ascitis
Saccharomyces cerevisiae, 478
S-adenosilmetionina (SAM), 217, 363
SAF. *V.* Síndrome alcohólico fetal
Saliva, y caries, 1283
Salmonelosis no tifoidea, 790-791
*Salmonella,* 397-398, 976
enterocolitis, 397
fiebre tifoidea, 397-398, 398f, 399f
*paratyphi,* 397
*shigelosis,* 398-400
*typhi,* 397-398
*typhimurium,* 1098
*typhosa,* 883
Salpinge, 1000
Salpingitis, 1031
aguda, 996
tuberculosa, 1000
SAM. *V.* S-adenosilmetionina
Sangrado intermenstrual, 1021
Sangre
efecto del alcohol en, 335-336
oculta en heces, 818
roja rutilante, 818
SAP. *V.* Componente P del amiloide sérico
Sarampión, 684
(rubéola), 373-374, 374f
alemán (rubéola), 374
cerdo infectado con, 467
Sarcoidosis
aguda, 722
crónica, 722, 723
Sarcoma
botrioides, 972, 1377
de células dendríticas interdigitantes, 1161
de Ewing (SEW), 1355-1356, 1355f
de Kaposi (KS), 165, 234, 471t, 618, 618f, 1273, 1274f
asociado al herpes virus (SKHV), 618
toxoplasmosis y, 1449f
virus herpes humano 8, 1278
de la arteria pulmonar, 746
de la vejiga urinaria, 972
del estroma endometrial, del útero, 1027-1028, 1027f
histiocítico, 1161
mieloide, 1129-1130, 1129f
osteogénico, 1351-1352
pleomórfico indiferenciado, 1374-1375, 1375f
sinovial, 1379-1380, 1379f
monofásico, 1380
tasa de recurrencia, 1380
Sarcomatoide, 958
Sarcómero, 622, 1382
Sarcopenia, 21
SARS. *V.* Síndrome respiratorio agudo grave
coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV), 373, 470t
*S. aureus* resistente a meticilina adquirida en la comunidad, 387
SBW. *V.* Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Schineria larvae, 470t
*Schistosoma*
*haematobium,* 463-464, 465f, 964, 968
*japonicum,* 463-464, 465f
*mansoni,* 463-464, 465f, 466f
Schistosomula, 464
Schwannoma, 1304, 1410-1411, 1411f
acústico, 1410
espinal, 1410
periférico, 1410
vestibular, 1304, 1410
Schwannomina, 270
SDD. *V.* Síndrome de Denys-Drash
SDF-1, 198
SDRA. *V.* Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Seborreica dermatitis, 361, 1002
Secreción
alterada de insulina, 526, 527
biliar de colesterol, 882
de ACh. *V.* Acetilcolina secreción
de cloruro, por CFTR mutante, 272
de cortisol, 509
mucosa, 711
Secuencia
de oligohidramnios. *V.* Secuencia de Potter
de Potter, 906-907
de pelvis renal y los uréteres, 962, 962f
de vejiga urinaria, 963-964
del pene, 972-973, 972f
displasia renal, 908, 908f
ectopia renal, 907
hipoplasia renal, 907
repetida, 244
repetitivas de trinucleótidos, enfermedades con, 263-264, 263t
teloméricas/subteloméricas, 259
Secuestro/s, 1324
extralobar, 683, 683f
intralobares, 683, 683f
SED
clásicos tipo 1 y 2, 268
de hipermovilidad tipo 3, 268
vascular tipo 4, 268
*V.* Síndromes de Ehlers-Danlos
Segmento uterino inferior, 1008
Segniliparus rugosus, 470t
Selección
negativa de timocitos, 136
positiva de timocitos, 136
Selectina/s, 77, 134
E, 77-78
L, 78
P, 77, 199
Seminoma, 983-984, 984f
anaplásico, 984
características clínicas, 984
células malignas en, 982
con células gigantes sinciciotrofoblásticas, 984
epidemiología, 983
espermatocítico, 984
gonadotropina coriónica humana en, 984
patología, 984
Senescencia, 190. *V. también* Senescencia celular
celular, 190
estabilidad de los telómeros y tumorogénesis, 190, 190f
evasión, 191-192, 192f
inducido por oncogenes, 190-191, 191f
mediadores, 190
replicativa, 190, 191f
supresores tumorales y, 204
inducida por oncogenes (OIS), 190-191, 191f
replicativa, 479
Seno/s
de Rokitansky-Aschoff, 880
paranasales
anatomía, 1284
neoplasias de
características clínicas, 1290
carcinoma de células escamosas, 1288-1289, 1288t, 1289f
linfoma angiocéntrico de linfocitos citolíticos naturales (NK)/linfocitos T, 1290, 1290f
neuroblastoma olfatorio, 1289-1290, 1289f
patología, 1289
tumores benignos, 1288
subcapsular, 1130
umbilical-uracal, 964
urogenital, 961
Señales tróficas de hipertrofia y, 18
interrupción, 17
Señalización
adenérgica, hipertrofia y, 18
autocrina, 67, 67f
endocrina, 67, 67f
fagocitosis, 80-81
JNK-AP-1, 79
paracrina, 67, 67f, 1310
Wnt y sonic hedgehog (SHH), 1492
y desensibilización β-adrenérgica, 627
Separación dérmico-epidérmica, mecanismos, 1238
Sepsis, 321, 322f, 470t. *V. también* Shock séptico
alarminas, 510
anomalías de laboratorio en, 512-513
apoptosis, 509
circulación y coagulación en, 511, 511f
coagulación intravascular diseminada en, 511, 511f
contribuyentes a la fisiopatología, 507
criterios diagnósticos para, 506t
daño orgánico terminal en, 512f, 513
debilidad, 507
definición, 505
*E. coli,* 397
edad, 507
epidemiología, 505
equilibrio de pro- y, 507, 508f, 510
estado inmunitario, 507
factores que influyen sobre, 511-512
fisiopatología, 507
función orgánica, 507
hipertermia en, 512
hipoperfusión, 512
hipotensión, 512
hipotermia en, 512
identificación de biomarcadores en, 513
infecciones
con tipos de patógenos, 507-508
de las vías urinarias, 507
insuficiencia vascular en, 511, 511f
linfocitos T reguladores, 509
manifestaciones de los sistemas orgánicos, 513
mecanismos que activan los mediadores solubles en, 507f
mediadores antiinflamatorios en
neumonía bacteriana, 506, 506f
por *Candida* y candidiasis diseminada, 433-434
puerperal, 389
respuesta al daño hístico, 510


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1589 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Sepsis *(cont.)*
respuestas del huésped
que favorecen la actividad inflamatoria durante, 508f
que obstaculizan la inflamación durante, 510f
secuencia de eventos en, 511f
sistema nervioso, 509
taquicardia en, 512
taquipnea en, 512
tratamiento, 513
*Septata intestinalis*, 471t
Septicemia, 1325
por meningococos, 393
por *S. aureus*, 387
Serina proteasa 1, 892
Serosa, 777
Serosanguínea, 61
Serotonina, 75, 1216
Serpentinas, 237
Serpinas, 82
Seudoartrosis, 1321
Seudoginecomastia, 1078
Seudogota, 1370
Seudohermafroditismo
femenino, 978-979
masculino, 979
Seudohifas, 432
Seudohipoaldosteronismo tipo I, 603
Seudohipoparatiroidismo, 1197-1198, 1198f
Seudomembrana, 400, 407
Seudomixoma peritoneal, 797, 797f
del ovario, 1041
del peritoneo, 1051, 1051f
Seudoobstrucción, 786
Seudoosteoartritis, 1370
Seudoparálisis de Parrot, 1328
Seudoquiste pancreático, 889, 891f
Sexo
y ateroesclerosis, 595
y pronóstico del melanoma, 1264
y venas varicosas, 614
Shelterina, 479
*Shigella*, 396, 790, 976
*boydii*, 398
*dysenteriae*, 398
*flexneri*, 29, 398
fiebre tifoidea, 790
*sonnei*, 398
Shigelosis, 398, 400
SHP. *V.* Síndrome hepatopulmonar
Shock, 320
anafiláctico, 321
cardiógeno, 321, 321f. *V. también* Shock
clasificación, 321, 321f
de calor, 350-351
distributivo, 321
hipotensión y, 320
hipovolémico, 321, 321f
neurogénico, 321
séptico, 321
y síndrome de disfunción orgánica múltiple, 323-325
y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 321-323, 322f
SIADH. *V.* Síndrome de secreción inapropiada de ADH
Sialoproteína, 1309
SIDA. *V.* Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Sideroblastos en anillo, 1126
Siderosis
Bantu, 349
bulbar, 1503
Sievert (Sv), 354
Sífilides
foliculares, 414
numulares, 414
Sífilis, 412, 413t, 540, 541f, 998
adquirida, 1328
adquirida, del hueso, 1328
congénita, 249-250, 412, 416, 871, 1327-1328
del hueso, 1327-1328
piel, 250
barrera protectora, 1219
células de Langerhans, 1220-1222
cicatrización en, 123, 124f
definición, 1220
desmosoma, 1221f
extensiones citoplasmáticas dendríticas, 1220, 1222
formación excesiva de cicatrices en, 128
funciones de
impacto del hipotiroidismo en, 1184
melanocitos
melanosoma, 1221
queratinocitos, 1219-1220, 1221f
queratinosoma, 1221f
regulación inmunitaria, 1219
síndrome Cushing y, 1209
curso clínico, 414
endémica. *V.* Tifo endémico de Bejel, 423
meningovascular, 250, 415
primaria, 975
terciaria, 871
benigna, 415-416, 415f
lesiones en la piel, 414
membranas mucosas, 414
meninges, 414
nódulos linfáticos, 414
ósea
primaria, 413, 414f
secundaria, 413-414, 414f, 415f
sistema nervioso central, 1438f
terciaria, 415-416
y puente nasal, 1286
Signo
de Brudzinski, 1435
de Courvoisier, 895
de Homan, 307
de Kernig, 1435
de la bandera, 358
Silenciamiento génico, 85, 87
defectuoso, 89
Silicona gel, 1055
Silicoproteinosis, 716
Silicosis, 716f
aguda, 716
nodular simple, 714-716
progresiva masiva, 716
Silvio, atresia congénita, 1477
Sinaptofisina, 173t
Sinartrosis
subclasificaciones, 1356-1357
Sincitiotrofoblasto, 536
Sincondrosis, 1356
Sindactilia, 247
Sindecanos, 70
Sindesmosis, 1356
Síndrome/s, 248
5p, 259
alcohólico fetal (SAF), 245, 248-249
abuso del alcohol en el embarazo, 336
anafilactoide del embrazo. *V.* Embolia de líquido amniótico
antifosfolípidos, 550, 1115
autoinmunitarios asociados a tumores, 1501
degeneración cerebelar progresiva, 1501
encefalitis límbica, 1501
enfermedades paraneoplásicas, 1501
pérdida de la visión, 1501
candidiasis-hipoparatiroidismo-enfermedad de Addison, 1204
carcinoide, 793
colestásticos de la infancia, 871-873
atresias biliares, 872-873
causas, 872t
extrahepática, 872-873
factores etiológicos, 871
hepatitis neonatal, 871-872, 872f
intrahepática, 873
patología, 872
cromosómicos, 256-265, 256t
aberraciones numéricas de cromosomas sexuales, 259-262
anomalías por mutación gen único, 262-265
síndromes de deleción cromosómica, 259
síndromes de rotura cromosómica, 259
síndromes por translocación, 259
trisomías, 256-259, 256t
de Alagille, 873
de Alport, 924
mutaciones en el colágeno IV en, 102
de Angelman (SA), 286
de aparente exceso de mineralocorticoides (AME), 603
de Apert, 1276
de asa ciega, 786
de Asherman, 1019
de Beckwith-Wiedemann (SBW), 955
de Boerhaave, 759
de Brugada, 673
de Budd-Chiari, 301, 307, 320, 338, 840-841, 841f, 868
agudo, 841f
crónico, 841f
características clínicas, 841
enfermedad hepática veno-oclusiva, 840-841
factores etiológicos, 840-841
patología, 841
lobulación reversa durante, 841
de cáncer hereditario, 213
de cáncer mamario/ovárico, 207t
de Caplan, 717
de células solo Sertoli, congénito, 246
de Cepacia, 274
de Cockayne, 183
de compresión celíaca, 788
de Conn, 602, 1209-1210
de corazón izquierdo hipoplásico, 634
de Cowden, 207t, 811, 1496
de Crigler-Najjar, 831
de Crouzon, 1276
de Cushing, 1179, 1209f, 1216
antidiuresis inadecuada, 1216
características clínicas, 1208-1209, 1209f
sexuales secundarias, 1209
hipercalciemia, 1216
hipocalciemia, 1217
hipoglucemia, 1217
independiente de ACTH-, 1208
intolerancia a la glucosa y, 1209
obesidad y, 1208-1209
síndromes gonadotrópicos, 1217
tratamiento, 1209
de Chediak-Higashi, 83t, 282
de Churg-Strauss, 608, 608f, 731f, 934
de Déjèrine-Sottas (SDS), 1409
de deleción cromosómica, 259
de Denys-Drash (SDD), 955

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1590 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



de depleción de cadenas pesadas de miosina, 1402
de di Guglielmo, 1129
de Diamond-Blackfan, 1119
de dificultad respiratoria aguda (SDRA), 699, 700f
  embolia de líquido amniótico y, 310
  shock pulmonar y, 324
de DiGeorge, 154-155, 1197
de disfunción orgánica múltiple (MODS), 321, 323, 505
  criterios diagnósticos para, 506t
de Down, 256-258, 257, 256t, 1465
  características clínicas, 257-258, 258f
  edad materna y, 256, 257f
  efecto del alcohol en, 335
  expectativa de vida, 258
  fisiología, 299
  funciones, 621
  impacto del hipotiroidismo en, 1184
  incidencia, 257f
  leucemia en, 258
  principio de Starling del, 623
  sepsis, cambios, 324
  trombosis en, 305-306, 305f, 306f
  y proceso de curación, 127, 127f
de Dressler, 648
de Dubin-Johnson, 831-832
  características clínicas, 831-832
  excreción urinaria de coproporfirina en, 831
  gen ABCC2/MRP2 en, 831
  patología, 831
de Eaton-Lambert, 741, 1412
de Edwards, 258
de Ehlers-Danlos (SED), 267t, 268, 1433
de embolia grasa, 311, 311f
de Evans, 1169
de Fanconi, 281, 347, 1334
de feminización testicular, 979
  infertilidad testicular, 980
de fiebre periódico, 489
de Fitz-Hugh-Curtis, 394
de fragmentación mecánica de los glóbulos rojos, 1101
de Gardner, 816, 1064
de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), 385, 1449
de Gilbert, 831
de Gitelman, 603
de Goodpasture, 147, 147f, 702-703, 703f, 702-703, 932
de Guillain-Barré, 401, 490, 1406, 1444
de HELLP, 553, 553f, 555, 1108
de Hermansky-Pudlak (HPS), 282
de herniación uncal, 1418
de hidantoína fetal, 248
de hiperinfección, 461
de hipoventilación por obesidad, 522
de Horner, 735
de Hunter, 10
de Hurler, 10, 271t, 1456
de infección amniótica, 540
de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 159, 471t. *V. también* virus de Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)
  esofagitis por herpes en, 382
  infección/es
    por MAI en, 430-431, 430f
    de vías urinarias en, 377
    polimicrobianas en, 164-165
  neumonía por Pneumocystis en, 432
  pérdida de peso en, 21
  tratamiento antirretroviral, 166-168, 167f
de insensibilidad a los andrógenos, 979
de insuficiencia respiratoria, 323
de insuficiencia respitatoria neonatal, 290-293, 290f, 291f, 701-702
de Kallmann, 1177
  ligado al X (KAL1), 1177
de Kartagener, 686
de Kasabach-Merritt, 1109
de Kearns-Sayre, 1398
de Kindler, 1235
de Klinefelter (47,XXY), 260-261, 261f
de Korsakoff, 360
de Kostmann, 1116
de Laron 1176-1177
de Lesch-Nyhan, 1367
de Liddle, 603
de Li-Fraumeni, 207t
de linfocitosis difusa infiltrativa, 1409
de lisis tumoral, 949
de los nódulos linfáticos mucocutáneos. *V.* Enfermedad de Kawasaki
de Lutembacher, 632
de Lynch, 207t
de Maffucci, 1348
de Mallory-Weiss, 335, 759
de Marchiafava Bignami, 1458, 1460
de Marfan, 104, 267-268, 267t, 612
  cambios en, 268
    lesiones físico/químicas, 1503
de Mazabraud, 1343
de Meckel-Gruber, 908
de Meigs, 1045
de microdeleción, 259
de Mikulicz, 1508
de Milkman-Looser, 1334
de Morquio, 1315
  en el raquitismo, 1335f
  escorbuto, 1315-1316
  estructura, 1313, 1314
  formación, 1313
de muerte súbita del lactante (SMSL), 31, 295-297
  canalopatías asociadas con, 295-296
  definición, 295
  factores de riesgo
    materno para, 295
    para lactantes, 295
  tabaquismo materno durante el embarazo y, 296, 331
de Muir-Torre, 819
de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), 899
de Nezelof, 1166
de Osler-Weber-Rendu, 840
  síndrome de desmielinización osmótica, 1458, 1458f
de ovario poliquístico, 1033-1034, 1034f
  características clínicas, 1034
  fisiopatología, 1033
  patogenia, 1033f
  patología, 1034
  resección en cuña en, 1034
de Pancoast, 735
de Patau, 258-259
de Peutz-Jeghers, 207t, 811
de Pickardt, 1176
de Pickwickian, 522, 733
de piel escaldada, 386
de Plummer-vinson (Paterson-Kelly), 753
de poliposis
  dentada, 812-813
  hiperplásica, 812
de Prader-Willi (PWS), 286
de predisposición al tumor rabdoide, 1492
de progeria de Hutchinson-Guilford (HGPS), 481
de prolapso de la válvula mitral, 268
de QT largo, 296, 672
de reconstitución inflamatoria inmunitaria (IRIS), 166, 168, 1447
de repetición de nucleótidos, 1388
de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), 93, 321
  anomalías de laboratorio en, 512-513
  autoregulación vascular, 324
  cambios en, 325
  cerebro, 325
  corazón, 324
  criterios diagnósticos para, 506t
  defensas del huésped en, definición, 321, 505
  descarga simpática, aumento en, 323
  efecto de los órganos, 324, 324f
  estímulos desencadenantes para desarrollar, 505
  factores que influyen sobre, 511-512
  glándulas suprarrenales, 325
  hígado, 325
  hipertermia en, 512
  hipoperfusión, 512
  hipotensión, 512
  hipotermia en, 512
  mecanismos causales, 322f
  mecanismos vasculares compensadores en, 323
  páncreas, 325
  patogenia, 321-323, 322f
    polimorfismos genéticos en, 324
  pulmón, 324-325
  riñón, 324, 325f
  sepsis, sepsis grave y shock séptico, relación entre, 505
  séptico, 323
  sistema renina-angiotensina-aldosterona, 323-324
  taquicardia en, 512
  taquipnea en, 512
  tubo digestibo, 325
  y disfunción orgánica múltiple, 323
de Reye, 867f, 868
de Richter, 1143
de Rieger, 1176
de rotor, 832
de rotura cromosómica, 259
de rubéola congénita (SRC), 245
de Schmidt, 1204
de secreción inadecuada de ADH (SIADH), 735, 1181
de Sézary, 1154-1155, 1273
de Sheehan, 17, 1175
de shock tóxico, 387, 1001
de silla vacía, 1177, 1177f
de Sipple, 1211
de Sjögren, 498-500, 727, 1171, 1296
  afección orgánica en, 499f
  anticuerpos antinucleares en, 499
  enfermedad hepática en, 500
  glándulas salivales en, 499f
  primario, 499
  pulmonar, 499-500
  xerostomía, 1295
de Stein-Leventhal, 1033
de Stevens-Johnson, 425, 1239
de Sturgess, 686
de Sturge-Weber, 616-617, 1500f, 1501f
de susceptibilidad tumoral, 206, 207t
de Sweet, 1169, 1170f, 1274
de temblor-ataxia del cromosoma X frágil, 285
de teratoma en crecimiento, 985

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1591 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Síndrome/s *(cont.)*
de translocación, 259
de tricoepitelioma múltiple, 1271
de Trousseau , 895
de tumor de Wilms y aniridia (WAGR), 254, 955, 956
de Turcot, 816
de Turner, 255, 261-262, 262f, 1332
de úlcera rectal solitaria, 810
de VACTERL, 752
de Waardenburg, 282
de Waterhouse-Friderichsen, 325, 325f, 393, 1205, 1436
de Weil, 417, 871
de Werner (SW), 207t, 481, 482, 482f, 1211
de Wernicke-Korsakoff, 360, 1459
de Wiskott-Aldrich (WAS), 1108, 1166
de Wolff-Parkinson-White, 623
de X frágil (SXF), 263t, 264, 264f, 284-285, 284f
de Zollinger-Ellison, 770, 772f, 899
de neuroma mucoso
del bebé sacudido, 1509
del conducto biliar evanescente, 880f
del desarrollo, 248
del lóbulo
medio, 427
derecho, 686
del túnel carpiano , 1407f
dependientes de la piridoxina, 363
fetal por el tabaco, 331-332, 331f
gonadotrópicos, 1217
hemangiomatosos múltiples, 616-617
hemolítico-urémico, 395, 489, 938, 939-940, 939f, 1101
atípico, 938, 939
típica, 938, 939
hepatopulmonar (HPS), 840
hepatorrenal (HRS), 840, 843
hipoperfusión renal y, 843
HIM. *V.* Síndrome Hiper-IgM
hipereosinófilo idiopático, 1117
hiper-IgM, 154
MEN tipo 2, 1211
metabólico, 600
concomitantes, 521t
definición, 521
miasténico-miopático, 1412
factores etiológicos, 1126
patología, 1126-1127
mielodisplásico (SMD), 1120, 1126-1127, 1127f
características clínicas, 1127
exposición al benceno y, 342
nefrítico(glomerulonefritis), 912-915
fisiopatología, 912-914
manifestación, 912t
patología, 912t, 914-915
nefrótico, 319, 572, 823, 911-912
en niños y adultos, 912t
fisiopatología, 911f
manifestación, 912t
neurológicos paraneoplásicos (PNS), 1170
neuropatías paraneoplásicas, 1407-1408
nevoide de carcinoma de células basales, 1268
oculoglandular de Parinaud, 410
paraganglioma-feocromocitoma, 1211
paraneoplásicos, 238, 735, 1274
que afectan a músculos y nervios periféricos, 1410-1411
paraneoplásicos con función endocrina, 1216-1217
poliendocrinos, 1204
poliendocrino autoinmunitario tipo I, 1204
tipo II, 1204
por deleción
22q11, 154
de cromosoma 22q11.2, 1166
por sobrecarga de hierro, en el hígado, 859-863
absorción de hierro y, 860-863
características clínicas, 863
causas, 861t
complicaciones, 861f
destino del hierro en ausencia de la hepcidina, 862f
entrada de hierro a las células, 860
fisiopatología, 861
gen HAMP en, 861
gen HFE en, 861
hemocromatosis hereditaria, 859, 860-863, 862
metabolismo del hierro, 859-860, 859f
mutación en C282Y, 861
órgano afectados por, 861-862
papel de
ferritina en, 860
ferroportina en, 860
hepcidina en, 859-860, 859f-860f, 863
transferrina en, 860
patogenia molecular, 861
patología, 861-862
sobrecarga de hierro secundaria, 859, 863
pospericardiotomía, 319
predisposición tumoral, 1482
pulmonares hemorrágicos difusos
relacionados con SDHB, 1213
pulmonar por Hantavirus, 471t
respiratorio
agudo, 470t, 471t
grave (SARS), 373
retroviral agudo, 162
torácico agudo, 1097
tóxico por polvo orgánico (ODTS), 349
vasculítico pulmonar-renal, 934
Sinequia
posterior, 1507, 1513
periféricas anteriores, 1507, 1510, 1513, 1521
Sínfisis, 1356
Sinostosis, 1356
Sinovitis vellonodular pigmentada (PVNS), 1371, 1371f
Sintasa inducible de NO (iNOS), 322f, 323
Síntesis
de CFTR, fallo, 272
glomerulonefritis C3, 928
glomerulopatía C3, 914
transporte de CFTR a la membrana plasmática, fallo, 272
defectuosa de hormona tiroidea, 1183
Sintetasa
de metionina de tARN, 491
de ARN de transferencia (ARNt), 491
Sintropía, 248
α-sinucleinopatías, 1468
Sinusitis, 1286
alérgica fúngica (SAF), 1287
crónica, 1286
fúngica invasiva, 1287
maxilar, 1286
neumocócica, 390
por *S. pneumoniae*, 390
Sinusoides hepáticos, 580
Siringobulbia, 1475
Siringoma, 1002-1003, 1271
Siringomielia, 1475
SIRT, 205
Sirtuinas, 217, 485, 485f
Sistema
cardiovascular, síndrome de Marfan, 268
de clasificación
de Gleason, 991, 992, 992f
de Heath y Edwards, 732
de complemento, 62, 133t
activación, 62, 62f
actividad biológica, 63, 63f
anafilotoxinas, 63
complejos inmunitarios, 64
decadencia espontánea, 64
deficiencias del complemento, 64-65
desequilibro en las actividades, 64
enfermedad infecciosa, 64
función, 62
inactivación proteolítica, 64
inflamación y necrosis, 64
lesión por reperfusión y, 39
lisis celular, 63
moléculas celulares asociados a membrana, 64
moléculas proinflamatorias, 63
opsoninas, 63
principios activos de unión, 64
regulación, 64
repercusión y, 39
vía alternativa, 62f, 63
vía clásica, 62-63, 62f
vía de unión a manosa, 62f, 63
de conducción auriculoventricular, 623
de chaperonas, 29, 30f
de estadificación de Ann Arbor para, 1159t
celularidad mixta, 1159, 1159f
clásico, 1157-1160
en el bazo, 1160f
esclerosis nodular, 1158-1159, 1158f
NLPHL (linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocitario), 1160 por depleción linfocitaria, 1159-1160, 1159f
rica en linfocitos, 1159
de niveles de Clark, 1264
endocrino, 1173-1217
adenoma/s
folicular, 1191-1192
hipofisarios, 1177-1180
anatomía, 1174-1175, 1174f, 1181, 1201
y fisiología, 1197, 1210-1211, 1215-1216
anomalías congénitas, 1182
bocio no tóxico, 1182-1183
cáncer, 1192-1197
corteza suprarrenal, 1201-1210
efecto del alcohol en, 335
eje hipotalámico-hipofisario, 1181
feocromocitomas, 1211-1213
función, 1181-1182
generalidades, 1173-1174
glándula/s
pineal, 1215-1217
pituitaria (hipófisis), 1174-1181
tiroides, 1181-1197
paratiroides, 1197-1201
hiperfunción suprarrenal, 1205-1210
hiperparatiroidismo
primario, 1198-1200
secundario, 1200-1201
hiperplasia suprarrenal congénita, 1201-1203
hipertiroidismo, 1185-1188
hipoparatiroidismo, 1197-1198
hipopituitarismo, 1175-1177
hipotiroidismo, 1183-1185
insuficiencia corticosuprarrenal, 1203-1205
lóbulo
anterior normal en, 1175f


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1592 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




posterior, 1175
médula suprarrenal, 1210-1215
mielolipomas suprarrenales, 1210
neoplasias, 1216
metastásicas, 1210
neuroblastomas, 1213-1215
posterior, 1180-1181
quistes suprarrenales, 1210
síndromes paraneoplásicos, 1216-1217
tiroiditis, 1188-1191
esquelético
en síndrome de Marfan, 268
hiperparatiroidismo impacto en, 1200
síndrome de Down, 257
haversiano, 1311
inmunitario, 131
adaptativo, 131-134, 138-141
biología, 131
carcinogenia, papel en, 226-227
células y tejidos, 134-138
complejo mayor de histocompatibilidad, 141
efecto del alcohol en, 336
enfermedades por
deficiencia de anticuerpos, 152-154
inmunodeficiencia, 152
combinada, 155-156, 155t
inmunidad
humoral, 141-142
mediada por células, 141
inmunodeficiencias de linfocitos T, 154-155
innata, 131-134
innato, 131
interacciones
de linfocitos B, 143
de linfocitos T, 142-143
mecanismos celulares inmunitarios efectores
privilegiado, 490
reacciones de
complejos inmunitarios , 147-150, 148f, 149f
hipersensibilidad mediadas
por células, 150-152, 150f, 151f
por IgE, 144-145, 145f
hipersensibilidad no mediadas por IgE, 146-147, 146f, 147f
respuestas inmunitarias integradas
síndrome de Down, 257
tabaquismo, efecto, 331
y lesión hística, 143-144, 144t
Internacional para la Nomenclatura Citogenética Humana (ISCN), 250
linfoide, trastorno, 1130-1163
linfomas malignos, 1137-1162
nódulos linfáticos y linfocitos, 1130-1133
trastornos benignos, 1134-1137
trastornos histiocíticos, 1162-1163
microsomal de oxidación del etanol, 854
nervioso
capacidad regenerativa, 127
central, 127
efectos del alcohol en, 336
hiperparatiroidismo impacto en, 1200
hipotiroidismo impacto en, 1184
periférico, 127-128
sífilis congénita, efecto, 250
nervioso central (SNC), 1074, 1139
absceso cerebral
*Acanthamoeba,* 1448-1449
aspergilosis, 1441
astrocitos, 1414, 1415f
*Bacillus anthracis,* 1436
blastomicosis, 1441
candidiasis, 1441
capacidad regenerativa, 127
características clínicas, 1435, 1421
células, 1414-1416
cisticercosis, 1449
citomegalovirus, 1445
coccidioidomicosis, 1440-1441
concusión, 1421-1422
contusión cerebral
criptococo, 1440
de la materia
blanca, 1414, 1414f
gris, 1414, 1414f
deficiencias mentales, 1460-1461
demencia sifilítica, 1439
empiema, 1435
en mucopolisacaridosis, 278
en niños infectados por TORCH, 249
encefalitis, 1435, 1441-1443
viral transmitida por artrópodos, 1445-1446
encefalopatía por VIH, 1447-1448
enfermedades
demielinizantes, 1453
por priones, 1449-1453
*Entamoeba histolytica,* 1449
ependimarias, 1416, 1416f
epidemiología, 1420
equinococosis, 1449
*Escherichia coli,* 1435
*Exserohilum rostratum,* 1441
factores etiológicos,
factores etiológicos, 1418, 1420, 1422-1423, 1424-1425, 1435-1436
glándula pineal, 1417
*Haemophilus influenzae,* 1435
herniación, 1418-1420
hidrocefalia, 1419, 1419f
histoplasmosis, 1441
infecciones
fúngicas, 1440
micobacterianas/fúngicas, 1439
por protozoos, 1448-1449
información clínica esencial, 1479t
leptomeningitis, 1435
lesión/es
axonal difusa, 1424
cerebral traumática penetrante, 1424
de la médula espinal
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1446-1447
*Listeria monocytogenes,* 1436
malformaciones del desarrollo, 1472-1479
meninges, 1417
meningitis, 1441
tuberculosa, 1439-1440
microglía, 1416, 1416f
mucormicosis/cigomicosis, 1441
*Naegleria* spp., 1448
*Neisseria meningitidis,* 1436
neuroimagen, 1480t
neuronas, 1414, 1415f
neurópilo, 1414
neurosífilis, 1438
oligodendroglía, 1414-1416, 1416f
oligodendroglía, 1414-1416, 1416f
paludismo (malaria), 1449
panencefalitis esclerosante subaguda, 1446
patología, 1420-1421, 1423, 1424, 1436-1437, 1437-1438
plexos coroides, 1416-1417, 1417f
poliomielitis, 1443
presión intracraneal, 1418-1420
quistes, 1498t, 1499f
rabia, 1443-1444
regiones especializadas, 1416-1417
síndromes paraneoplásicos, 1501
sintomatología variable, 1421
*Streptococcus pneumoniae,* 1435-1436
tabes dorsal, 1439
topografía, 1413-1414
toxoplasmosis, 1448
trastornos, 496, 1413
cerebrovasculares, 1425-1435
tripanosoma, 1449
triquinosis, 1449
tuberculomas, 1439-1440
tumores, 1479t
virus herpes, 1444-1445
herpes simple
tipo 1, 1444
tipo 2, 1444
virus varicela zóster, 1444-1445
*V.* también Neuropatías periféricas
anatomía de 1402-1403, 1402f
tumor maligno de la vaina del nervio periférico, 1411
neurofibroma, 1411
schwannoma, 1410-1411, 1411f
nervioso periférico, capacidad regenerativa, 127-128
renina-angiotensina (SRA), 315, 320, 324
e hipertensión, 600-601
shock séptico y, 323-324
reproductor femenino
cuello uterino, 1008-1016
desarrollo, 996
infecciones genitales, 996-1001, 997t
ovarios, 1031-1048
peritoneo, 1048-1051
síndrome de shock tóxico, 1001
transmitidas por vía
no sexual, 1000-1001
sexual 996-1000
trompas de Falopio, 1030-1031
útero, 1017-1030
vagina, 1006-1008
vulva, 1001-1006
reproductor masculino
anatomía del, 961-962
conductos wolffianos, 962
desarrollo embriológico, 960f
epidídimo, 961
escroto, 962
infecciones, 974f
pene, 962
próstata, 961
sistema genital, 961-962
testículos, 961
túnica albugínea, 961
vesículas seminales, 961
respiratorio
anatomía del alvéolo, 680
bronquíolos, 680
desarrollo acinar o canalicular, 680
embriología
fibrosis quística y, 272
mecanismos de defensa, 680
período
alveolar, 680
embrionario, 679
sacular, 680
seudoglandular, 679
tráquea y bronquios, 680
vasculatura pulmonar, 680
TNM de estadificación del cáncer, 177
tubular transverso, 1382
reproductor
fibrosis quística y, 273
impacto del hipotiroidismo en, 1184
síndrome de Down, 257


booksmedicos.org

booksmedicos.org



Sitio/s
frágil, 284
frágiles comunes (CFS), 209
SK. *V.* Sarcoma de Kaposi (SK)
Smac/diablo, 42
Smads, 203
SMSL. *V.* Síndrome de muerte súbita del lactante
SNC. *V.* Sistema nervioso central
$SO_2$. *V.* Dióxido de sulfuro
Sobrecarga
de líquidos, y edema, 320
de presión, 651
de volumen, 651
complejos de Von Myenberg, 874, 875f
enfermedad
de von Gierke, 271t, 279, 865
de von Recklinghausen, 269-270
de von Willebrand, 267t
factor de von Willebrand (vWF), 174t, 586, 1102
proteína de Von Hippel-Lindau (VHL), 29, 207t, 957
síndrome de Von Hippel-Lindau, 616, 897, 899
Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, 786
Sobrehidratación, 320
SOD. *V.* Superóxido dismutasa
Sodio
corporal total, 315
*V.* también Edema
reabsorción, 317
retención, 315, 317, 319
y metabolismo de agua, 315
Solventes
orgánicos, inhalación recreativa, 337
y vapores orgánicos volátiles, 341-342
Somatostatinomas, 795, 899
Somatotrofos, 1175
SPARC (proteína ácida secretada y rica en cisteína), 70, 70f
SPINK1. *V.* Gen inhibidor de la proteasa de serina
*Sporothrix schenckii,* 441
SPW. *V.* Síndrome de Prader-Willi
SRIS. *V.* Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SRS-A. *V.* Sustancia de anafilaxia de reacción lenta
SRY. *V.* Región determinante del sexo Y
*Stachybotrys* sp., 349
*Staphylococcus,* 1055
*aureus,* 165, 338, 372, 386, 386-387, 386f, 791
*epidermidis,* 387
infecciones supurativas 386-387, 386f
*saprophyticus,* 387
*Streptococcus,* 1009
*agalactiae,* 690
*pneumoniae,* 372, 386, 390, 684, 687, 707, 842,1435
infecciones por, 390
*pyogenes,* 388-389, 388f, 389f, 690
chancroide, 394-395
de transmisión sexual, 393-395
gonorrea, 393-394
granuloma inguinal, 395, 395f
*Strongyloides stercoralis,* 371, 456, 459t, 460, 463
Subcorionitis aguda, 539
Suberosis, 719
Subfalcina (del cíngulo), 1418
Submucosa, 777
Succinato deshidrogenasa (SDH), 1384
Sudoraciones nocturnas, 350, 351
SUH típico, 938
Sulfato de magnesio para eclampsia, 553
Sulfonamidas, 412
Superficie
coriónica, placenta, 535
decidual, placenta, 535
fetal, placenta, 535
materna, placenta, 535
Superhombres XYY, 261
Superóxido dismutasa (SOD), 7, 8f, 9
Supervivencia celular, hipertrofia y, 20
Supresores
de metástasis, 201, 205
tumorales, 201-202
angiogenia, inhibición, 205
atributos del tumor, inhibición, 202-203, 202f
bloqueo de la invasión y metástasis, 205-206
efectividad, en funcionamiento, 206-213
inactivación, 184
muerte celular programada y, 203-204
proliferación celular, regulación, 203, 203f
regulación metabólica por, 220-221, 221f
y senescencia, 190, 204
Surfactante pulmonar, 289
Sustancia
de anafilaxia de reacción lenta (SRS-A), 66, 145
de Splendore-Hoeppli, 441
fundamental, 100
inhibidora mülleriana, 996
Sustrato
del receptor de insulina (IRS), 519
no metabolizado, acumulación, 265
Sutura
en bolsa de tabaco, 118
osteoide, exageración, 1334
SW. *V.* Síndrome de Werner
SXF. *V.* Síndrome de X frágil

**T**

Tabaquismo, 329, 327-334, 1065
ambiental, 332
complicaciones, 333f
consecuencias en la salud, 333t
corazón y sangre, efecto en, 334t
enfermedad cardiovascular y, 332-334
enfermedad cerebrovascular y, 332-334
cáncer pulmonar por, 328, 329-330, 329f
efectos sobre los órganos, 328f
enfermedades benignas por, 330-331
función reproductiva, efecto sobre, 331
maternas, consecuencias, 331-332, 331f
mortalidad por, 327-328, 327f
neoplasias, 328, 329-330
pasivo, 332. *V. también* Tabaquismo ambiental
peso al nacimiento, efecto sobre, 331, 331f
riesgo de muerte en fumadores/no fumadores, 327f
síndrome fetal por tabaquismo, 331-332
tabaquismo ambiental, exposición a, 332-334
y enfermedad cardiovascular, 328-329, 329f
y ateroesclerosis, 595
Tabes dorsal, 415, 1439, 1439f
Tabique de vagina, 1006
Tacrolimús, inhibidor de la calcineurina, nefrotoxicidad, 954
*Taenia*
*coli,* 797
*echinococcus,* 1449
*saginata,* 467, 467t
*solium,* 467, 467t, 1449
Talasemia, 1091-1094, 1092f
epidemiología, 1091-1092
heterocigota β, 1093
heterocigoto, 1093
homocigoto, 1092-1093
homocigota β, 1092-1093
patogenia molecular, 1092
portador silente, 1094
α-talasemia, 1093-1094
β-talasemia, 1092-1093
Talcosis, 719
Taponamiento cardíaco, 21f, 319, 674
Taquicardia, 512
supraventricular, 623
ventricular polimórfica catecolaminérgica, 673
Taquipnea, 512
TAR. *V.* tratamiento antirretroviral
Tasa
de filtración glomerular (TFG), 600
de sedimentación eritrocitaria (ESR), 93
metabólica basal (TMB), 516
mitótica dérmica y pronóstico del melanoma, 1263
Tatuajes, 11-12
Tauopatías, 1464, 1471
TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina), 343
TDLU. *V.* Unidad ductal lobular terminal
TdT, 174t
Tecomas, 1046, 1046f
del ovario, 1046, 1046f
Tejido
adiposo, tumores de
lipomas, 1375, 1376f
liposarcomas, 1376, 1377f
conjuntivo intersticial, 99-105
conjuntivo, matriz extracelular, 99-105
células en, 100
colágenos, 100-102, 101t
elastina y fibras elásticas, 102-104, 103f
glucoproteínas de matriz, 104
glucosaminoglucanos, 104
hialuronano, 104-105
proteoglucanos, 105
sustancia fundamental, 100
de granulación, 106
en la curación de las heridas, 110, 113f
linfoide asociado a mucosa (MALT), 774, 775f, 1130
linfoide asociado al intestino, 164f
mamario ectópico, 1001
suprarrenal ectópico, 1201
tiroideo heterotópico, 1182
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT), 1105-1106
Telomerasa, 190
y cáncer, 191-192, 192f
Telómeros, 190, 191-192, 192f, 259, 479
Tenascinas, 70
Tenesmo, 807
Tenia/s (cestodos), 457
del cerdo, 467-468
intestinales. *V.* Cestodos
Tensión de cizallamiento hemodinámico, 591
Teoría de la tasa de vida, 480
Terapia
antirretroviral altamente activa (HAART), 1447
de reemplazo hormonal, 340
posmenopausia, 340
Teratocarcinomas, 983, 985
Teratógenos, 245, 248
susceptibilidad a, 245, 246f
Teratología, principios, 245
Teratoma/s, 986, 987f
benigno en crecimiento, 984

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1594 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




congénitos, 246
del ovario, 1043-1044, 1044f
inmaduros, 985
malignos, 983, 984
sacrococcígeos, 298
Terminación de respuesta inflamatoria, 57
Terminología escamosa anogenital inferior (LAST), 1010
Termogénesis por actividad sin ejercicio (NEAT), 516
TERT. *V.* Transcriptasea reversa de la telomerasa
Testículos
atrofia tubular posradiación, 980f
con criptorquidia, 977-978
criptorquidia, 977-978
efecto del alcohol en, 335
inguinales, 977
pospuberales, 978
tumores, 981-988, 982f, 983t. *V. también* Tumores testiculares
Tet metilcitosina dioxigenasa (TET2), 217
Tetania, 406
Tétanos, 404-406, 405f, 406f
Tetanospasmina, 406
Tetraciclina, 408
en la eritromicina, 417
en la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 422
en la fiebre recidivante, 418
en la psittacosis, 421
Tetracloruro de carbono, 341
Tetraespaninas, 98
Tetrahidrobiopterina (BH4), 280
Tetralogía de Fallot, 635, 635f
Tetrayodotironina (T4), 1181-1182
TfR1. *V.* Receptor de transferrina 1
TfR2. *V.* Receptor de transferrina 2
TGF-β. *V.* Factor transformante del crecimiento β
*Thermoactinomyces sacchari,* 719
Tiabenazol
para la toxocariasis, 463
Tiamina (B1), 360-361, 360f
TIBC. *V.* Capacidad total de fijación al hierro
Tibias en sable, 250, 416, 1328
TIBOLA, 470t
Ticagrelor, 303
Tiempo
de la muerte, 1531-1532
desarticulación, 1532
descomposición, 1532
lividez, 1532
rigor, 1532
temperatura corporal, 1532
de protrombina (TP), 1106
de retraso en la mineralización, 1309
de tromboplastina parcial (TTP), 1106
Tifus
de los matorrales, 421t, 423
epidémico, 422-423
murino, 421t, 423
transmitido por piojos, 421t, 422-423, 423t
TIGAR (regulador de la glucólisis inducida por TP53), 220
Timo, 139, 1166-1168
agenesia y displasia, 1166
anatomía y función, 1166
corpúsculos de Hassall, 1166
hiperplasia tímica, 1167, 1167f
timomas, 1167-1168, 1167f
Timomas, 1167-1168, 1167f
características microscópicas, 1167f
enfermedades asociadas, 1168
miastenia grave y, 1167
Tímpano, 1300
TIMP. *V.* Inhibidores hísticos de las metaloproteinasas
Tinción
Azo, 236
de anticuerpos fluorescentes, 541, 541f
de fosfatasa ácida, 1384
de Gomori de metenamina de plata (GMS), 432
de hematoxilina y eosina (H&E), 1175
de la región núcleo organizada, 251
de Warthin-Starry, 541, 998
tricrómica de Gomori modificada, 1384
Tiña, 442, 1253
Tioflavina T, 566
Tipo
de reacción impredecible, 341
infantil (preductal) de coartación, 637
TIPS. *V.* Derivación intrahepática transyugular portal-sistémica
Tiroglobulina, 173t
Tiroides
ectópica, 1182, 1277
lateral aberrante, 1182
lingual, 1182, 1277
Tiroiditis, 1188-1191
aguda, 1188
autoinmunitaria , 492
células CD4 activadas en, 1189
células $CD4^+$ en, 1189
crónica autoinmunitaria, 119f, 1188-1190
de Hashimoto (TH), 119f, 1055, 1188-1190
ingesta de yodo en, 1189
de Riedel, 1190-1191
gen HLA-DR5 en, 1189
linfocítica, 1190
silente, 1190
subaguda, 1180f, 1190
indolora, 1190
Tiroidización, 947
Tirosina, 366
cinasa de Bruton, 153
Tirosinasa, 265
Tirosinemia, 281, 866
aguda, 281, 866
crónica, 281, 866
Tirotropos, 1175
Tiroxina, T4, 1181
Tisis bulbar, 1521-1522, 1522f
Títulos de anticuerpo anti-U1-RNP, 504
TLR4. *V.* Receptor tipo Toll 4
TLRs. *V.* Receptores tipo Toll
TNF. *V.* Factor de necrosis tumoral
TNF-α. *V.* Factor de necrosis tumoral α
Tofos, 1367
gotosos, 950
Tolerancia
central, 156
inmunitaria, 156
en el embarazo, 538
periférica, 156
Tonofibrilla, 1220
Tonsilitis
folicular, 1291
recurrente/crónica, 1291
seudomembranosa, 1291
Topoisomerasa I, 491
Torsión, 197
Tos
ferina, 391
estado paroxístico, 391-392
fase convaleciente, 392
perruna, 372, 373
Totipotencial, 119
Toxicidad
del SNC, intoxicación por arsénico y, 348
por fenoles en cerebro, 337
laberíntica, 1304
Toxina/s
1 del síndrome de shock tóxico, 1001
ambientales, y autoinmunidad, 491
biológicas, 349
de cólera, 400
pertussis, 391
Shiga, 398
*Toxocara canis,* 705
Toxocariasis, 462-463
*Toxoplasma,* 249
*gondii,* 443, 446, 541
Toxoplasmosis, 371, 446-449, 541-542, 662, 1448
bradizoítos, 446
congénita, 447, 447f
en el adenocarcinoma endometrial del útero, 1024
en el paciente con VIH, 1449f
en lesiones del carcinoma intraepitelial tubario seroso, 1031
encefalitis necrosante, 447, 449
gen TP53, 894
infección congénita, 446
linfadenopatía, 447, 447f
mutaciones en, 208, 209f
por *Toxoplasma gondii,* 446
taquizoítos, 446
toxoplasmosis congénita, 447, 447f
TPO. *V.* Trombopoyetina
Tracoma, 123, 420, 1505f
Tracto digestivo, 516, 1106
cáncer, exposición a arsénico y, 348
efecto del alcohol en, 335
en el síndrome de Down, 257
fibrosis quística, efecto, 273
hormonas producidas por, 517
impacto del hiperparatiroidismo en, 1200
impacto del hipotiroidismo en, 1184
mecanoreceptores y receptores quimiosensibles, 516
radiación de todo el cuerpo en, efecto, 354
Tracto telógeno, 1225
Tráfico y recirculación de linfocitos, 140-141
Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), 52
Transcobalaminas, 1089
Transcriptasa reversa de la telomerasa (TERT), 723
Transcriptos de seudogenes, 211
Transdiferenciación, 121
Transferencia de señales entre receptores, 117-118
Transferrina en síndromes de sobrecarga de hierro, 860
Transformación
cavernosa, 840
neoplásica, en enfermedad de Paget, 1342
Transfusión
de intercambio, 294
hemolítica inmediata, 1100
Transglutaminasa 2, 108, 110
Transglutaminasa hística (tTG), 108, 783
Transición epitelio-mesénquima (EMT), 118, 197, 205, 502
Translocación/es, 257
cromosómicas, 223-225, 223f, 224f, 252
del sitio frágil, 209
equilibradas, 252
recíprocas, 252
robertsoniana, 252-253
Transmembranoproteínas, 100
Transportador
de monocarbohidrato (MCT), 220
metal divalente 1 (DMT-1), 860
Transporte inverso de colesterol, 598


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1595 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Transposición
congénita corregida, 636
de las grandes arterias, 636, 636f
TRAPS, mutaciones, 489
Tráquea, 680
Traquealización, 756, 758f
Trasplante
cardíaco, en enfermedad de Chagas, 454
de EPC, 583
fecal, 800
hepático, 879-880
pulmonar, 729
renal, 952-954
aguda mediada por anticuerpos, 952-953, 953f
antígenos del grupo sanguíneo ABO en, 952
antígenos HLA en, 952
arteriopatía crónica por trasplante, 953
categorías, 952t
celular aguda, 953, 953f
crónica, 953-954, 954f
glomerulitis aguda por trasplante, 953
glomerulopatía crónica por trasplante, 953
infección por poliomavirus BK, 954
nefrotoxicidad por inhibidor de la calcineurina, 954
recurrencia de la enfermedad renal en, 954, 954t
rechazo
del aloinjerto
hiperagudo, 952, 952f
Trastorno/s
autosómicos dominantes, 266, 267t
bases bioquímicas, 266
enanismo acondroplásico, 270
enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, 267
hipercolesterolemia familiar, 270-271
mutaciones nuevas vs mutaciones hereditarias, 266
neurofibromatosis, 269-270
osteogénesis imperfecta, 267t, 268-269
síndrome de Ehlers-Danlos, 267t, 268
síndrome de Marfan, 267-268, 267t
autosómicos recesivos, 271, 271f, 271t
bases bioquímicas, 271-272
enfermedades de almacenamiento lisosómico, 274-279
errores innatos del metabolismo de aminoácidos, 279-282, 279t
fibrosis quística, 272-274, 272f, 273f
benigno de los labios, 1282, 1282f
de la lengua, 1282
del sistema linfoide, 1134-1137
hiperplasia
folicular, 1136
interfolicular, 1136
reactiva linfoide, 1134-1136
hipertrofia de los ganglios linfoides en, 1134
histiocitosis de los senos, 1136-1137
linfocitopenia, 1134
linfocitosis benigna, 1134
patrones mixtos, 1136
plasmacitosis de la médula ósea, 1134
benignos de los blastocitos, 1118-1119
anemia
aplásica, 1118, 1118t
Fanconi, 1118-1119
aplasia pura de glóbulos rojos, 1119
hemoglobinuria paroxística nocturna, 1119
trastornos de los blastocitos hematopoyéticos, 1118-1119
benignos de los linfocitos, 1115-1118
basofilia, 1117
eosinofilia, 1116-1117
monocitosis, 1117
neutrofilia, 1116
neutropenia, 1115-1116
trastornos cualitativos, 1116
trastornos de los mastocitos, 1117-1118
cerebrovasculares, 1425-1435
accidente cerebrovascular
en evolución, 1429-1430
isquémico, 1426
aneurismas
ateroescleróticos, 1434
micóticos/infecciosos, 1434
saculares (mora), 1433-1434, 1433f
angioma
cavernoso, 1434
venoso, 1435
angiopatía amiloide, 1432-1433
arterias extracraniales/intracraniales, 1430
arterias/arteriolas arenquimatosas, 1430
ataque isquémico transitorio (AIT), 1428-1429
características clínicas, 1428-1430
circulación venosa, 1430
encefalopatía hipertensiva, 1430
enfermedad cerebrovascular regional oclusiva, 1430
factores etiológicos, 1426-1427
hemorragia
cerebelar, 1432
intracerebral, 1430
intracraneal, 1430
intraventricular, 1431-1432
pontina, 1432
subaracnoidea, 1433
infarto cerebral localizado, 1427
malformación
arteriovenosa, 1434
vasculares, 1434-1435
microcirculación, 1430
patología, 1428, 1430
tabaquismo ambiental y, 332-334
telangiectasia, 1434
conformacional de la proteína, 1471
cualitativos de neutrófilos, 1116
de almacenamiento de glucosaminoglucanos, 104
de hiperactividad con déficit de atención (THDA), 331
de la conducta del sueño por movimiento ocular rápido (REM), 1468
de la fosforilación oxidativa, 285
de la unión neuromuscular, 1412
de los mastocitos, 1117-1118
hiperplasia reactiva de mastocitos, 1117-1118
principales causas, 1117t
del colágeno vascular, 157, 384, 604
del desarrollo y genéticos, 243-244
citogenética y cromosomas, 250-256
clasificación, 245
cribado de portadores, 287-288
diagnóstico prenatal, 288
en la infancia y la niñez, 288
enfermedades mitocondriales, 285
errores morfogenéticos y, 245-250
herencia multifactorial, 286-287, 286t
impronta genética, 286
neoplasias de la infancia y la niñez, 297-298
prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino, 288-297
síndromes cromosómicos, 256-255
teratología, principios, 245
terminología relacionada con, 243-244
trastornos autosómico
dominantes, 266-271
recesivos, 271-282
trastornos ligados al X, 282-285
discohesivos, 1230
dominantes ligados al X, 282, 283f
esofágicos benignos, 759f
hematofagocíticos, 1162, 1162f
hematológicos, 1284
y tejidos orales, 1284
síndrome de Down, 258
hemodinámicos, 299-325
acumulación de líquidos en las cavidades corporales, 21f, 319-320
aorta y arterias, 299
arteriolas, capilares y vénulas, 299-300, 300f
células endoteliales, 300
cerebral, 313, 319
del corazón, 299, 305-306, 305f, 306f
desequilibrio hídrico y, 320
deshidratación, 320
edema, 314-315
en el síndrome nefrótico, 319
en el sistema arterial, 304-305, 304f
en el sistema venoso, 306-307, 307f
en la cirrosis hepática, 319
hemorragia, 302-303, 303f
hiperemia, 301-302, 301f, 302f
infarto, 312-313
insuficiencia cardíaca congestiva y, 315, 317, 318f
intersticio, 300
intestinal, 314
linfáticos, 300
líquido intersticial, 300
miocárdico, 313, 314f
perfusión y, 300
pulmonar, 313, 317-319
shock, 320-321, 321f
síndrome de disfunción orgánica múltiple, 323-325, 324f, 325f
síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 321-323, 322f
sistema circulatorio y, 299
sobrehidratación, 320
trombosis, 303-304
venas y vénulas, 300
hemostáticos, 1105-1115
adquirida, 1115
coagulopatías, 1110-1114
de los vasos sanguíneos, 1105-1106
disfunción
extravascular, 1105
vascular, 1105
hereditario, 1114-1115
hipercoagulabilidad, 1114-1115
púrpura alérgica, 1106
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 1115
telangiectasia hemorrágica hereditaria, 1105-1106
trastornos plaquetarios, 1106-1110
hereditarios asociados con cirrosis, 863-866
hipertensivos del embarazo, 551-553, 552f, 553f. *V. también* Eclampsia; Preeclampsia
histiocíticos del sistema linfoide, 1162-1163
neoplasias histiocíticas, 1162

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1596 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




proliferaciones histiocíticos, 1162
trastornos hematofagocíticos, 1162
linfoproliferativo/s, 729, 1160-1162
inducido por VEB, 234
polimórficos postrasplante, 1161
linfoma clásico de tipo Hodgkin, 1161
lesiones tempranas, 1161
monomórficos, 1161
ocasionales, 1160
postrasplante, 1160-1161, 1161f
yatrógenos asociados a inmunodeficiencia, 1161-1162
metabólicos extraóseos, 1332-1333
motores
cognitivo menor, 1447
enfermedades
neurológicas, 754
sistémicas del músculo esquelético, 754
neuropatía periférica, 754
neurodegenerativos, 1461-1472, 1462, 1462t
neurológico asociado a VIH, 159, 1447
nutricionales, 358
deficiencias vitamínicas y, 359-366
por desnutrición proteico-calórica, 358
trazas de minerales esenciales y, 366
pauciinmunitarios, 702
tóxicos/metabólicos, 1456
trombóticos, 1105
vasculares hepáticos, 869-870
congestión hepática, 869, 869f
infarto hepático, 869-870
perfusión hepática, 869
y tumores espinales, 1316
Trasudado, 61
Tratamiento/s
antiestrógenos, 188
antineoplásico e infecciones micóticas, 431
antirretroviral (TAR), 159, 166-168, 167f
de EPC, 583
de reemplazo
androgénico, cáncer de próstata, 340
con testosterona, 340
endovascular de los aneurismas, 1434
intervencionistas, patología de
cirugía de derivación coronaria, 676
complicaciones cardiovasculares a largo plazo, 677
injertos de tejido, 676
intervenciones coronarias percutáneas (PCI), 676
procesos de rechazo del huésped, 677
válvulas mecánicas, 676
temprano dirigido a un objetivo (EGDT), 513
trombolítico para la trombosis venosa profunda, trombosis, 307
Traumatismo, 89
acústico, 1304
cerrado, 1527
y pancreatitis aguda, 889
craneal, durante el nacimiento, 294
nervioso, 1409-1410
Trazas de minerales esenciales, 366
Trematodos, 463
clonorquiasis, 466-467, 466f
esquistosomiasis, 463-466, 464f, 465f, 466f
fascioliasis, 467
fasciolopsiasis, 467
hepáticos, 871
paragonimiasis, 467
*Treponema,* 250
*carateum,* 416
*pallidum,* 249, 386, 412, 413, 413f, 540, 541f, 975, 998, 1438. *V. también* Sífilis
*pertenue,* 416
*vincentii,* 418
Treponematosis distintas a las venéreas, 416
bejel, 416
frambesia, 416
pinta, 416
Tríada/s
de Hutchinson, 250
de la histidina frágil (FHIT), 209
portales, 826
Tricloroetileno, 341
Tricoepitelioma, 1271
Tricurosis, 459-460, 460f
*Trichinella spiralis,* 461, 1449
*Trichomonas vaginalis,* 998, 999
infección genital, 998
*Trichophyton rubrum,* 1253
*Trichuria,* 459
*trichiura,* 459, 459t
Trifosfato de adenosina (ATP), 5, 1102
Trígono, 959
Trigonocefalia, 1276
Trimetoprima-sulfametoxazol, en
en neumonía por Pneumocystis, 433
Tripanosomiasis
africana, 454-456, 455f, 456f
amebiasis, 449-450, 449f, 450f
babesiosis, 444, 446
chancro primario, 456
criptosporidiosis, 450, 451f
enfermedad de Chagas, 453-454, 454f
giardiasis, 450-451, 451f
infección sistémica, 456
invasión cerebral, 456
leishmaniasis, 451-452, 452f, 453f
meningoencefalitis amebiana primaria, 456
paludismo, 443-444, 444f, 445f, 446f
toxoplasmosis, 446-449
americana. *V.* enfermedad de Chagas
Triple respuesta a lesión hística, 59-60
Tripsina, 889
Triptófano, 491
Triquinosis, 461-462, 462f
Trismo, 404, 406. *V. también* Tétanos
Trisomía/s, 255
autosómicas, 255
13, 258. *V. también* Síndrome de Patau
18, 258. *V. también* Síndrome de Edwards
21, 256-258, 256t. *V. también* Síndrome de Down
Triyodotironina (T3), 1181-1182
Trofoblasto
intermedio, 536
placentario, 538
Trofozoítos amebianos, 449
Trombina, 584
Tromboangiitis obliterante. *V.* Enfermedad de Buerger
Trombocitopenia, 303, 838
aloimmune neonatal (NAIT), 1108
después de la intoxicación alcohólica aguda, 336
esencial (TE), 1120, 1123, 1124-1125, 1125f
inducida por heparina (HIT), 1107
inmunitaria, 1169
ligada al X, 1108
y plaquetas gigantes, 1110
Tromboembolia, 309
arterial, 304, 309
infectada, 657
pulmonar, 309
uso de anticonceptivos orales y, 339
venosa, 306
Trombofilia, 550
Tromboflebitis, 306, 615
migratoria, 895
séptica, 1286
Trombólisis, 1104
Trombomodulina, 585
Trombopoyetina (TPO), 1081
Trombos, 303-304. *V. también* Trombosis
en la superficie de las heridas, 108, 110
oclusivos, 593
parietales, 305, 309f, 940
Trombosis
arterial, 304-305, 305f
de la arteria coronaria, 593, 594f
de la vena mesentérica, 787
del seno sagital superior, 1431f
parietal, 591, 593
venosa, 306-307, 307f
profunda (TVP), 306-307, 307f, 615, 1169
empleo de anticonceptivos orales y, 339
/hematoma intervelloso, 545, 545f
Trombospondinas, 70, 99, 205
Tromboxano $A_2$ ($TXA_2$), 75-76, 75f, 584, 1103
Trompa de Eustaquio, obstrucción, 1301
Trompas de Falopio, 1030-1031
anatomía, 1030-1031
embarazo ectópico, 1031
gonorrea, 394, 394f
salpingitis, 1031
tumores, 1031
Tronco arterioso, 634
*Tropheryma whipplei,* 785
*Trypanosoma*
*brucei gambiense,* 454
*brucei rhodesiense,* 454
*cruzi,* 452, 754, 1449
TSA. *V.* Antígenos específicos del tumor
TSG. *V.* Genes supresores tumorales
TSHR. *V.* Receptor de hormona estimulante de tiroides
tTG. *V.* Transglutaminasa hística
TTP. *V.* Púrpura trombocitopénica trombótica
Tuberculomas, 1439f, 1440, 1440f
Tuberculosis, 425, 691-693, 716
activa, 426
interstinal, 692, 791
miliar, 426f, 427, 427f, 692, 693f
parenquimatosa, 1440
primaria, 426, 691-692, 691f
progresiva, 426, 427, 692
secundaria, 426, 692
de la mama, 1055
de la mucosa oral, 1278
del hueso, 1327
etapas, 425, 426f
miliar, 426f, 427, 427f
necrosis caseosa en, 35, 35f
organismo causal, 425, 425f
primaria, 425-426, 426f
progresiva, 426, 427
secundaria, 425, 427-428, 427f
tabaquismo y, 330
Tubo/s
nasogástricos, 759
neural, defectos, 1474f
Tubulitis, 953
Túbulo/s
contorneado distal, 906
renales, 906
corticales, 125
seminíferos, 961
Tubulorrexis, 125
Tubulovelloso, 815
Tularemia, 408-409, 408f
glandular, 409
neumónica, 409
oculoglandular, 409


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1597 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Tularemia *(cont.)*
  tifoidea, 409
  ulceroglandular, 408-409
Tumores, 169
  adenomatoide, 988
  anexiales, 1270-1271
  asociados a la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), 1482
  bajos en claudina, 1077
  benignos, 169, 170
    adenomas hepatocelulares, 873, 873f
    angiomiolipoma, 875, 875f
    de cavidad nasal y los senos paranasales, 1288
    de cavidad oral
    de cuello uterino, 1009-1010
    de glándula salival menor, 1279-1280
    de hígado, 873-876
    de riñón. *V.* Tumores renales benignos
    de vulva, 1002-1003
    esófago, 759-760
    fibrosis hepática congénita, 875, 875f
    hamartoma mesenquimatoso, 875-876, 876f
    hemangioendotelioma infantil, 875, 875f
    hemangioma, 874
      capilar lobular, 1280
    hidradenoma, 1002
    hiperplasia
      focal nodular, 874, 874f
      microglandular, 1010, 1011f
      nodular regenerativa, 874
    leiomiomas, 1010
    lesiones vulvares pigmentadas, 1003
    microhamartomas del conducto biliar, 874, 875f
    nevo/s
      azules, 1265, 1265f
      melanocíticos congénitos, 1264
      tumor de spitz, 1264-1265, 1265f
    papiloma, 1279
    pecas y lentigo, 1265-1266, 1265f, 1266f
    pólipos endocervicales, 1009, 1011f
    quistes simples solitarios y múltiples, 874
    siringoma, 1002-1003
    tumores
      benignos de la glándula salival menor, 1279-1280
      del tejido conjuntivo, 1003
  carcinoides, 744-745
    atípicos, 744, 744f
    típicos, 744
  cardíacos
    fibroelastoma papilar, 673
    metastáticos, 674, 674f
    mixomas, 673, 673f
    rabdomiomas, 673
  de Brenner, 1037-1038, 1038f
  de células claras, 1037
  de células de la granulosa, del ovario, 1046-1047, 1046f
  de células de Leydig, 986-987, 987f
    características clínicas , 987
    patología, 987
  de células de Sertoli, 987-988, 987f, 1047, 1047f
  de células esteroides del ovario, 1047
  de células germinales, 1168, 1216, 1495
    del ovario, 1043-1045
      clasificación, 1043f
      coriocarcinoma, 1045
      disgerminoma, 1043, 1043f
      fibromas, 1045, 1045f
      gonadoblastomas, 1045
      teratoma, 1043-1044, 1044f
      tumores del saco vitelino, 1044, 1045f
  de células gigantes (TCG)
    de la vaina tendinosa, 1371
    del hueso, 1350-1351, 1350f
    y enfermedad de Paget, 1342
  de células hiliares, 1047
  de células lipoides, 1047
  de células transicionales, 1037
  de cordones/estroma sexual, del ovario, 1045-1047
    fibromas, 1045, 1045f
    tumor de células de la granulosa, 1046-1047, 1046f
  de glándulas
    ceruminosas, 1301
    salivales
      adenocarcinoma de las células acinares, 1299-1300, 1299f
      carcinoma
      adenoides quísticos, 1299, 1299f
      mucoepidermoides, 1298-1299, 1299f
      secretores análogos mamarios, 1300
  de Krukenberg, 1048, 1048f
  de músculo liso
    asociada a EBV, 1378, 1379
    caracterización, 1378
    leiomioma, 1378
    leiomiosarcoma, 1378-1379, 1379f
    definición, 1372
    diferenciación, 1373
    grado y etapa, 1373
    principios generales relacionados con, 1373
  de Pancoast, 735
  de Spitz, 1264-1265, 1265f
  de tejido blando
    anomalías cromosómicas en, 1354t
  de vasos sanguíneos, 616-618
  de Warthin, 1298, 1298f
  de Wilms, 207t, 267t, 955-956, 956f, 1356
    características clínicas, 956
    patogenia molecular, 955-956
    patología, 956
    pérdida de la heterocigosidad en, 956
    pérdida de la impronta en, 955
    restos nefrogénicos en, 956
    síndrome de WAGR y, 955
  del cuerpo carotídeo, 1213
  del embarazo, 1280
  del estroma
    endometrial, del útero, 1026-1029
      adenosarcoma uterino, 1028-1029, 1028f
      sarcoma del estroma endometrial, 1027-1028, 1027f
    gastrointestinal (GIST), 776, 776f, 793, 793f
    gonadal/cordones sexuales, 986-988
  del glomus, 617, 617f
  del saco vitelino, 1043
    del ovario, 1044, 1045f
    del testículo, 986, 987f
  del sistema linfático, 618-619
  del tejido conjuntivo, de la vulva, 1003
  endometriales, de útero, 1021-1030
    adenocarcinoma endometrial, 1023-1026, 1024f
    adenosarcoma uterino, 1028-1029, 1028f
    características clínicas, 1026
    carcinoma
      endometrioide, 1024f, 1025f
      no endometrioide, 1024f, 1027f
    clasificación, 1025f
    epidemiología, 1023-1024
    estadificación de la FIGO, 1026t
    gen *CTNNB1* en, 1024
    gen *KRAS* en, 1024
    gen *MLH1* en, 1025
    gen *PIK3CA* en, 1024
    gen *PTEN* en, 1024
    gen *TP53* en, 1024
    hiperplasia endometrial, 1021-1022, 1024f
      sin atipias, 1021-1022, 1022f
    leiomiomas, 1029, 1029f
    leiomiomatosis intravenosa, 1030
    leiomiosarcomas, 1030, 1030f
    neoplasia intraepitelial endometrial, 1022-1023, 1023f
    patogenia molecular, 1024-1025
    patología, 1025-1026
    pólipos endometriales, 1021, 1021f
    sarcoma del estroma endometrial, 1027-1028, 1027f
    tumores del estroma endometrial, 1026-1029
  endometrioides, 1037
  epiteliales, 796
    del ovario, 1035-1043, 1038-1043
      adenocarcinoma
      alto grado, 1040f
      de células claras, 1042-1043, 1042f
      endometrioide, 1041-1042, 1041f
      mucinoso, 1040-1041
      seroso, 1039-1040
      cistadenomas, 1037
      factores etiológicos, 1035-1037
      gen *BRCA1* en, 1035-1037
      gen *BRCA2* en, 1035-1037
      histogénesis, 1036f
      implantes peritoneales serosos, 1039f
      maligno, 1038-1043
      mucinoso, 1037f
      patogenia molecular, 1035-1037
      quístico seroso, 1038f
      relaciones müllerianas en, 1036f
      seroso, 1037f
      tumor/es
      de Brenner, 1037-1038, 1038f
      limítrofes, 1038, 1038f
  fibrohistiocíticos de la piel
    dermatofibroma, 1271, 1272f
    dermatofibrosarcoma protuberante, 1272, 1272f
  fibrosos solitarios, 747-749
  filodes, 1062-1063, 1063f
  limítrofes, de ovario, 1038, 1038f
    implantes peritoneal serosos, 1039f
    quístico seroso, 1038f
  malignos, 169, 170. *V. también* Cáncer
    características anaplásicas, 171, 171f
    carcinoma/s
      escamosos, 1007
      hepatocelular, 876-877, 877f
      vulvar verrugoso, 1005
    colangiocarcinoma del epitelio biliar, 877-878, 878f
    de la vagina, 1007-1008
    de la vaina del nervio periférico (MPNST), 1411
    de la vulva vulva, 1003-1006
    del hígado, 876-879
    enfermedad de Paget extramamaria, 1005-1006, 1005f
    fibrolamelar, 877, 877f
    hemangioendotelioma epitelioide, 878, 878f
      hemangiosarcoma, 878-879, 879f
      hepatoblastomas, 878
      neoplasias metastásicas, 879, 879f
      rabdomiosarcoma, 1007-1008


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1598 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




vulvar intraepithelial neoplasia, 1003-1005, 1004f
melanocítico con potencial maligno incierto (MELTUMP), 1265
mesenquimatosos
benignos, vaginal, 1007
de colon, 819
metastásicos, 674, 674f, 1355
miofibroblástico inflamatorio, 745
mixto de células germinales, 985
mucinoso, 796, 817, 1037
neuroectodérmicos primitivos (PNET), 1490
neuroendocrino pancreático (PanNET), 899
bien diferenciado, 899, 901f
funcionamiento, 899-902
gastrinoma pancreático en, 899-901
glucagonomas en, 899
hormones ectópicas en, 901
insulinomas en, 899
patogenia molecular, 899
patología, 901-902
síndromes asociados con, 900
somatostatinomas en, 899
VIPomas en, 899-901
neuroendocrinos (NET), 776, 777f, 793-794, 793f, 796, 1168
del colon, 819
neuroepiteliales disembrioplásticos (DNET), 1496, 1498f
neuronales y neuroendocrinos, 1497f
no seminomatosos de las células germinales (NSGCT), 983, 984-986, 986f
características clínicas, 985-986
carcinoma con componente embrionario, 985f
epidemiología, 984
α-fetoproteína en, 985
patología, 985
de los testículos, 985f
óseos benignos
condroblastoma, 1349-1350, 1350f
condroma solitario, 1348, 1349f
en los huesos largos tubulares, 1344f
encondroma, 1349f
encondromatosis, 1348-1349, 1349f
fibroma no osificante, 1343-1344, 1345f
osteoblastoma, 1347
osteocondroma, 1347-1348, 1348f
osteoma, 1345
osteoide, 1345-1347, 1347f
quiste óseo
aneurismático (QOA), 1344-1345, 1346f
solitario, 1344, 1345f
tumor de células gigantes (TCG), 1350-1351, 1350f
óseos malignos
características clínicas, 1354, 1355
caracterización, 1353
células claras, 1353
central, 1352, 1353
condrosarcoma
indiferenciado, 1354
mesenquimatoso, 1354
mieloma múltiple, 1355, 1355f
osteosarcoma o sarcoma osteogénico, 1351-1352
patogenia molecular, 1352
periférico, 1353
prevalencia, 1352
sarcoma de Ewing (EWS), 1355-1356, 1355f
tumores metastáticos, 1355
yuxtacortical, 1353
ováricos, 1034-1048
cistadenomas, 1037
clasificación, 1035f
coriocarcinoma, 1045
disgerminoma, 1043, 1043f
factores etiológicos, 1035-1037
fibromas, 1045, 1045f
gen *BRCA1* en, 1035-1037
gen *BRCA2* en, 1035-1037
gonadoblastomas, 1045
histogénesis, 1036f
malignos, 1038-1043
mucinosos, 1037f
patogenia molecular, 1035-1037
relaciones müllerianas, 1036f
serosos, 1037f
tecomas, 1046, 1046f
teratoma, 1043-1044, 1044f
tumor/es
de Brenner, 1037-1038, 1038f
de las células de la granulosa, 1046-1047, 1046f
de células germinales, 1043-1045
de las células de Sertoli-Leydig, 1047, 1047f
de las células esteroides, 1047
de los cordones sexuales/estromales, 1045-1047
del saco vitelino, 1044, 1045f
epiteliales, 1035-1043
limítrofes, 1038, 1038f
metastásicos, 1047-1048
parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia (PPTID), 1497
pineales parenquimatosos (PPT), 1497
renales
benignos, 954-955
adenoma renal papilar, 954
angiomiolipomas, 955
fibromas medulares, 955
nefromas mesoblásticos, 955
oncocitoma renal, 955
malignos, 955-958
cambios «sarcomatoides» en, 958
características clínicas, 956, 958
carcinoma de células renales, 956-958
carcinoma de células transicionales, 958
categorías, 957t
cromófobos, 958f
de células claras, 957, 957f, 958f
gen BHD en, 957
papilar, 957, 958f
patogenia molecular, 955-956, 957
patología, 956, 957-958
pérdida de la heterocigosidad en, 956
restos nefrogénicos en, 956
síndrome de WAGR y, 955
sistema de clasificación de Fuhrman, 958
tumor de Wilms, 955-956, 956f
serosos, 1037
sólidos, riesgo, radioterapia y, 357
tenosinovial
difuso de células gigantes, 1371
localizada de células gigantes, 1371
teratoide/rabdoide atípico (TTRA), 1492, 1494f
testiculares, 981-988, 982f, 983t
en hombres prepuberales, 986
linfoma maligno, 988
metástasis, 988
neoplasia testicular intratubular de células germinales, 981-983
seminomas, 983-984
teratomas, 986, 987f
tumor/es
adenomatoide, 988
de células de Sertoli, 987-988
del estroma gonadal/cordones sexuales, 986-988
del saco vitelino (de Yolk), 986
no seminomatosos de células germinales, 984-986
trofoblásticos del sitio placentario, 561-562
vasculares, 1379
y quistes odontogénicos, 1284
Tumorogenicidad, 1259
Tunelización, 1317
Túnica
adventicia, 578
albugínea, 961
íntima, 577
media, 577-578
vaginal, 961
TVP. *V.* Trombosis venosa profunda
TXA2. *V.* Tromboxano A2

**U**
U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF), 993
Ubiquitina (Ub), 21, 22f, 27. *V. también* Ubiquitinación
Ubiquitinación, 21-22, 22f. *V. también* Enzimas de desubiquitinación (DUB)
patogenia de la enfermedad, papel en, 23-24, 24t
patógenos y, 23
UFC-E. *V.* Unidades formadoras de colonias, eritroide
UGE. *V.* Unión gastroesofágica
UGT. *V.* Uridina difosfato-glucuronil transferasa
Úlcera/s
bucales. *V.* Estomatitis aftosa
de decúbito, 122, 128
de Hunner, 966
de pie diabético, 128
de presión, 17, 122
de roedor, 1269
del beso, 770
duodenales, 768-769, 770f
histología, 770
patogenia, 769f
gástricas, 769, 770f
genitales, 394-395
indolentes, 356
pépticas en alcohólicos, 335
tabaquismo y, 330
persistentes, radioterapia y, 358
y pronóstico del melanoma, 1263
solitaria mucosa, 965
tropical, 452
fagedénica, 418, 418f
Ulceración, 128
Ultrasonido, 358
Uncal, 1418
Unidad
de carga
definición, 1357
y osteoartritis, 1359
ductal lobular terminal (TDLU), 1053-1054
pilosebácea, trastorno, 1250
Unidades formadoras de colonias (UFC), 136
eritroide (UFE-E), 1081
granulocíticas, eritroides, monocito-dendríticas y megacariocíticas (GEMM-CFU), 136
basófilos (UFC-Ba), 1081
bazo (UFC-S), 1081


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1599 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




Unidades formadoras de colonias *(cont.)*
células progenitoras de megacariocitos (UFC-Meg), 1081
células progenitoras de megacariocitos (UFC-Meg), 1081
eosinófilos (UFC-Eo), 1081
eritroide (UFC-E), 1081
granulocito-monocito (UFC-GM), 1081
granulocitos, eritrocitos, macrófagos y megacariocitos (UFC-GEMM), 1081
macrófagos (UFC-M), 1081
Unidades formadoras de colonias 1 (UFC-1), 199
Unión/es
de los extremos no homólogos (NHEJ), 183
dermoepidérmica
constituyentes, 1223
patrón de la red papilar, 1241
y zona de la membrana basal, 1224f
escamocolumnar, 1008
estrechas, 118
gastroesofágica (UGE), 752
ureteropélvica (UUP), obstrucción, 962
Uraco, 959, 961
*Ureaplasma,* 153
*urealyticum,* 424, 424t, 976
infección genital, 998
prostatitis no bacteriana, 988
Uréteres, 959-960
agenesia, 962
bífidos, 962
bifurcados, 962
dilataciones, 962
ectópicos, 962
inflamación de. *V.* Ureteritis
tumores, 963
Ureteritis, 962-963
quística, 966, 968f
Uretra, 960
bulbosa, 960
esponjosa o peneana, 960
membranosa, 960
posterior, 961
prostática, 960
Uretritis, 975-976
artritis reactiva y, 976
carúnculas uretrales, 976
de transmisión sexual, 975-976
gonocócica y no gonocócica, 976
infecciosa inespecífica, 976
quística, 966
transmitidas sexualmente, 975-976
Uridina difosfato-glucuronil transferasa (UGT), 829, 831
Urobilinógeno, 829
Urocinasa activadora del plasminógeno (uPA), 198
Urolitiasis, 950, 951
Uropatía obstructiva, 951-952
Urotelio, 961
Urticaria, 1245
pigmentosa, 1225, 1225f
Usuarios de drogas intravenosas, infecciones por cándida en, 433
Útero, 1017-1030
adenocarcinoma
de células claras, 1026
endometrial, 1023-1026, 1024f
seroso, 1026
adenomiosis, 1019, 1020f
agentes anticonceptivos orales, 1020
anatomía, 1017
anomalías congénitas, 1018-1019
bicorne, 1019
doble, 1019
características histológicas, 1018f
carcinosarcoma, 1026
ciclo menstrual, 1017-1018
de Couvelaire, 545
defecto de la fase lútea, 1021
didelfo, 1019
efectos hormonales, 1020-1021
endometrio
atrófico, 1017-1018
del embarazo, 1018
endometritis, 1019
fase menstrual, 1017
fase proliferativa, 1017
hemorragia uterina disfuncional, 1020, 1020t
hiperplasia endometrial atípica, 1022, 1022f
hiperplasia endometrial, 1021-1022
leiomiomas, 1029, 1029f
leiomiomatosis intravenosa, 1030
leiomiosarcomas, 1030, 1030f
lesiones traumáticas, 1019
neoplasia intraepitelial endometrial, 1022-1023, 1023f
pólipos endometriales, 1021, 1021f
progesterona, 1021
sangrado anovulatorio, 1020-1021
septado, 1019
tumores
del estroma endometrial, 1026-1029
endometriales, 1021-1030
Úvea, 1507
condiciones inflamatorias, 1507
oftalmitis simpática, 1507-1508
sarcoidosis, 1508
Uveítis, 1507

**V**

Vagina, 1006-1008
adenocarcinoma de células claras, 1006, 1006f
adenosis vaginal, 1006-1007
anatomía, 1006
carcinoma escamosos, 1007
condiciones benignas, 1006-1007
pólipo fibroepitelial, 1006
rabdomiosarcoma, 1007-1008
tumores
benignos, 1006-1007
malignos, 1007-1008
mesenquimatosos benignos, 1007
vaginitis atrófica, 1006
Vaginitis
atrófica, 1006
por *Candida,* 433
Vaina perineural, 1402
Valvas
ureterales, 962
ureterovesicales, 959-960
Válvulas
cardíacas, efectos de las enfermedades autoinmunitarias en, 655
mecánicas, 676
protésicas, 656
Variación en el número de copias (VNC), 265
Variante/s
adinámica de la osteodistrofia renal (ORA), 1337f
ApoAI, 598t
ApoE, 598t
de amiloidosis transtiretina (ATTR), 570
de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 385
Varicela, 379-380, 379f, 380f, 1444. *V. también* Virus varicela zóster
Varices
anorrectales, 842
esofágicas, 615, 759, 759f, 841-842
características clínicas, 842
fisiopatología, 842
hemorragia, 841
tratamiento, 842
Varicoceles, 615, 973
Variola. *V.* Viruela
major, 378
minor, 378
*Vasa*
aórtico, inflamación, 613-614, 614f
*previa,* 537, 538
*recta,* 904
*vasorum*, 578
Vasculatura pulmonar, 680
Vasculítides, 498, 1169-1170
Vasculitis, 496, 499, 605, 605t, 1393, 1394, 1406-1407, 1406f
coriónica aguda, 539, 539f
crioglobulinémica, 934
cutánea, 606
de grandes vasos, 936
síndrome de Rendu-Osler-Weber, 1105-1106
tipos, 935t
vasculitis de los vasos de mediano calibre, 934, 935
de los vasos de mediano calibre, 935
de vasos pequeños, 934
granulomatosa, 491
alérgica y angiitis, 608, 608f
luética, 413
necrosante cutánea (VNC), 606, 1245-1246, 1245f, 1246f
nodular, 1250
por ANCA, 934
por IgA, 934
por radiación, 610
por rechazo, 158
renal, 934-936
rickettsial, 610
Vasculogénesis, 117, 583
Vasculopatía trombótica fetal (VTF), 543-544, 544f
Vasodilatación arterial mesentérica, 839-840
Vasoespasmo coronario, 329
tabaquismo y, 329
Vasos, 942
cutáneos
funciones, 1223
mastocitos, 1223, 1225
vasos linfáticos cutáneos, 1223
de resistencia, 580
linfáticos, 615
aferentes, 1130
cutáneos, 1223
infección en, 615
sanguíneos, 577
adhesión y agregación plaquetaria, 584
anatomía, 577-580, 578f
aneurismas, 610-614
aparato yuxtaglomerular, 906
arterias, 577-580, 578f, 579f
ateroesclerosis, 587-599
capilares, 580
células, 580-583
dendríticas, 582
endoteliales, 580-582, 581f, 581t
inflamatorias, 582-583
músculo liso, 582, 582f
vasculares progenitoras, 583
coagulación sanguínea, 583t, 584, 584f
de la placa coriónica, 535
esclerosis medial de Mönckeberg, 604


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1600 11/10/16 13:34

booksmedicos.org




factores endoteliales, 584-586, 585t, 586f
fenómeno de Raynaud, 604
glomérulos, 904-906, 905f
hemostasia y trombosis, 583-587, 583t
hipertensión y, 600-604
intersticio, 906
leucocitos, 583
linfáticos, 580
linfocitos, 582
lisis de coágulos, 586-587, 586f
pericitos, 583
renal, 903-906
reparación endotelial, 586
síndrome de Bloom, 207t
trastornos inflamatorios, 605t
túbulos, 906
tumores de
benigno, 616-617
maligno, 617-618
sistema linfático, 618-619
vasculitis, 605-610
vasos linfáticos, 615-616
displasia fibromuscular, 604-605
venas, 580, 614-615
VCAM. *V.* Moléculas de adhesión celular vascular
VEB. *V.* Virus Epstein-Barr
VED. *V.* Villitis de etiología desconocida
Vegetaciones, 305
VEGF. *V.* Factores de crecimiento del endotelio vascular
Vejez, infecciones en, 370
Vejiga urinaria
aguda, 965f
anatomía, 959
anomalías genéticas y, 968
características clínicas, 966
carcinoma urotelial, 970-972, 970f
*in situ*, 969-970, 970f
cistitis, 964-966
crónica, 965f, 966
divertículo, 964
estadificación TNM, 970t
extrofia, 963-964, 964f
factores etiológicos, 964
incompetencia congénita de la válvula vesicoureteral, 964
intersticial, 966f
lesiones uroteliales benignos proliferativos y metaplásicos, 966-967, 967f
neoplasias vesicales no uroteliales, 972
papiloma urotelial, 968-969
patología, 964-965
remanentes del uraco, 964
trastornos congénitos, 963-964
tumores, 968-972, 969t
Vello, 1225
púbico con patrón femenino, 261
Vellosidades, 777-778, 778f
aracnoideas, 1417f
avasculares, 544, 544f
coriónicas, efecto de trastornos no infecciosos sobre la villitis de etiología desconocida, 543
edema velloso, 543
terminales, placenta, 536
Venas, 300, 580
oclusión, 1509f
porta, 826
hepática, 826
oclusión, 840
trombosis, 840, 840f
umbilicales, 535
varicosas, 614-615
de las piernas, 122, 614-615, 614f
en otros sitios, 615
factores de riesgo para, 614
patogenia of, 614
Vénula/s, 299-300, 300f, 580
central, 826
endoteliales altas (HEV), 138, 141
hepática terminal, 826
Verruga/s, 1266-1267, 1266f
anogenitales, 384
asociadas a VPH, 1003
común. *V.* Verruga vulgar
peruana, 411
plana, 1266-1267
plantares, 384, 1266
vulgar, 1266
Versicano, 103t, 104
Vesícula biliar, 880-885
adenocarcinoma, 884
aguda, 883, 883f
anatomía, 880
anomalías congénitas, 880
cálculos biliares
de colesterol, 881-882, 881f
pigmentarios, 882-883, 882f
colelitiasis, 880-883
colesterolisis, 884
crónica, 883-884, 884f
empiema of, 883
gangrenosa, 883
hidropesía, 883f
íleo por cálculos biliares, 882
motilidad, 881
papilomas, 884
porcelana, 884
tumores, 884-885
Vesícula/s
en porcelana, 884
seminales, 961
Vestíbulo nasal, 1284
VHS. *V.* Virus del herpes simple
VHS-1, 29, 380, 381f
VHS-2, 380, 381f
infección tipo 1, 1278
Vía/s
antiinflamatorias, 507, 508f
CaMK, 627
de activación por contacto, coagulación cascada, 584
de la aldosa reductasa, 531
de la ubiquitina-proteasoma, 20, 22, 23f, 24t
de señalización de la insulina/factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), 484-485, 484f
de señalización RANK, 1338
del factor hístico, cascada de la coagulación, 584
inhibidor de la vía del factor hístico, 584, 585-586, 1103
del receptor del factor de necrosis tumoral, 84f, 85
efectoras en la hipertrofia, 20
Hippo, 123
intracelular de transducción de señal JAK-STAT, 85, 85f
intrínseca mitocondrial, de la apoptosis, 42
JAK-STAT, 85
metabólica, fallo para completarla, 265
PI3K, 627
PI3K/Akt/mTOR, 618
adenocarcinoma de células claras del ovario, 1042
en el adenocarcinoma endometrial del útero, 1024
gen PIK3CA, 899
proteolíticas, hipertrofia, 20
urinarias inferiores, anatomía, 959-961
cloaca, 961
desarrollo, 961
infecciones, 974f
uréteres, 959-960
uretra, 960
urotelio, 961
vejiga urinaria, 959
VEGF-C/VEGFR-3, 615
activación VEGFR2, 194, 194f
Wnt, alteraciones en la señalización, 1373-1374
*Vibrio cholerae*, 385, 400, 789, 790
O139, 471t
Vidrio esmerilado, 1193
VIH-1, 471t
VIH-2, 471t
Villitis, 540-542
de etiología desconocida, 543
hemorrágica, 544
infección por *Listeria* y, 541, 541f
infección por CMV y, 540, 540f
organismos causales, 540
sífilis y, 540-541, 541f
*Toxoplasma* y, 541-542
Vimentina, 173t
Vinculina, 581f
VIPomas, 901
Virchow, Rudolf, 3
Viremia, 470t
Viruela, 368, 378, 378f, 472
de monos, 378-379
Virulencia, 369-370
Virus
de herpes simple (VHS), 249, 380-382, 380t, 381f, 696, 1441, 1505
de la inmunodeficiencia humana (VIH)
tipo 1 (VIH-1), 159. *V. también* Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
biología, 160-162, 161f, 162f
características clínicas, 162-164
ciclo replicativo, 160, 161f
curso temporal de la infección generalizada, 164f
diseminación, 160
infecciones, 159
integración, 160
internalización, 160
linfocitos T $CD4^+$ por, destrucción, 162
niveles de linfocitos T $CD4^+$, depleción, 168
por sistema inmunitario celular, destrucción, 163f
replicación, 160
síntesis de ADN, 160
transmisión, 160
unión, 160
vacunación, 165, 166f
tipo 2 (VIH-2), 165-166
de la inmunodeficiencia simiana (VIS), 165
de la influenza aviar, 372
transmisión perinatal, 542, 542t
de la leucemia humana de células T 1 (HTLV-1), 232, 371, 499
de origen cardíaco, 470t
del bosque Barmah, 260, 471t
cuerpo de Barr, 260
del Congo central, 470t
del Nilo occidental (WNV), 376-377
del papiloma humano (VPH), 165, 233, 339, 371, 384, 760, 1254
asociado al carcinoma de células escamosas de la amígdala, 1292f
enfermedades relacionadas, 1278


booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1601 11/10/16 13:34

booksmedicos.org



Virus *(cont.)*
infección/es
condilomatosas, 1000f
genital por, 999
verrugas causadas por, 1266-1267
Guanarito, 471t
Hendra, 471t
hepatitis A (VHA), 844
características clínicas, 844
epidemiología, 844
eventos serológicos asociados con, 844f
micrografía electrónica, 844f
hepatitis B (VHB), 232-233, 845-848, 845f
agente etiológico, 845
aguda, 846-848
características clínicas, 846-848
crónica, 848
epidemiología, 845-846
fisiopatología, 846
fulminante, 848
prevalencia, 846f
resultados, 847f
la infección con, 848f
vacunas sintéticas para, 846
hepatitis C (VHC), 165, 232-233, 471t, 848-850
características clínicas, 849-850
curso clínico, 849f
epidemiología, 849
fisiopatología, 849
lesión celular hepática, 849
manifestaciones extrahepáticas, 850
resultados de la infección por, 850f
hepatitis D (VHD), 848
hepatitis E (VHE), 471t, 850
hepatitis F (VHF), 851
hepatitis G (VHG), 851
herpes, 1444
asociados al SK (KSHV), 234
humano 6 (VHH-6), 471t
humano 7 (VHH-7), 471t
humano 8 (VHH-8), 165, 232, 234, 471t, 618
y sarcoma de Kaposi, 1278
simple tipo 1 (VHS-1), 29, 380-381, 381f
simple tipo 2 (VHS-2), 380, 381f
JC, 1446
Nipah, 470t
Norwalk, 375, 791
parainfluenza, 372-373
polioma de las células de Merkel, 234, 470t, 1270
porogia, 471t
respiratorio sincitial (VRS), 373, 684
respiratorios, 371-373
sabia, 471t
Saffold, 470t
simiano B, 1444
sin nombre, 471t
varicela zóster (VVZ), 379-380, 1444
WU (WU PyV), 470t
y cáncer humano, 232-234
Vitamina A, 359-360
deficiencia, 359, 359f
funciones, 359
para visión nocturna, 359
toxicidad, 359-360
Vitamina B12 (cianocobalamina), 1089
absorción, 1090f
relación del ácido fólico con, 1089f
Vitamina C, 9, 95, 364-365, 364f
deficiencia, 364-365, 364f. *V. también* Escorbuto
Vitamina D, 365
deficiencia, 365
exceso, 365
malabsorción intestinal, 1333
Vitamina E, 9, 365
Vitamina K, 365-366
Vitronectina, 99
VNC. *V.* Variantes en el número de copias
Vólvulos por oncocerca, 457, 1505
Vómito negro, 376
VPH, tipos 16 y 18, 1012
*V.* Virus del papiloma humano
VRS. *V.* Virus respiratorio sincitial
VTF. *V.* Vasculopatía trombótica fetal
Vulva, 1001-1006
anatomía, 1001
anomalías, quistes del desarollo, 1001
características clínicas, 1003, 1005
carcinoma
de células
escamosas, 1004f
basales, 1005
queratinizantes de células escamosas, 1004-1005
vulvar verrugoso, 1005
clásica, 1003
dermatosis, 1002
diferenciada, 1003
enfermedad de Paget extramamaria, 1005-1006, 1005f
factores etiológicos, 1003
hidradenoma, 1002
lesiones relacionadas con el VPH, 1003-1004
lesiones vulvares pigmentadas, 1003
liquen escleroso, 1002, 1003f
melanoma maligno, 1005
neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), 1003-1005, 1004f
patología, 1003-1005
siringoma, 1002-1003
trastornos premalignos, 1003-1006
tumores
benignos, 1002-1003
del tejido conjuntivo, 1003
malignos, 1003-1006
Vulvovaginitis, 433, 433t
por Candida, 433
VUR. *V.* Reflujo vesicoureteral
vWF. *V.* factor de Von Willebrand
VZV. *V.* Virus varicela zóster

**W**
WAGR. *V.* Síndrome de tumor Wilms aniridia
Warfarina, 303
WHVP. *V.* Presión en cuña de la vena hepática
Willebrand factor (vWF), 1102
WNV. *V.* Virus del Nilo occidental
WT1, 173t
Wuchereria bancrofti, 457, 705
Wwox, 209

**X**
Xantina oxidasa, 39
Xantoastrocitoma pleomórfico (PXA), 1487, 1487f
Xantomas, 10, 11f, 270, 835
en hipercolesterolemia familiar, 600f
Xenobióticos, 481
Xeroderma pigmentoso, 183, 207t, 223, 237
Xerostomía, 359, 499, 504, 1283
Xifosis, 1316

**Y**
Yemas de Brunn, 966
*Yersinia*, 401-402, 790, 791, 795
de la cavidad oral, 1277-1278
del miocardio, 661
enterocolitica, 401-402, 791
infecciones pulmonares, 402-404
osteomielitis, 1323-1324
pestis, 407-408, 691
seudotuberculosis, 401-402, 791
Yeyuno, 777
Yodo, 357
-metayodobencilguanidina (I-MIBG), 1211

**Z**
ZEB1, 197
Zenker, 753
Zigomicosis, 435, 436f
ZMB, epidérmica de piel aparentemente normal, 1240
*V.* Zona de membrana basal
Zona
de deslizamiento, 1358
de membrana basal (ZMB)
ampollosa, 1242
características clínicas, 1237, 1244
caracterización, 1240, 1242
clasificación, 1232
componentes antigénicos en, 1223
de la unión, 1233, 1235
dermatitis herpetiforme
dermolítica, 1235
e interface dérmico-epidérmica, 1244f
epidermólisis ampollosa
eritema multiforme, 1239
estructuras, 1223
etiología, 1242-1244
fisiopatología, 1240
formación de ampollas, 1232-1233
formas de lupus cutáneo, 1240-1242
funciones, 1222-1223
infiltrado linfocítico difuso, 1241
liquen plano, 1243f, 1244f
lupus eritematoso sistémico, 1241f, 1242f
patogenia molecular, 1235, 1237
patología, 1238-1239, 1241-1242, 1244
penfigoide ampolloso, 1235
síndrome de Kindler, 1235
de necrosis hepatocelular, 866-868
de osificación, 1314
de reserva (descanso), 1314
de transición cartilaginosa, 1359
de transición, 1358
fasciculada, 1201
glomerular, 1201
H, 1382
hipertrófica, 1314
intermedia, 961
limítrofe, 1427
proliferativa, 1314
radial, 1358
reticular, 1201
subepitelial, 918
tangencial, 1358
Zumaque venenoso. *V. Rhus vernix*

booksmedicos.org

Rubin7e9788416654505-BM001.indd 1602 11/10/16 13:34